

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

2(80)/2019

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Redactor-șef onorific Honorary Editor

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia ZARBAILOV

Colegiul de redacție Editorial Board

Aliona Serbulenco – redactor-șef adjunct

Valeriu Pantea – secretar

Boris Gilca, Larisa Spinei, Elena Raevschi

Consiliul editorial

Ion Ababii

Emil Anton (România)

Nicolae Bacinschi

Ion Bahnarel

Grigore Belostecinic

Taras Boiciuc (Ucraina)

Vasyl Cheban (Ucraina)

Ghenadie Curocichin

Igor Denisov (Federația Rusă)

Ludmila Ețco

Grigore Friptuleac

Mihai Gavriiliuc

Victor Ghicavii

Gheorghe Ghidirim

Ludmila Goma

Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu

Constantin Iavorschi

Sava Kostin (Germania)

Sergiu Matcovschi

Mihai Moroșanu

Nicolae Opopol

Gheorghe Paladi

Natalia Polumina (Federația Rusă)

Editorial council

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Ivan Puiu

Ninel Revenco

Constantin Spînu

Oleg Șekera (Ucraina)

Mihai Todiraș (Germania)

Teodor Tulcinschi (Israel)

Gheorghe Țăbârna

Brigitha Vlaicu (România)

Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspemmm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spepm@gmail.com

CUPRINS

Scrisoare de la Colegiul de redacție..... 5

MANAGEMENT SANITAR

ALISA TĂBÎRȚĂ, TATIANA CISTIUHIN
Principiile reabilitării medicale în asistența complexă
a persoanelor cu maladii oncologice.....6

NATALIA ZARBALOV, ALIONA SERBULENCO,
MARIA MUNTEANU, MARIANA NEGREAN,
ELENA STEMPOVSCAIA
Condițiile de muncă evaluate de asistenții
medicali (rezultatele studiului).....13

ECONOMIE ÎN SĂNĂTATE

OLGA CERNELEV
Unele aspecte financiare ale tratamentului obezității.....19

SILVIA NEGARA, VASILE SOFRONIE
Impactul asupra sănătății și cel socioeconomic
al morbidității prin varicelă în Republica Moldova24

EPIDEMIOLOGIE

NICOLAE BACINSCHI, ANNA DONICA, SOFIA ALEXANDRU,
LIUBOVI NEPOLIUC, SERGHEI CEBAN, GALINA CRIVENCO
Aspecte ale tratamentului pacienților cu diabet zaharat și
tuberculoză.....31

VICTORIA BUCOV, LAURA ȚURCAN, IRINA MALANCO,
ANATOLIE MELNIC, ALA HALACU
Analiza datelor privind confirmarea de laborator
a cazurilor de rujeolă39

SĂNĂTATE PUBLICĂ

GABRIELA ȘORIC, ANA POPESCU, ELENA COȘCIUG,
ANATOLIE NEGARA
Situția medico-socială a persoanelor vârstnice43

EVELINA LESNIC, CONSTANTIN IAVORSCHI,
TATIANA OSIPOV, ALINA MALIC, ADRIANA NIGULEANU
Factorii de risc și evoluția tuberculozei la pacienții
fără loc stabil de trai47

OLGA BURDUNIUC
Actualități în diagnosticul infecțiilor fungice invazive.....54

ȘTIINȚE FUNDAMENTALE

VALERIU RUDIC, ELENA ZARICIUC
Acțiunea sinergică a enotaninului solubil și a compușilor
tiosemicarbazonici asupra activității enzimelor
antioxidante ale unor microorganisme.....61

EUGENIU CAZACU, EREMEI ZOTA,
CLAUDIU MĂRGĂRITESCU
Procesul de tranziție epitelio-mezenchimală
în endometrioza extragenitală.....66

MEDICINĂ PRACTICĂ

ȘTEFAN COJOCARI, VIOREL NACU,
MARIANA JIAN, VITALIE COBZAC, OLGA IGNATOV,
Necroza aseptică de cap femural (revista literaturii)71

INFORMAȚIE PENTRU AUTORI

Ghidul autorului.....77
Declarația autorilor.....79
Model de referință80

CONTENT

Letter from the Editorial Board..... 5

HEALTH MANAGEMENT

ALISA TABIRTA, TATIANA CISTIUHIN
Principles of medical rehabilitation in complex assistance
of persons with oncological maladies6

NATALIA ZARBALOV, ALIONA SERBULENCO,
MARIA MUNTEANU, MARIANA NEGREAN,
ELENA STEMPOVSCAIA
Working conditions – assessment
by nurses (survey results)13

ECONOMY IN HEALTH

OLGA CERNELEV
Some economic particularities of obesity.....19

SILVIA NEGARA, VASILE SOFRONIE
The impact on the health and socio-economic impact
of the morbidity of varicella in the Republic of Moldova24

EPIDEMIOLOGY

NICOLAE BACINSCHI, ANNA DONICA, SOFIA ALEXANDRU,
LIUBOVI NEPOLIUC, SERGHEI CEBAN, GALINA CRIVENCO
Aspects of treatment in patients with diabetes
and tuberculosis31

VICTORIA BUCOV, LAURA TURCAN, IRINA MALANCO,
ANATOLIE MELNIC, ALA HALACU
Analyzing data for laboratory confirmation
of measles cases.....39

PUBLIC HEALTH

GABRIELA SORIC, ANA POPESCU, ELENA COSCIUG,
ANATOLIE NEGARA
Medico-social status of elderly population43

EVELINA LESNIC, CONSTANTIN IAVORSCHI,
TATIANA OSIPOV, ALINA MALIC, ADRIANA NIGULEANU
Risk factors and evolution of tuberculosis
in patients without stable place of living47

OLGA BURDUNIUC
Update on the diagnosis of invasive fungal infection54

FUNDAMENTAL SCIENCES

VALERIU RUDIC, ELENA ZARICIUC
The synergistic effect of soluble enotanine and
thiosemicarbazone on the activity of antioxidant
enzymes on microorganisms.....61

EUGENIU CAZACU, EREMEI ZOTA,
CLAUDIU MARGARITESCU
Epithelial-mesenchymal transition process
in extragenital endometriosis.....66

PRACTICAL MEDICINE

ȘTEFAN COJOCARI, VIOREL NACU,
MARIANA JIAN, VITALIE COBZAC, OLGA IGNATOV
Aseptic necrosis of the femoral head (literature review)71

INFORMATION FOR AUTHORS

Authors' Guide.....77
Authors' statement.....79
Reference model.....80



SCRISOARE
DE LA COLEGIUL DE REDACȚIE

**Stimați cititori,
Dragi colegi,**

La Conferința internațională privind asistența medicală primară, care a avut loc la Alma-Ata (acum Almatî), Kazahstan, la 12 septembrie 1978, 134 de țări au semnat *Declarația de la Alma-Ata*, exprimând necesitatea unei acțiuni urgente naționale și internaționale pentru protejarea și promovarea sănătății tuturor. Guvernele și prestatorii de servicii de asistență medicală primară din toată lumea s-au angajat să sporească gradul de conștientizare a conceptului "Sănătate pentru toți", pentru a reduce și apoi a elimina excluziunea socială și inegalitatea în domeniul sănătății.

Patruzeci de ani mai târziu, țările s-au întâlnit din nou în Kazahstan (în capitala actuală Astana) pentru a marca această piatră de hotar, a face legătura cu provocările globale și oportunitățile de sănătate de azi și pentru a aborda necesitatea continuării eforturilor de sprijinire și consolidare a asistenței medicale primare. La acest forum a fost adoptată o nouă declarație, în care guvernele se obligă să facă alegeri politice pentru sănătate în toate sectoarele și să dezvolte o asistență medicală primară durabilă. (Textul declarației a fost publicat în nr. 4 (78) din 2018 al revistei *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*.) Astfel, Programul *Sănătate pentru toți* nu este un punct final, ci un apel de acțiune pentru toate țările și comunitatea internațională să încerce să îmbunătățească sănătatea oamenilor de pretutindeni.

Ziua Internațională a Medicului de Familie, sărbătorită la 19 mai, a fost declarată pentru prima dată de WONCA World în anul 2010 și a devenit o zi pentru a evidenția rolul și contribuția medicilor de familie în sistemele de sănătate din întreaga lume. Evenimentul este o oportunitate de a recunoaște rolul central al specialității *Medicina de familie* în furnizarea îngrijirilor medicale personale, complete și continue pentru toți pacienții. De asemenea, este

o șansă de a sărbători progresele înregistrate în domeniu și contribuțiile speciale ale medicilor de familie la nivel global.

În anul 2018, cu acest prilej, în luna mai, în Republica Moldova a fost organizat Congresul medicilor de familie. În anul curent, sărbătoarea medicilor de familie a fost marcată prin instituirea **Bibliotecii sănătății în oficiul medicului de familie**. Biblioteca sănătății a fost lansată în cadrul a trei Conferințe regionale, organizate în zilele de 27, 28, 29 mai 2019 în orașele Bălți, Chișinău și Comrat cu suportul Proiectului *Viață Sănătoasă*, susținut financiar de Agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare. Fiecare medic de familie a primit în dar Protocoalele adaptate ale OMS PEN nr. 1 *Prevenirea atacului de cord, accidentului vascular cerebral și bolilor renale prin intermediul managementului integrat al DZ și HTA* și PEN nr. 2 *Educația pentru sănătate și consilierea cu privire la conduita sănătoasă*, suportul educațional dedicat persoanelor ce suferă de diabet zaharat de tip 2, ghidul pacientului cu angină pectorală. Instituțiile de asistență medicală primară au beneficiat de șase postere pentru promovarea sănătății și patru tipuri de pliante pentru pacienți. Conținutul tuturor materialelor puse la dispoziția echipelor medicului de familie este adaptat contextului și prezentat în versiunile română și rusă.

În toate timpurile, lucrătorii medicali au fost pentru pacienții lor sursa de cunoștințe privind sănătatea. Instituirea Bibliotecii sănătății are ca obiectiv instruirea și cultura sanitară a oamenilor, pentru a-i ajuta să-și mențină sănătatea și starea de bine, de rând cu educația terapeutică a pacienților. Setul inițial de materiale educaționale va servi drept un început pentru o bibliotecă bogată în oficiile medicilor de familie, care va contribui la promovarea sănătății, fiind deschisă pentru toți doritorii de a urma un mod de viață sănătos.

Cu considerație,
Colegiul de redacție

PRINCIPIILE REABILITĂRII MEDICALE ÎN ASISTENȚA COMPLEXĂ A PERSOANELOR CU MALADII ONCOLOGICE

Alisa TĂBÎRȚĂ, Tatiana CISTIUHIN,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Maladiile oncologice constituie cea de-a doua cauză principală a mortalității atât în lume, cât și în Republica Moldova. Caracterul cronic cu evoluție progresivă, tratamentele agresive și complicațiile polimorfe periclitează starea generală de sănătate, activitatea fizică și participarea socială a persoanelor bolnave decancer. Din cauza dovezilor insuficiente, programele de reabilitare medicală mult timp au avut un rol limitat și controversat în asistența oncologică, fiind axate preponderent pe dimensiunea de profilaxie. În studiu au fost incluse 75 de articole științifice la temă, publicate în perioada 2000-2018. Materialele analizate de noi au scos în evidență importanța reabilitării medicale ca o continuitate a tratamentelor specifice în corelație cu diferiți factori contextuali raportați la persoană, patologie, activitate și implicare. Programele de recuperare trebuie să fie individualizate și corelate cu starea generală, sexul și vârsta pacientului, stadiul de dezvoltare și localizarea tumorii, tratamentul, prognosticul, starea psihoe emoțională, indicațiile de autoîngrijire și cele profesionale. Reabilitarea medicală a persoanelor cu maladii oncologice bazată pe principiile fundamentale ale reabilitării (complexitate, dezvoltare timpurie, abordare multidisciplinară și multidimensională) are drept scop prioritar restabilirea capacităților funcționale, adaptarea fizică, psihologică și socială. Exercițiul fizic este metoda aplicată cel mai frecvent în diferite studii, datorită efectelor pozitive prin diminuarea progresării patologiei, cu ameliorarea condiției fizice generale. Eficiența programelor de reabilitare medicală complexă a fost demonstrată prin evaluarea multidimensională la nivel de capacitate funcțională, psihoe emoțională și socială. Organele abilitate în domeniu recomandă indicarea exercițiului fizic în programe individuale, controlate și ajustate supraviețuitorilor după cancer.

Cuvinte-cheie: reabilitare medicală, reabilitare socială, activitate fizică, evaluare funcțională, calitatea vieții

Summary

Principles of medical rehabilitation in complex assistance of persons with oncological maladies

Oncological maladies are the second leading cause of death both in the world and in the Republic of Moldova. Chronic character with progressive evolution, aggressive treatments and polymorphic complications endanger the general health, physical activity and social participation of people with cancer. Due to insufficient evidence, medical rehabilitation programs have long played a limited and controversial role in oncology care, focusing mainly on the size of prophylaxis. The study included 75 scientific articles on the topic, published between 2000 and 2018. The materials analyzed by us have highlighted the importance of medical rehabilitation as a continuity of specific treatments in correlation with various contextual

factors related to person, pathology, activity and involvement. Recovery programs should be individualized and correlated with the general condition, sex and age of the patient, stage of development and tumor location, treatment, prognosis, psychoemotional status, self-care and professional indications. The medical rehabilitation of people with oncological diseases based on the fundamental principles of rehabilitation (complexity, precocity, multidisciplinary and multidimensional approach) has as a priority the re-establishment of functional capacities, physical, psychological and social adaptation. Physical exercise is the most commonly applied method in various studies, due to positive effects by diminishing the progression of pathology, by improving overall physical condition. The effectiveness of complex medical rehabilitation programs has been demonstrated through multidimensional assessment at the level of functional, psycho-emotional and social capacity. Authorities in the field recommend indicating physical exercise in individual controlled and adjusted programs for cancer survivors.

Keywords: medical rehabilitation, social rehabilitation, physical activity, functional evaluation, quality of life

Резюме

Принципы медицинской реабилитации в комплексной помощи людям с онкологическими заболеваниями

Онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смерти как в мире, так и в Республике Молдова. Хронический характер с прогрессирующим развитием, агрессивные методы лечения и полиморфные осложнения ставят под угрозу общее состояние здоровья, физическую активность и социальное участие людей с онкологическими заболеваниями. Из-за недостатка доказательств, программы медицинской реабилитации долгое время играли ограниченную и противоречивую роль в онкологической помощи, уделяя основное внимание масштабам профилактики. В исследование были включены 75 научных статей по данной теме, опубликованных в период с 2000 по 2018 год. Материалы, проанализированные нами, подчеркнули важность медицинской реабилитации как непрерывности специфических лечений в зависимости от различных контекстуальных факторов, связанных с человеком, патологией, активностью и вовлеченностью. Программы восстановления должны быть индивидуализированы и соотнесены с общим состоянием, полом и возрастом пациента, стадией развития и локализацией опухоли, лечением, прогнозом, психоэмоциональным состоянием, показаниями само ухода и профессионального ухода. Медицинская реабилитация людей с онкологическими заболеваниями, основанная на фундаментальных принципах реабилитации (комплексность, преждевремен-

ность, многопрофильность и многомерность подхода) направлена прежде всего на восстановление функциональных возможностей, физическую, психологическую и социальную адаптацию. Физическое упражнение является наиболее часто применяемым методом в различных исследованиях благодаря положительным эффектам за счет уменьшения прогрессирования патологии с улучшением общего физического состояния. Эффективность комплексных программ медицинской реабилитации была продемонстрирована посредством многопрофильной оценки на уровне функциональных, психоэмоциональных и социальных способностей. Уполномоченные органы данной области рекомендуют назначать физические упражнения выжившим после рака в индивидуальных контролируемых и корректируемых программах.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, социальная реабилитация, физическая активность, функциональная оценка, качество жизни

Introducere

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, bolile oncologice ocupă locul doi în mortalitatea generală pe glob și sunt responsabile pentru 96 milioane de decese în anul 2018 (unul din șase decese revine cancerului)[1]. Jumătate din persoanele înregistrate cu boală canceroasă au vârsta cuprinsă între 30 și 69 de ani [2]. Se presupune că prevalența supraviețuirilor cancerului va crește, dată fiind persistența anticipată a factorilor responsabili de tendințele curente ale supraviețuirii [2]. În primul rând, îmbătrânirea populației va produce o creștere a incidenței cancerelor legate de vârstă, cum ar fi cel de colon, cel mamar și cel de prostată [2].

În Republica Moldova, rezultatele prezentate de Centrul Național de Management în Sănătate atestă că circa 53.000 de persoane sunt diagnosticate cu diferite tipuri de cancer (în anul 2016, prevalența totală a fost de 1490,4 cazuri la 100.000 locuitori), anual fiind înregistrate peste 9000 cazuri noi de cancer (incidența – 279,6 cazuri la 100.000 locuitori în anul 2016). În ansamblu, bolile oncologice constituie cea de-a doua cauză principală a mortalității din țară, după bolile cardiovasculare, fiind o problemă prioritară pentru sistemul sănătății. În perioada 2012–2016 s-a atestat o creștere a nivelului de mortalitate prin cancer – de la 163,2 până la 175,3 cazuri la 100.000 populație [3].

Maladiile oncologice determină o pierdere funcțională semnificativă permanentă sau pe termen lung, din cauza asocierii unor factori variați ca tipul tumorii, intervențiile terapeutice, durata imobilizării în pat și prezența altor suferințe [4]. În conformitate cu *Clasificarea internațională a funcționării, dizabilității și sănătății* (CIF-HD), perspectivele de

recuperare a persoanelor cu dizabilități sunt corelate cu factorii contextuali și condiția fizică. Programele de reabilitare variază în funcție de patologie, sistemul de sănătate și legislație [5]. Reabilitarea pacienților cu boala oncologică trebuie să fie axată pe reducerea impactului dizabilității determinate de patologie și tratament asupra activităților, cu facilitarea integrării și participării sociale.

Pe de o parte, datorită creșterii speranței de viață a pacienților cu cancer, metodelor de depistare timpurie și tratamentului performant, această patologie poartă un caracter cronic, cu interacțiune vastă a acestor persoane cu societatea. Iar reabilitarea lor are drept scop major optimizarea capacităților funcționale și ameliorarea calității vieții [6, 7, 8]. Pe de altă parte, reabilitarea medicală a acestor persoane are un caracter specific și controversat legat de următoarele deziderate:

- Mult timp tumorile maligne au fost considerate contraindicații absolute pentru factorii fizici performanți.
- Evoluția severă a bolii și complicațiile tratamentului periclitează continuitatea programelor de reabilitare.

Scopul studiului realizat a fost analiza literaturii de specialitate pentru elucidarea mijloacelor de reabilitare medicală indicate în tratamentul complex al persoanelor cu patologii oncologice și precizarea metodelor de evaluare.

Materiale și metode

În studiu au fost incluse 75 de articole științifice la temă, publicate în perioada 2000–2018 și selectate din baza de date *PubMed* (Serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite). Publicațiile au fost selectate în baza cuvintelor-cheie: *medical rehabilitation (reabilitare medicală)*, *social rehabilitation (reabilitare socială)*, *oncological diseases (maladii oncologice)*, *functional evaluation (evaluare funcțională)*.

Pentru selecție avansată au fost folosite următoarele filtre: lucrări publicate în ultimii 20 de ani în limbile engleză, rusă și română. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni sau particularități clinice, diagnostice și terapeutice, au fost consultate surse adiționale de informație. După examinarea a 130 de titluri de articole, au fost selectate cele cu conținut informațional relevant privind recuperarea persoanelor cu boala oncologică prin mijloacele reabilitării medicale și sociale, cu selectarea metodelor de evaluare a eficienței programelor. Au fost selectate pentru analiză 75 de surse bibliografice cu referință la studii clinice privind persoanele mature cu diferite tipuri de cancer, incluse în programe de reabilitare.

Rezultate obținute

Simptomele comune oricărui tip de cancer sunt prezentate de însăși maladia cu complicațiile sale, dar și de tratamentul chirurgical și/sau chimioterapeutic aplicat. Dar în fiecare caz, persoana cu maladie oncologică prezintă limitări în statusul ocupațional și social [9, 10]. Pentru asistența complexă, ghidurile informaționale recomandă programe de reabilitare ce au drept scop ameliorarea condițiilor fizice, psihice și sociale [11, 12]. În această ordine de idei, cuantificarea gradului de ameliorare sau degradare a condiției generale devine un imperativ obligatoriu în asistența complexă a persoanelor cu maladii oncologice.

Printre indicatorii specifici de evaluare a asistenței de reabilitare elaborați de Grupul European de Lucru privind Reabilitarea în Cancer (European Cancer Health Indicators Project – EUROCHIP-3) se regăsesc: calitatea vieții, reintegrarea profesională și nevoile speciale (de exemplu, condiția fizică, cea psihică, alimentația și vorbirea) [13]. De aceea, reabilitarea complexă de succes a unei persoane cu dizabilități ar trebui să constituie efortul comun al echipei multidisciplinare, formate din asistență medicală, psihologică, fizioterapeutică, terapie ocupațională, nutriție și activitate socială [14].

Impactul reabilitării medicale asupra tuturor dimensiunilor clinice și funcționale în literatură este descris și analizat prin multiple studii retrospective, comparative pe grupe omogene, dar și prin asocierea diferitor factori de influență și comorbidități asociate patologiei oncologice [9, 10, 15].

Îmbunătățirea condiției fizice și psihice a fost observată de către Lamprecht și coaut. în programe de reabilitare complexe, aplicate în grupuri identice la persoane cu diferite entități canceroase pe o perioadă de trei luni [15, 16]. Tratamentul de reabilitare aplicat a inclus: chinetoterapie, terapie psihologică în grup (60 min.), sfaturi referitor la alimentație, terapie psihooncologică individuală (25 min.), masaj de limfodrenare, termoterapie, hidrochinetoterapie, terapie ocupațională, terapie de creativitate, electroterapie, terapie socială, biofeedback/exerciții de relaxare, terapie cu ultrasunet. Analiza eficienței tratamentului a fost obiectivizată prin aplicarea scalei calității vieții referitor la sănătate (HRQOL) și a scalei de evaluare a stresului, depresiei și anxietății (HADS). Rezultatele analizei a 939 de cazuri au pus în evidență o ameliorare în toate domeniile scalelor utilizate, cu excepția disfuncției, cu o creștere semnificativă a statusului psihoemoțional (cu 20,8 p.), a fatigabilității (cu 17,2 p.) și a participării sociale (cu 17,1 p.) și cu descreșterea la moment a anxietății (cu 2,0 p.) și a depresiei (cu 2,3 p.) [15, 16].

Rolul activității fizice în cazul cancerului ovarian a fost argumentat prin ameliorarea funcției imune și

reducerea nivelului de estrogen [17]. Activitatea fizică de intensitate moderată până la înaltă la femei în menopauză a demonstrat în 26% cazuri nivel scăzut de mortalitate, iar mersul ca activitate primară versus modul sedentar de viață scade riscul cancerului ovarian [18, 19, 20].

Studiul efectuat de Hall C. și coaut. pe un eșantion de pacienți cu cancer incurabil, implicați în programe de reabilitare cu chinetoterapie versus persoane cu îngrijiri paliative, a demonstrat că exercițiile fizice și programele nutriționale au ameliorat calitatea vieții și au diminuat ponderea serviciilor sociale și a costurilor directe [21].

Analiza retrospectivă a studiilor clinice (nr. 12) a evidențiat beneficiile certe ale programelor chinetoterapeutice indicate preoperatoriu și performanțele postoperatorii la femeile cu cancer mamar prin creșterea mobilității membrului superior ipsilateral [22].

Analiza publicațiilor din perioada 2009-2014 (1169 cazuri clinice de cancer avansat) a demonstrat că exercițiul fizic a avut un efect favorabil asupra condiției fizice generale, dispoziției și fatigabilității, iar în concluzie autorii recomandă activitatea fizică controlată persoanelor cu maladie oncologică avansată [7].

Argumentarea clinică a programelor de reabilitare medicală este marcată de impactul deficitelor funcționale instalate în raport cu fatigabilitatea, scăderea forței musculare, dereglările cognitive, paresteziile și malnutriția, precum și cu statusul psihoemoțional (anxietate, disomnie etc.). Programele multidisciplinare sunt orientate spre minimizarea acestor manifestări și spre creșterea ratei de supraviețuire, reducerea morbidității și ameliorarea calității vieții [23]. Rezultatele evidente obținute în reabilitarea oncologică bazată pe principiul complexității, progresivității și cooperării interdisciplinare prin abordarea aspectelor fizice, psihoeducative și vocaționale ameliorează calitatea vieții prin creșterea ratei de integrare profesională în raport cu îngrijirile paliative ale persoanelor cu maladii oncologice [23].

Pentru evaluarea eficienței programelor de reabilitare în domeniul recuperării funcționale, psihoemoționale și sociale, cel mai frecvent au fost aplicate instrumente generale de evaluare, precum și scale cu caracter specific și generic: înălțimea, greutatea, chestionarul privind calitatea vieții pacientului (Patient QOL – EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire) [24], chestionarul privind calitatea vieții îngrijitorului (Partner-Carer QOL Caregiver Quality of Life Index-Cancer Questionnaire – CQOLC), scala vizuală analogică a durerii – VAS (EQ-5D-5L & EQ-VAS questionnaires) [25], abilitățile funcționale după Karnofsky

(Karnofsky Performance Status – KPS), evaluarea spațiului de viață (Life Space Assessment questionnaire – LSA) [26], testul mersului de două minute (two-minute walk test) [27], testul *UP and GO* (Timed up and go test), anturajul socioeconomic (Socio-economic background – employment status, benefits received, carer responsibilities, current use of social services), chestionarul privind protecția sănătății (Health care utilisation and expenses questionnaire), chestionarul privind starea fizică generală (Physical activity meter – PAM), evaluarea nutrițională, scala de evaluare a calității vieții (Patient QOL EORTC QLQ-C15-PAL), scala de evaluare a stresului, depresiei și anxietății (HADS) [28, 29].

Aproximativ 85% din sursele analizate au studiat eficiența chinetoterapiei în programele de reabilitare aplicate în diferite categorii de maladii și în diferite etape de evoluție. Dovada beneficiilor exercițiului fizic pentru supraviețuitorii după cancer sunt rezultatele pozitive înregistrate în sferele sănătății psihologice și calității vieții, oboselii asociate cancerului, funcționalității fizice, greutatea corporală și constituției, funcției imune și capacității cardiovasculare [30, 31, 32].

Rajarajeswaran și coaut. au analizat circa 150 de studii în care au fost examinate relațiile dintre activitatea fizică și prevenirea cancerului în corelație cu localizarea acestuia și mecanismele biologice ale organismului. S-au identificat schimbări la nivelul hormonilor endogeni sexuali și metabolici, în factorii de creștere, au scăzut obezitatea și adipozitatea centrală, au apărut schimbări în funcționalitatea imună [33]. Corelațiile dintre efectele exercițiului fizic, riscurile și mecanismele de dezvoltare au fost sistematizate conform gradelor de dovezi aduse în literatură (vezi tabelul) [33].

Din considerentul specificului patologiilor oncologice, prevederile la indicarea tratamentului fiziofuncțional nu trebuie să fie reduse doar la indicațiile și contraindicațiile generale. Este foarte importantă stabilirea limitelor programelor chinetoterapeutice pentru a preveni agravarea stărilor generale. Totodată, ca urmare a analizei reacțiilor la tratament și a gradului de progresivitate, în cadrul programelor chinetoterapeutice au fost cristalizate contraindicațiile generale pentru exercițiul fizic: insuficiența cardiovasculară (de exemplu, insuficiență cardiacă simptomatică necontrolată, miocardită acută și infarct miocardic recent), bolile infecțioase acute, bolile metabolice (tirotoxicoză, mixedemă), deficiența mentală sau fizică [34].

De asemenea, anumite situații speciale trebuie monitorizate și luate în considerație la indicarea programelor chinetoterapeutice.

Corelația dintre localizarea cancerului, mecanismele și efectele exercițiului fizic

Localizarea cancerului	Reducerea medie a riscului, %	Posibile mecanisme implicate	Efecte
Colon	40-50	Scăderea timpului tranzitului gastrointestinal Scăderea nivelului de prostaglandine Scăderea secreției de acizi biliari sau îmbunătățită metabolismului acestora	Activitatea fizică mărește motilitatea intestinală și reduce timpul de expunere a substanțelor cancerigene la nivelul mucoasei. Exercițiul fizic poate crește nivelul de prostaglandină (PG) F, care inhibă proliferarea celulară a colonului și mărește motilitatea intestinală fără a crește PGE2, care afectează proliferarea celulară a colonului, opusă efectului PGF. Concentrațiile de acizi biliari pot fi scăzute la persoanele active fizic (confundate cu dieta).
Sân	30-40	Reducerea duratei de expunere la estrogen	Activitatea fizică întârzie menarha, reduce numărul de cicluri de ovulație și producția de estrogen ovarian. De asemenea, reduce grăsimea corporală și ar putea reduce estrogenii produși de grăsimi. Aceasta crește producția de globulină ce leagă hormonul sexual, ducând la scăderea estrogenului biologic disponibil.
Prostată	10-30	Scăderea duratei de expunere la testosteron	Activitatea fizică crește producția de globulină care leagă hormonul sexual, ducând la nivele mai scăzute de testosteron liber.
Endometru	30-40	Procent scăzut de grăsime corporală	Depozitarea grăsimilor de către agenții cancerigeni poate să apară sub formă de grăsime viscerală, care poate fi eliberată la persoanele supraponderale.
Ovare	20-30	Informație insuficientă	Informație insuficientă
Plămâni	30-40	Neexaminat	Neexaminat
Testicule	10-30	Neexaminat	Neexaminat

Sursa: Rajarajeswaran P., Vishnupriya R. *Exercise in cancer* [33].

Este vorba de chimioterapia intravenoasă în ultimele 24 de ore, anemie (hemoglobina <8 g/dl),

valorile hematologice în care numărul de neutrofile absolute este mai mic de $0,5 \times 10^9 \mu\text{l}$ și numărul trombocitelor e mai mic de $50 \times 10^9 \mu\text{l}$ – toate constituie contraindicație pentru exerciții fizice [35]. Debutul acut de greață și vomă în ultimele 24-36 de ore, fatigabilitatea neobișnuită sau slăbiciunea musculară, dezorientarea, vederea încețoșată, paloarea, durerea nocturnă sau cea neasociată reprezintă motive pentru întreruperea exercițiilor fizice. Supraviețuitorii ce folosesc imunosupresoare ar trebui să evite sălile de gimnastică publice până când numărul leucocitelor va reveni la un nivel sigur ($>500/\text{mm}^3$).

Persoanele cu transplant de măduvă osoasă ar trebui să ocolească locurile publice cu risc de contaminare microbiană timp de un an după transplant. Persoanele cu cateter permanent vor evita exercițiile pentru rezistență musculară în zona cateterului pentru a preîntâmpina dislocarea acestuia. În cazul neuropatiilor periferice semnificative e necesar să se ferească de suprasolicitările necontrolate în zonele afectate pentru a evita slăbiciunile sau pierderile de echilibru [35].

Discuții

Asistența complexă a persoanelor cu maladii oncologice trebuie să fie bazată pe principiul continuității și al tratamentului timpuriu de reabilitare. În contextul stării clinice generale, evoluției maladiei, tratamentului specific și al eventualelor complicații în recuperarea funcțională se disting trei scopuri majore [36]:

1. *Restabilire* – însănătoșirea completă fără pierdere esențială a capacităților de autoîngrijire.
2. *Susținere* – patologia se finalizează cu pierderea temporară a capacității de muncă sau persoana necesită reorientare profesională.
3. *Îngrijire paliativă* – în maladii avansate se controlează complicațiile posibile (escare, contracturi, deficite psihoemoționale).

Progresivitatea asistenței persoanelor cu maladie oncologică constă în faptul că nu se demarcează tratamentul anticanceros propriu-zis și activitățile de reabilitare [33]. Reabilitarea persoanelor respective vizează deficitele funcționale corelate cu efectele tumorii și consecințele tratamentului specific. Faptul că orice țesut poate dezvolta cancer semnifică o reabilitare ce trebuie să vizeze toate părțile și sistemele corpului [11, 12]. Dovezile aduse de literatura de specialitate confirmă faptul că intervențiile tradiționale de reabilitare funcțională reușesc să asigure conservarea și restaurarea statusului funcțional al pacientului cu cancer [30, 32, 37].

Recuperarea funcțională a persoanei este orientată spre ameliorarea situației clinice (durere, edem) și celei funcționale (mobilitate, forță, rezistență) prin aplicarea mijloacelor fizioterapeutice și chine-

toterapeutice. Chinetoterapia prin diferite tehnici și metode s-a dovedit a fi indicată cel mai frecvent, fiind argumentată prin efectele imune și endocrine, cu depășirea conceptului ameliorării circulației induse de randamentul muscular cu favorizarea metastazei [33].

Reabilitarea persoanelor bolnave de cancer se axează pe deficiențele fizice privite în ansamblu cu efectele tumorii și cu tratamentul cancerului [2]. Activitatea fizică dozată și controlată diminuează atât efectele maladiei, cât și ale chimioterapiei. Protocolul utilizat în vederea menținerii unei bune funcționalități include: mobilizare, activități de autoîngrijire și/sau de întreținere, nutriție adecvată, suport moral și motivația pacientului, controlul durerii [4].

Studiile analizate aduc argumente științifice în favoarea programelor de exerciții fizice bine structurate, aplicate în asociere cu alte tipuri de tratamente, înregistrând efecte benefice clinice (reducerea durerii, greții, fatigabilității ș.a.), funcționale (mobilitate, flexibilitate, rezistență), cu ameliorarea statusului psihoemoțional prin controlul depresiei, anxietății și integrării/reintegrării sociale.

Cercetătorul Hojman P. propune includerea exercițiilor fizice în maladiile oncologice datorită mobilizării active la nivel de funcție celulară citotoxică, cu reglarea răspunsului inflamator acut saucronic. Ghidul elaborat de Colegiul American de Medicină Sportivă și Societatea Americană de Cancer recomandă creșterea treptată a activității fizice în managementul persoanelor cu maladii oncologice, cu evaluarea eficienței programelor și abordare individuală. Iar Grupul European de Lucru privind Reabilitarea în Cancer (EUROCHIP) a elaborat indicatorii specifici de evaluare a eficienței programului, care includ testarea calității vieții, reintegrarea socială, profesională și necesitatea în asigurarea corecției psihologice, logopedice și de nutriție [38].

Procesul de reabilitare complexă și argumentată științific presupune nu doar reabilitare funcțională, dar și elucidarea factorilor ce influențează orientarea socială, caracterul disponibilității, nivelul de adaptare socioprofesională în contextul unor parametri subiectiv-individuali și al statusului psihoemoțional [39]. Succesul reabilitării oncologice este marcat de eforturile echipei multidisciplinare formate din specialiști în psihologie, terapie ocupațională, alimentație, asistență socială, psihologie ș.a. [14].

Concluzii

Reabilitarea medicală, ca parte componentă a asistenței multidimensionale în patologii oncologice, aplicată după principiul complexității și al continuității tratamentului are efecte benefice prin

ameliorarea abilităților funcționale, psihoemoționale și a calității vieții persoanelor cu cancer.

Cea mai utilizată metodă a reabilitării medicale indicată în reabilitarea persoanelor cu patologii oncologice s-a dovedit a fi chinetoterapia, cu toate derivatele ei, argumentată prin demonstrarea mecanismelor de acțiune la nivelele hormonal, metabolic și imun.

Studiile au demonstrat în mod constant că exercițiul fizic are efecte benefice asupra mai multor caracteristici și capacități fizice: capacitatea funcțională, puterea musculară, greutatea corporală și constituția, flexibilitatea, satisfacția de viață și calitatea generală a vieții.

Aplicabilitatea mijloacelor chinetoterapeutice a fost estimată prin scalele de evaluare a capacităților funcționale (testul mersului de două minute – two-minute walk test; testul *UP and GO*; al abilităților funcționale după Karnofsky – Karnofsky Performance Status KPS), a capacităților sociale (calitatea vieții în raport cu sănătatea – EORTC QLQ-C15-PAL; chestionarul privind calitatea vieții îngrijitorului – Partner-Carer QOL Caregiver Quality of Life Index-Cancer Questionnaire CQOLC, socio-economic background, Life Space Assessment questionnaire – LSA) și psihoemoționale (scala de evaluare a stresului, depresiei și anxietății – HADS).

Organele abilitate în domeniu (Societatea Americană de Cancer, Colegiul American de Medicină Sportivă, Grupul European de Lucru privind Reabilitarea în Cancer – EUROCHIP) recomandă indicarea exercițiului fizic în programe individuale, controlate și ajustate pentru supraviețuitorii după cancer.

Bibliografie

1. Official WHO page. *Cancer, Keyfacts*, 12 September 2018 (citat 20.03.2019).
2. Braddom R.L. *Medicină fizică și de reabilitare*. Ediția a IV-a. București: Regia Autonomă Monitorul Oficial, 2015, pp. 1445-1446. ISBN 978-973-0-19869-0.
3. Guvernul Republicii Moldova. *Hotărâre cu privire la Programul național de control al cancerului pentru anii 2016-2025*. Chișinău, 2016.
4. Tache G.-O. *Ghid de medicină fizică și recuperare medicală*. București, 2001, pp. 279-280. ISBN 973-9161-87.
5. Weis J., Giesler J.M. Rehabilitation for Cancer Patient. In: *Recent Results Cancer Res.*, 2018, vol. 210, pp. 105-122. doi: 10.1007/978-3-319-64310-6_7
6. Haylock P.J. Advanced cancer: emergence of a new survivor population. In: *Semin. Oncol. Nurs.*, 2010, vol. 26 (3), pp.144–150. doi: 10.1016/j.soncn.2010.05.008
7. Salakari M.R., Surakka T., Nurminen R. et al. Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. In: *Acta Oncol.*, 2015, vol. 54(5), pp. 618–628. doi: 10.3109/0284186X.2014.996661
8. Feldstain A., Lebel S., Chasen M. The longitudinal course of depression symptomatology following a palliative rehabilitation program. In: *Qual. Life Res.*, 2017, vol. 26(7), pp. 1809–1818. doi: 10.1007/s11136-017-1531-7
9. Pinto E., Cavallin F., Alfieri R. et al. Impact of esophagectomy for cancer on patients' occupational status. In: *Eur. J. Surg. Onco.*, 2016, vol. 42(1), pp. 103–109. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.021
10. Horsboel T.A., Bultmann U., Nielsen C. et al. Are fatigue, depression and anxiety associated with labour market participation among patients diagnosed with hematological malignancies? A prospective study. In: *Psychooncology*, 2015, vol. 24 (4), pp. 408–415. doi: 10.1002/pon.3658
11. Austrian Federal Ministry of Health. *Austrian cancer framework program*. Vienna: Federal Ministry of Health, 2014.
12. Stout N.L., Silver J.K., Raj V.S. et al. Toward a national initiative in cancer rehabilitation: Recommendations from a subject matter expert group. In: *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2016, vol. 97(11), pp. 2006–2015. doi: 10.1016/j.apmr.2016.05.002
13. Baili P., Hoekstra-Weebers J., Van Hoof E. et al. Cancer rehabilitation indicators for Europe. In: *Eur. J. Cancer*, 2013, vol. 49(6), pp.1356–1364. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.028
14. Hellbom M., Bergelt C., Bergenmar M. et al. Cancer rehabilitation: A Nordic and European perspective. In: *Acta Oncol.*, 2011, vol. 50(2), pp. 179–186. doi: 10.3109/0284186X.2010.533194
15. Lamprecht J., Thyrolf A., Mau W. Health-related quality of life in rehabilitants with different cancer entities. In: *Eur. J. Cancer Care*, 2016, vol. 26(5). doi:10.1111/ecc.12554
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630652/> (citat 20.02.2019).
17. McTiernan A., Tworoger S.S., Rajan K.B., et al. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. In: *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2004, vol. 13(7), pp. 1099–1105. doi:10.1016/j.cct.2016.07.005
18. Lynch B.M., Dunstan D.W., Vallance J.K., et al. Don't take cancer sitting down: a new survivorship research agenda. In: *Cancer*, 2013, vol. 119(11), pp. 1928-1935. doi:10.1016/j.cct.2016.07.005
19. Zhang M., Xie X., Lee A.H., et al. Sedentary behaviors and epithelial ovarian cancer risk. In: *Cancer Causes Control*, 2004, vol. 15(1), pp. 83–89. doi:10.1016/j.cct.2016.07.005
20. Zhou Y., Chlebowski R., LaMonte M.J., et al. Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: Results from the Women's Health Initiative. In: *Gynecol. Oncol.*, 2014, vol. 133(1), pp. 4–10. doi:10.1016/j.cct.2016.07.005
21. Hall C.C., Norris L., Dixon L., et al. *A randomized, phase II, unblinded trial of an Exercise and Nutrition-based Rehabilitation programme (ENeRgy) versus standard care in patients with cancer: feasibility trial protocol*. 2018. doi:10.1186/s40814-018-0381-6
22. Yang A., Sokolof J., Gulati A. The effect of preoperative exercise on upper extremity recovery following breast cancer surgery: a systematic review. In: *Int. J. Rehabil. Res.*, 2018, vol. 41(3), pp. 189-196. doi: 10.1097/MRR.000000000000288

23. Rick O., Dauelsberg T., Kalusche-Bontemps E.M. Oncological Rehabilitation. In: *Oncol. Res. Treat.*, 2017, vol. 40(12), pp. 772-777. doi: 10.1159/000481709
24. Groenvold M., Petersen M.A., Aaronson N.K., et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. In: *Eur. J. Cancer*, 2006, vol. 42(1), pp. 55-64. doi: 10.1016/j.ejca.2005.06.022
25. Foundation EREQ-5D, 2017. Available from: <https://euroqol.org/> (citat01.03.2019).
26. Peel C., Sawyer Baker P., Roth D.L., et al. Assessing mobility in older adults: the UAB Study of Aging Life-Space Assessment. In: *Phys. Ther.*, 2005, vol. 85(10), pp.1008-1119. doi:10.1186/s40814-018-0381-6
27. Bohannon R.W., Wang Y.C., Gershon R.C. Two-minute walk test performance by adults 18 to 85 years: normative values, reliability, and responsiveness. In: *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2015, vol. 96(3), pp. 472-477. doi: 10.1016/j.apmr.2014.10.006
28. Vigano A.L., Tomasso J., Kilgour R.D., et al. The abridged patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia. In: *J. Acad. Nutr. Diet*, 2014, vol. 114(7), pp. 1088-1098. doi: 10.1016/j.jand.2013.09.027
29. Thibault R., Goujon N., Le Gallic E., et al. Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at-risk. In: *Clin. Nutr.*, 2009, vol. 28(2), pp. 134-140. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.003
30. Schmitz K.H., Holtzman J., Courneya K.S., et al. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. In: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, vol. 14, pp. 1588-1595. doi:10.4103/0971-5851.60050
31. McTiernan A. Physical activity after cancer: physiologic outcomes. In: *Cancer Invest.*, 2004, vol. 22, pp. 68-81. doi:10.4103/0971-5851.60050
32. Courneya K.S., Friedenreich C.M., Sela R.A., et al. The group psychotherapy and home-based physical exercise (Group-Hope) trial in cancer survivors: Physical fitness and quality of life outcomes. In: *Psychooncology*, 2003, vol. 12, pp. 357-374. doi:10.4103/0971-5851.60050
33. Rajarajeswaran P., Vishnupriya R. Exercise in cancer. In: *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, 2009, vol. 30(2), pp. 61-70. doi:10.4103/0971-5851.60050
34. American College of Sport Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and Prescription*. Philadelphia PA: Lippincott Williams and Wilkin, 2006. doi:10.4103/0971-5851.60050
35. Courneya K.S., Mackey J.R., Jones L.W. Coping with cancer: can exercise help? In: *Phys. Sportsmed*, 2000, vol. 28, pp. 49-73. doi:10.4103/0971-5851.60050
36. Боголюбов В.М. *Медицинская реабилитация*. Том II. Москва, 2007. 625 с. ISBN 5-88187-029-8.
37. McTiernan A. Physical activity after cancer: physiologic outcomes. In: *Cancer Invest.*, 2004, vol. 22, pp. 68-81. doi:10.4103/0971-5851.60050
38. Wochenschr W.K., Riedl D., Giesinge J.M., et al. Improvement of quality of life and psychological distress after inpatient cancer rehabilitation. Results of a longitudinal observational study. In: *EPub*, 2017, vol. 129(19-20), pp. 692-701. doi: 10.1007/s00508-017-1266-z
39. Oldervoll L.M., Loge J.H., Paltiel H., et al. The effect of physical exercise program in management palliative care. In: *J. Pain Symptom Manage.*, 2006, vol. 1, pp. 421-446. doi:10.4103/0971-5851.60050

Alisa Tăbîrță, dr. șt. med., asist. univ.,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: +373 79549280;
 e-mail: alisa.tabirta@usmf.md

Natalia ZARBALOV¹, Aliona SERBULENCO^{1,2},
 Maria MUNTEANU^{1,4}, Mariana NEGREAN³,
 Elena STEMPOVSCAIA^{3,4},

¹IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale,

³Centrul de Excelență în Medicină și Farmacie Raisa Pacalo,

⁴Asociația de Nursing din R. Moldova

CONDIȚIILE DE MUNCĂ EVALUATE DE ASISTENȚII MEDICALI (RESULTATELE STUDIULUI)

Rezumat

Actualitatea studiului este determinată de impactul direct al schimbărilor organizaționale sau profesionale asupra bunăstării asistenților medicali la locul de muncă. Studiile demonstrează că satisfacția asistenților medicali la locul de muncă va influența și atribuțiile acestora, influențând în final calitatea serviciilor medicale acordate beneficiarilor. Procesul continuu de reformare a sistemului medical din Republica Moldova, prin producerea schimbărilor, are impact asupra bunăstării asistenților medicali la locul de muncă și trebuie să fie studiat. Scopul studiului a fost investigarea aprecierii de către asistenții medicali a condițiilor de muncă și a așteptărilor acestora privind condițiile de muncă satisfăcătoare. Drept material pentru acest studiu au servit răspunsurile asistenților medicali în cadrul Conferinței Asociației de Nursing din Republica Moldova, ediția 2019, la chestionarul elaborat de echipa de autori. Rezultatele obținute au confirmat că în marea majoritate asistenții medicali sunt satisfăcuți de poziția și de activitatea profesională curentă. Factorii ce determină această satisfacție sunt relațiile în colectivul de muncă, atmosfera psihologică, stilul de conducere al instituției și salariul. În același timp, cercetarea efectuată demonstrează că așteptările asistenților medicali cu privire la mediul de muncă satisfăcător sunt localizate în zona condițiilor fizice de muncă și remunerării muncii, acest fapt fiind important în crearea unui mediu profesional adecvat.

Cuvinte-cheie: asistenți medicali, condiții de muncă, satisfacție

Summary

Working conditions – assessment by nurses (survey results)

The actuality of the study determined by the direct impact on the welfare of nurses at workplace of associated organizational or occupational changes. Studies show that the well-being of health care workers in the workplace will also influence their attributions, ultimately influencing the outcomes of healthcare recipients. The ongoing process of reforming the medical system in the Republic of Moldova by making changes influences the welfare of nurses in the workplace and deserves to be studied. The purpose of the study was to explore the assessment by nurses of the working conditions and their expectations related to satisfactory working conditions. Material for the current study served the answers of the nurses at the Conference of the Nursing Association of the Republic of Moldova, edition 2019, to the questionnaire elaborated by the team of authors. The results of the study confirmed that in many of the nurses are satisfied with their position and current professional activity. The factors that determine this satisfaction relate to the relationships in the work team, the psychological atmosphere,

the institution's style of leadership and the salary. At the same time, the study shows that the expectations of nurses regarding a satisfactory work environment are in the area of physical conditions of labor and remuneration of work, that is important to know for the creation of an adequate professional environment.

Keywords: nurses, working conditions, satisfaction

Резюме

Условия работы – оценка медицинских сестер (результаты исследования)

Актуальность исследования определяется непосредственным влиянием организационных и профессиональных реформ на благосостояние медицинских сестер на рабочих местах. Исследования показывают, что благополучие работников системы здравоохранения на рабочем месте влияет на их ответственность, что в итоге предопределяет результаты оказанных медицинских услуг. Продолжающийся процесс реформ в системе здравоохранения в Республике Молдова влияет на благосостояние медсестер на рабочем месте и должен быть изучен. Целью исследования было изучение оценки медсестрами условий труда и их ожиданий относительно удовлетворительных условий труда. Исследовательским материалом послужили ответы участников Конференции Ассоциации медицинских сестер Республики Молдова 2019 г. на вопросник, разработанный коллективом авторов. Полученные результаты подтвердили, что в подавляющем большинстве медицинские сестры удовлетворены должностью и текущей профессиональной деятельностью. Факторы, которые определяют это удовлетворение, связаны с конструктивными взаимоотношениями в коллективе, психологической атмосферой, стилем руководства в учреждении и заработной платой. В то же время исследование показало, что ожидания медицинских сестер относительно климата в профессиональных коллективах обусловлены в основном условиями труда и размером заработной платы, это является важным фактором создания адекватной профессиональной среды.

Ключевые слова: медицинские сестры, условия труда, удовлетворенность

Introducere

Acest studiu a fost inspirat de publicația cercetătorilor C. Longpré et al. în BMC Nursing (2014) [1]. Scopul studiului menționat a fost analiza relației dintre procesele de schimbare și asistența medicală la locul de muncă, prin explorarea percepțiilor asistentelor medicale asupra acestor procese. Autorii

publicației au analizat trei întrebări de cercetare: 1. Care este relația dintre nivelul de integrare a îngrijirilor și percepțiile asistenților medicali asupra aceluși proces de schimbare? 2. Care este relația dintre nivelul de schimbare și bunăstarea asistenților medicali la locul de muncă? 3. Relația dintre nivelul de schimbare și bunăstarea asistenților medicali la locul de muncă este mediată de percepțiile asistenților medicali asupra acestui proces?

Rezultatele obținute arată importanța acordării unei atenții deosebite managementului resurselor umane de la începutul proiectelor până la implementarea schimbării. Autorii recomandă elaborarea unei strategii pentru a sprijini asistenții medicali, a-i implica în implementarea schimbării și pentru a le menține și îmbunătăți sănătatea [2], pentru a atenua percepțiile negative legate de schimbare, precum și consecințele negative asupra sănătății și bunăstării lucrătorilor din sistemul sănătății. Analiza rezultatelor relevă nu numai impactul direct al schimbărilor organizaționale sau profesionale asociate cu aceste procese asupra bunăstării asistenților medicali la locul de muncă, dar și importanța adaptării lor la aceste schimbări și a experienței lor [2]. Persoanele fizice vor percepe locul lor de muncă drept stresant sau nu în funcție de semnificația pe care o atribuie schimbărilor sau evenimentelor pe care le întâmpină [3].

Un mediu de lucru sănătos pentru asistenții medicali este complex și multidimensional, cuprinde numeroase componente și relații între componente. Pentru a ghida dezvoltarea, implementarea și evaluarea unei abordări sistematice a îmbunătățirii mediului de lucru al asistenților medicali este necesar un model cuprinzător. Mediile de lucru sănătoase pentru asistentele medicale sunt definite ca niște condiții practice care maximizează sănătatea și bunăstarea asistentului medical, rezultatele calitative ale pacientului/clientului, performanța organizațională și rezultatele sociale [4].

Componentele cognitive, psihosociale, socio-culturale la nivel individual includ factorii cererii cognitive și psihosociale, cerințele muncii care necesită capacități și eforturi cognitive, psihologice și sociale (de exemplu, cunoștințe clinice, abilități eficiente de coping și de comunicare) din partea individului [5]. Printre acești factori se numără complexitatea clinică, securitatea locului de muncă, relațiile de echipă, cerințele emoționale, claritatea rolului și atribuțiile profesionale.

Componentele profesionale/ocupaționale la nivel individual includ factorii individuali de asistență medicală, atributele personale și/sau abilitățile do-

bândite și cunoștințele asistentului medical, care determină modul în care ea/el răspunde cerințelor fizice, cognitive și psihosociale ale muncii [5]. Printre acești factori se numără angajamentul față de îngrijirea pacientului/clientului, organizarea și profesia; valorile personale și etica; practica reflexivă; rezistența, adaptabilitatea și încrederea în sine; întreținerea familiei/echilibrul vieții [4].

Republica Moldova trece printr-un șir de schimbări în organizarea sistemului de sănătate și influența reformelor asupra cadrelor medicale este evidentă. Autorii sunt interesați în inițierea unui studiu cu privire la influența schimbărilor la nivel de sistem asupra bunăstării cadrelor medicale la nivel de asistență medicală primară. Acest studiu va permite identificarea ariilor de cercetare.

Scopul studiului a fost determinarea aprecierii de către asistenții medicali a condițiilor de muncă și a așteptărilor acestora cu privire la condițiile de muncă satisfăcătoare.

Material și metode

Drept material pentru actuala cercetare a servit chestionarul elaborat de echipa de autori cu ocazia desfășurării Conferinței Asociației de Nursing din Republica Moldova, ediția 2019. În cadrul conferinței, participanții au fost rugați să răspundă la întrebările incluse în sondajul de opinii cu genericul *Managementul organizațional*. Chestionarul este compus din nouă întrebări, dintre care ultimele patru sunt de ordin general, patru cu răspunsuri incluse și una deschisă. Analiza statistică simplă a datelor s-a efectuat utilizând aplicația *Excell* pentru baze de date.

Rezultate obținute

La Conferința Asociației de Nursing din Republica Moldova, ediția 2019, au participat mai mult de 350 de persoane. Au fost distribuite 250 de chestionare, fiind returnate 154, care au constituit rata de răspuns la nivel de 62%.

Marea majoritate a participanților la sondaj au fost femei – 98,7%. Vârsta medie a respondenților a constituit $45,5 \pm 1,3$ ani, vârsta minimă a fost de 21 de ani, cel mai vârstnic participant a avut 69 de ani. Persoane tinere, până la 35 de ani, au fost 26 (17,7%), persoane la vârsta de pensionare sau pensionate, adică mai mult de 60 de ani, erau 17 (11,6%). La întrebarea cu privire la locul de trai au fost omise 10 răspunsuri. Astfel, conform datelor obținute, 66 (42,8%) de persoane locuiesc în oraș, 16 (10,4%) – în centre raionale, 62 (40,3%) persoane – în sate.

Cu privire la locul de muncă s-a constatat că 27 (17,5%) sunt asistenți medicali din asistența medicală

primară din centre de sănătate raionale și rurale, 30 (19,5%) – din oficiile medicilor de familie, dintre care 2 persoane – asistenți medicali comunitari. Asistența medicală specializată de ambulatoriu a fost reprezentată de 6 persoane (3,9%). Sistemul medical spitalicesc a fost reprezentat de 71 (46,2%) persoane, 62 din spitale raionale, 4 din spitale municipale și 5 din instituții medicale republicane. Menționăm că 10 (6,5%) persoane au fost asistenți medicali din instituții de educație, 7 (4,5%) cu statut de manager. Nu au fost menționate ca loc de activitate serviciile de îngrijire la domiciliu, cele paliative sau alte servicii comunitare (de sănătate mentală, prietenoase tinerilor etc.).

Întrebările incluse în chestionar se refereau la condițiile de muncă ale asistenților medicali și satisfacția acestora. La întrebarea: „În ce măsură Vă satisfac poziția și activitatea profesională curentă?” au fost primite următoarele răspunsuri: „Pe deplin” – 29 (18,8%) respondenți; „În mare măsură” – 20 (13,1%); „Sunt satisfăcut(ă)” – 73 (51,3%) respondenți; „Nu sunt satisfăcut(ă)” – 15 (9,7%); „Nu știu” – 2, iar 9 (7,1%) persoane nu au dat niciun răspuns.

Următoarea întrebare s-a referit la mediul de muncă în care activează respondenții și a sunat astfel: „Cum apreciați mediul de muncă în care activați?”. Au fost primite următoarele răspunsuri cu următoarea frecvență: „Foarte bun” – 24 (15,6%) respondenți; „Favorabil” – 49 (31,8%); „Satisfăcător” – 64 (41,6%); „Nesatisfăcător” – 10 (6,5%) respondenți. Nimeni nu a considerat mediul de muncă fiind cu risc de prejudiciu, însă 7 (4,5%) persoane nu au dat niciun răspuns.

Pentru a aprecia mediul de muncă, respondenții au considerat de la 1 la 14 factori dintre cei propuși de autorii chestionarului. La întrebarea: „Ce factori ați luat în considerație când ați selectat răspunsul?” nu au putut răspunde 5 (3,2%) persoane, celelalte răspunsuri s-au repartizat în modul reprezentat în tabelul 1.

În total 154 de respondenți au nominalizat 668 de iteme care au influențat decizia lor asupra caracteristicii mediului de lucru, în medie decizia s-a bazat pe 4,3 factori. Un singur factor a fost suficient de decisiv pentru 19 asistenți medicali intervievați, doi factori – pentru 22 de persoane, trei factori – pentru 29, patru factori – pentru 19, cinci factori – pentru 17 și șase sau șapte factori au fost menționați de către 13 persoane. Un număr de opt sau mai multe iteme a fost întrebuițat în total de 16 persoane. Printre persoanele interviuate care au luat în considerație pentru evaluarea mediului de lucru un singur factor, acel factor a fost: volumul de muncă (6 persoane),

stilul de conducere al instituției (5), relațiile în colectivul de muncă (4), salariul (2) și câte un caz – suportul colegilor și condițiile fizice de muncă.

Tabelul 1

Profilul factorilor de risc luați în considerație pentru evaluarea mediului de muncă (n=149)

Factorul evaluat	Răspunsul	Frecvența	
		Abs.	%
A.	Stilul de conducere a instituției	68	10,2
B.	Atmosfera psihologică	47	7,0
C.	Relațiile în colectivul de muncă	81	12,1
D.	Relațiile cu pacienții	48	7,2
E.	Salariul	67	10,0
F.	Informatizarea procesului de muncă	23	3,4
G.	Volumul de muncă	71	10,6
H.	Suportul din partea managerului/administrației	34	5,1
I.	Sistemul de control	24	3,6
J.	Sistemul de remunerare financiar	42	6,3
K.	Orarul de lucru	38	5,7
L.	Sistemul de remunerare nonfinanciar	15	2,2
M.	Suportul colegilor	48	7,2
N.	Condițiile fizice de muncă (mobilier, apă, căldură etc.)	62	9,3

Printre doi factori menționați de respondenți, cei mai importanți au fost: salariul, relațiile în colectivul de muncă, stilul de conducere al instituției și volumul de muncă. De la doi la șapte factori au fost luați în considerație de 113 persoane sau 73,4% din numărul total de respondenți, adică majoritatea.

Preferă să lucreze în organizații colective versus cele individuale 131 (85,1%) de asistenți medicali intervievați. Nu sunt decizi sau nu au dat răspuns 17 (11,9%) persoane și doar șase au optat pentru practica individuală.

Nu au răspuns la întrebarea despre caracteristicile locului de muncă care i-ar satisface 14 (9,1%) persoane. Toate răspunsurile prin care au fost descrise așteptările asistenților medicali intervievați cu privire la locul de muncă au fost divizate de echipa de cercetare în șase categorii (tabelul 2): I. *Condițiile fizice de muncă*; II. *Administrația instituției sau mediul social*; III. *Mediul psihologic de muncă*; IV. *Salariul și remunerarea muncii*; V. *Asigurarea condițiilor pentru activitatea eficientă*; VI. *Relațiile cu pacienții*.

La prima categorie – *Condițiile fizice de muncă* – pot fi atribuite răspunsurile date de 122 (79,2%) de respondenți, printre care corespunderea locului de muncă normelor; asigurarea cu căldură, apă, lumină, climatizor și aer condiționat, gazificare, bloc sanitar pentru lucrătorii medicali; dezinfectante,

echipament de protecție, mobilier – de la dulapuri pentru registratură până la: „o masă și un scaun”. Alte răspunsuri țin de dotarea locului de muncă cu calculatoare, tabel optometric, spații pentru odihnă și condiții pentru alimentație. Unii asistenți medicali au solicitat reparații capitale sau curente, până la nevoia de transport de serviciu și drumuri reparate.

Tabelul 2

Categoriile de factori ce determină evaluarea condițiilor de muncă de către asistenții medicali

N/o	Categoria	Factorul evaluat	Itemele incluse
I.	Condițiile fizice de muncă	N	Condițiile fizice de muncă (mobilier, apă, căldură etc.)
II.	Administrația instituției sau mediul social	A	Stilul de conducere a instituției
		H	Suportul din partea managementului/administrației
		I	Sistemul de control
III.	Mediul psihologic de muncă	B	Atmosfera psihologică
		C	Relațiile în colectivul de muncă
		M	Suportul colegilor
IV.	Salariul și remunerarea muncii	E	Salariul
		J	Sistemul de remunerare financiar
		L	Sistemul de remunerare non-financiar
V.	Asigurarea condițiilor pentru activitatea eficientă	F	Informatizarea procesului de muncă
		G	Volumul de muncă
		K	Orarul de lucru
VI.	Relațiile cu pacienții	D	Relațiile cu pacienții

Asistenții medicali solicită un mediu sigur, ce ar permite realizarea drepturilor la muncă și odihnă, prin asigurarea spațiilor pentru relaxarea echipei medicale și a condițiilor pentru alimentația sănătoasă, tichete pentru prânz. Asistenții medicali își doresc ca „locurile de muncă să fie dotate cu echipament performant, conform standardelor, pentru a satisface necesitățile pacientului”. Această afirmație a fost importantă pentru 45 (29,2%) respondenți.

Categoria *Administrația instituției sau mediul social* (mediul social de activitate) este apreciată de 33(21,4%) asistenți medicali. Aceasta a inclus: profesionalismul specialiștilor medicali, suportul administrației și îndestularea cu lucrători medicali, inclusiv medici și psihologi, pentru acoperirea urgențelor și pentru instituțiile de învățământ. Este valorificat și suportul administrației locale pentru instituțiile medicale. Este menționată încălcarea drepturilor asistenților medicali, iar ca soluție se propune o atmosferă binevoitoare la toate nivelurile de control.

Categoria *Mediul psihologic de muncă* (atmosfera psihologică bună și colectivul prietenos) este importantă pentru 48 (31,2%) asistenți medicali. Respondenții își doresc: „organizare și disciplină”, „egalitate între colegi”, „înțelegere în colectiv”, „lucru în echipă”, „verticalitate”, „să vii la lucru cu plăcere și entuziasm”.

Categoria *Salariul și remunerarea muncii* a fost inclusă de 85 (55,2%) de persoane intervievate. Solicitățile au inclus: plata salariului la timp, corespunzător însărcinărilor și volumului de lucru efectuat; corespunzător coșului minim de consum; să devină o motivație pentru tinerii specialiști, susținut de premii și un salariu adițional din partea administrației. A fost menționată nevoia achitării pentru criteriile de performanță, nocivitate, lucru efectuat în sector, categoria medicală, vechimea în muncă, studiile superioare; adaos la salarizare pentru asistentele medicale principale, superioare și pensionarii care continuă să muncească.

Categoria *Asigurarea condițiilor pentru activitatea calitativă* a inclus propunerile cu privire la respectarea orarului de lucru, informatizarea locului de muncă și reducerea volumului de lucru birocratic, raportul pacient – specialist medical și a fost menționată de către 58 (37,7%) de asistenți medicali. Completarea documentației la moment este în detrimentul pacientului, este necesar ca „asistenta medicală să se ocupe de medicină, și nu de contabilitate; cât mai mult timp să fie alături de pacient”. Conform opiniilor exprimate, orarul de lucru trebuie să fie bine stabilit, flexibil și fără suprasolicitare de muncă.

Informatizarea locului de muncă, conform opiniilor obținute de la asistenții medicali, presupune asigurarea tehnică, conectarea la Internet, elaborarea softurilor, suport informațional pentru asigurarea accesului la ordine, regulamente, hotărâri și la noutățile medicale.

Categoria *Relațiile cu pacienții*: relațiile bune cu pacienții sunt importante pentru 22 (14,3%) din asistenții medicali intervieuți. Respondenții își doresc respect pentru lucrătorii medicali din partea pacientului, pacienți bine educați.

Discuții

Crearea unui mediu de lucru sănătos pentru asistenții medicali începe cu procesele eficiente și proactive de angajare și de muncă, ce valorifică experiența și competențele profesionale ale asistenților medicali în activitatea individuală sau colectivă. Trei elemente-cheie ale planificării sunt

esențiale pentru personalul medical ca să aibă o muncă de succes: volumul de muncă, gestionarea sarcinii de lucru și măsurarea volumului de lucru, care trebuie operaționalizate în contextul sistemelor [4].

Analizând rezultatele obținute, constatăm că mai mult de două treimi din respondenți (104 persoane sau 70,7%) au fost cuprinși în categoria de vârstă de 36-59 ani.

Pentru toți respondenții, în evaluarea condițiilor de muncă au fost importanți următorii factori: relațiile în colectivul de muncă, atmosfera psihologică, stilul de conducere a instituției și salariul. Relațiile în colectivul de muncă constituie unul din factorii cei mai importanți pentru majoritatea persoanelor participante la studiu, de rând cu salariul primit și volumul de muncă (tabelul 3).

Tabelul 3

Ratingul factorilor selectați pentru evaluarea mediului de muncă (n=113)

Rating	Scor absolut, nr. pers.	Scor relativ, (%)	Denumirea factorului
1.	62	54,9	Relațiile în colectivul de muncă
2.	55	48,7	Salariul
	55	48,7	Volumul de muncă
3.	49	43,4	Stilul de conducere a instituției
4.	44	38,9	Condițiile fizice de muncă (mobilier, apă, căldură etc.)
5.	35	31,0	Relațiile cu pacienții
6.	34	30,1	Atmosfera psihologică
7.	32	28,3	Suportul colegilor
8.	30	26,5	Sistemul de remunerare financiar
9.	22	19,5	Orarul de lucru
10.	20	17,7	Suportul din partea managerului/administrației
11.	11	9,7	Sistemul de control
12.	7	6,2	Informatizarea procesului de muncă
13.	5	4,4	Sistemul de remunerare nonfinanciar

În cadrul studiului autorii au fost interesați în ce măsură factorii considerați în procesul evaluării condițiilor de muncă sunt prezenți atunci când se descriu așteptările cu privire la condițiile de muncă ce ar satisface asistenții medicali intervievați. Au fost observate câteva tendințe (tabelul 4). Factorii considerați pentru evaluarea condițiilor de muncă și așteptările respondenților diferă în mare parte. Dacă la evaluarea condițiilor de muncă actuale pe primele poziții au fost listate mediul psihologic de

muncă și asigurarea condițiilor pentru activitatea eficientă, așteptările participanților țin în mare parte de condițiile fizice de muncă, inclusiv dotarea cu echipament și remunerarea muncii (salariul). În cadrul așteptărilor descrise, mediului psihologic de muncă îi revine doar locul patru.

Tabelul 4

Analiza comparativă a factorilor de evaluare și a așteptărilor asistenților medicali cu privire la condițiile de muncă

Categoria evaluată	Etapa 1: evaluarea condițiilor de muncă (n=149)	Rating obținut	Etapa 2: descrierea așteptărilor (n=140)	Rating obținut
Mediul psihologic de muncă (B, C, M)	177 (118,8%)	1	48 (31,2%)	4
Asigurarea condițiilor pentru activitate eficientă (F,G, K)	130 (87,2%)	2	58 (37,7%)	3
Salariul și remunerarea muncii (E, J, L)	127 (85,2%)	3-4	85 (55,2%)	2
Administrația instituției sau mediul social (A, H, I)	127 (85,2%)	3-4	33(21,4%)	5
Condițiile fizice de muncă, inclusiv dotarea cu echipament (N)	61 (40,9%)	5	167 (108,4%)	1
Relațiile cu pacienții (D)	47 (31,5%)	6	22 (14,3%)	6

Este de menționat că și comentariile asistenților medicali în cadrul interviului cu privire la condițiile „ideale” la locul de muncă mai des se referă la condițiile și organizarea muncii: „Modernizarea sistemului de deservire”, „Un sistem de management democrat”, „Mai multe activități și competiții între secții și instituții”, „Lucru în echipă”, „Echipă pentru îngrijirea pacienților”, „Respectarea legislației și a ordinelor implementate nu doar pe hârtie”, „Lucru realizat în echipa multidisciplinară”, „Posibilități de autoinstruire și educație medicală continuă”, „Posibilități de a pleca peste hotare pentru schimb de experiență”, „Susținerea logistică a asistenților medicali din partea ministerelor de resort, asociațiilor profesionale”.

Comentariile persoanelor interievate se referă mai rar la mediul psihologic: „Respectarea drepturilor asistentei medicale”, „Relații mai bune medic – asistent medical”, „Responsabilitatea fiecăruia la locul său de muncă”.

Relațiile cu pacienții de asemenea rămân în vizorul asistenților medicali în comentariile lor: „Condiții mai bune pentru pacienți”, „Realizarea unei campanii de educare a pacienților”.

Concluzii

Evaluarea condițiilor de muncă ale asistenților medicali demonstrează satisfacția generală și se bazează, în majoritatea cazurilor, pe un număr de factori (de la doi la șapte), printre care prioritare sunt relațiile în colectivul de muncă, atmosfera psihologică, stilul de conducere a instituției și salariul.

Factorii luați în considerație de asistenții medicali pentru evaluarea condițiilor de muncă și așteptările respondenților cu privire la mediul de muncă satisfăcător diferă. Zona de evaluare scoate ca prioritate mediul psihologic de muncă, pe când așteptările sunt localizate în zona condițiilor fizice de muncă, inclusiv dotarea cu echipament și remunerarea muncii, ceea ce este important pentru crearea unui mediu profesional adecvat.

Bibliografie

1. Caroline Longpré, Carl-Ardy Dubois and Eric Tchouaket Nguemeleu. Associations between level of services integration and nurses' workplace well-being. In: *BMC Nursing*, 2014, nr. 13, p. 50. DOI 10.1186/s12912-014-0050-x
2. Bareil C. *Gérer le volet humain du changement*. Montréal: Les Éditions Transcontinental, 2004. Disponibil: <https://arerlulhemo.firebaseio.com/2894722389.pdf> (accesat la 29.06.2019).
3. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer, 1984. 445 p.
4. Registered Nurses' Association of Ontario. *Developing and Sustaining Effective Staffing and Workload Practice*. Toronto, 2007. Disponibil: https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/Developing_and_Sustaining_Effective_Staffing_and_Workload_Practices.pdf (accesat la 16.06.2019).
5. Grinspun D. *The Social Construction of Nursing Caring*. Unpublished Doctoral Dissertation Proposal. York University, North York, Ontario, 2002.

Natalia Zarbailov, master, dr. în șt. med.,
conferențiar universitar,
Catedra de medicină de familie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069481481,
e-mail: natalia.zarbailov@usmf.md

UNELE ASPECTE FINANCIARE ALE TRATAMENTULUI OBEZITĂȚII

Olga CERNELEV,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Povara obezității subminează dezvoltarea socială și economică a unui stat, din acest motiv reprezintă o prioritate urgentă pentru sistemul de sănătate publică. În studiul nostru ne-am propus să evaluăm costurile medicale și nonmedicale directe, generate de tratamentul chirurgical al obezității prin metoda clasică și cea laparoscopică. În acest scop a fost utilizată metodologia propusă de Organizația Mondială a Sănătății. Luând în considerație rezultatele studiului, se poate concluda că obezitatea se prezintă ca o povară financiară pentru Republica Moldova, deoarece costurile pentru tratamentul de tip „gastric sleeve” (micșorarea stomacului) laparoscopic și pentru cel „gastric sleeve” tradițional sunt înalte. Astfel, există argumente solide pentru a investi în implementarea activităților de promovare a sănătății prin alimentație rațională și practicare zilnică a activității fizice la nivel național.

Cuvinte-cheie: costuri, obezitate, tratament chirurgical

Summary

Some economic particularities of obesity

The burden of obesity undermines the state's social and economic development and is therefore an urgent priority for public health. Our study aims to evaluate direct medical and non-medical costs generated by the surgical treatment of obesity by classical and laparoscopic methods. In this respect, the methodology proposed by the World Health Organization has been used. Taking into consideration the results of the study, it can be concluded that obesity presents a financial burden for the Republic of Moldova as the laparoscopic gastric sleeve and traditional gastric sleeve treatments are very expensive. In this respect, there are strong arguments to invest in the implementation of health promotion activities through rational nutrition and daily physical activity at national level.

Keywords: costs, obesity, surgical treatment

Резюме

Некоторые финансовые аспекты лечения ожирения

Бремя ожирения подрывает социально-экономическое развитие государства и, следовательно, является неотложным приоритетом для общественного здравоохранения. Наше исследование направлено на оценку прямых медицинских и немедицинских затрат, связанных с хирургическим лечением ожирения классическим и лапароскопическим методами. В этом отношении использовалась методология, предложенная Всемирной Организацией Здравоохранения. Принимая во внимание результаты исследования, можно сделать вывод, что ожирение представляет собой финансовое бремя для Республики Молдова, поскольку лапароскопическое и традиционное лечение очень дорогие. В связи с этим существуют веские аргументы

для инвестирования в реализацию мероприятий по укреплению здоровья посредством рационального питания и ежедневной физической активности на национальном уровне.

Ключевые слова: затраты, ожирение, хирургическое лечение

Introducere

Conform datelor internaționale, în majoritatea țărilor cu venituri mari și medii, bolile netransmisibile sunt responsabile de cea mai mare parte a costurilor de asistență medicală. În general, cheltuielile pentru sănătatea publică se numără printre cele mai mari și dinamice elemente de cheltuieli într-un stat. Acest tip de costuri poate fi monitorizat în conformitate cu trei nivele diferite: *individual, de acordare a asistenței medicale și național* [16].

Costurile la nivelul persoanelor fizice și al gospodăriilor generează o serie de consecințe precum: sporirea invalidității și a numărului de decese premature, scăderea veniturilor gospodăriilor afectate etc. Totodată, este important de menționat că existența mai multor persoane care trăiesc cu boli poate duce la o utilizare sporită a serviciilor de asistență medicală, ceea ce înseamnă costuri ridicate pentru tratament și, respectiv, sporirea cererii pentru tratamente costisitoare.

Ca rezultat, impactul cheltuielilor pentru sănătatea publică se resimte la nivel național prin reducerea ofertei de forță de muncă, scăderea rezultatelor procesului muncii (absenteismul), venituri fiscale mai mici și rentabilitate redusă a investițiilor în capitalul uman.

Conform lui G. Kobelt, una din componentele principale utilizate pentru evaluarea economică o constituie costurile indirecte și cele directe medicale și nonmedicale pentru tratamentul bolii [16].

Costurile *medicale directe* includ consultația medicilor-specialiști (terapeut, cardiolog, endocrinolog etc.), investigațiile necesare (clinice și de laborator) și serviciile medicale propriu-zise (intervenția chirurgicală și spitalizarea) [16].

Costurile *nonmedicale directe* se referă la transportare (ambulanța etc.), serviciile (îngrijire la domiciliu, asistența socială ș.a.) și echipamentele speciale (dispozitive de deplasare, scaun-WC, pat medical etc.) [16].

Printre costurile *indirecte* se află: numărul de zile de concediu medical pentru boală și de concediu medical al membrului de familie care îngrijește pacientul. La aceste costuri se adaugă și cele tangibile, determinate de suferință, durere etc. [16].

Prin riscul sporit de apariție și dezvoltare a bolilor netransmisibile și a incapacității de muncă, obezitatea își extinde povara economică asupra sistemului de sănătate, generând o serie de costuri. Datele internaționale demonstrează că, în anul 2016, peste 1,9 miliarde de adulți de pe întregul glob suferau de exces de greutate, iar circa 560 milioane de persoane erau obeze. În aceste condiții, cheltuielile individuale pentru îngrijirea medicală a obezilor sunt echivalente cu peste o treime din costurile medicale pentru persoanele cu greutate normală [1, 7, 10].

În SUA, costurile directe și cele indirecte legate de tratamentul obezității depășesc 100 miliarde de dolari pe an, înregistrând o creștere continuă. În termeni relativi, aceste cheltuieli constituie aproximativ 6-10% din totalul sumei destinate serviciilor medicale [1-4, 7-11].

Totodată, rezultatele studiului realizat de McKinsey Global Institute confirmă că, la nivel global, costurile legate de obezitate se ridică la circa 2000 de miliarde de dolari pe an. Această sumă reprezintă 2,8% din produsul intern brut și devansează costurile ce țin de consumul de droguri, alcoolismul și accidente rutiere [8, 10].

Și în Republica Moldova situația la acest capitol este alarmantă. Acest fapt e confirmat de rezultatele studiului *STEPS* din 2013, care a abordat unele particularități ale influenței factorilor de risc asupra apariției și dezvoltării bolilor netransmisibile. Astfel, 56% din populația R. Moldova face parte din categoria persoanelor cu supraponderă și obezitate. Totodată, circa 6 din 10 persoane sunt supraponderale ($IMC \geq 25$ kg/m²). Proporția femeilor obeze (28,5%) a fost de 1,6 ori mai mare în comparație cu cea a bărbaților (17,8%). Valoarea medie a IMC a constituit 26,6 kg/m² [11].

În contextul celor menționate apare necesitatea de estimare a costurilor aferente, rezultate în urma tratamentului chirurgical al obezității în Republica Moldova.

Prezentul studiu a avut drept **scop** evaluarea impactului costurilor medicale și a celor nonmedicale generate de tratamentul chirurgical al obezității prin metoda clasică și cea laparoscopică asupra sistemului public de servicii de sănătate din Republica Moldova.

Materiale și metode

Astfel, a fost proiectată o abordare descriptivă în plan transversal pentru acoperirea aspectelor fragmentare privind impactul financiar al obezității.

În realizarea studiului s-a ținut cont de datele statistice existente la nivelele național și internațional, precum și de acuratețea și consistența acestora. Studiul a cuprins identificarea și selectarea serviciilor de asistență medicală prevăzute în *Protocolul clinic standardizat în anestezie*, aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al RM din 27 martie 2013 prin procesul-verbal nr. 1 [14].

Următoarea etapă a constat în determinarea cheltuielilor aferente, rezultate în urma tratamentului chirurgical al obezității (preț în lei) în baza anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020 din 29 decembrie 2011 *Catalogul tarifelor unice pentru serviciile medico-sanitare prestate contra plată de către instituțiile medico-sanitare publice, precum și pentru serviciile acoperite din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, prestate de instituțiile medico-sanitare publice și cele private* [5, 6].

În continuare a fost stabilit modul de calcul al cheltuielilor pentru serviciile de asistență medicală selectate. În acest scop s-a utilizat metoda propusă de Organizația Mondială a Sănătății în *WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury*, 2009 [16]. În consecință a fost obținută lista costurilor medicale și celor nonmedicale, generate de tratamentul chirurgical al obezității.

Rezultate și discuții

Progresele înregistrate în lumea mondenă au impus crearea de noi terapii capabile să inducă remisiunea pacienților cu obezitate. Cu toate acestea, strategiile de tratament propuse constituie o povară financiară enormă pentru individ și pentru întreaga societate, cu impact resimțit atât de sistemul de sănătate, cât și de sistemul asigurărilor sociale.

Conform actelor legislative și normative, Compania Națională de Asigurări în Medicină reprezintă instituția care organizează, desfășoară și dirijează procesul de asigurare obligatorie de asistență medicală, cu aplicarea procedeelelor și a mecanismelor legale pentru formarea fondurilor financiare destinate acoperirii cheltuielilor de tratament și de profilaxie a maladiilor, printre care și obezitatea.

În scopul estimării cheltuielilor suportate de sistemul de sănătate la nivel național în relație cu indicele masei corporale ≥ 35 kg/m², s-a utilizat informația statistică a Centrului Național de Management în Sănătate pentru anul 2016. Astfel, studiul nostru oferă date privind costurile aferente, rezultate în urma tratamentului chirurgical al obezității.

În cercetare s-au luat în calcul 117 cazuri de tratament chirurgical validate statistic, cu o durată medie de spitalizare echivalentă cu 7,8 zile și cu durata medie a unui caz de 20,5 zile.

Deoarece finanțarea serviciilor pentru spitalizarea de zi (medicamente, alimentație) nu este monitorizată și nu a fost identificată o altă sursă de documentare care să furnizeze datele primare, cheltuielile pentru cazurile spitalizate prin internare de zi pentru obezitate nu au fost evaluate. De asemenea, nu s-au luat în calcul cazurile cu diagnostic secundar, fiindcă acești pacienți au fost spitalizați pentru altă patologie.

Costurile medicale pentru tratamentul chirurgical al obezității au fost evaluate respectându-se o anumită metodologie. În primul rând, au fost apreciate **cheltuielile medicale directe**. S-a obținut costul consultației medicilor-specialiști echivalent cu suma de 491,00 lei, în care au fost incluse prețul consultațiilor: medicului-internist (90,00 lei), cardiologului (90,00 lei), endocrinologului (90,00 lei), consultația repetată (56,00 lei), precum și consultația prof. dr. hab. șt. med (165,00 lei).

În general, consultația medicilor-specialiști este utilă pentru confirmarea diagnosticului, stabilirea tipului de tratament al obezității (nonfarmacologic, farmacologic sau chirurgical), precum și pentru luarea deciziei de spitalizare.

Totodată, au fost estimate cheltuielile necesare pentru efectuarea investigațiilor clinice și celor de laborator. Analizele menționate sunt importante pentru stabilirea unui diagnostic corect, depistarea complicațiilor bolii, precum și pentru monitorizarea corespunzătoare a evoluției obezității. De asemenea, acest tip de investigații sunt vitale pentru pregătirea persoanei cu obezitate pentru tratamentul chirurgical (în asistența anesteziologică).

Investigațiile clinice și cele de laborator includ: determinarea grupei sangvine (64,00 lei), a Rh (36,00 lei), analiza generală a sângelui (75,00 lei), analiza urinei (44,00 lei), radiografia cutiei toracice (128,00 lei), determinarea glucozei (19,00 lei), a ureei (20,00 lei), a creatininei (19,00 lei), a bilirubinei totale (20,00 lei), a alaninaminotransferazei în ser (20,00 lei), a aspartataminotransferazei în ser (20,00 lei), a fibrinogenului (21,00 lei), a indexului protrombinic (33,00 lei), a trigliceridelor (20,00 lei), a colesterolului (20,00 lei), a HDL colesterolului (41,00 lei), a LDL colesterolului (45,00 lei), a lipidelor totale (12,00 lei), a spirometriei (94,00 lei), explorarea funcțională pulmonară (266,00 lei) și ECG Doppler (714,00 lei).

În continuare, au fost evaluate *costurile intervenției chirurgicale*. Există două căi de abordare în intervenția chirurgicală în cazul obezității: procedeul laparoscopic și cel clasic. În *tabelul 1* sunt expuse particularitățile procedeelelor menționate [9].

Tabelul 1

Particularitățile căilor de abordare în intervenția chirurgicală în obezitate

Particularități	Procedeul laparoscopic	Procedeul clasic
Durata intervenției	90-12 minute	60-90 minute
Complicații postoperatorii	Rare	Relativ frecvente
Aspectul estetic	Excelent	Nesatisfăcător
Durata spitalizării	Sub 7 zile	12-14 zile
Reintegrare socioprofesională	10-14 zile	≥ 45 de zile

Tratamentul chirurgical se indică în cazul unui eșec al tratamentului conservator aplicat pe o perioadă cu durata de cel puțin un an pentru o persoană care suferă de obezitate. Acest tip de tratament este contraindicat persoanelor cu indicii de masă corporală <35 kg/m², vârsta <18 ani și peste 60 de ani, obezitate endocrină, risc operatoriu inacceptabil și boli grave asociate (hepatopatie, cardiopatie etc.) [12, 13, 15].

Costurile unei intervenții chirurgicale au inclus: anestezia generală cu durata de două ore de categoria A (2001,00 lei), o procedură de premedicație (40,00 lei) și tipul propriu-zis de intervenție (gastric sleeve tradițional – 4944,00 lei, gastric sleeve laparoscopic – 14624,00 lei).

De obicei, procedurile de asistență preanesteziică au scopul principal de a evalua statutul constituțional somatic și al patologiei chirurgicale în contextul elaborării planului de pregătire către actul chirurgical anestezic, stabilirea riscului anestezic și elaborarea planului de asistență perianesteziică.

În cadrul studiului au fost evaluate costurile pentru serviciile medicale de staționar. Scopurile principale ale acestui tip de servicii sunt asigurarea unei îngrijiri continue, oferirea resurselor terapeutice pentru menținerea nivelului funcțional individual și obținerea unui nivel de remisiune care să permită readaptarea socioprofesională a pacientului după intervenția chirurgicală. Astfel, cheltuielile pentru serviciile medicale de staționar (4392,20 lei) prevăd: serviciile medicale de staționar (reanimarea generală) – 2606,00 lei, serviciile medicale de staționar fără reanimare – 1458,60 lei, pansamentul cu medicamente – 327,60 lei.

Rezultatele obținute denotă că, per total, costurile medicale directe sunt de 1,7 ori mai mari pentru intervenția de tip gastric sleeve laparoscopic (23279,20 lei/persoană) în comparație cu tratamentul chirurgical de tip gastric sleeve tradițional (13.599,20 lei/persoană) [164].

În continuare, au fost estimate **cheltuielile non-medicale directe**. Cheltuielile nonmedicale vizează serviciile de transport/solicitare (211,00 lei), îngrijirea la domiciliu de către asistenta medicală pe timp de zi

(2460,00 lei) și pe timp de noapte (3690,00 lei), echipamentul necesar precum scaun-WC, dispozitiv de deplasare etc. (1350,00 de lei). Per total, cheltuielile nonmedicale directe ar constitui 7711,00 lei.

Luând în considerație cele menționate, am apreciat costul mediu anual pentru un pacient cu obezitate tratat prin intervenția gastric sleeve tradițional (21 310,20 lei) și prin intervenția gastric sleeve laparoscopic (30.990,20 lei). Astfel, tratamentul laparoscopic este de 1,45 de ori mai scump decât tratamentul tradițional.

Totodată, ținând cont de 117 persoane tratate chirurgical în anul 2016, s-ar estima cheltuieli în valoare de 1.591.106,40 lei pentru tratamentul gastric sleeve tradițional și 2.723.666,40 lei pentru tratamentul de tip gastric sleeve laparoscopic, ceea ce demonstrează povara economică a obezității asupra sistemului medical din Republica Moldova. Acest fapt se agravează, iar experții Organizației Mondiale a Sănătății presupun că numărul obezilor se va dubla către anul 2030.

Deși în anul 2016 produsul intern brut (PIB) a fost de 679 miliarde USD, costul pentru tratamentul a 117 persoane cu obezitate ar fi echivalent cu 2.493.293,40 lei (gastric sleeve tradițional), ceea ce constituie 0,02% din PIB. Totodată, costul pentru tratamentul prin gastric sleeve laparoscopic ar fi 3.625.853,40 lei sau 0,03% din PIB.

În cadrul prezentului studiu au fost apreciate costurile legate de lipsa productivității în cazul persoanelor care au suferit intervenție chirurgicală. Potrivit datelor *Anuarului statistic al sistemului de sănătate din Moldova* (CNMS), în anul 2016, mediana numărului de vizite la medicul de familie a constituit 4,3 vizite, iar cea a numărului de vizite ambulatoriu este de 7,5 în 12 luni.

Numărul mediu de zile de concediu medical a constituit 20,5 zile/an pentru persoanele cu obezitate, ceea ce determină un cost mediu net estimat anual la 4239,0 lei per pacient, cauzat de lipsa productivității (luând în calcul un salariu mediu de 4359,7 lei – BNS, 2016), fapt ce confirmă impactul social major al obezității [3].

Luând în considerație rezultatele prezentului studiu, se poate concluda că obezitatea constituie o povară financiară grea pentru Republica Moldova, datorată costurilor medicale și nonmedicale înalte, generate de tratamentul chirurgical. Totodată, deși obezitatea are un impact infim asupra sectorului de îngrijiri de sănătate, implementarea măsurilor de jugulare a acestei boli netransmisibile prin promovarea modului sănătos de viață, prin alimentație echilibrată și practicare zilnică a activității fizice ar putea avea consecințe pozitive în viitor.

Tabelul 2

Costurile pentru tratamentul chirurgical la obezi în Republica Moldova, anul 2017 (lei)

Nr./o.	Costurile medicale directe	Preț (lei)
Consultația medicilor-specialiști		
1	Consultație prof. dr.hab. șt.med	165
2	Consultație medic-specialist (internist)	90
3	Consultație cardiolog	90
4	Consultație endocrinolog	90
5	Consultare repetată a specialistului	56
TOTAL		491
Investigațiile clinice și cele de laborator		
1	Determinarea grupei sangvine (ABO)	64
2	Determinarea Rh	36
3	Analiza generală a sângelui	75
4	Analiza urina	44
5	Radiografia cutiei toracice	128
6	Glucosa	19
7	Ureea	20
8	Creatinina	19
9	Bilirubina totală	20
10	Alaninaminotransferaza în ser	20
11	Aspartaminotransferaza în ser	20
12	Fibrinogenul	21
13	Indexul protrombinic	33
14	Trigliceridele	20
15	Colesterolul	20
16	HDL colesterol	41
17	LDL colesterol	45
18	Lipide totale	12
19	Spirografia	94
20	Explorarea funcțională pulmonară	266
21	ECG Dopler	714
TOTAL		1731
Intervenția chirurgicală		
1	Anestezie generală (de 2,0 ore, categoria I)	2001
2	Premedicație (1 procedură)	40
TOTAL		2041
3	Gastric sleeve (micșorarea stomacului) tradițional	4944
4	Gastric sleeve laparoscopic	14624
Servicii medicale de staționar		
1	Servicii medicale staționar (reanimare generală) 1 zi/pat	2606
2	Servicii medicale staționar fără cost investigații paraclinice, intervenții chirurgicale, alimentație, medicamente, n=7,8 (187 lei 1zi/pat)	1458,6
3	Pansament (cu medicamente), n=7,8 (42 lei/zi)	327,6
TOTAL		4392,2
Costurile nonmedicale directe		
1	Asistența medicală urgentă (1 solicitare)	211
2	Serviciul de zi al asistentei medicale, (10 lei/ora)	120 lei/zi
3	Serviciul de noapte al asistentei medicale (15 lei/ora)	180 lei/noapte
4	Scaun-WC	1200
5	Dispozitiv de deplasare (baston, cârjă etc.)	150

Concluzii

1. Tratatamentul chirurgical al obezității poate fi bazat pe intervenția de tip gastric sleeve tradițional și cea de tip gastric sleeve laparoscopic.
2. Costurile medicale directe sunt de 1,7 ori mai mari pentru intervenția de tip gastric sleeve laparoscopic (23.279,20 lei/persoană), în comparație cu tratamentul de tip gastric sleeve tradițional (13.599,20 lei/persoană).
3. Costul mediu net cauzat de lipsa productivității muncii în urma intervenției chirurgicale constituie 4239,0 lei/an/pacient.
4. Impactul economic al obezității, determinat prin prisma costurilor medicale și celor non-medicale generate în rezultatul tratamentului chirurgical, confirmă necesitatea luării unor măsuri de urgență pentru remedierea situației la nivel național.

Bibliografie

1. Abramowitz M., Hall C., Amodu A., et al. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. In: *PLoS One*, 2018, vol. 3(4), p. 37.
2. Bhattacharya J., Sood N. Health insurance and the obesity externality. In: National Bureau of Economic Research. *Working Paper no. 11529*, 2005, pp. 3-26.
3. FAO. *Agricultural and food marketing Report: Second International Conference on Nutrition (ICN2)*.
4. Flegal K., Panagiotou O., Graubard B. Estimating population attributable fractions to quantify the healthburdenofobesity. In: *Ann. Epidemiol.*, 2015, vol. 25(3), pp. 201-207.
5. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1460 din 30.12.2016 Cu privire la aprobarea modificărilor și completărilor ce se operează în HG nr. 1020 din 29 decembrie 2011. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2016, nr. 40-49, art. 99.
6. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1020 din 29.12.2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2011 nr. 7-12, art. 25.
7. Lakdawalla D., Goldman D.P., Shang B. The health and cost consequences of obesity among the future elderly. In: *Health Aff.*, 2005, pp. 30-41.
8. Li Q., Cai L., Cui W., et al. Economic burden of obesity and four obesity-related chronic diseases in rural Yunnan Province, China. In: *Public Health*, 2018, vol. 164, pp. 91-98.
9. Manna P., Jain S. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. In: *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2015, vol. 13(10), pp. 423-444.
10. McKinnon R., Siddiqi S., Chaloupka F., et al. Obesity-Related Policy/Environmental Interventions: A Systematic Review of Economic Analyses. In: *Am. J. Prev. Med.*, 2016, vol. 50(4), pp. 543-549.
11. Mialon M., Swinburn B., Sacks G. A proposed approach to systematically identify and monitor the corporate political activity of the food industry with respect to public health using publicly available information. In: *Obes. Rev.*, 2015, vol. 16(7), pp. 519-530.
12. Ministerul Sănătății, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului. *Protocol de diagnostic și tratament în obezitate la copil*, 2011, p. 8.
13. Ministerul Sănătății, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului. *Îndrumar privind screeningul obezității la copil*, 2010, pp. 3-4.
14. *Protocol clinic standardizat în anestezie*. Aprobabil la ședința Consiliului de Experți al MS RM din 27.03.2013, proces-verbal nr. 1.
15. Tsai A., Apovian C., Kaplan L. Weightloss interventions in adults. In: *JAMA*, 2019, vol. 321(9), p. 900.
16. WHO. *Guide to identifying the economic consequences of disease and injury*, 2009, pp. 29-70.

Olga Cernelev, asistent universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 79719740;
e-mail: olga.cernelev@usmf.md

IMPACTUL ASUPRA SĂNĂTĂȚII ȘI CEL SOCIOECONOMIC AL MORBIDITĂȚII PRIN VARICELĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Silvia NEGARA, Vasile SOFRONIE,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

A fost studiată și analizată epidemiologic morbiditatea prin varicelă în Republica Moldova în perioada 1985-2017. Studiul dat este unul longitudinal descriptiv retrospectiv. În Republica Moldova, morbiditatea multianuală prin varicelă din 2003 până în 2016 a avut o tendință de creștere. 60,19% din respondenți au suportat varicela în forma ușoară, iar 39,18% – în forma medie. Din numărul total de pacienți internați în spital, 44,17% au suportat varicelă de gravitate medie, cei cu varicelă de gravitate medie și alte boli asociate au constituit 25,77%, gravitate severă cu complicații – 9,20%, gravitate severă asociată cu alte boli – 20,86%. Suma medie a cheltuielilor pacienților pentru tratamentul ambulatoriu al varicelei constituie 858,53 lei, iar suma medie a cheltuielilor pentru tratamentul celor internați în spital – 2522,53 lei. Media cheltuielilor totale constituie 1690,53 lei. Cheltuielile legate de cazul de deces alcătuiesc 2.812.449,97 lei. Cheltuielile pentru procurarea monovaccinului Varivax de 12.499.157,84 lei sunt de 1,64 ori mai mici decât cele anuale legate de morbiditatea prin varicelă în Moldova – 20.536.440,05 lei. Iar cheltuielile pentru procurarea tetravaccinului ProQuad, care constituie 7.971.208,25 lei, sunt de 2,58 ori mai mici decât cele anuale legate de morbiditatea prin varicelă. Cele mai mari cheltuieli per capita în urma morbidității prin această maladie se înregistrează în mun. Bălți – 41,9 lei, iar cheltuielile per capita pentru vaccinarea copiilor de 1 an în mun. Bălți sunt de 13,43 ori mai mici și constituie 3,12 lei.

Cuvinte-cheie: varicelă, studiu retrospectiv, morbiditate, impact medico-social, costul imunizării

Summary

The impact on the health and socio-economic impact of the morbidity of varicella in the Republic of Moldova

There was studied and carried out the epidemiological analysis of chickenpox morbidity in the Republic of Moldova during 1985-2017 years. Results of the study demonstrated that chickenpox annual morbidity in Republic of Moldova from 2003 year until 2016 had an increasing tendency. 60,19% of the respondents had chickenpox in the mild form, and 39,18% of patients had chickenpox in the medium form. Out of the total of hospitalized patients 44,17% had chickenpox of moderate severity, patients with chickenpox of moderate severity in association with other diseases – 25,77%, patients who had chickenpox in severe form with complications – 9,20%, and 20,86% of patients with chickenpox in severe form in association with other diseases. The average expenditure per patient with chickenpox is \$100,63. The costs associated with the fatal case are – 167.407,74\$. The costs associated with the acquisition of monovaccine Varivax – 743.997,49\$ are 1,64 times lower than the annual costs associated with the

incidence of chickenpox in the Republic of Moldova, which is 1.222.407,15\$. And the costs associated with the acquisition of the combined vaccine ProQuad, which is 474.476.68\$ 2,58 times less than the annual losses associated with the incidence of chickenpox. The highest costs/losses per capita due to the incidence of chickenpox are recorded in the city of Balti \$2,5, and the costs/expenses per capita for vaccination of children from 1 year in the city of Balti are 13,43 times less and amount to \$0,19.

Keywords: varicella, morbidity, socio-economic impact, cost of vaccination

Резюме

Влияние на состояние здоровья и социально-экономические последствия заболеваемости ветряной оспой в Республике Молдова

Изучен и проведен эпидемиологический анализ заболеваемости ветряной оспой в Республике Молдова в период 1985-2017 г. Данное исследование является лонгитудинальным дескриптивным ретроспективным. Результаты исследования показали, что в Республике Молдова многолетняя заболеваемость ветряной оспой с 2003 до 2016 года имела выраженную тенденцию к росту. 60,19% из респондентов переболели ветряной оспой в легкой форме, а 39,18% пациентов – в средней форме. Из общего числа пациентов, госпитализированных в больницу, 44,17% переболели ветряной оспой средней тяжести, пациенты, переболевшие ветряной оспой средней тяжести в ассоциации с другими заболеваниями – 25,77%, те, которые переболели ветряной оспой в тяжелой форме с осложнениями – 9,20%, и 20,86% это пациенты с ветряной оспой в тяжелой форме в ассоциации с другими заболеваниями. Средняя сумма расходов на одного пациента для амбулаторного лечения ветряной оспы составляет 51,1\$. Средняя сумма расходов на лечение одного пациента, госпитализированного в больницу с ветряной оспой составляет 150,15\$. Средняя сумма расходов на лечение одного пациента с ветряной оспой – 100,63\$. Расходы, связанные с летальным случаем, составляют 167.407,74\$. Расходы для приобретения моновакцины Варивакс – 743.997,49\$, в 1,64 раза ниже, чем ежегодные расходы, связанные с заболеваемостью ветряной оспы в Республике Молдова, которые составляют 1.222.407,15\$. А расходы на приобретение комбинированной вакцины ProQuad, которые составляют 474476,68\$, в 2,58 раза меньше, чем ежегодные потери, связанные с заболеваемостью ветряной оспой. Самые большие затраты/потери на душу населения в результате заболеваемости ветряной оспой регистрируются в Бельцах – 2,5\$, а расходы/затраты на душу населения

для вакцинации детей от 1 года в Бельцах являются в 13,43 раза меньше и составляют 0,19\$.

Ключевые слова: ветряная оспа, ретроспективное исследование, заболеваемость, социально-экономическое влияние, стоимость вакцинации

Introducere

Varicela este una dintre cele mai frecvente boli contagioase ale copilăriei ce cauzează erupție (urticarie). Este cunoscută și sub denumirea de *vărsat de vânt* și apare pe tot parcursul anului, întâlnindu-se mai frecvent iarna și primăvara. În ultimii ani, în multe țări dezvoltate există o tendință de creștere ușoară a numărului de cazuri la adulți, care pot avea consecințe majore, pentru că la maturitate boala poate fi mult mai gravă. Cu toate că varicela afectează adulții în doar 2% din cazuri, acestea se soldează cu 25-50% din decese [2, 8].

Varicela până în prezent continuă să rămână o infecție răspândită pe toate continentele și constituie o problemă importantă a sănătății publice. Numărul anual de cazuri noi de varicelă variază de la o țară la alta. Astfel, în Franța se înregistrează anual 6000-7000 de cazuri noi [1], în Federația Rusă – aproximativ 900.000 cazuri [9]. În SUA sunt anunțate anual 300.000-500.000 cazuri de varicelă, dar se estimează la 3 milioane cazuri, iar pentru *herpes zoster* sunt raportate 1,5 milioane vizite medicale. La persoanele imunocompromise, în special cu leucemie, apar complicații viscerale în proporție de 30-50% cazuri, care pot fi fatale la 15% din ele [6].

În Republica Moldova, varicela evoluează cu complicații la 28,4% din pacienți. Dintre complicații, cele mai frecvente sunt suprainfecțiile bacteriene cutanate (33,3%), afecțiunile neurologice (26,6%), infecțiile urogenitale (13,3%), hepatita toxică (16,6%), miocardita toxică (3,3%). Complicații neurologice se declanșează la pacienții de până la 7 ani (6 cazuri) și de 8-14 ani (2 cazuri) și evoluează sub formă de meningoencefalită – 3 cazuri, cerebelită – 3, encefalită – 2 [5].

Începând cu anul 1995, pentru prevenirea acestei maladii, în unele state este realizată imunizarea cu vaccinul viu atenuat varicelo-zosterian. Actualmente, mai mult de 20 de țări de pe glob au introdus vaccinul contra varicelei în calendarul național de vaccinare. Printre aceste țări se află Canada, Statele Unite ale Americii, Luxemburg, Grecia, Germania, Italia, Australia, Israel, Arabia Saudită, Coreea etc. UNICEF confirmă că numai atingând un nivel înalt de acoperire vaccinală este posibilă eradicarea varicelei [13,14].

Aplicarea în SUA a vaccinului împotriva varicelei în programele de imunizare a condus la reducerea morbidității prin maladia respectivă cu 73,6-82,1%

la nivelul de acoperire vaccinală de 80% [3,7]. În Republica Moldova, acest vaccin nu este inclus în calendarul de vaccinare. Unica măsură de prevenire a răspândirii varicelei, în lipsa imunizărilor, rămâne depistarea și izolarea bolnavilor, tratamentul lor corect.

Scopul studiului a fost cercetarea și analiza stării de sănătate și a impactului socioeconomic al morbidității prin varicelă în Republica Moldova.

Material și metode

Studiul dat este unul longitudinal descriptiv retrospectiv, care se bazează pe analiza rapoartelor statistice privind bolile infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova, dările de seamă (formularul nr. 2) ale Centrului Național de Sănătate Publică, datele din Anuarul statistic medical *Sănătatea Publică în Moldova* de la Centrul Național de Management în Sănătate și datele Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova pentru anii 1985-2017.

Lucrarea a fost realizată în baza chestionării pacienților care au urmat tratament ambulatoriu în două teritorii administrative: mun. Chișinău și raionul Edineț, și în baza fișelor pacienților internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal Chișinău de Boli Contagioase pentru Copii și în Spitalul Clinic Republican de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* pe parcursul anului 2017 și în lunile ianuarie – martie 2018. Lotul de studiu include 271 de pacienți de diferite vârste cu varicelă, cu diagnostic confirmat cu formele clinice ușoară, medie și severă.

Rezultate și discuții

Dinamica morbidității multianuale prin varicelă în Republica Moldova în anii de cercetare 1985–2017 se caracterizează prin două perioade. În prima perioadă, anii 1985-2002, morbiditatea are o manifestare descendentă – de la 561,4 cazuri până la 113,31 cazuri la 100.000 populație. În a doua perioadă, 2003-2016, morbiditatea se caracterizează printr-o manifestare ascendentă – de la 243,34 până la 260,61 cazuri la 100.00 populație. Indicele maximal al morbidității s-a înregistrat în anul 1986, fiind de 785,04‰, iar cel minimal – în 2002, fiind de 113,31‰ (figura 1).

În urma analizei epidemiologice retrospective a morbidității prin varicelă după criteriul răspândirii teritoriale, am constatat că procesul epidemic este prezent pe întreg teritoriul țării. Cea mai înaltă morbiditate se înregistrează în mun. Bălți – 469,3‰, fiind de 2,38 ori mai mare decât media pe RM, Cahul – 413,63‰ sau de 2,10 ori mai mare decât media pe RM, mun. Chișinău – 350,89‰ sau de 1,78 ori mai mare decât media pe republică. Cele

mai mici valori sunt înregistrate în raionul Drochia – 37,76%₀₀₀ sau de 5,22 ori mai mică decât media pe RM, Edineț – 41,09%₀₀₀ sau de 4,8 ori mai mică decât media pe RM, Leova – 74,58%₀₀₀. Media morbidității în raioanele studiate este de 197,05%₀₀₀, astfel 17 raioane depășesc media, iar celelalte 18 sunt sub medie (figura 2).

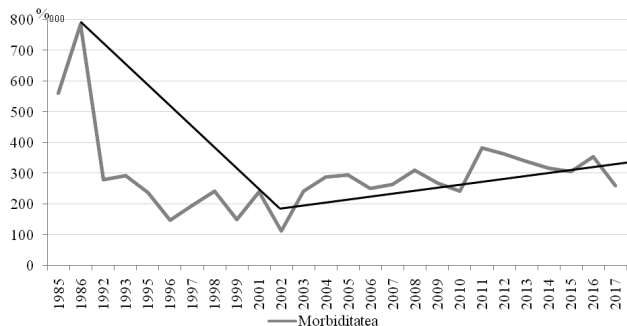


Figura 1. Dinamica morbidității multianuale prin varicelă în R. Moldova în perioada 1985-2017 (%₀₀₀)

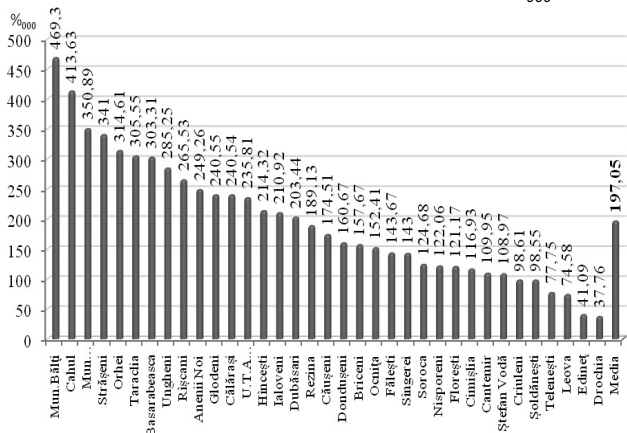


Figura 2. Distribuția morbidității prin varicelă în teritoriile R. Moldova în anii 2009-2017 (%₀₀₀)

Din 271 de pacienți cu varicelă de formele ușoară, medie și severă, din raionul Edineț și municipiul Chișinău, 108 (39,85%) pacienți au urmat tratamentul în condiții de ambulatoriu, 112 (41,33%) au fost internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii și 51 (18,82%) – în Spitalul Clinic Republican de Boli Infecțioase Toma Ciorbă.

Conform analizei răspunsurilor respondenților, am stabilit că 60,19% pacienți au suportat varicela în forma ușoară, iar 39,81% – în forma medie.

Din numărul total de pacienți internați în spital, 44,17% au suportat varicelă de gravitate medie, cei cu varicelă de gravitate medie și cu alte boli asociate constituie 25,77%, 9,20% bolnavi au suportat varicelă de gravitate severă cu complicații, iar 20,86% – varicelă de gravitate severă asociată cu alte boli.

La apariția primelor semne de boală, majoritatea dintre respondenți (57,40%) au menționat că s-au adresat după ajutor la medicul de familie, 8,34% s-au adresat la instituție privată, 3,70% – la serviciul de asistență medicală de urgență. Pe lângă

gă măsurile ce țin de domeniul medical, 25% din respondenți au menționat că s-au tratat de sinistă-tător, apelând la cunoștințele proprii în medicină, precum și cu medicamentele pe care le dețin acasă. Alți 5,56% respondenți au fost refuzați de medicul de familie. Totuși, cea mai răspândită măsură pentru respondenți este adresarea la medicul de familie și urmarea indicațiilor lui.

Prin chestionarea respondenților și analiza răspunsurilor lor, s-a determinat că cheltuielile privind tratamentul ambulatoriu al pacienților cu varicelă în formă ușoară constituie 5864,33 lei la copii și 1049,72 lei la maturi, iar tratamentul ambulatoriu al bolnavilor de varicelă cu forma medie, respectiv, 5295,69 lei la copii și 5305,74 lei la maturi. Tratamentul varicelei de formă ușoară și formă medie a inclus următoarele medicamente: soluție antiseptică cutanată, antipiretice, antivirale, antihistaminice. Concediul medical al persoanelor bolnave sau al celor care au îngrijit bolnavii de varicelă constituie 21.513,2 lei la copii și 5503,3 lei la maturi în forma ușoară, iar în forma medie a maladiei – 10.228,6 lei la copii și 15.707,24 lei la maturi.

Alte cheltuieli legate de morbiditatea prin varicelă și tratamentul ambulatoriu al pacienților constituie 4054 lei la copii și 877 lei la maturi în forma ușoară și, respectiv, 3432 lei la copii și 3885 lei la maturi în forma medie. Aceste sume au inclus: cheltuieli mai mari pentru servicii comunale în luna în care persoana a fost bolnavă; cheltuieli pentru ore adăugătoare copiilor care au lipsit de la școală, liceu din motivul bolii; cheltuieli pentru alimentația bolnavului cu varicelă, care se bazează pe lactate de orice fel, cereale, fructe, legume și multe lichide (tabelul1).

Tabelul 1

Repartizarea cheltuielilor privind tratamentul ambulatoriu al pacienților cu varicelă în funcție de gradul de severitate

	Forma ușoară		Forma medie	
	Copii	Maturi	Copii	Maturi
Tratament:	5864,33	1049,72	5295,69	5305,74
- sol antiseptică cutanată	2025,14	358,35	2150,82	1289,31
-antipiretice	1348,02	177,82	840	1063
-antivirale	850,11	244,82	1106,87	1566,43
-antihistaminice	1641,06	269,55	1198	1387
Concediu medical	21513,2	5503,3	10228,6	15707,24
Alte cheltuieli:	4054	877	3432	3885
-servicii comunale	2047	380	1260	1187
-ore adăugătoare școlari	680	-	280	-
-alimentația, dieta	1527	557	1320	1868
Cost 1 caz varicelă	561,28	825,56	861,65	1185,62
Cost total	693,42		1023,64	
Media	858,53			

Conform datelor obținute am stabilit că cheltuielile pentru tratamentul ambulatoriu al unui caz de varicelă forma ușoară la copii constituie 561,28 lei, iar la maturi – 825,56 lei. Pentru tratamentul ambulatoriu al unui caz de varicelă forma medie la copii cheltuielile ating 861,65 lei, pe când la maturi acestea sunt de 1185,62 lei. Media cheltuielilor în cazul tratamentului ambulatoriu la pacienții cu varicelă forma ușoară constituie 693,42 lei, iar media cheltuielilor la pacienții cu varicela forma medie este de 1,48 ori mai mare și constituie, respectiv, 1023,64 lei. Astfel, suma medie a cheltuielilor pacienților pentru tratarea varicelei ambulatoriu alcătuiește 858,53 lei (figura 3).

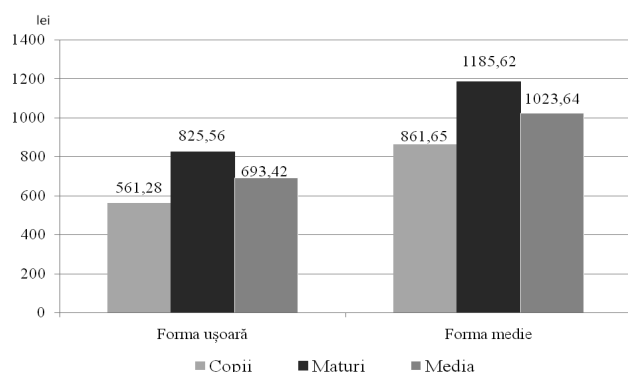


Figura 3. Cheltuielile pacienților pentru tratamentul ambulatoriu al varicelei în funcție de forma clinică (lei)

În urma analizei fișelor de observație clinică a pacienților cu varicelă internați în spital s-a determinat că cheltuielile privind tratamentul varicelei de gravitate medie constituie 3362,5 lei la copii și 2865,8 lei la maturi. Cheltuielile pentru tratamentul celor cu varicelă de gravitate medie și alte boli asociate sunt de 5928,76 lei la copii și 3070,22 lei la maturi. La bolnavii cu varicelă de gravitate severă cu complicații cheltuielile constituie 9505,87 lei la copii și 3145,78 lei la maturi, iar pentru pacienții cu varicelă de gravitate severă și alte boli asociate – respectiv 7843,92 lei la copii și 3907,4 lei la maturi.

Tratamentul varicelei în staționar în funcție de gradul de severitate include următoarele medicamente: unguent, soluție antiseptică cutanată, antipiretice, antivirale, antihistaminice, antibiotice, antimicotice, vasoconstrictoare, bronholitice, sulfamide, vitamine, probiotice, fermenți, soluție perfuzabilă. Cheltuielile legate de internarea pacienților în spital constituie: 1103 zi/pat x 163 lei costul zi/pat = 179.789 lei. Concediul medical al celor internați cu varicelă de gravitate medie sau al persoanelor care au îngrijit bolnavii constituie 13.108 lei la copii și 16.070 lei la maturi. La pacienții cu maladie de gravitate medie și alte boli asociate cheltuielile sunt de 8217,62 lei la copii și 9047,94 lei la maturi. Pentru cei internați cu varicelă de gravitate severă cu complicații, concediul

medical constituie 5003,3 lei la copii și 4722,64 lei la maturi, iar la pacienții cu varicelă de gravitate severă și alte boli asociate – 9586,35 lei la copii și 5542,89 lei la maturi.

Cheltuielile pentru analizele pacienților internați în spital cu varicelă de gravitate medie ajung la 14.600 lei la copii și 5029 lei la maturi, iar la cei cu varicelă de gravitate medie și alte boli asociate – respectiv 13.500 lei la copii și 4635 lei la maturi. În cazul bolnavilor internați cu varicelă de gravitate severă cu complicații, cheltuielile pentru analize constituie 3346 lei la copii și 3490 lei la maturi, iar la pacienții cu varicelă de gravitate severă și alte boli asociate – 10.879 lei la copii și 4458 lei la maturi (tabelul 2).

Analizând cheltuielile privind terapia pacienților internați în spital în funcție de gradul de severitate, am stabilit că pentru tratamentul în staționar al unui caz de varicelă de gravitate medie cheltuielile constituie 1566,8 lei la copii, iar la maturi – 2200,7 lei. Cheltuielile în staționar pentru un caz de varicelă de gravitate medie cu alte boli asociate sunt de 1899,55 lei la copii și 2727,26 lei la maturi. Pentru tratamentul în staționar al unui caz de varicelă de gravitate severă cu complicații se cheltuie 3902,65 lei la copii și 2880,06 lei la maturi. Cheltuielile privind tratamentul în staționar al unui caz de varicelă de gravitate severă și alte boli asociate la copii constituie 2340,92 lei, iar la maturi – 2662,23 lei.

Media cheltuielilor pentru tratamentul în staționar al pacienților cu varicelă de gravitate medie constituie 1883,75 lei, la cei cu maladie de gravitate medie și alte boli asociate media este de 1,23 ori mai mare, constituind 2313,41 lei. Cele mai mari cheltuieli de tratament în staționar s-au înregistrat la pacienții cu varicelă de gravitate severă cu complicații, media fiind de 2741,31 lei, iar la persoanele cu varicelă de gravitate severă și alte boli asociate, media cheltuielilor în staționar este de 1,36 ori mai mică – 2501,58 lei. Astfel, suma medie a cheltuielilor pentru tratamentul pacienților internați în spital cu varicelă constituie 2522,53 lei (figura 4).

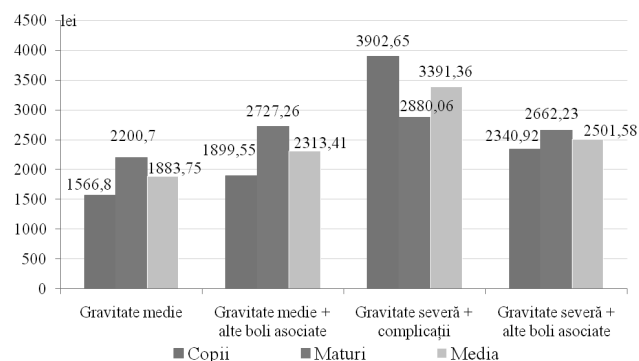


Figura 4. Cheltuielile pentru tratamentul pacienților internați în spital cu varicelă în funcție de gradul de severitate (lei)

Tabelul 2

Repartizarea cheltuielilor pentru tratamentul în staționar al pacienților cu varicelă în funcție de gradul de severitate

	Gravitate medie		Gravitate medie + alte boli asociate		Gravitate severă cu complicații		Gravitate severă + alte boli asociate	
	Copii	Maturi	Copii	Maturi	Copii	Maturi	Copii	Maturi
Tratamentul:	3362,5	2865,8	5928,76	3070,22	9505,87	3145,78	7843,92	3907,4
-Unguent, sol. antiseptică cutanată	476,3	454	537,5	360,24	494,03	385,28	329,88	285,36
-antipiretice	311	396,4	429,31	315,8	404,02	348,3	382,48	299,74
-antivirale	416,4	628,3	628,26	515,48	2076,12	622,2	1574,39	705,28
-antihistaminice	879,8	695,1	563,15	419,76	394	251	421	322,05
-antibiotice	288	93,45	865,5	412	1522	529,68	1934	660,07
-antimicotice	-	56,55	155,04	172	358,2	109,2	433,2	275,6
-vasoconstrictoare	42,5	67	138,7	62,4	277	-	243,9	120,67
-bronholitice	-	-	431,3	192,84	356,2	238,1	601	303,49
-sulfamide	-	-	480	145,6	495	222,02	289	155,11
-vitamine	199,48	131,75	174,64	-	327,1	-	238,79	
-probiotice	482	-	325,36	-	650	-	414,97	219,96
-fermenți	113	117,06	272	120	484	112,4	256,1	140
-sol. perfuzabilă	100	194,4	550	244	1212	170,4	410	310,03
-seringă, sisteme p/in-fuzii, tampon cu alcool, cateter s.a.	54,02	31,79	378	110,1	456,2	157,2	351,21	120,04
Zile/pat:	47270	24450	29340	15974	13366	8802	27873	12714
- nr. de zile	290	150	180	98	82	54	171	78
- costul zi/pat, lei	163	163	163	163	163	163	163	163
Analize	14600	5029	13500	4635	3346	3490	10879	4458
Concediu medical	13108	16070	8217,62	9047,94	5003,3	4722,64	9586,35	5542,89
Cost 1 caz varicelă	1566,8	2200,7	1899,55	2727,26	3902,65	2880,06	2340,92	2662,23
Total cost	1883,75		2313,41		3391,36		2501,58	
Media	2522,53							

Rezultatele studiului au demonstrat că media cheltuielilor privind tratamentul ambulatoriu al pacienților cu varicelă constituie 858,53 lei, iar media cheltuielilor pentru tratamentul în staționar – 2522,53 lei. Astfel, reiese că cheltuielile pentru tratamentul în staționar al pacienților cu varicelă este de 2,94 ori mai mare decât cel ambulatoriu. Media cheltuielilor totale este de 1690,53 lei.

Prezentare de caz

Ca urmare a varicelei pe parcursul a cinci ani, în 2012 s-a înregistrat un caz de deces. Copil cu vârstă de 3 ani, internat pe data de 09.04.2012, ora 18:30, în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase pentru Copii, secția de reanimare, cu diagnosticul: "varicelă forma atipică buloasă, gangrenoasă, gravitate severă, septicemie". Starea generală a copilului la internare – foarte gravă, erupții tegumentare abundente, infectate, necrotice, de diferite dimensiuni, localizate pe picioare, fese, abdomen, torace, față, cap, cavitatea bucală, amigdale, orofaringe; t° 37,8.

Pe data de 10.04.12, ora 04:00, starea generală brusc se agravează: febră înaltă permanentă, acrocianoză cu progresare, dereglări de respirație, hipotonie arterială progresivă, pierderea cunoștinței. Copilul este trecut la respirație artificială, masaj cardiac indirect. Deși în reanimare a fost efectuat tratamentul intensiv, starea copilului s-a agravat continuu, pe parcurs apare stop cardiac, respirator instalat. La ora 08:15 s-a constatat moartea clinică a organismului, peste două ore s-a constatat moartea biologică cu toate semnele cadaverice prezente.

Ca urmare a decesului au fost pierduți 67 de ani de viață, având în vedere speranța de viață medie în Republica Moldova. Ținând cont de PIB în Moldova per capita anul, care în 2012 constituia 2046,54\$, costul total al pagubei pentru stat este de $67 \times 2046,54 = 137118,18$ \$, echivalent la cursul valutar din 2012 cu 2.262.449,97 lei. Cheltuieli pentru funerarii – 50.000 lei. Paguba morală – 500.000 lei. Totalul cheltuielilor legate de deces constituie 2.812.449,97 lei.

Cheltuielile totale pentru perioada 2013-2017 ca urmare a morbidității prin varicelă constituie: 99.869.750,28 lei pentru tratamentul și îngrijirile medicale ale bolnavilor cu varicelă + decesul de varicelă 2.812.449,97 lei = 102.682.200,25 lei, pierderile anuale fiind de 20.536.440,05 lei.

În urma analizei cheltuielilor legate de morbiditatea prin varicelă după criteriul răspândirii teritoriale, în anii 2013-2017, am observat că după numărul de cazuri de varicelă cele mai mari cheltuieli se înregistrează în mun. Chișinău – 24.541.424,01 lei, în mun. Bălți acestea sunt de 3,89 ori mai mici și constituie 6.298.914,78 lei, în Cahul – 4.486.666,62 lei. Cele mai mici cheltuieli se înregistrează în raionul Edineț – 123.408,69 lei, în raionul Drochia – 307.676,46 lei, în Leova – 368.535,54 lei.

Rezultatele studierii cheltuielilor per capita legate de morbiditatea prin varicelă după repartizarea teritorială în Republica Moldova ne demonstrează că cele mai mari cheltuieli se înregistrează în mun. Bălți – 41,9 lei, urmează Cahul – 36,04 lei, mun. Chișinău – 30,31 lei, Taraclia – 29,14 lei. Iar cele mai mici cheltuieli per capita se atestă în raionul Edineț și constituie 1,54 lei, în raionul Drochia – 3,55 lei, în Telenești – 6,04 lei.

Având în vedere larga răspândire a virusului varicelo-zosterian, precum și marea lui putere de infectare, metodele de prevenire sunt ineficiente, exceptând vaccinarea care, deși în Republica Moldova nu este inclusă în calendarul național de imunizare, vaccinul împotriva varicelei este totuși disponibil în centrele private de vaccinare, fiind un vaccin opțional contra plată. Conform Centrului American pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, vaccinul contra varicelei are o eficiență de 90-97%, iar în cazul în care persoana vaccinată a contractat virusul, forma bolii va fi mult mai ușoară.

Există diferite variante de aplicare a vaccinului contra varicelei [15, 17, 18]. Aceste vaccinuri pot fi incluse în calendarul național de imunizări în Republica Moldova.

Pentru imunizarea copiilor de 1 an împotriva varicelei cu monovaccin *Varivax*, cheltuielile legate de procurarea vaccinului vor constitui 12.499.157,84 lei. Iar pentru imunizarea copiilor de 1 an cu tetra-vaccinul *ProQuad* anti-rujeolă/oreion/rubeolă și varicelă, cheltuielile de procurare vor alcătui suma de 7.971.208,25 lei.

În urma cercetării cheltuielilor per capita legate de vaccinarea copiilor de 1 an contra varicelei după repartizarea teritorială în Republica Moldova, observăm că cele mai mari cheltuieli se înregistrează în raionul Criuleni – 4,39 lei, urmează Șoldănești – 4,35 lei, Fălești – 4,27 lei, Leova – 4,22 lei. Iar cele mai mici cheltuieli per capita se atestă în mun. Chișinău și constituie 2,75 lei, apoi în raioanele Ocnița – 2,89 lei, Basarabeasca – 3,05 lei, Cimișlia – 3,09 lei.

Rezultatele studiului cheltuielilor per capita după repartizarea teritorială în Republica Moldova ne demonstrează că cele mai mari cheltuieli/pierderi în urma morbidității prin varicelă se înregistrează în mun. Bălți – 41,9 lei, iar cheltuielile/costul per capita pentru vaccinarea copiilor de 1 an în mun. Bălți sunt de 13,43 ori mai mici și constituie 3,12 lei. În Cahul, pierderile per capita în urma morbidității prin varicelă constituie 36,04 lei și sunt de 9,71 ori mai mari decât cheltuielile/costul per capita pentru vaccinarea copiilor în Cahul – respectiv 3,71 lei. Pierderile per capita în urma morbidității prin varicelă în mun. Chișinău alcătuiesc 30,31 lei, iar cheltuielile/costul per capita pentru vaccinarea copiilor în municipiu sunt de 11,02 ori mai mici și constituie 2,75 lei, acestea fiind cele mai mici cheltuieli per capita pentru vaccinarea copiilor în Republica Moldova (figura 5).

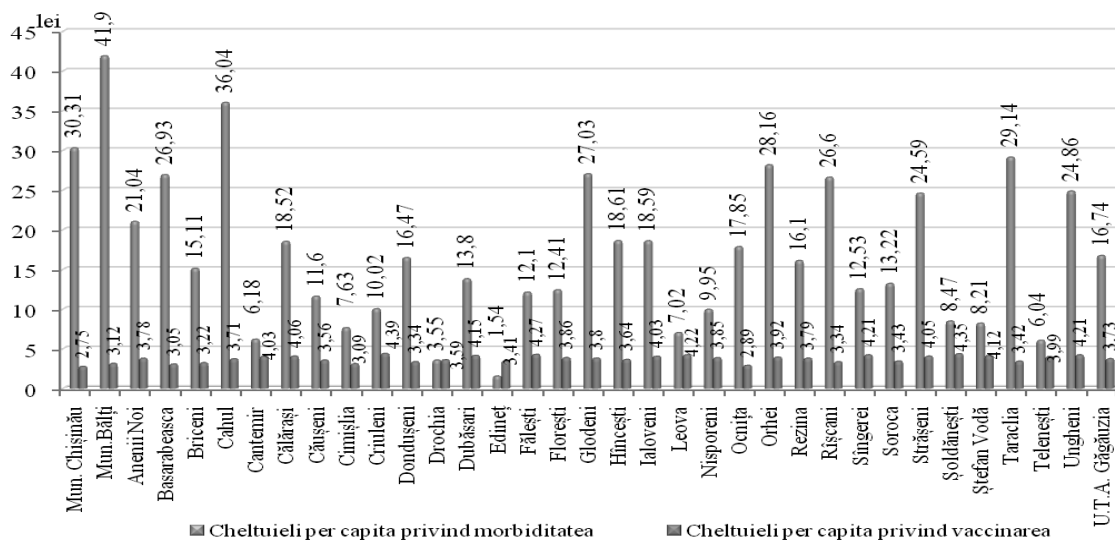


Figura 5. Cheltuielile per capita legate de morbiditatea prin varicelă și de vaccinarea copiilor contra varicelei, după repartizarea teritorială în Republica Moldova

Eficiența și eficacitatea vaccinului anti-varicelă

Prin acest studiu am demonstrat că cheltuielile legate de procurarea monovaccinului *Varivax* constituind 12.499.157,84 lei sunt de 1,64 ori mai mici decât cheltuielile anuale legate de morbiditatea prin varicelă în Republica Moldova, care însumează 20.536.440,05 lei. Iar cheltuielile pentru procurarea tetravaccinului *ProQuad* egale cu 7.971.208,25 lei sunt de 2,58 ori mai mici decât cele anuale legate de morbiditatea prin varicelă.

Odată cu introducerea vaccinului contra varicelei în calendarul național de imunizare, acesta își va demonstra eficacitatea prin reducerea numărului de îmbolnăviri și a complicațiilor maladiei.

Concluzii

1. Dinamica morbidității multianuale prin varicelă în Republica Moldova, în perioada 1985-2015, se caracterizează printr-o tendință de scădere. Indicele maximal al morbidității în perioada studiată s-a înregistrat în anul 1986 cu valoarea de 785,04‰, iar cel minimal – în 2002 cu 113,31‰.

2. Cea mai înaltă morbiditate prin varicelă după criteriul răspândirii teritoriale în Republica Moldova, în anii 2009-2015, s-a înregistrat în mun. Bălți – 469,3‰, iar cea mai mică valoare a fost în raionul Drochia – 37,76‰.

3. Suma medie a cheltuielilor pacienților pentru tratamentul varicelei ambulatoriu constituie 858,53 lei.

4. Suma medie a cheltuielilor privind tratamentul pacienților cu varicelă internați în spital alcătuiește 2522,53 lei.

5. Cheltuielile pentru tratamentul în staționar al pacienților cu varicelă sunt de 2,94 ori mai mari decât cel ambulatoriu. Media cheltuielilor totale constituie 1690,53 lei.

6. Cheltuielile legate de procurarea monovaccinului *Varivax* pentru imunizarea copiilor de 1 an împotriva varicelei vor constitui 12.499.157,84 lei, iar pentru procurarea tetravaccinului *ProQuad* anti-rujeolă/oreion/rubeolă și varicelă se vor cheltui 7.971.208,25 lei.

7. Pierderile per capita în urma morbidității prin varicelă în mun. Chișinău constituie 30,31 lei, iar cheltuielile/costul per capita pentru vaccinarea copiilor în municipiu sunt de 11,02 ori mai mici – 2,75 lei, respectiv sunt cele mai mici cheltuieli per capita în Republica Moldova.

8. Cheltuielile pentru procurarea monovaccinului *Varivax* constituind 12.499.157,84 lei sunt de 1,64

ori mai mici decât cele anuale legate de morbiditatea prin varicelă în Republica Moldova, care însumează 20.536.440,05 lei. Iar cheltuielile de 7.971.208,25 lei pentru procurarea tetravaccinului *ProQuad* sunt de 2,58 ori mai mici decât cele anuale legate de morbiditatea prin varicelă.

Bibliografie

1. Aramă V. *Infecții cu herpesvirusuri*. București: Editura Medicală, 2002, pp.169-258.
2. Исаков В.А. *Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей*. СПб.: Лань, 1999. 192 с.
3. Matheron S., Coulaud J.P., Vachon F. Varicelle: epidemiologie, aspects cliniques, traitement. In: *Infections et grossesse*. Publiesous direction de Daffos F. Editions medicales et scientifiques, 1999, pp. 1-17.
4. Madelena I. Drăgan. *Boli infecțioase*. București: Editura Didactică și Pedagogică, 1998. 541 p.
5. Rusu G. *Boli infecțioase la copii*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2012, pp. 123-127.
6. Zaia A., Levin M.J. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after house hold exposure to varicella. In: *J. Infect. Dis.*, 1983, nr. 147, pp. 737-743.
7. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. In: *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1996, vol. 10, nr. 3, pp. 571-581.
8. Prisăcaru V. *Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi*. Chișinău: Tip. Reclama, 2012. 373 p. ISBN: 978-9975-4410-9-4.
9. Бахаева Е.М., Тимофеева Т.В., Корабельников С.В. *Ветряная оспа. Вакцинопрофилактика*. В: *Материалы X конгресса детских инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики*, Москва, 2011, с. 13.
10. Raguin G. Prevention de la varicelle chez le personnel D'encadrement des enfants. In: *Med. Mai. Infect.*, 1996, pp. 9-11.
11. www.ms.gov.md
12. www.cnsp.md
13. www.sanatatea.com
14. <http://public-health.md>
15. www.immuno.md
16. <http://lex.justice.md>
17. [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ro_RO/pdf/home/products/Varilix/Varilrix-%20RCP%20\(decembrie%202016\).pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/ro_RO/pdf/home/products/Varilix/Varilrix-%20RCP%20(decembrie%202016).pdf)
18. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/proquad-epar-product-information_ro.pdf

Silvia Negara, medic-epidemiolog,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: 069539091,
e-mail: silvia_negara@mail.ru

ASPECTE ALE TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT ȘI TUBERCULOZĂ

Nicolae BACINSCHI¹, Anna DONICA²,
Sofia ALEXANDRU², Liubovi NEPOLIUC²,
Serghei CEBAN², Galina CRIVENCO²,
¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
²IMSP Institutul de Ftziopulmonologie

Rezumat.

Asocierea diabetului zaharat și a tuberculozei reprezintă o problemă de sănătate publică datorată extinderii acestor două epidemii. Tratamentul acestor pacienți necesită o abordare individuală prin controlul adecvat al evoluției bolii și ajustarea tratamentului antidiabetic și antituberculos. S-a efectuat un studiu retrospectiv al bolnavilor cu tuberculoză și diabet zaharat, cu analiza tipului diabetului zaharat, a tratamentului antidiabetic pe fundal de administrare a preparatelor antituberculoase, a dinamicii nivelului glucozei. Diabetul zaharat de tip 1 a fost constatat la 12 bolnavi, diabetul zaharat de tip 2 – la 51. S-a constatat că la 12 persoane concentrația glucozei era sub 6 mmol/l, iar la 51 s-a depistat o hiperglicemie. Pentru tratamentul antidiabetic s-a prescris combinarea dintre insulinele cu acțiune de durată scurtă și durată medie – 22 cazuri, insulina cu durată medie – 11 cazuri, insulina de durată scurtă – 3 cazuri și preparate de insulină în asociere cu metformină – 7 cazuri. Din 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, nouă au urmat tratament cu metformină, unul – cu gliclazidă și 10 – cu alte antidiabetice. Pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, izoniazida a fost prescrisă la 29 bolnavi, rifampicina – la 25, etambutolul – la 31, pirazinamida – la 32, levofloxacină – la 11, canamicina și cicloserina – la 10, streptomycină – la 5, linezolidul – la 4, moxifloxacină – la 3. Majoritatea pacienților au dezvoltat tuberculoză pe fundalul diabetului zaharat, preponderent de tip 2, preexistent. Tratamentul diabetului zaharat a fost realizat prin preparatele insulinelor de durată scurtă sau intermediară. Metformina în asociere cu insulina se consideră cea mai argumentată combinație antidiabetică utilizată la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză. Metformina se consideră cel mai adecvat antidiabetic oral pentru asocierea cu preparatele antituberculoase datorită interacțiunilor minime farmacocinetice și farmacodinamice.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, diabet zaharat, preparate antidiabetice, preparate antituberculoase, insulină, metformină

Summary

Aspects of treatment in patients with diabetes and tuberculosis

The association of diabetes mellitus and tuberculosis is a public health problem due to the expansion of these two epidemics. Treatment of these patients requires an individual approach by properly controlling disease progression and adjusting antidiabetic and anti-tuberculosis treatment. A retrospective study of patients with tuberculosis and diabetes mellitus, where diabetes mellitus type, anti-diabetic drugs on anti-tubercular treatment background was determined, also dynamics of glucose level was performed. Type 1 diabetes was found in 12 patients, type 2 diabetes in 51. It was found that in 12 patients the glucose concentration was below 6 mmol/l, and in 51

patients – hyperglycemia was detected. Most commonly prescribed anti-diabetic drug was: the combination of short and intermediate-acting insulin – 22 cases, intermediate-acting insulin – 11 cases, short-acting insulin – 3 cases and insulin preparations in combination with metformin – 7 cases. Out of twenty patients with type 2 diabetes, 9 patients were treated with metformin, 1 patient with gliclazide and 10 – with other antidiabetics. Patients with infiltrative pulmonary tuberculosis was treated with: isoniazid – 29 patients, rifampicin – 25, ethambutol – 31, pyrazinamide – 32, levofloxacin – 11, kanamycin and cycloserine – 10, streptomycin – 5, linezolid – 4 and moxifloxacin – 3 patients. Most patients have developed tuberculosis on background of pre-existing type 2 diabetes. Treatment of diabetes mellitus was achieved through short and intermediate-acting insulin preparations. Metformin and its association with insulin are considered to be the most argued antidiabetic used in patients with diabetes and tuberculosis. Metformin is considered to be the most appropriate oral antidiabetic agent for concomitant administration with antitubercular preparations due to minimal pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Keywords: tuberculosis, diabetes mellitus, antidiabetic drugs, antituberculosis drugs, insulin, metformin

Резюме

Аспекты лечения больных сахарным диабетом и туберкулезом

Ассоциация сахарного диабета и туберкулеза является проблемой общественного здравоохранения из-за распространения этих двух эпидемий. Лечение этих пациентов требует индивидуального подхода, должным образом контролируя прогрессирование заболевания и корректируя противодиабетическое и противотуберкулезное лечение. Проведено ретроспективное исследование больных туберкулезом и сахарным диабетом с анализом типа сахарного диабета, противодиабетического лечения на фоне применения противотуберкулезных препаратов, динамики уровня глюкозы. Сахарный диабет 1 типа был обнаружен у 12 пациентов, а 2 типа – у 51. Было установлено, что у 12 концентрация глюкозы была ниже 6 ммоль/л, а у 51 отмечалась гипергликемия. Для лечения сахарного диабета использовали комбинацию инсулинов короткого и среднего действия – 22 случая, инсулин среднего действия – 11 случаев, инсулин короткого действия – 3 случая и препаратов инсулина в сочетании с метформином – 7 случаев. Из 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа метформином лечились 9, гликлазидом – 1 и 10 – другими противодиабетическими препаратами. Для лечения пациентов с инфильтративным туберкулезом легких изониазид был назначен 29 пациентам, рифампицин – 25, этамбутол – 31, пиразинамид – 32, левофлоксацин – 11, канамицин

и циклосерин – 10, стрептомицин – 5, линолид – 4, моксифлоксацин – 3. У большинства пациентов туберкулез развился на фоне ранее существовавшего сахарного диабета, преимущественно 2 типа. Для лечения сахарного диабета использовали препараты инсулина короткой и средней длительности действия. Метформин и его сочетание с инсулином считается наиболее приемлемым для лечения больных с сахарным диабетом и туберкулезом. Метформин считается наиболее подходящим пероральным противодиабетическим средством для комбинации с противотуберкулезными препаратами благодаря минимальным фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, противодиабетические препараты, противотуберкулезные препараты, инсулин, метформин

Introducere

Tuberculoza este o problemă majoră de sănătate publică, îndeosebi în țările cu venituri mici sau mijlocii, iar incidența diabetului zaharat crește în proporții epidemice în țările respective. Actualmente, în lume se înregistrează anual circa 10,4 milioane cazuri noi de tuberculoză activă, dintre care un milion asociază tuberculoza cu diabetul zaharat. Convergența acestor două epidemii este cel mai probabil să persiste în țările cu resurse insuficiente de asistență medicală. Diabetul este un factor de risc independent pentru toate infecțiile tractului respirator inferior, iar riscul pentru tuberculoză crește de 1,5-7,8 ori.

Deși tuberculoza este asociată mai puternic cu maladiile și stările cu imunodeficiență (HIV etc.), diabetul zaharat devine un factor de risc mai semnificativ la nivel de populație, deoarece numărul persoanelor cu diabet este mult mai mare decât cel al pacienților cu alte stări imunocompromise. La moment se sugerează că aproximativ 415 mil. de persoane trăiesc cu diabet și 318 mil. au o toleranță scăzută la glucoză, iar până în 2040 se estimează că cifrele vor crește până la 642 mil. și, respectiv, 481 mil.

Escaladarea diabetului zaharat este o consecință a creșterii populației, îmbătrânirii, urbanizării și modificării stilului de viață. În același timp, pacienții cu tuberculoză și diabet zaharat, în comparație cu bolnavii fără diabet, au raportat o întârziere a conversiei culturilor sputei, un risc crescut de eșec sau deces în timpul tratamentului antituberculos, precum și un risc majorat de recidivă a bolii după finalizarea cu succes a tratamentului [1, 2, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 17].

Relația dintre diabetul zaharat și tuberculoză este mai proeminentă la persoanele mai tinere. Se estimează că pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt mai susceptibili decât cei cu tip 2, posibil datorită unei mase corporale mai mici, vârstei mai fragede, unei durate mai lungi a bolii sau datorită faptului că

controlul hiperglicemiei este mai dificil pentru tipul 1 de diabet. În plus, riscul de tuberculoză este mai mare în rândul pacienților care utilizează insulină, în special cei cu necesarul de doze mai mari de hormon. Controlul neadecvat al glicemiei și valorile majorate ale HbA1c au fost asociate cu o incidență mai mare de dezvoltare a tuberculozei [2, 3, 5, 21].

Scopul studiului desfășurat a fost analiza tratamentului antidiabetic prescris și a particularităților farmacologice ale preparatelor antidiabetice și antituberculoase la bolnavii cu tuberculoză pe fundal de diabet zaharat.

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv a 63 de fișe ale bolnavilor cu tuberculoză și diabet zaharat, aflați la tratament specific în IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie în anul 2018. S-au analizat: tipul diabetului zaharat la pacienți, tratamentul antidiabetic urmat pe fundal de administrare a preparatelor antituberculoase, dinamica nivelului glucozei.

Rezultate și discuții

În studiu au fost incluși 63 de bolnavi cu vârsta cuprinsă între 19 și 80 de ani, repartizați după cum urmează: sub 20 de ani – 1, 21-30 ani – 4, 31-40 ani – 3, 41-50 ani – 10, 51-60 ani – 25, 61-70 ani – 18, peste 70 de ani – 2. Datele respective denotă că cele mai afectate au fost persoanele apte de muncă – 41-60 de ani (35 pacienți). Diabetul zaharat de tip 1 a fost constatat la 12 bolnavi, de tip 2 – la 51, dintre care 4 cazuri noi depistate. Este necesar de menționat că în 90% cazuri, diabetul zaharat preceda îmbolnăvirea de tuberculoză. Astfel, se confirmă datele literaturii că la 80-90% din bolnavi tuberculoza se dezvoltă pe fundal de diabet zaharat, iar boala endocrină este un factor de risc major pentru asocierea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*.

La toți pacienții, la internare a fost determinat nivelul glucozei în sânge a jejun. S-a constatat că doar la 12 concentrația glucozei era sub 6 mmol/l, iar la 51 s-a depistat o glicemie ușoară (6,1-8 mmol/l – 14 cazuri), moderată (8,1-12 mmol/l – 12 bolnavi) sau mare (12-20 mmol/l – 25 pacienți). Monitorizarea glicemiei a relevat că nivelul glucozei sub 6 mmol/l se menținea la 6 bolnavi, 6,1-8 mmol/l – la 17; 8,1-12 mmol/l – la 11; 12-20 mmol – la 22 bolnavi. Controlul glicemiei peste patru săptămâni de tratament a demonstrat o majorare a pacienților cu o concentrație normală (14) sau ușoară (16) a glicemiei, dar cu o menținere la același nivel a celor cu glicemia mare (21). Aceste rezultate ne demonstrează că preparatele antituberculoase pot influența eficacitatea antidiabeticelor, inclusiv a insulinei.

Analiza localizării procesului tuberculos a relevat că la 48 de pacienți s-a constatat tuberculoza

pulmonară infiltrativă, inclusiv 9 cu rezistență multiplă, la 13 – afectarea oaselor și a articulațiilor, iar la 2 – tuberculoza renală.

Conform listelor de indicații s-a depistat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 subcompensat sau decompensat, în mare majoritate cu complicații, au urmat tratament cu preparatele insulinei în baza consultațiilor medicului-endocrinolog. Cel mai frecvent s-a prescris combinarea dintre insulinele cu acțiune de durată scurtă sau medie – 22 cazuri, insulina cu durată medie – 11 cazuri, cea de durată scurtă – 3 cazuri și preparate ale insulinei în asociere cu metformina – 7 cazuri. Din 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, au urmat tratament cu metformină 9 bolnavi, cu gliclazidă – 1, iar 10 – cu alte antidiabetice (fără a fi menționate) sau nu au utilizat antidiabetice. La majoritatea bolnavilor cu diabet de tip 2, care până la internare foloseau antidiabetice orale, ținând cont de situația clinică și particularitățile farmacodinamice ale acestora, s-a justificat necesitatea trecerii la preparatele insulinelor, cu monitorizarea săptămânală sau bisăptămânală a glicemiei a jejun, iar la necesitate – efectuarea profilului glicemic.

S-a constatat că, din cele patru cazuri cu diabet zaharat de tip 2 primar depistat, la 2 pacienți la internare glicemia varia în limitele 7-11 mmol/l, care au continuat să se majoreze peste 1,2 și 4 săptămâni pe fundal de tratament specific și antidiabetic cu preparate ale insulinei. La alți 2 bolnavi, la internare cifrele glicemiei erau de 5,6-5,7 mmol/l, cu majorarea ulterioară până la 7-15 mmol/l pe fundal de tratament antituberculos. La pacientul cu glicemia 13 și 15 mmol/l, pe fundal de tratament cu schema standardizată (H, R, E, Z), la 2-2,5 luni s-a inițiat administrarea insulinei cu durată medie de acțiune. La cel de-al doilea bolnav cu nivelul normal al glucozei la internare, ce urma tratament specific (H, E, Lfx, Str), glicemia a oscilat între 7 și 9 mmol/l. Rezultatele obținute ne permit să presupunem că la pacienții cu cifre majorate ale glucozei diabetul preexista, iar la cei cu glicemia normală, creșterea concentrației glucozei cel mai posibil a fost cauzată de preparatele antituberculoase, în primul rând de izoniazidă și rifampicină.

Analiza cazurilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă, cu excepția celor cu rezistență multiplă, a relevat că au fost utilizate preponderent schemele standardizate de tratament, cu unele modificări în funcție de particularitățile individuale ale pacientului (dereglări vizuale, renale etc.), și/sau cu monorezistență la unele antituberculoase (rifampicină, izoniazidă). Astfel, izoniazida a fost prescrisă la 29 pacienți, rifampicina – la 25, etambutolul – la 31, pirazinamida – la 32, levofloxacina – la 11, canamicina și cicloserina – la câte 10, streptomycină – la 5, linezolidul – la 4, moxifloxacina – la 3 pacienți.

Corelația bidirecțională dintre tuberculoză și diabetul zaharat poate fi cauzată de sistemul imunitar compromis și de inflamație (mediată de IL6 și TNF α), în timp ce infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* ar putea determina o creștere a rezistenței la insulină. Riscul de tuberculoză este mai mare la pacienții cu diabet zaharat cu control glicemic neadecvat, comparativ cu cei cu control glicemic optim. Diabetul zaharat la persoanele cu tuberculoză crește riscul apariției unor rezultate nefavorabile ale tratamentului (transformarea întârziată a culturii, moartea, eșecul tratamentului, recurența).

Hiperglicemia la pacienții cu tuberculoză este asociată cu manifestări clinice mai severe, precum încărcătura bacteriană mai mare în spută, numărul majorat de leucocite, răspunsul crescut al fazei acute, febra mai mare, localizarea atipică și formarea cavitațiilor. Controlul glicemic adecvat are ca rezultat îmbunătățirea activității fagocitare și evitarea complicațiilor clinice. Există de asemenea dovezi că monitorizarea eficientă a diabetului reduce riscul de dezvoltare a tuberculozei și îmbunătățește rezultatele tratamentului antituberculos [2, 12, 17, 21].

Printre ipotezele posibile privind mecanismul fiziopatologic al diabetului zaharat, ca factor predispozant de risc pentru tuberculoză se sugerează: imunitatea celulară deprimată, disfuncția macrofagelor alveolare, nivele scăzute de interferon gamma, microangiopatia pulmonară și deficiența micronutrienților [3].

Diabetul zaharat poate crește incidența asocierii tuberculozei prin: efectele negative indirecte asupra fagocitelor și limfocitelor, în special T, care sunt importante pentru infecția intracelulară, precum tuberculoza; micșorarea monocitelor în sânge, care sunt responsabile pentru imunitatea înăscută prin diferențierea la macrofage și celulele dendritice pentru prezentarea antigenului și secreția de citokine; reducerea numărului T-limfocitelor reglatoare, cu creșterea inflamației la pacienții cu tuberculoză și diabet [8, 12].

Pentru controlul glicemiei la persoanele cu tuberculoză și diabet, ca și la cei doar cu diabet, sunt valabile testele biochimice, precum glucoza capilară preprandială sau a jejun, glucoza capilară postprandială (la două ore după masă) și hemoglobina glicozilată (HbA1c). Pentru evaluarea stării glicemice, se recomandă preferențial determinarea HbA1c la momentul inițial, la sfârșitul fazei intense și în faza de continuare. În baza HbA1c standardizate (7% și 8%), glicemiei preprandiale (130 mg/dl sau 5,5 mmol/l) și postprandiale (178 mg/dl sau 7,8 mmol/l) se poate estima controlul glicemiei (bun, moderat, slab). Este important de a determina parametrii respectivi la puncte stricte (1, 2, 4 și 8 săptămâni)

pentru analiza efectului controlului glicemic asupra rezultatelor tratamentului antituberculos, precum și asupra ameliorării sau agravării controlului glicemic sub influența preparatelor antituberculoase prescrise [17, 19].

Rifampicina și izoniazida au fost documentate pentru a interacționa cu antidiabeticele orale și a deregla controlul glicemic. Insulina este mai eficace decât antidiabeticele orale în realizarea controlului glicemic, dar incidența episoadelor hipoglicemice este mai mare la utilizarea insulinei. La persoanele cu tuberculoză gravă, majoritatea autorilor recomandă administrarea preparatelor insulinei sau suplimentarea lor cu antidiabeticele orale [17].

Prezintă interes analiza influenței diabetului zaharat asupra rezultatului tratamentului tuberculozei. Corelația dintre diabetul zaharat și rezultatul tratamentului antituberculos este controversată. Cu toate acestea, diabetul poate avea un impact negativ asupra rezultatelor terapiei tuberculozei prin rate mai mari de eșec (de 7,65 ori) și de mortalitate (de 6 ori). Imunitatea celulară afectată, întârzierea conversiei sputei și scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor antituberculoase sunt unele din explicațiile unui rezultat mai slab sau unor rate mai mari de rezistență la medicament. Diminuarea concentrațiilor preparatelor antituberculoase poate fi explicată prin creșterea masei corporale a pacienților cu diabet sau prin majorarea excesului de greutate în timpul tratamentului tuberculozei fără o ajustare exactă a dozării medicamentului în faza ulterioară a tratamentului [3, 6].

Un studiu privind rezultatele tratamentului tuberculozei, impactul diabetului zaharat și incidența reacțiilor adverse la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu rezistență multiplă/extinsă a sugerat o prevalență a diabetului la pacienții rezistenți la antituberculoase (54,4%), o frecvență și o severitate mai mare a reacțiilor adverse la tratamentul antituberculos [5, 13].

Pacienții cu tuberculoză pulmonară și diabet au o rată redusă de conversie a sputei, cu o probabilitate mai mare de a obține un rezultat slab sau chiar un eșec al tratamentului, trecerea la categoria rezistență multiplă și deces, decât pacienții fără diabet. La acești bolnavi s-a constatat o manifestare clinică mai severă, o pierdere în greutate mai frecventă, o conversie mai redusă a sputei la 60 de zile [1].

Prezintă interes influența tuberculozei asupra evoluției diabetului zaharat. Tuberculoza poate duce la noi cazuri de diabet, precum și la o toleranță scăzută la glucoză la pacienții cu tuberculoză. Scăderea toleranței la glucoză este un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea diabetului. În cele mai multe din aceste cazuri, toleranța micșorată la

glucoză revine la normal după tratamentul cu succes al tuberculozei, totuși riscul crescut de a dezvolta diabet zaharat persistă.

Tuberculoza este o cauză cunoscută a pancreatitei, iar pancreatita tuberculoasă s-ar putea declanșa numai după dezvoltarea diabetului. Chiar dacă o parte din hiperglicemia asociată cu tuberculoza poate fi atribuită stresului cauzat de infecția în sine, factorul major în acest proces rămâne hipofuncția pancreasului. E necesar de remarcat că nediagnosticarea persoanelor înainte de tratamentul antituberculos poate duce la o hiperdiagnosticare a diabetului zaharat, deoarece tuberculoza poate induce o hiperglicemie legată de infecție care poate imita diabetul. Hiperglicemia asociată cu tuberculoza adesea agravează controlul glicemic al diabeticilor și astfel justifică ajustarea dozelor de insulină, care trebuie repetată după ce pacientul a fost tratat cu succes [2, 8].

Diabetul este asociat cu o scădere a funcțiilor macrofagelor (micșorarea producției de specii reactive ale oxigenului, diminuarea funcției fagocitare și chemotactice) și a imunității celulare (diminuarea numărului neutrofilelor și T-limfocitelor, nivelului răspunsului la citokinele T-helper1 (Th1), a producției de TNF alfa, IL-1 beta și IL-6). Citokinele Th1 sunt vitale în controlul și inhibarea micobacteriilor. Hiperglicemia, la rândul său, are un efect inhibitor direct asupra respirației tisulare, iar asocierea acestor procese disfuncționale conduce la creșterea riscului de tuberculoză la bolnavii cu diabet [2].

Intoleranța la glucoză a fost raportată de o proporție între 16,5% și 49% din pacienții cu tuberculoză activă. Într-un studiu, 56,6% cazuri cu intoleranță la glucoză la momentul diagnosticului au avut nivele normale de glucoză după tratamentul antituberculos, fenomen numit "hiperglicemie tranzitorie". Trebuie remarcat faptul că controlul hiperglicemiei este mai dificil în timpul fazei active a tuberculozei și mulți pacienți necesită insulină pentru controlul acesteia. Hiperglicemia asociată cu tuberculoza poate fi determinată de așa mecanisme ca inflamația cauzată de citokine, precum IL6 și TNF alfa, ca răspuns la infecție, cu o creștere a rezistenței la insulină, și de scăderea producției de insulină. [3].

Isoniazida și rifampicina au efecte hiperglicemice. Pirazinamida poate determina un control dificil asupra diabetului zaharat. Rifampicina induce metabolismul sulfonilureicelor și scade nivelul lor sangvin cu hiperglicemie, care este maxim la aproximativ o săptămână după începerea tratamentului și dispare la două săptămâni după întreruperea tratamentului cu preparat. Rifampicina la diabetici mărește absorbția intestinală a glucozei și poate simula

simptomele diabetului. Medicamentul nu afectează metabolizarea metforminei sau a insulinei [2, 3].

Izoniazida, spre deosebire de rifampicină, inhibă metabolizarea antidiabeticelor orale și poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatică, îndeosebi a sulfonilureicelor, cu antagonizarea acțiunii și agravarea controlului glicemic. Izoniazida de asemenea afectează eliberarea și acțiunea insulinei, cu o hiperglicemie chiar și la persoanele fără diabet. De aceea, doza de insulină trebuie ajustată când se adaugă și se suspendă acest medicament din prescripțiile pacienților. Inhibitorii de dipeptidil peptidază (gliptinele) teoretic pot reduce imunocompetența datorită mecanismului lor de acțiune, ce ar putea agrava rezultatul tratamentului pacienților cu tuberculoză [2].

Izoniazida poate produce hiperglicemie deja după cinci zile de tratament, cu menținerea peste 1-3 luni. S-a considerat că la baza acestui efect stau blocarea etapelor specifice ale ciclului Krebs care necesită NAD⁺ și stimularea secreției de glucagon. S-a constatat că la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză tratați cu izoniazidă crește necesarul de insulină [4].

Din 2005 până în 2018, Asociația Americană a Medicamentelor și Alimentelor (FDA) a raportat 41 de cazuri de hiperglicemie indusă de izoniazidă. Preparatul afectează metabolismul glucozei prin diminuarea eliberării insulinei și antagonizarea acțiunii acesteia, chiar și la persoanele fără diabet. Medicamentul antagonizează efectul sulfonilureicelor, iar interacțiunea cu biguanidele nu este definitivată. În cazul prescrierii izoniazidei la bolnavii cu tuberculoză și diabet, este necesar un control riguros al glicemiei, cu o decizie individuală. Dacă pacientul folosea antidiabetice orale, este recomandabilă trecerea la preparatele insulinei pe perioada utilizării profilactice sau a tratamentului cu izoniazidă [4].

Managementul diabetului zaharat în tuberculoză ar trebui să fie agresiv. Un control optim al glicemiei va determina un rezultat mai bun al tratamentului. Terapia cu insulină trebuie inițiată utilizând la început regimul bazal bolus sau insulina premixată. Asociația Americană a Endocrinologilor recomandă folosirea insulinelor moderne sau a analogilor de insulină, deoarece acestea sunt mai previzibile în acțiune și pot provoca mai puțin hipoglicemie. Utilizarea insulinelor umane tradiționale este discutabilă. Necesitatea în insulină este mai mare la început, dar scade după câteva săptămâni odată ce gluco-toxicitatea este corectată și infecția este controlată. Majorarea dozelor de insulină poate să crească odată cu revenirea poftei de mâncare și creșterea aportului caloric. Analogii cu acțiune rapidă, cum ar fi insulina

aspart, pot evita dezvoltarea cetonuriei și sunt utili la pacienții cu crize severe.

Un bolnav în medie va avea nevoie inițial de 1 U/kg/zi de insulină, subdivizată în cea rapidă 60% și bazală 40%. În câteva săptămâni, necesitatea va scădea la 0,5 U/kg/zi și poate fi asigurată prin două sau trei doze egale de insulină aspart/lispro premixată cu insulină cu durată mai lungă. La pacienții cu neuropatie periferică coexistentă datorată diabetului, este obligatoriu să se indice piridoxină la includerea în schema de tratament a izoniazidei [2].

Terapia cu insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și tuberculoză activă este rațională în caz de: infecție severă a tuberculozei; pierderea țesutului și a funcției pancreasului (deficiență endocrină pancreatică, pancreatită tuberculoasă); pierdere ponderală ce necesită o dietă bogată în calorii, cu conținut ridicat de proteine și un efect anabolic; interacțiunea dintre medicamentele antituberculoase și antidiabetice orale; boală hepatică asociată, când sunt contraindicate antidiabeticele orale. Preparatele hipoglicemizante orale sunt contraindicate în tuberculoza severă, dar pot fi utilizate cu prudență odată ce boala s-a stabilizat [2].

Un aspect important este modificarea proprietăților farmacocinetice ale preparatelor antituberculoase la pacienții cu diabet zaharat. Diabetul poate modifica farmacocinetica mai multor antituberculoase, eficacitatea cărora depinde de concentrația lor plasmatică. Nivelele plasmatică modificate se pot datora diferențelor de absorbție, distribuție, metabolism și/sau excreție la diabetici. Micșorarea concentrațiilor medicamentelor antituberculoase este asociată cu rezistența la aceste medicamente, care pot complica cura de tratament a tuberculozei la persoanele cu diabet [2, 16].

Pacienții cu diabet zaharat pot avea concentrații plasmatică mai mici ale medicamentelor antituberculoase, în special a rifampicinei. Într-un șir de studii s-a constatat că aria de sub curba concentrației (AUC) peste șase ore a rifampicinei a fost cu 53% mai mică la pacienții cu tuberculoză și diabet decât la cei doar cu infecție specifică, efect asociat cu severitatea hiperglicemiei. Concentrația maximă (C_{max}) a rifampicinei a fost mai mică în rândul diabeticilor, fără a se modifica timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime (T_{max}). Totodată, nu au existat diferențe în farmacocinetica pirazinamidei și a etambutolului în faza intensivă. Mecanismul diminuării nivelului rifampicinei în plasmă posibil s-ar fi datorat scăderii secreției de acid clorhidric și absorbției mai mici a medicamentului, chiar și în absența gastroparezei clinice [3, 16].

Incidența rezistenței multiple la medicamentele antituberculoase (concomitent la izoniazidă și

rifampicină) la pacienții cu diabet este contradictorie. Mai mulți autori au constatat un risc crescut de tuberculoză cu rezistență multiplă la diabetici (de la 2,1 până la 8,8 ori) [3].

Utilizarea unei combinații fixe de medicamente programate în cazurile noi de tuberculoză poate să nu fie pe deplin adecvată la pacienții cu diabet zaharat, din cauza diferențelor în farmacocinetica medicamentelor antituberculoase la această populație. Diferite studii au descris concentrații serice reduse de rifampicină și izoniazidă, sugerând că aceste medicamente ar trebui să fie prescrise în funcție de greutatea corporală, deoarece pacienții cu diabet, de obicei, au indicele masei corporale mai mare. Aceste date ar putea explica atât rezultatele negative, cât și prevalența crescută a tuberculozei rezistente la medicamentele de prima linie. În aceste cazuri se utilizează preparate din alte grupe, doza cărora se ajustează în funcție de masa corporală, deoarece prezintă un risc ridicat de efecte adverse, dintre care unele, cum ar fi neuropatia și ototoxicitatea, sunt ireversibile.

Reacțiile adverse au fost mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat în special pentru nefrotoxicitate, hipotiroidism și ototoxicitate. Ajustarea tratamentului antidiabetic pentru ameliorarea controlului glicemic în timpul tratamentului cu preparate de linia a doua nu a contribuit la obținerea nivelului adecvat al hemoglobinei glicate la începutul și la sfârșitul tratamentului, posibil din cauza dezvoltării complicațiilor cronice sistemice și a reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase [13].

Managementul diabetului zaharat la pacienții cu tuberculoză este dificil, deoarece între preparatele antidiabetice și antituberculoase se pot constata un șir de interacțiuni cu efect imprevizibil. Astfel, rifampicina poate induce hiperglicemie prin creșterea absorbției intestinale a glucozei sau prin reducerea sensibilității la insulină. Preparatul, prin inducția enzimelor citocromului P450, crește clearance-ul sulfonilureicelor, deoarece acestea sunt metabolizate în ficat. Din aceste considerente, pentru controlul glicemic s-a inițiat studiul utilizării concomitente a biguanidelor cu rifampicina.

Metformina se consideră preparat de prima linie în tratamentul diabetului zaharat de tip 2, nu este metabolizată în ficat, este relativ ieftină, disponibilă și nu se asociază cu creșterea în greutate sau hipoglicemie. În același timp, sunt insuficiente date despre interacțiunea metforminei cu rifampicina. Rifampicina este un agonist al receptorului X de pregnan (PXR), un factor de transcriere ce reglează un număr mare de gene implicate în detoxificarea xenobioticelor și nivelul transportatorilor de medicamente. În studii experimentale s-a demonstrat

că agonistul PXR a reglat expresia transportorului cationic organic-1 (TCO-1) în ficat și TCO-2 în rinichi, cu reducerea semnificativă a expunerii plasmatice la metformină. La voluntarii sănătoși, rifampicina a determinat modificarea cineticii de absorbție cu nivele mai mari ale metforminei [11, 18].

Studiul de farmacocinetică la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză a relevat că rifampicina crește concentrațiile plasmatice ale metforminei, fără a afecta capacitatea de micșorare a glucozei. Aceste date ne permit să constatăm că nu este necesară monitorizarea suplimentară a controlului glicemic la această categorie de pacienți. Concomitent, s-a observat o incidență ridicată a efectelor adverse gastrointestinale, prin urmare se recomandă administrarea metforminei și rifampicinei cu alimente și, de preferință, separate în timp. Pentru reducerea efectelor gastrointestinale, se recomandă a administra metformina în prima săptămână în doza de 500 mg, iar în următoarele șapte săptămâni – câte 1000 mg/zi [11, 15].

Aspecte importante în evoluția tuberculozei și a diabetului zaharat sunt eficacitatea și inofensivitatea preparatelor antidiabetice și antituberculoase la această categorie de pacienți. Un șir de studii experimentale și clinice au demonstrat efectele benefice ale metforminei prin creșterea efectelor macrofagelor, reducerea inflamației și prevenirea leziunilor pulmonare. S-a demonstrat că preparatul amplifică efectul macrofagelor prin fuziunea fagolizozomilor, cu activarea expresiei adenozin monofosfat protein kinazei (AMPK), producerea de specii reactive ale oxigenului de mitocondrii și inhibarea creșterii *Mycobacterium tuberculosis*.

Metformina, prin activarea AMPK, inhibă creșterea micobacteriilor, ceea ce contribuie la diminuarea sarcinii bacilare la șoarecii tratați cu izoniazidă. La pacienții cu tuberculoză tratați cu metformină, s-a micșorat numărul cavităților pulmonare și s-a redus mortalitatea. Astfel, s-a presupus că acest preparat ar putea funcționa ca adjuvant în tratamentul antituberculos [8, 12, 15, 18].

Diabetul zaharat de tip 2 se asociază cu tuberculoza din cauza unui control glicemic inefficient, care amplifică statutul proinflamator. În cercetările in vitro s-a depistat că metformina controlează creșterea rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* prin producerea de specii reactive ale oxigenului de mitocondrii și facilitarea fuziunii fagosom-lizozomi. Metformina nu se metabolizează prin citocromul P-450, de aceea nu interacționează cu rifampicina, care poate micșora eficacitatea terapiei antidiabetice. În schimb, rifampicina stimulează expresia TCO-1 și crește captarea hepatică a antidiabeticului și a glucozei. Biguanidele la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză cresc ni-

velul superoxidismutazei (SOD), care se presupune că amplifică eficacitatea terapiei antituberculoase și reduce multiplicarea intracelulară a *Mycobacterium tuberculosis*. Impune prudență posibilitatea metforminei de a crește hipoxia tisulară și de a dezvolta lactacidoză în infecțiile pulmonare cronice, în care deja există o hipoxie.

Metformina și rifampicina stimulează expresia TCO-1, cu blocarea transcripției micobacteriilor. Superoxidismutaza este un factor esențial în prevenirea rezistenței la izoniazidă, iar biguanida majorează activitatea SOD. Astfel, utilizarea metforminei s-a asociat cu controlul infecției și micșorarea severității maladiei. Preparatul, în doze de 1-1,5 g/zi, asociat cu insulina în schema standardizată de tratament antituberculos (H, R, E, Z), nu a crescut incidența lactacidozei [14].

În studii experimentale s-a arătat că metformina poate inhiba creșterea *Mycobacterium tuberculosis* printr-o cale dependentă de AMPK și reduce patologia pulmonară. Totodată, preparatul poate crește eficacitatea terapeutică a medicamentelor antituberculoase, precum izoniazida și etambutolul. Utilizarea metforminei la pacienții cu tuberculoză s-a asociat cu un control mai bun al infecției și scădere a severității bolii, cu o reducere a ratei infecției latente la bolnavii cu diabet zaharat. La persoanele cu diabet zaharat care utilizau metformină s-a constatat un risc redus de dezvoltare a tuberculozei active [20].

Tseng C.-H. (2018) a confirmat în studiul său faptul că utilizarea metforminei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de tuberculoză, îndeosebi la folosirea de peste 27 de luni sau la o doză cumulată de peste 817 mg. S-a estimat că acest efect ar putea fi datorat necesității unei perioade de expunere consecventă a organismului la metformină, pentru a modifica micromediul fiziologic al celulelor în scopul luptei împotriva micobacteriilor. Efectul de protecție mai puternic, observat în rândul utilizatorilor sistematici ai unei doze cumulative, a sugerat de asemenea că efectul protector al metforminei s-ar fi putut diminua, dacă medicamentul nu ar fi fost administrat în mod sistematic.

Mecanismele efectului protector al metforminei asupra infecției cu micobacterii pot fi multiple: inhibarea creșterii micobacteriilor prin inducerea producției mitocondriale de specii reactive de oxigen într-o manieră dependentă de AMPK; modificarea microbiotei intestinale, cu producerea de butirat (acid gras cu lanț scurt), care mediază răspunsul imun și reduce rezistența la insulină și obezitatea; inhibarea directă a complexului mitocondrial 1 al transportului de electroni, cu suprimarea producției de energie necesară creșterii bacteriene; blocarea sistemului de

fosforilare oxidativă a *Mycobacterium tuberculosis*; inhibarea ciclului acidului folic al micobacteriilor, similar cu trimetoprimul; blocarea gluconeogenezei în bacterii prin efectul său inhibitor asupra enzimei mitocondriale glicerofosfat dehidrogenază, care împiedică utilizarea de glicerol în ciclul Krebs, cu reducerea virulenței bacteriilor; inducerea formării complexului fagolizozomi prin activarea căii AMPK și eliberarea mediatorilor din neutrofile, pentru a atrage fagocitele în locul infecției; prevenirea diferențierii monocitelor în macrofage, cu împiedicarea accesului siturilor de supraviețuire la bacterii; inhibarea sintezei colesterolului în macrofage, cu afectarea intrării micobacteriilor în macrofage, ce previne absorbția și scurtează supraviețuirea bacteriilor; reducerea colesterolului pe membrana fagozomilor, cu disocierea proteinei de acoperire care conține aspartat de triptofan, și maturarea fagozomului, care la rândul său poate fuziona cu lizozomul și ucide bacteriile; efluxul de colesterol, pentru a preveni intrarea micobacteriilor în macrofage.

Așadar, metformina își poate exercita efectul preventiv asupra infecției tuberculoase prin efectele sale metabolice, imunologice și antibacteriene. Efectul potențial al metforminei ca terapie adjuvantă în tuberculoză ar putea crește eficacitatea medicamentelor antituberculoase. Totuși, capacitatea metforminei de a preveni declanșarea clinică a infectării cu micobacterii ar putea fi mai eficientă decât utilizarea preparatului pentru a trata boala [20].

Concluzii

În baza rezultatelor prezentate și a analizei literaturii de specialitate, putem concluziona:

1. Majoritatea pacienților internați au dezvoltat tuberculoză pe fundalul diabetului zaharat, preponderent de tip 2, preexistent în stare subcompensată sau decompensată cu complicații.

2. Absența în anamneză a diabetului zaharat necesită determinarea inițială a nivelului glucozei, pentru interpretarea adecvată a hiperglicemiei (existența unui diabet nedagnosticat sau rezultatul acțiunii preparatelor antituberculoase) ce poate surveni în prima săptămână de tratament specific.

3. Este argumentată trecerea la preparatele insulinei, preponderent la asocierea dintre insulinele cu acțiune ultrascurtă sau scurtă cu cele intermediare, ținând cont de evoluția tuberculozei și starea diabetului.

4. Controlul glicemic prin glucoza a jejun și postprandială a fost efectuat conform recomandărilor (săptămânal în faza intensivă – 2 luni), iar pentru o apreciere mai adecvată este recomandabil de a determina și hemoglobina glicozilată.

5. Metformina și asocierea ei cu insulina, în baza literaturii de specialitate, se consideră cel mai argumentat antidiabetic oral ce poate fi utilizat la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză.

6. Metformina se consideră cel mai adecvat antidiabetic oral pentru asocierea cu preparatele antituberculoase, datorită interacțiunilor minime farmacocinetice și farmacodinamice.

7. Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea tuberculozei, inclusiv a formelor cu rezistență multiplă sau extinsă.

Bibliografie

1. Ali Nasir Siddiqui et al. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. In: *BioMed. Research International*, 2016, nr. 4, pp. 1-11.
2. Asfandyar Khan Niazi, Sanjay Kalra. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. In: *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2012; nr. 11, p. 28.
3. Baghaei P. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. In: *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2013, nr. 12(1), p. 58.
4. Ganguly R.J. et al. Hyperglycemia induced by isoniazid preventive therapy. In: *J. Family Med. Prim. Care*, 2018, nr. 7(5), pp. 1123–1125.
5. Harries A.D. et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2016; nr. 110, pp. 173–179.
6. John N.M. et al. Effect of Anti-tubercular Drugs and Impact of Glycemic Status in Patients with Tuberculosis and Concomitant Diabetic-Tuberculosis Patients. In: *Ind. J. Pharm. Pract.*, 2017, nr. 10(2), pp. 125-128.
7. Jung Suk Han et al. Anti-tuberculosis Treatment-Induced Insulin Autoimmune Syndrome. In: *Ewha Med. J.*, 2016, nr. 39(4), pp. 122-124.
8. Lee Y-J. et al. The effect of metformin on culture conversion in tuberculosis patients with diabetes mellitus. In: *Korean J. Intern. Med.*, 2018, nr. 33(5), pp. 933-940.
9. Lin Y. et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China. In: *Glob. Health Action*, 2017; nr. 10(1): 1289737.
10. Lin Y. et al. *Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018. 90 p.
11. Lindsey te Brake H.M. et al. Rifampicin Alters Metformin Plasma Exposure but Not Blood Glucose Levels in Diabetic Tuberculosis Patients. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, nr. 105 (3), pp. 730-737.
12. Marupuru S. et al. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary health-care facility. In: *Brazil. J. Infect. Dis.*, 2017, nr. 21 (3), pp. 312-316.
13. Munoz-Torrico M, et al. Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: *Arch. Bronc.*, 2017, nr. 53, pp. 245–250.
14. Novita B.N. et al. Metformin use in tip 2 Diabetes mellitus Tuberculosis co-infection and the risk of lactic acidosis: a case risk-study. In: *J. Infect. Pul. Dis.*, 2017, nr. 3(2).
15. Padmapriyadarsini C. et al. Evaluation of metformin in combination with rifampicin containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis (METRIF): study protocol for a randomized clinical trial. In: *BMJ Open*, 2019; nr. 9(3): e024363.
16. Ruslami R. et al. Pharmacokinetics of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, nr. 54(3), pp. 1068–1074.
17. Shewade H.D. et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. In: *PLoS One*, 2017; nr. 12(10): e0186697.
18. Singhal A. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. In: *Science Translational Medicine*, 2014, nr. 6, p. 263.
19. Suryanarayana R. et al. Clinicopharmacological evaluation of drug interaction between rifampicin and glyburide in Tuberculosis patients with Type II Diabetes. In: *J. Dent. Med. Sci.*, 2014, nr. 13(2), pp. 81-84.
20. Tseng Chin-Hsiao Metformin Decreases Risk of Tuberculosis Infection in Type 2 Diabetes Patients. In: *J. Clin. Med.*, 2018, nr. 7(9), p. 264.
21. Yorke E. et al. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. In: *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, nr. 20, pp. 1701-2578.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

ANALIZA DATELOR PRIVIND CONFIRMAREA DE LABORATOR A CAZURILOR DE RUJEOLĂ

Victoria BUCOV, Laura ȚURCAN, Irina MALANCO,
Anatolie MELNIC, Ala HALACU,
Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Rezumat

Scopul acestui articol este analiza investigațiilor de laborator realizate în vederea confirmării diagnozei de rujeolă în timpul erupțiilor epidemice din anul 2018. Pentru determinarea IgM rujeolici a fost folosită metoda ELISA. Genotiparea tulpinilor circulante ale virusului rujeolic a fost realizată în Laboratorul regional de referință al OMS. Diagnoza clinică de rujeolă a fost confirmată prin datele pozitive serologice în cazuri necesare – 56,8% din 340 cazuri. Probele de urină pentru investigații prin metode de biologie moleculară au fost colectate de la bolnavi de rujeolă, diagnoza cărora a fost confirmată prin metoda serologică, au fost colectate din șase teritorii de la cazuri importate, cazuri legate cu cele de import și cazuri cu transmitere locală. În total au fost supuse genotipării 19 mostre. Genotipurile virusului rujeolei circulante în țară în 2018 au inclus patru tipuri: D8 linia genetică MVs / Cambridge.GBR / 5,16; D8 MVs / Gir Somnath.IND / 42,16; B3 linie genetică MVs / Dublin.IRL / 8,16 / și D8 MeaNS-5484. Aceste genotipuri sunt răspândite pe larg în mai multe țări din lume și europene, inclusiv țările limitrofe. Depistarea de la două cazuri de rujeolă, nelegate epidemiologic, ale genotipului virusului care nu a circulat printre contactele lor evidențiate sugerează ideea că acești bolnavi au avut legături epidemiologice neevidențiate și, posibil, circulația virusului rujeolei în țară era la un nivel mai înalt decât cel înregistrat.

Cuvinte-cheie: rujeolă, ELISA, genotipare

Summary

Analyzing data for laboratory confirmation of measles cases

The purpose of this article is to analyze the results of laboratory tests performed to confirm the diagnosis of measles during an outbreak in 2018. An enzyme immunoassay (ELISA) was used to determine measles antibodies such as IgM and IgG. Genotyping of circulating measles virus strains was carried out at the WHO Regional Reference Laboratory. Clinical diagnosis of measles is confirmed by positive serological by positive serological data in necessary cases – 56.8% of 340 cases. Urine samples for molecular biological studies were taken from patients with measles, the diagnosis of which was confirmed by a serological method, samples were taken from 6 territories, from imported cases, related to imported and with local transmission, in total 19 samples were genotyped. The measles virus genotypes circulating in the country in 2018 included four types: the D8 MVs / Cambridge.GBR / 5,16 gene line; D8 MVs / Gir Somnath.IND / 42,16; B3 gene line MVs / Dublin.IRL / 8,16 / and D8 MeaNS-5484. These genotypes are widely circulated in EU countries, including neighboring countries. Detection of two epidemiologically unrelated cases of measles with the genotype of the virus that did not circulate among their contacts suggests that the

circulation of the measles virus in the country was at a higher level than registered.

Keywords: measles, ELISA, genotyping

Резюме

Анализ данных по лабораторному подтверждению случаев кори

Целью данной статьи является анализ результатов лабораторных исследований, выполненных для подтверждения диагноза кори во время эпидемических вспышек в 2018 г. Иммуноферментный анализ (ИФА) был использован для определения коревых антител типа IgM. Генотипирование циркулирующих штаммов вируса кори было проведено в Региональной референс-лаборатории ВОЗ. Клинический диагноз кори подтвержден положительными серологическими данными в необходимых случаях – 56,8% из 340 случаев. Пробы мочи для молекулярно-биологических исследований были отобраны у пациентов с корью, диагноз которых был подтвержден серологическим методом. Пробы были отобраны у больных из 6 территорий, от завозных случаев, от больных, связанных с завозными случаями и случаев с локальной передачей кори. Всего были генотипированы 19 образцов. Генотипы вируса кори, циркулирующие в стране в 2018 году, включали четыре типа: линию генов D8 MVs / Cambridge.GBR / 5,16; D8 MVs / Gir Somnath.IND / 42,16; B3 генная линия MVs / Dublin.IRL / 8,16 / и D8 MeaNS-5484. Эти генотипы широко распространены во многих странах мира и Европы, включая и соседние страны с Республикой Молдова. Выявление двух эпидемиологически не связанных случаев кори с генотипом вируса, который не циркулировал среди их контактов, позволяет предположить, что циркуляция вируса кори в стране была на более высоком уровне.

Ключевые слова: корь, ИФА, генотипирование

Introducere

În prezent, cele șase regiuni ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) realizează programe de eliminare a rujeolei. În 2010, toate cele 53 de țări din regiunea europeană a OMS și-au reconfirmat angajamentul de a elimina rujeola, acest obiectiv fiind inclus ca o prioritate în *Planul european de acțiune privind vaccinurile pentru anii 2015-2020*. Unul dintre principiile-cheie ale eliminării rujeolei este asigurarea, alături de acoperirea vaccinală la nivel nu mai redus de 95%, a unui sistem de supraveghere puternic, cu un element indispensabil de confirmare a cazurilor suspecte la rujeolă prin metode de laborator [1-3].

Confirmarea de laborator a rujeolei este importantă pentru a permite identificarea sursei de infecție și contactarea la timp a serviciilor locale de sănătate publică [4, 5]. Metode de laborator sunt propuse și pentru evaluarea și stabilirea faptului vaccinării la persoanele fără date despre imunizare [6].

Confirmarea de laborator a cazurilor de rujeolă prin detectarea ARN-ului specific se consideră singura modalitate de a distinge tulpinile de tip sălbatic și vaccinal [7, 8]. Metodele de laborator sunt utilizate de asemenea pentru clasificarea finală a tuturor cazurilor cu erupții cutanate și febră, în contextul programului de eliminare a rujeolei în cadrul supravegherii de rutină [9].

Activitatea de laborator a țărilor este unită în cadrul rețelelor specializate. OMS coordonează supravegherea globală de laborator a infecțiilor prevenibile prin vaccinare, inclusiv rujeola (laboratoare GMRLN) [10].

Pentru detectarea anticorpilor rujeolici specifici este folosită metoda imunofluorescentivă – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). A fost demonstrat că procentul de probe pozitive depinde de termenul colectării probelor și este cel mai înalt în perioada inițială a bolii. În experiențe comparative a fost demonstrată specificitatea înaltă a diferitelor test-sisteme pentru ELISA și PCR [11, 12].

Tehnicile de epidemiologie moleculară permit definirea distribuției geografice a genotipurilor de virus, monitorizarea transmiterii virusului și detectarea întreruperii circulației, confirmarea eficienței strategiilor de vaccinare etc. Pentru realizarea acestei investigații, este folosită reacția în lanț a polimerazei (RT-PCR) cu eficiența maximă de detecție în primele zile după debutul bolii și maxim la șapte zile după apariția erupțiilor [13-16].

Este important de inclus laboratoarele în cadrul rețelei electronice unice, de creat o bază de date naționale privind toate aspectele legate de supravegherea și controlul maladiilor-țintă din programele de imunizare [17].

Scopul acestui studiu este analiza investigațiilor de laborator realizate în vederea confirmării diagnosticului de rujeolă.

Material și metode

Examinarea probelor sangvine de la persoanele cu suspectare la rujeolă la prezența anticorpilor de tip IgM specifici a fost realizată prin metoda ELISA cu următoarele test-sisteme: Siemens, Enzygnost®, *Anti-Measles-Virus/IgM* (Germania, sensibilitatea – 100%, specificitatea – 100%); Euroimmun *Anti-Measles Virus NP ELISA (IgM)* (Germania, sensibilitatea – 100%, specificitatea – 100%), recomandate de OMS, și iNovaTec, NovaLisa® *Measles Virus IgM* (Germania, sensibilitatea – 100%, specificitatea – 100%), procurate

de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS). În total au fost investigate 291 de persoane cu suspectare la rujeolă.

Probele de urină pentru investigații prin metode de biologie moleculară au fost colectate de la bolnavi de rujeolă, diagnoza cărora a fost confirmată prin metoda serologică. Probele au fost colectate din șase teritorii de la cazuri de rujeolă importate, cazuri legate cu cele de import și cazuri cu transmitere locală a infecției. În total au fost supuse genotipării 19 mostre. Genotiparea a fost realizată în Laboratorul regional de referință al OMS (or. Moscova, FR).

Rezultate și discuții

Republica Moldova a aderat la strategia de eliminare a rujeolei, inițiată de Biroul Regional pentru Europa (BRE) al OMS în 2005. Supravegherea și controlul rujeolei este realizat conform prevederilor *Programului național de imunizări*, Ordinului MS nr. 37 din 23.01.2006 *Cu privire la strategiile de eliminare a rujeolei și rubeolei și măsurile de supraveghere a acestor infecții*, dispoziției MS nr. 336-d din 04.06.2015 *Cu privire la intensificarea supravegherii și a controlului rujeolei și rubeolei*.

Baza controlului rujeolei o constituie realizarea imunizărilor cu vaccinul viu atenuat ROR (rujeolă-oreion-rubeolă) conform calendarului național de imunizări la vârstele de 12 luni, 6-7 și 14-15 ani, cu acoperirea vaccinală nu mai joasă de 95% în toate unitățile teritoriale.

Măsurile de supraveghere includ:

- depistarea și examinarea cazurilor suspecte la rujeolă și rubeolă de către instituțiile de asistență medicală primară și spitalicească în comun cu medicii-infecționiști și epidemiologi, cu spitalizare obligatorie;

- colectarea unei probe de sânge de la toți bolnavii cu febră și erupții cutanate în zilele 4-7 (în cazuri excepționale – până în ziua a 28-a) și a unei probe de urină până în ziua a 7-a de la debutul erupțiilor cutanate.

Un indicator de supraveghere eficientă, conform prevederilor OMS, este colectarea anual a două probe sangvine de la cazuri suspecte la rujeolă la 100.000 populație (în total 80 de probe anual pentru Republica Moldova).

În anul 2018, situația din țară privind rujeola s-a agravat. Au fost depistate 425 de cazuri suspecte la rujeolă (febră și erupții cutanate), din care 291 de cazuri au fost investigate serologic. În total, prin metode clinico-epidemiologice și metode de laborator, au fost confirmate și înregistrate 340 de cazuri de rujeolă. În cazuri necesare (tabloul clinic neclar, cazuri importate sau primele cazuri în erupție, legă-

tura epidemiologică neidentificată etc.), diagnoza clinică a fost confirmată prin investigații serologice la 56,8% din bolnavi.

Prin genotiparea tulpinilor circulante de virus rujeolic au fost detectate următoarele tipuri genetice de tulpini rujeolice: D8 Cir Somach, D8 Cambridge, B3 Dublin și D8 MeaNS-5484, care în anii 2016-2018 circulau pe larg în majoritatea regiunilor lumii, inclusiv în țările europene (tabelul 1).

Cu ajutorul investigațiilor genetice a fost posibil de caracterizat genetic tulpinile virusului rujeolic care au provocat patru erupții din cinci înregistrate în Moldova în anul 2018 (tabelul 2).

Dintre cele 252 de cazuri din erupția cu codul MD-CG-18-01, legate în timp și loc, la șase persoane

a fost depistat virusul rujeolic de tipul 4683 D8 Gir Somnath și numai la o persoană din cele contacte (aceiași timp, loc, legături familiale) a fost identificat tipul 4283 D8 Cambridge, la fel ca și la un caz din Chișinău, la care nu au fost stabilite legături epidemiologice.

Dintre cele 11 cazuri din focarul cu codul MD-DR-18-01, legate în timp și loc, la două persoane a fost depistat genotipul virusului rujeolic 4683 D8 Gir Somnath, iar la unul din contactii direcți (timp, loc, legături familiale) a fost depistat genotipul 4299 B3 Dublin, ceea ce poate fi explicat numai prin existența altor contacte, care nu au fost evidențiate.

Tabelul 1

Caracteristica genotipurilor virusului rujeolic circulante în Republica Moldova în anul 2018

Genotipul D8 linia genetică MVs / Cambridge.GBR / 5,16 (diferență față de linia MVi / Hulu Langat.MYS / 26,11 – 1 înlocuire a nucleotidei) a fost inițial izolat în Marea Britanie în anul 2016 de la un caz de rujeolă importat din Italia. În 2016 a circulat activ în țările europene. În 2017 a circulat pe teritoriul CSI: Ucraina, Rusia. În 2018, tulpinile acestei linii genetice au circulat în Ucraina, Marea Britanie, Italia, Coreea de Sud; ocazional au fost izolate în Germania, Republica Cehă, Ungaria, Letonia, Croația, Spania, Belarus, Moldova, Polonia, Uzbekistan. În Rusia, în 2018 virusul acestei linii genetice a fost izolat în 14 teritorii.
Genotipul de linie genetică D8 MVs / Gir Somnath.IND / 42,16 , izolat pentru prima dată în India în 2016 (singura izolare în 2016). În 2017, tulpinile de această linie au fost izolate în India, Germania, Israel. În anul 2018, virusul de acest genotip a circulat activ în India, Thailanda, Japonia, Vietnam, Germania, Italia, Ucraina, Israel; focarele locale asociate cu importul virusului au fost înregistrate în Austria, Australia, Cambodgia, Belarus, Kazahstan, Marea Britanie. Episodic, virusul a fost izolat în alte țări, de obicei de la cazuri importate. În 2018, virusul acestei linii genetice a fost izolat în 27 de teritorii din Rusia.
Genotipul D8 MeaNS-5484, varianta genetică a virusului rujeolic D8 MVs/Gir Somnath.IND/42,16 (diferența – 1 nt-înlocuire) a fost izolat în Moldova în luna mai a anului 2018 și în Uzbekistan în iunie 2018.
Genotipul B3 linia genetică MVs / Dublin.IRL / 8,16 / Linie de descendență africană, evidențiată în Irlanda în 2016. Tulpinile liniei au avut o circulație largă în mai multe țări din regiunea europeană a OMS în 2016-2018: Irlanda, Italia, România, Belgia, Franța, Marea Britanie, ocazional izolate în 2017 în Germania, Portugalia, Spania, Serbia, Elveția, Suedia, Austria, Finlanda. În anul 2018 – în Marea Britanie, România, Spania, Serbia, Rusia, Kazahstan; izolat episodic în Albania, Austria, Belgia, Bulgaria, Bosnia și Herțegovina, Croația, Ungaria, Kazahstan, Suedia, Elveția, Ucraina, Belarus, Turcia, Franța, SUA și Canada. În Federația Rusă, tulpina acestei linii a circulat în mod activ pe parcursul anilor 2017-2018 în 29 de teritorii.

Tabelul 2

Date privind erupțiile de rujeolă în Republica Moldova, provocate de diferite genotipuri ale virusului rujeolic, anul 2018

Genotipul virusului rujeolic	Codul erupției	Localități afectate	Nr. total de cazuri	Durata erupției
4283 D8 Cambridge	MD-C-18-01	Mun. Chișinău	11	03.05.18–01.06.18
5484 D8 Gir Samnath+1	MD-DR-18-01	R-I Drochia	11	16.04.18–06.06.18
4683 D8 Gir Somnath	MD-DR-18-02	R-I Drochia	10	14.05.18–08.06.18
	MD-SR-18-01	Mun. și r-I Soroca	34	21.09.18–19.12.18
	MD-CG-18-01	R-I Ceadâr-Lunga	252	18.07.18–22.09.18
		R-I Vulcănești		
		R-I Taraclia		
		R-I Ocnița		
		R-I Hâncești		
		R-I Cahul		
		R-I Ungheni		
		R-I Nisporeni		
Total: numărul erupțiilor epidemice	5	Total: numărul de cazuri cu legături stabilite	318	

Concluzii

Genotipurile virusului rujeolei circulante în țară în anul 2018 au inclus patru tipuri: D8 linia genetică MVs / Cambridge.GBR / 5,16; D8 MVs / Gir Somnath. IND / 42,16; B3 linia genetică MVs / Dublin.IRL / 8,16 / și D8 MeaNS-5484. Aceste genotipuri sunt răspândite pe larg în lume, inclusiv în țările europene și în țările limitrofe cu Republica Moldova. Depistarea de la două cazuri de rujeolă, nelegate epidemiologic, ale genotipului virusului care nu a circulat printre contactele lor evidențiate sugerează ideea că acești bolnavi au avut legături epidemiologice neevidențiate și e posibil că circulația virusului rujeolei în țară era la un nivel mai înalt decât cel înregistrat.

Bibliografie

- Zimmerman L.A., Muscat M., Singh S. et al. Progress Toward Measles Elimination – European Region, 2009-2018. In: *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2019, nr. 68(17), pp. 396-401.
- Cui A., Mao N., Wang H. et al. Importance of real-time RT-PCR to supplement the laboratory diagnosis in the measles elimination program in China. In: *PLoS One*, 2018, nr.13(11): e0208161.
- Patel M.K., Gibson R., Cohen A. et al. Global landscape of measles and rubella surveillance. In: *Vaccine*, 2018, nr. 36(48), pp. 7385-7392.
- Raoot A., Dewan D.K., Dubey A.P. et al. Measles Outbreak in High Risk Areas of Delhi: Epidemiological Investigation and Laboratory Confirmation. In: *Indian J. Pediatr.*, 2016, nr. 83(3), pp. 200-208.
- den Heijer C.D., Hoebe C.J. Measles outbreak in a Dutch region with high vaccination coverage. In: *Ned. Tijdschr Geneesk.*, 2015, nr. 159: A8898.
- Gastañaduy P.A., Banerjee E., DeBolt C. et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. In: *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018; nr. 14(9), pp. 2222-2238.
- Pabbaraju K., Gill K., Wong A.A. et al. Simultaneous Detection and Differentiation between Wild-Type and Vaccine Measles Viruses by a Multiplex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2019, nr. 57(4).
- Prada J.M., Metcalf C.J.E., Ferrari M.J. Improving measles incidence inference using age-structured serological data. In: *Epidemiol. Infect.*, 2018, nr. 146(13), pp. 1699-1706.
- Benamar T., Tajounte L., Alla A. et al. Real-Time PCR for Measles Virus Detection on Clinical Specimens with Negative IgM Result in Morocco. In: *PLoS One*, 2016, nr. 11(1): e0147154.
- Xu W., Zhang Y., Wang H. et al. Global and national laboratory networks support high quality surveillance for measles and rubella. In: *Int. Health*, 2017, nr. 9(3), pp. 184-189.
- Gómez-Camarasa C., Lara-Oya A., Cobo F. et al. Comparison of two chemiluminescent immunoassays in the detection of measles IgM antibodies. In: *J. Virol. Methods*, 2016, nr. 237, pp. 38-39.
- Hatchette T.F., Scholz H., Bolotin S. et al. Calibration and Evaluation of Quantitative Antibody Titers for Measles Virus by Using the BioPlex 2200. In: *Clin. Vaccine Immunol.*, 2017, nr. 24(1).
- Ma R., Lu L., Suo L. et al. Evaluation of the adequacy of measles laboratory diagnostic tests in the era of accelerating measles elimination in Beijing, China. In: *Vaccine*, 2019, May 29. pii: S0264-410X(19)30695-4
- Watanabe A., Shimada T., Takahashi T. et al. Correlates of laboratory-confirmed measles in Japan, 2011-2015. In: *Vaccine*, 2019, nr. 37(13), pp. 1756-1762.
- Cui A., Mao N., Wang H. et al. Importance of real-time RT-PCR to supplement the laboratory diagnosis in the measles elimination program in China. In: *PLoS One*, 2018, nr. 13(11): e0208161.
- Ghid de laborator pentru diagnosticul rujeolei, rubeolei și parotiditei epidemice*, cod PS-IRV-05 INCDMI Cantacuzino, 2011. 9 p.
- Dia N., Fall A., Ka R. et al. Epidemiology and genetic characterization of measles strains in Senegal, 2004-2013. In: *PLoS One*, 2015, nr. 10(5): e0121704.

Victoria Bucov, dr. hab. șt. med., prof. cerc.,
cercetător științific principal, ANSP,
tel.: 079261188,
e-mail: victoria.bucov@ansp.md

SITUAȚIA MEDICO-SOCIALĂ A PERSOANELOR VÂRSTNICE

Gabriela ȘORIC, Ana POPESCU,
Elena COȘCIUG, Anatolie NEGARĂ,
Laboratorul științific de gerontologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Îmbătrânirea populației reprezintă una dintre cele mai importante probleme ale umanității. Ritmul procesului de îmbătrânire în Republica Moldova este mult mai înalt, comparativ cu țările dezvoltate. A fost realizat un studiu pentru a elucida schimbările în această grupă eterogenă de populație, realizat în două etape. Scopul a constat în evaluarea situației medico-sociale și determinarea problemelor mari geriatrice ale populației, realizat pe un lot de 410 pacienți cu vârsta peste 65 de ani. Toți bolnavii au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secția specializată de geriatrie din cadrul IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, pe parcursul anului 2018. A doua etapă a studiului a constat în determinarea problemelor medico-sociale în abordarea geriatrică, relatate de 112 medici de familie care au fost intervievați. Rezultatele au relevat ponderea singurătății la vârstnici, izolare socială, violență în familie, maladii concomitente, sindroame majore geriatrice, stabilite la majoritatea vârstnicilor din studiu. Procesul de îmbătrânire a populației implică consecințe importante în planul protecției sociale și al asistenței medicale acordate persoanelor vârstnice, fiind în același timp categoria populațională în rândul căreia modificările de vârstă duc la mărirea considerabilă a incidenței mortalității și invalidității.

Cuvinte-cheie: vârstnic, medico-social, sindroame geriatrice

Summary

Medico-social status of elderly population

The aging of the population is one of the most important problems of humanity. The rhythm of the aging process in the Republic of Moldova is much higher compared to developed countries. A study was conducted to elucidate the changes in this heterogeneous population group, carried out in two stages. The purpose of the first stage consisted in assessing the medical-social situation and determining the geriatric problems of the elderly population, performed on a group of 410 elderly patients over 65 years. All patients were examined consecutively as being hospitalized in the specialized geriatric section of IMSP Clinical Hospital of the Ministry of Health, Labor and Social Protection in 2018. The second stage of the study consisted in determining the medical-social problems in the geriatric approach, reported by the family doctors, in the study were attended by 112 family physicians who were interviewed. The results of the assessment of the medico-social situation of the elderly in the study revealed the proportion of loneliness in the elderly, socially isolated elderly people, domestic violence, concomitant illnesses, large geriatric syndromes established in most elderly people. The aging process of the population generates important consequences in terms of social protection and health care for elderly people, while it is the population category in which the age changes lead to a significant increase in the incidence of mortality and disability.

Keywords: elderly, medical-social, geriatric syndromes

Резюме

Медико-социальное положение пожилых людей

Старение населения является одной из важнейших проблем человечества. Ритм процесса старения в Республике Молдова значительно выше по сравнению с развитыми странами. Было проведено исследование, чтобы выявить изменения в этой гетерогенной группе населения, проведенное в два этапа. Цель первого этапа состояла в оценке медико-социальной ситуации и определении гериатрических проблем населения, выполненного на группе из 410 пациентов старше 65 лет. Все пациенты были обследованы последовательно в порядке поступления в специализированное гериатрическое отделение в Государственное медицинское санитарное учреждение Клиническая больница Министерства здравоохранения, труда и социальной защиты в течение 2018 года. Второй этап исследования состоял в определении медико-социальных проблем в гериатрическом подходе, о которых сообщили 112 семейных врачей, которые были опрошены. Результаты оценки медико-социального положения пожилых людей в ходе исследования позволили выявить долю одиночества у пожилых людей, социально изолированных пожилых людей, бытового насилия, сопутствующих заболеваний, крупных гериатрических синдромов, установленных у большинства пожилых людей. Процесс старения населения влечет за собой важные последствия с точки зрения социальной защиты и здравоохранения для пожилых людей, в то время как это категория населения, в которой возрастные изменения приводят к значительному увеличению смертности и инвалидности.

Ключевые слова: пожилые, медико-социальные, гериатрические синдромы

Introducere

Îmbătrânirea populației este un fenomen global, de lungă durată, care în ultimele decenii afectează toate țările lumii, tendință care se păstrează și în secolul XXI. În prezent, îmbătrânirea populației constituie una dintre cele mai importante probleme ale umanității. Creșterea procentuală și cea absolută a populației vârstnice este un fenomen demografic comun tuturor țărilor avansate [1, 3, 12]. Reducerea globala a natalității, procesele de migrație în paralel cu sporirea constantă a numărului vârstnicilor duc la schimbarea echilibrului dintre generații. Numărul persoanelor care îmbătrânesc, la nivel mondial, este în creștere mai rapidă decât la alte grupe de vârstă. Dacă în anul 1950 ponderea vârstnicilor în lume a fost

de 8%, conform prognozelor realizate de ONU – Divizia Populație, în anul 2050 ponderea vârstnicilor va spori până la 22% din populația totală a globului. Se consideră că procesul de îmbătrânire este un proces ireversibil și ponderea populației tinere va scădea.

Potrivit estimărilor la nivel global, numărul persoanelor în etate (≥ 60 de ani) a constituit circa 901 milioane în anul 2015, dintre care 125 milioane au mai mult de 80 de ani. Astfel, unul dintre opt oameni din întreaga lume are vârsta ≥ 60 de ani [6, 7]. Două treimi din persoanele în vârstă trăiesc în țările în curs de dezvoltare, numărul vârstnicilor din regiunile mai puțin dezvoltate crește mai repede decât în regiunile mai dezvoltate, acestea fiind deja în curs de îmbătrânire, procese legate de migrație și de motive economice în unele regiuni [10,11].

Republica Moldova, ca și alte țări în tranziție, se caracterizează printr-un proces mai rapid de îmbătrânire demografică, ce are loc în condițiile situației economice și sociale actuale. Conform datelor Biroului Național de Statistică, la începutul anului 2017 în Moldova locuiau 609,9 mii persoane în vârstă ≥ 60 de ani, ceea ce constituie 17,2% din numărul total al populației stabile. Conform structurii acestui contingent de vârstă, fiecare a treia persoană în RM este de 60-64 ani, iar 13,4% sunt persoane care au depășit 80 de ani [2]. Ritmul de creștere a vârstnicilor se accelerează, aceștia constituind 12,3% în anul 2015 (comparativ cu 9,2% în 1990) [4,8].

În raportul ONU cu privire la analiza modificării structurii pe vârste a populației în anii 1950-2050 se menționează că secolul actual va fi martorul unei îmbătrâniri rapide a populației, acesta fiind un fenomen global ce afectează viața tuturor oamenilor. Problema principală, determinată de transformarea structurii pe vârste a populației, constă în multitudinea și complexitatea consecințelor îmbătrânirii oamenilor. Îmbătrânirea cauzează numeroase probleme medicale, economice și sociale, apare necesitatea unor măsuri în contextul creșterii ponderii populației vârstnice [9].

Scopul studiului a constat în evaluarea situației medico-sociale și determinarea necesităților populației vârstnice.

Material și metode

Studiul epidemiologic a fost realizat în două etape. Obiectivul primei etape a constat în stabilirea problemelor geriatrice majore ale populației vârstnice, fiind realizată pe un lot de 410 pacienți cu vârstă peste 65 de ani, media fiind de $71,11 \pm 0,29$ de ani. Sexul feminin a constituit 60%, iar cel masculin – 40% din cazuri. Toți bolnavii au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secția specializată de geriatrie a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, pe parcursul anului 2018. Datele studiului realizat sunt preliminare.

Obiectivul celei de-a doua etape a constat în determinarea problemelor medicale în abordarea geriatrică și continuitatea medico-socială, relatate de către medicii de familie. În studiu au participat 112 medici de familie care au fost intervievați. Astfel, din zona Nord a țării au fost 19,64% de medici, din zona Centru – 69,64%, din zona Sud – 10,71% de medici.

Datele obținute au fost prelucrate în pachetul soft *STATISTICA 7,0*.

Rezultate și discuții

Rezultatele primei etape a studiului au relevat date importante privind situația medico-socială a populației vârstnice. Un semn de bătrânețe este singurătatea întâlnită destul de des, atât în sens fizic (bătrânii sunt lăsați singuri, fără familie), cât și în sens psihologic (simțind inutilitatea lor pentru familie, societate). Persoanele vârstnice sunt deosebit de vulnerabile la singurătate și izolare socială, fapt cu un puternic impact negativ asupra sănătății și calității vieții lor [1, 3].

Rezultatele evaluării situației sociale a vârstnicilor luați în studiu au relevat ponderea singurătății în 34,14% cazuri, vârstnicii care locuiesc cu unul dintre soți constituie 49,75% cazuri, cu unul din părinți – 1,46%, iar cu familia copiilor – 17,80% cazuri. Totodată, a fost stabilită ponderea vârstnicilor izolați familial – 8,78% cazuri, iar vârstnici izolați social – 7,07% cazuri.

Un alt fenomen răspândit în societatea contemporană este violența, în fața căreia persoanele în etate devin una dintre cele mai vulnerabile categorii ale populației. În studiul dat, violență în familie au raportat 2,19% vârstnici, violență fizică – 0,73%, violență morală – 3,17% și violență în afara familiei – 4,14% cazuri. În literatura de specialitate se subliniază că bătrânii reprezintă un contingent de oameni cu risc major de abuzuri și victimizare, atât în cadrul familiei, cât și în afara ei [15].

S-a stabilit că există un procent al vârstnicilor care rămân angajați în câmpul muncii, având în vedere veniturile mici la majoritatea membrilor acestei categorii de populație. Astfel, s-a determinat că 6,58% de persoane cu vârsta peste 65 de ani sunt angajați în câmpul muncii.

Vârsta înaintată este asociată cu multiple boli cronice, concomitente [7]. Studiul patologiilor cu o incidență înaltă la vârstnici are o însemnătate majoră, dată fiind speranța de viață mai redusă a acestora în Republica Moldova, în comparație cu statele mai dezvoltate. Cercetarea numărului maladiilor concomitente la pacienții din grupul de studiu a relevat pacienți vârstnici cu două comorbidități în 1,93% cazuri, cu trei comorbidități – 5,16% cazuri, cu patru – 24,51%, cu cinci – 34,83%, cu șase comorbidități – 23,22%, cu mai mult de șase – 9,67% cazuri.

Respectiv, predominarea pacienților vârstnici cu polipatologie înseamnă că aceștia constituie gru-

pul pentru polimedicatie, fiind printre cei mai mari consumatori de preparate medicamentoase. Astfel, pacienții vârstnici care primesc patru și mai multe medicamente concomitent au constituit 49,97% cazuri versus vârstnicii care folosesc trei și mai puține medicamente – 36,57% cazuri. Persoanele vârstnice sunt mai expuse iatrogeniei din cauza patologiei complicate și avansate; comorbiditățile favorizează polipragmazia, ca urmare apariția sindromului de iatrogenie, determinat în 2,19% cazuri.

Evaluarea problemelor majore geriatrice a relevat ponderea acestora în grupul vârstnicilor din studiu (figura 1).

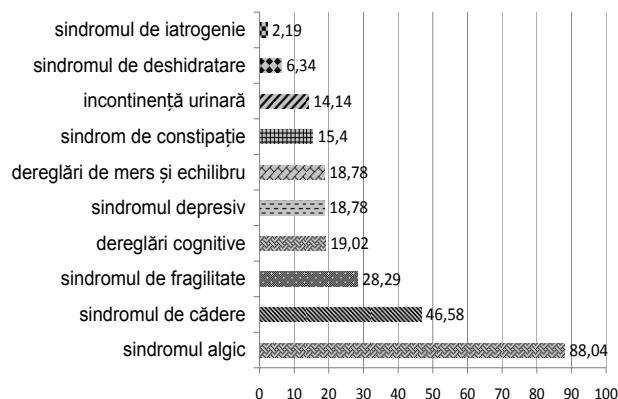


Figura 1. Prezentarea grafică a ponderii sindroamelor geriatrice la pacienții din studiu

Astfel, conform datelor prezentate în figura 1, cea mai mare pondere a avut-o sindromul algic – 88,04% cazuri, fiind urmat de sindromul de cădere – 46,58%, sindromul de fragilitate – 28,29% cazuri, sindromul de dereglări cognitive – 19,02%, dereglările de mers și de echilibru – 18,78% cazuri, sindromul depresiv – 18,78%, sindromul de constipație – 15,40%, incontinența urinară – 14,14% și sindromul de deshidratare – 6,34% cazuri.

Actualmente, populația vârstnică este mare consumatoare de servicii atât medicale, cât și de asistență socială, având o vulnerabilitate crescută la stresul fizic, psihic și social. Pe lângă cele relatate, totodată am fost interesați de problemele medico-sociale în abordarea geriatică în Republica Moldova, relatate de către medicii de familie. În acest sens, în a doua parte a studiului au participat 112 medici de familie, respectiv din zona Nord a țării – 19,64%, din zona Centru – 69,64% și din zona Sud – 10,71% de medici. Am determinat că numărul mediu de populație pe sectorul deservit de către un medic de familie a fost de 1801,42±62,15 persoane, iar numărul mediu al celor cu vârsta ≥65 de ani a fost de 338,50±19,42.

Numărul mediu de adresări ale vârstnicilor la medicul de familie a fost de 25,48±4,86 cazuri, cel mai mare număr de adresări fiind stabilit în zona Sud – 57,25±28,33 cazuri, urmată de zona Centru – 24,37±4,90 cazuri și zona Nord cu 7,18±3,44 cazuri.

Numărul mediu de vizite ale medicului de familie la domiciliul vârstnicilor în decursul ultimului an a fost de 19,13±4,42. Cele mai frecvente vizite la domiciliu au fost stabilite în zona Centru – 17,7±4,82, urmând zona Nord – 9,31±2,44, apoi zona Sud cu 4,33±0,71 cazuri.

Pe fundalul polipatologiei acute sau cronice existente au fost efectuate un șir de internări în secțiile de staționar, înregistrându-se o medie de 38,75±3,41 cazuri anual. Cel mai mare număr de pacienți vârstnici internați au fost din zona Sud a țării – 55,41±11,1 persoane, din zona Nord – 49,27±10,9, iar zona Centru – 33,0±3,25 pacienți internați. Numărul internărilor repetate ale pacientului vârstnic în decursul ultimului an a fost în medie de 5,63±1,24.

Staționarul de zi este un centru de îngrijire de care pot beneficia pacienții vârstnici la locul de trai. Astfel, conform rezultatelor studiului, numărul mediu de beneficiari de serviciile staționarului de zi a fost de 36,86±4,26 vârstnici. Media vârstnicilor beneficiari de staționarul de zi în zona Sud a fost de 55,08±10,57, zona Nord – 41,18±9,12, iar în zona Centru – 28,58±4,23 persoane.

Pe lângă secțiile specializate, s-a raportat un număr important de persoane vârstnice care au urmat tratament balneosanatorial și a fost studiat numărul acestora în decursul ultimului an. Astfel, numărul mediu de vârstnici din zona Sud a țării beneficiari de tratament balneologic a fost de 82,25±23,08, din zona Nord – 35,59±10,86, din zona Centru – 29,16±4,51 vârstnici.

A fost analizat de asemenea numărul vârstnicilor solitari (figura 2), determinând cifra medie de 25,81±3,37, cu o prevalență în zona Nord – 43,59±9,48 persoane, zona Sud – 36,50±6,06 și zona Centru – 16,53±2,09 persoane. Totodată, a fost stabilit numărul mediu de persoane grabatare, acesta constituind 9,46±1,41 vârstnici. O medie mai mare a persoanelor grabatare a fost determinată în regiunea de sud a țării – 17,33±7,79 persoane, urmată de regiunea de nord cu 8,72±0,99 și cea de centru – 6,71±0,54 vârstnici.

În cadrul studiului a fost determinat numărul mediu de vârstnici de pe sector aflați în aziluri, constituind 1,08±0,25 persoane. În zona Sud a țării a fost stabilit un număr mai mare de vârstnici instituționalizați – 2,08±0,81, comparativ cu zona Centru cu 0,97±0,31 și zona Nord cu 0,63±0,21 persoane.

Pe fundal de patologie cronică avansată, numărul mediu al persoanelor vârstnice aflate în secțiile paliative a fost de 6,98±1,83, o prevalență mai mare a fost stabilită în raioanele de nord ale țării – 9,86±2,08 pacienți, comparativ cu raioanele centrale cu 5,85±2,37 și raioanele de sud cu 1,75±0,68 pacienți.

Pacienții vârstnici singuratici, grabatari, instituționalizați și cei aflați la îngrijiri paliative re-

prezintă grupul vulnerabil, cu un procentaj mare de comorbidități, sindroame geriatrice, incapacitate funcțională și, respectiv, dependenți, de unde și nevoia de servicii sociale adecvate (figura 2).

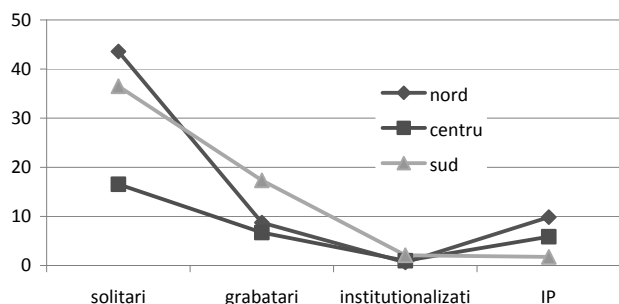


Figura 2. Prezentarea grafică a pacienților vârstnici vulnerabili

De asemenea, a fost analizată existența serviciilor sociale, sprijinul acordat (social, material) persoanelor vârstnice. Astfel, a fost stabilit numărul mediu de asistenți sociali pe sector – $2,36 \pm 0,17$ de lucrători sociali la un număr mediu de $338,50 \pm 19,42$ persoane vârstnice pe sector. Un număr mic de asistenți sociali a fost stabilit în regiunea de sud a țării, media fiind de $1,50 \pm 0,15$ asistenți, în regiunea de centru – $2,46 \pm 0,23$, iar în cea de nord – $2,63 \pm 0,28$ asistenți sociali pe sector.

Consecințele îmbătrânirii populației impun elaborarea și aplicarea unor strategii pe termen lung, care să vizeze o îmbunătățire a serviciilor medico-sociale pentru a ameliora calitatea vieții bătrânilor. Problematika persoanelor vârstnice este una complexă, din punctul de vedere al asistenței medicale și sociale acordate acestei categorii de populație, precum și al necesității de îngrijire a unui anumit contingent de persoane, fie prin instituționalizare, fie în familie. În acest context, apare necesitatea de elaborare a unei continuități medico-sociale care să vizeze servicii de îngrijire și de ocrotire a vârstnicilor la domiciliu: centre de îngrijire de zi, de noapte, de asistență medico-socială la domiciliu, de asistență socială specifică vârstnicului, unități ambulatorii sau rețea de asistență terminală.

Problemele socioeconomice și efectele restrukturării societății creează probleme greu de rezolvat în ceea ce privește asigurarea unei protecții medico-sociale minime, în cadrul căreia ponderea cea mai mare o dețin persoanele vârstnice, fiind în același timp categoria populațională în rândul căreia modificările de vârstă produc creșteri importante ale mortalității și invalidității [5].

Concluzii

1. Datele preliminare din prima etapă a studiului au evidențiat principalele probleme cu care se confruntă populația vârstnică din Republica Moldova, și anume: singurătatea, izolarea socială, violența,

pe fundal de creștere a ponderii persoanelor cu polipatologie și sindroame geriatrice majore.

2. Populația vârstnică este mare consumatoare de prestații medicale și beneficiari de asistență socială, care includ adresări frecvente la medicul de familie, internări în staționar, dintre care repetat pe motiv de polipatologii, care pe fundalul crizei economice cu care se confruntă RM întâlnește mari dificultăți în contextul unui deficit financiar și populațional existent.

Bibliografie

- Bălăceanu-Stolnici C. *Geriatric practică*. București: Editura Medicală Amaltea. 408 p.
- Biroul Național de Statistică, 2017.
- Blain Hubert, Franco Alain. Document européen posant les bases des actions à venir dans le domaine de la promotion de la santé de la prévention, de la recherche fondamentale et des aspects cliniques des affections liées au vieillissement. In: *Revue de Gériatrie*, 2009, vol. 34, nr. 3, pp. 231-239.
- Blaja-Lisnic N., Negară A., Grejdianu F. ș.a. Populația vârstnică din Republica Moldova, polipatologie și evaluare medico-socială. In: *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, vol. 3. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2009. 473 p.
- Consiliul național al persoanelor vârstnice. Mai 2014.
- Corpus de Gériatrie*. France: Malestroit, Tome 1, 2, 2000, 188 p.
- Cruz-Jenytoft J.A., Franco A., Sommer P., et al. European silverpaper on the future of health promotion and preventive action, basic research, and clinical aspects of age-related diseases. In: *Gerontotechnology*, 2008, nr. 7, pp. 331-339.
- Ghidrai Olimpia. *Geriatric și gerontologie*. Ediția II. Cluj-Napoca: Casa cărții de știință, 2002. 384 p.
- Ghiuru Rodica. *Ghid de urgențe în geriatric*. Iași: Junimea, 2007. 209 p.
- Hoeymans Nancy, Anneke van den Berg Jeths. *Health status of the elderly in the future. Morbidity, performance and quality in primary care, Dutch general practice on stage*. Chapter 27, pp. 239-246.
- Fondation Nationale de Gérontologie. *Livre Blanc de la Gériatrie Française*. Paris, 2004. 431 p.
- Mark H. Beers. *The Merck Manual of Geriatrics*. Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co., Inc. Third edition, 2000.
- Negară Anatolie, Blaja-Lisnic Natalia, Lupașcu-Volentir Felicia ș.a. Evaluarea structurii morbidității populației vârstnice din Republica Moldova. In: *Materialele Congresului IV Național de Geriatric și Gerontologie cu participare internațională*. București, 2009, p. 44.
- Paladi Gheorghe. Considerații privind procesul de îmbătrânire demografică în Republica Moldova. In: *Akados*, 2008, nr. 3, pp. 64-69.
- Corcea Nicolae. Violența în familie asupra vârstnicilor: aspecte criminologice și juridico-penale. In: *Revista Institutului Național al Justiției*. București, 2015, nr. 2(33).

Ana Popescu, dr. șt. med.,
cercet. șt. stagiar, asist. univ.,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: + 37369279937,
e-mail: ana.popescu@usmf.md

FACTORII DE RISC ȘI EVOLUȚIA TUBERCULOZEI LA PACIENȚII FĂRĂ LOC STABIL DE TRAI

Evelina LESNIC¹, Constantin IAVORSCHI^{1,2},
Tatiana OSIPOV¹, Alina MALIC¹,
Adriana NIGULEANU¹,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc

Rezumat

Persoanele fără loc de trai constituie grupurile cele mai vulnerabile la contractarea infecției tuberculoase și la îmbolnăvirea de tuberculoză. Scopul studiului a constat în evaluarea factorilor de risc și a evoluției tuberculozei la pacienții fără loc stabil de trai. S-a efectuat o cercetare retrospectivă, descriptivă, selectivă, care a inclus 412 bolnavi de tuberculoză fără loc stabil de trai. S-au îmbolnăvit de tuberculoză mai frecvent bărbații în vârstă reproductivă și aptă de muncă, cu factori de risc sociali: absența poliței de asigurare, șomaj, nivel redus de școlarizare. Comorbidități și consum cronic de alcool s-au stabilit la fiecare al doilea pacient, iar factori de risc epidemiologic – la fiecare al zecelea. Doar fiecare al treilea pacient a evoluat cu succes terapeutic și în aceeași proporție au decedat sau au fost pierduți din supraveghere. Astfel, informarea subpopulației fără loc stabil de trai despre gratuitatea metodelor de diagnostic și de tratament antituberculos, indiferent de statutul socioeconomic al pacientului, va îmbunătăți controlul tuberculozei la nivel național.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, factori de risc, fără loc de trai

Summary

Risk factors and evolution of tuberculosis in patients without stable place of living

Homeless people are the most vulnerable groups for contracting mycobacterial infection and to get sick. The purpose of the study was to assess the risk factors and the evolution of tuberculosis in homeless patients. A retrospective, descriptive, selective retrospective research was performed and included 412 homeless patients with tuberculosis. Were sick with tuberculosis more frequently men in economical and reproductive age with social risk factors: lack of insurance policy, unemployment, low level of school education. Comorbidities and chronic alcohol consumption were diagnosed in every second patient and epidemiological risk factors in every tenth case. Only every third patient had a successful treatment outcome, as well in the same proportion died or were lost from follow-up. So, informing the homeless subpopulation about the availability of diagnostic methods and anti-tuberculosis treatment regardless of the socio-economic status of the patient will improve the control of tuberculosis at national level.

Keywords: tuberculosis, risk factors, homelessness

Резюме

Факторы риска и эволюция туберкулеза у пациентов без постоянного места проживания

Люди без постоянного места проживания являются наиболее уязвимыми группами для заражения микобактериальной инфекцией и развития туберкулеза. Целью исследования было оценить факторы риска развития туберкулеза у бездомных лиц. Было проведено ретро-

спективное, описательное и селективное исследование, которое включало 412 больных туберкулезом без постоянного места проживания. Чаще болели туберкулезом мужчины в трудоспособном и репродуктивном возрасте, с социальными факторами риска, с отсутствием страхового полиса, безработные, с низким уровнем образования. Сопутствующие заболевания и хроническое употребление алкоголя были диагностированы у каждого второго пациента, а эпидемиологические факторы риска – у каждого десятого. У каждого третьего пациента констатирован успешный результат лечения, также каждый третий больной умер или был потерян из-под наблюдения. Таким образом, информирование группы людей без постоянного места проживания о наличии методов диагностики и противотуберкулезного лечения, независимо от социально-экономического статуса пациента, позволит улучшить контроль над туберкулезом на национальном уровне.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, бездомность

Introducere

Persoanele fără loc de trai (PFLT), definite și "boschetari", "vagabonzi", constituie frecvent grupurile cele mai vulnerabile la infecția tuberculoasă și la îmbolnăvirea de tuberculoză [5]. Din categoria PFLT fac parte oamenii marginalizați, fără locuință, migranții și refugiații. În categoria persoanelor fără loc stabil de trai sunt incluși oamenii care locuiesc cu chirie, în cămine și adăposturi temporare. În comparație cu populația generală, aceștia se confruntă cu un risc mare de depistare tardivă, dezvoltarea formelor severe și o mortalitate prematură [6]. PFLT sunt expuse contractării infecției tuberculoase din cauza precarității extreme, locuirii în adăposturi temporare, supraaglomerate, slab ventilate, lipsei unei alimentații adecvate și a unui nivel sanitar necorespunzător.

Cel mai frecvent, PFLT sunt dependente de alcool, consumă droguri, fumează. Istoricul de încarcerare în instituții penitenciare, vagabondajul și navetismul constituie condiții predispozante la contractarea infecției și transmiterea acesteia populației sănătoase [4]. Factorii enumerați conduc la întârzierea depistării tuberculozei, a diagnosticării și inițierii tratamentului, care sunt principalele intervenții salvatoare de vieți. Simptomatologia tuberculozei este frecvent atribuită stilului de viață, ceea ce maschează debutul bolii și adresarea pacientului în termene adecvate la instituțiile medico-sanitare [4].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ o treime din populația lumii este infectată cu *M. tuberculosis*, în anul 2017 fiind înregistrate 6,4 milioane de cazuri noi, din cele 10 milioane estimate [8]. Zece țări au raportat 80% din cazurile înregistrate, în top fiind India (26%), Indonezia (11%) și Nigeria (9%). Republica Moldova se situează printre primele țări din Regiunea Europeană după rata de notificare a cazurilor de tuberculoză, cu o prevalență estimativă de 154/100.000 populație și o incidență înregistrată de 114/100.000 populație în 2015.

În anul 2001, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a adoptat Strategia DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy) în controlul tuberculozei, care a pus baza investigării microbiologice a pacientului simptomatic și tratamentului standardizat direct observat [1]. Pe data de 26 septembrie 2018, Națiunile Unite au organizat prima întâlnire de rang înalt la New York, care a abordat tuberculoza. A fost menționat că pentru eradicarea epidemiei tuberculozei până în 2030 sunt necesare eforturi suplimentare, în concordanță cu țintele specifice ale Strategiei End TB de reducere cu 90% a numărului de decese și cu 80% a numărului de cazuri noi, comparativ cu 2015 [2].

Severitatea situației epidemiologice și eforturile depuse pentru stabilizarea acesteia depind de regiunea geografică. Republica Moldova manifestă o abordare complexă a persoanelor în dificultate economică extremă: hrană, adăpost și îmbrăcăminte. Acțiunile comunitare organizate și conduse de organizațiile neguvernamentale contribuie la rezolvarea temporară a problemelor PFLT, totuși problemele de sănătate fizică sau mentală, dependența de substanțe psihotrope, comportamentul fraudulos, gradul profund de stigmă constituie bariere majore în acordarea serviciilor medicale specializate în tuberculoză.

Scopul lucrării a fost studierea factorilor de risc și a evoluției tuberculozei la pacienții fără loc stabil de trai.

Material și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv, descriptiv, selectiv cuprinzând perioada anului 2017. Subiecții incluși în cercetare au fost 412 bolnavi de tuberculoză înregistrați în municipiul Chișinău și spitalizați în subdiviziunile clinice ale Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie. Criteriile *de includere* în studiu au fost: diagnosticul de tuberculoză stabilit de specialistul în domeniu, pacient înregistrat ca fiind fără loc stabil de trai și prezența acordului informat. Pacienții au fost înregistrați în perioada 1.01.2017 – 31.12.2017 în municipiul Chișinău. Criteriile *de exclude* au fost: alt tip de diagnostic, prezența locuinței cu viza de reședință documentată, absența acordului informat. Selecția pacienților a fost realizată prin randomizarea acestora conform criteriilor de includere și celor de exclude din studiu.

Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național *Tuberculoza la adult*–123 [3]. Prelucrarea matematico-statistică a datelor a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupuri simple și grupuri complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*. A fost determinată valoarea semnificativă $p < 0,05$ [7].

Rezultate și discuții

Populația masculină predomină în rândul cohorții pacienților cu tuberculoză fără loc stabil de trai, cu o pondere de 326 (78%) bărbați și 93 (22%) femei, cu un raport de 3,5/1. Evaluând pacienții în funcție de mediul demografic declarat, am constatat că 326 (78%) au fost din sectoarele urbane ale municipiului Chișinău, iar 93 (22%) – din localitățile rurale suburbane (*figura 1*).

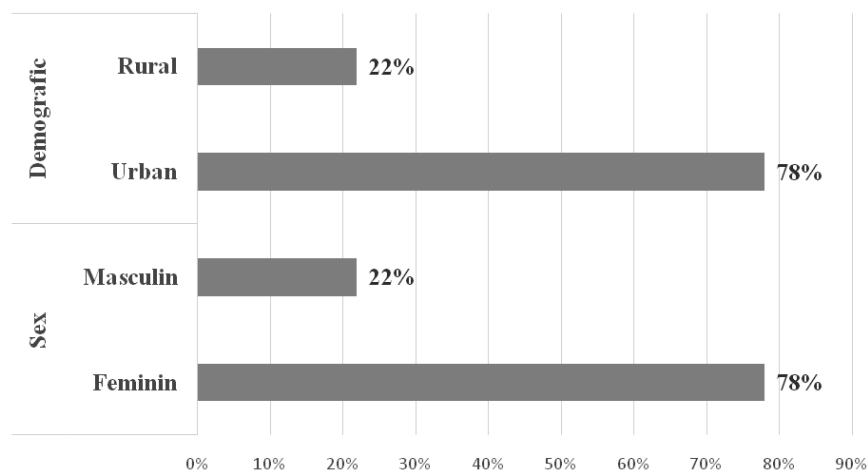


Figura 1. Repartiția cazurilor în grupuri în funcție de sex și mediul de reședință declarat

Distribuind pacienții în grupe de vârstă conform recomandărilor OMS, am constatat predominarea persoanelor din grupele de vârstă 35-44 de ani cu 118 (28%) cazuri, 45-54 de ani – 108 (26%), 25-34 de ani – 95 (23%) cazuri, 55-64 de ani – 42 (10%) cazuri.

Ponderea pacienților din grupa de vârstă 15-24 de ani a constituit 29 (7%), iar 8 (2%) au fost copii cu vârsta de până la 14 ani. În sub populația adultă au predominat grupele de vârstă între 25 și 54 de ani, care au cuprins 322 (78%) pacienți (figura 2).

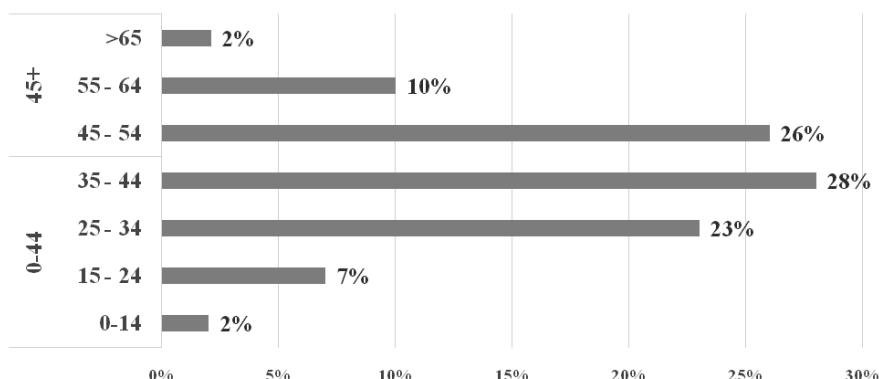


Figura 2. Repartiția cazurilor în grupe de vârstă

Rata de ocupare în câmpul de muncă a fost de 10%, cu doar 34 pacienți activi economic. Majoritatea – 328 (78%) – au fost șomeri, fără venit financiar propriu. Printre pacienții care au beneficiat de prestații sociale, persoanele cu dizabilități au constituit 18 (4%) cazuri, iar pensionarii – 14 (3%). Au fost identificați 16 (4%) studenți în grupul selectat (figura

3). Persoanele fără asigurare medicală obligatorie au constituit majoritatea – 328 (78%).

Nivel de studii medii incomplete sau primare a fost stabilit la 323 (77%) pacienți. Cei care au absolvit studiile medii complete sau liceale au constituit 63 (15%) cazuri. Studii superioare au avut 19 (5%) pacienți. Alți 14 (3%) erau analfabeți (figura 3).

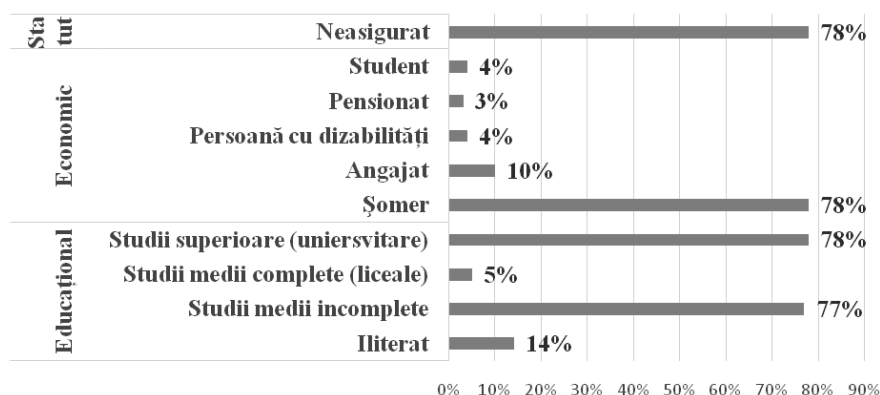


Figura 3. Repartiția cazurilor în grupuri economice și în funcție de nivelul de studii

Din grupele sociale cu risc epidemiologic sporit făceau parte 80 (19%) pacienți, inclusiv 41 (10%) persoane cu istoric de detenție și 39 (9%) de migranți. Grupul epidemiologic a fost format din 48 (11%) pacienți cu contact tuberculos.

Deprinderi nocive, și anume fumatul activ, s-a constatat la 360 (74%) pacienți. Consumatorii cronici de alcool sau consumatorii abuzivi de alcool au constituit o proporție de 167 (40%) cazuri. Iar 5 (0,6%) pacienți erau utilizatori de droguri.

Comorbidități au fost diagnosticate la fiecare al doilea pacient 211 (50%), inclusiv alcoolismul cronic – la 61 (15%), infecția HIV – la 52 (12%), diabetul zaharat – la 5 (1,2%), boli neoplazice – la 3 (0,7%),

narcomanie – la 4 (0,95%) persoane. Fiecare al cincilea pacient – 86 (20%) cazuri – a fost diagnosticat cu comorbidități ce nu cresc riscul de îmbolnăvire de tuberculoză (figura 4).

Evaluând managementul cazului de la depistarea pacientului până la diagnosticul tuberculozei, s-a constatat că fiecare al cincilea – 110 (26%) cazuri – a fost depistat de colaboratorii asistenței medicale primare. Dintre aceștia, 69 (16%) – prin examinarea bolnavilor simptomatici, iar 41 (10%) – prin screeningul grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire. Fiecare a treia persoană s-a adresat direct la spitalul specializat pentru acordarea asistenței medicale specializate în ftiziopneumologie, în total 139 (34%). Pneumoftizi-

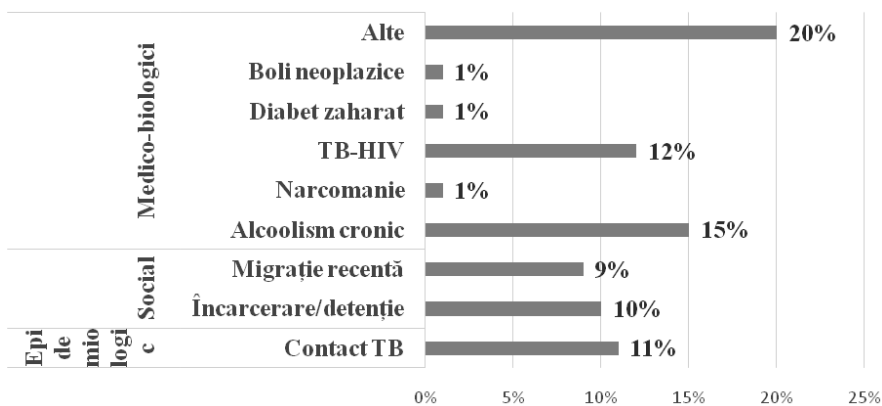


Figura 4. Repartiția cazurilor în funcție de factorii de risc sporit de îmbolnăvire

ologul de sector a depistat 134 (32%) pacienți prin examinarea cazurilor simptomatice și 29 (7%) – prin screening (figura 5).

Distribuind pacienții în grupuri în funcție de istoricul tratamentului antituberculos, am constatat că doar 233 (55%) au fost cazuri noi. Au fost

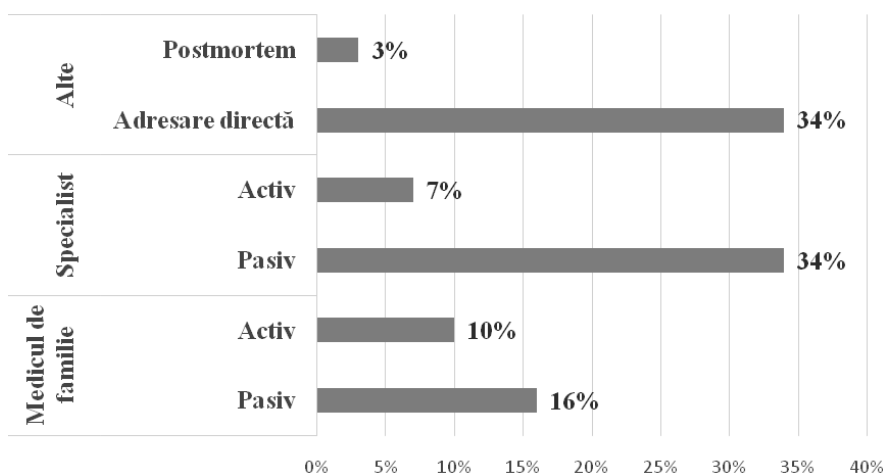


Figura 5. Repartiția cazurilor în funcție de managementul cazului până la depistare

diagnosticați cu recidiva procesului 84 (20%) pacienți și aceeași proporție au constituit-o cazurile reincluse în tratament după o pierdere anterioară din supraveghere. Pacienți retratați după un eșec terapeutic

anterior au fost 18 (5%). După constatarea decesului, prin examenul morfopatologic au fost diagnosticate 8 (3%) cazuri cu tuberculoză (figura 6).

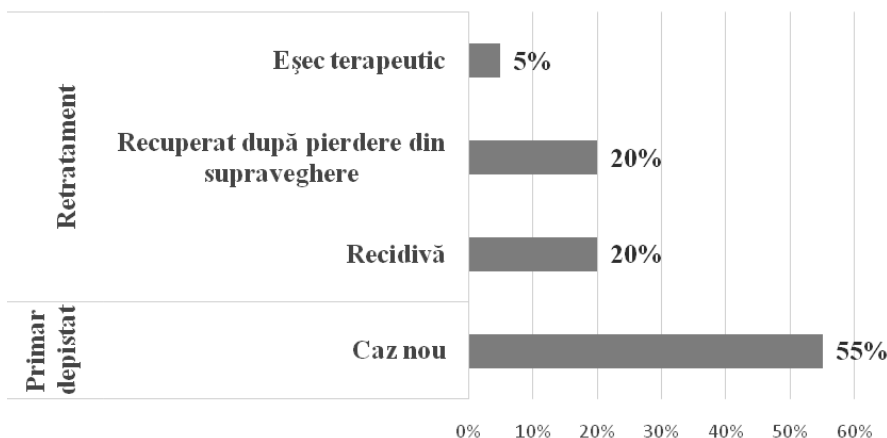


Figura 6. Repartiția cazurilor în funcție de istoricul tratamentului antituberculos

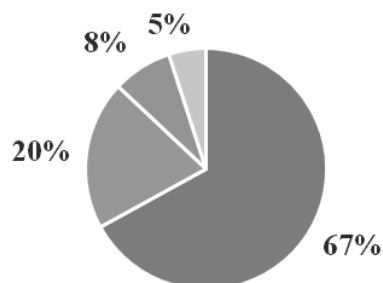
Au primit tratament antituberculos 406 (97%) pacienții. Doar 13 (5%) nu au fost tratați, dintre care 5 (2%) au refuzat terapia și 8 (3%) au fost diagnosticați

după deces. Tratamentul standardizat indicat pentru cazul nou de tuberculoză a fost aplicat la 233 (55%) pacienți. Fiecare al treilea bolnav a fost tratat cu re-

gim terapeutic destinat cazurilor care au beneficiat de un tratament anterior – 179 (45%). Tratamentul cazului nou a durat șase luni și a fost distribuit în două faze: *intensivă* – două luni și *de continuare* – patru luni. Terapia cazurilor ce au fost retratate a durat opt luni și a fost distribuită în faza intensivă trei luni și cea de continuare – cinci luni pentru cazurile anterior tratate [9].

Doza zilnică de medicamente este stabilită conform recomandărilor OMS și e oglindită în protocolul clinic național [3]. Regimul terapeutic utilizat în tratamentul tuberculozei sensibile, mono- și polirezistente a inclus: izoniazidă (H) 5 mg/kg, rifampicină (R) 10 mg/kg, ethambutol (E) 15 mg/kg și

pirazinamidă (Z) 25 mg/kg atât în faza intensivă, cât și în faza de continuare. Au beneficiat de tratament pentru tuberculoza multidrog-rezistentă 140 (33%) pacienți. Au fost tratați individualizat 32 (8%) bolnavi. Pacienții rezistenți la rifampicină sau stabiliți prin metode microbiologice convenționale cu TB-MDR au fost tratați cu medicamente antituberculoase de linia a doua timp de 18-24 de luni, distribuite în două faze: faza intensivă – șase luni cu kanamicină (Km) sau capreomicină (Cm), levofloxacină (Lfx), acid para-aminosalicilic (PAS), etionamidă (Eto), cicloserină (Cs) și pirazinamidă (Z), urmată de faza de continuare timp de 12-18 luni cu Lfx, PAS, Etho, Cs și Z (figura 7).



- Tratat pentru TB convențional sensibilă
- Tratat pentru TB-MDR
- Tratat cu regimuri individualizate
- Refuz/alte

Figura 7. Repartiția cazurilor în funcție de tipul tratamentului antituberculos

Evaluând particularitățile morforadiologice ale pacienților studiați am constatat că au fost diagnosticați cu forma pulmonară infiltrativă 337 (80%), diseminată – 25 (6%), fibrocavitară – 38 (9%) și generalizată – 6 (1%). La 400 (95%) pacienți au fost afectați ambii plămâni. La 6 (3%) bolnavi au fost diagnosticate diferite forme de tuberculoză extrapulmonară (figura 8).

Evaluând pacienții în funcție de particularitățile microbiologice identificate la depistarea cazurilor,

am constatat că fiecare al treilea a prezentat un pericol epidemiologic apreciat datorită evaluării microscopice. Examenul microscopic a fost pozitiv la colorația Ziehl Neelson la 146 (37%) pacienți, iar la cultivarea pe medii convenționale – la 145 (35%). Metoda molecular-genetică GeneXpert MTB/rifampicină a dat rezultate pozitive și sensibile pentru 184 (44%) pacienți, iar la 84 (20%) a fost constatat un rezultat pozitiv și rezistent la rifampicină (figura 9).

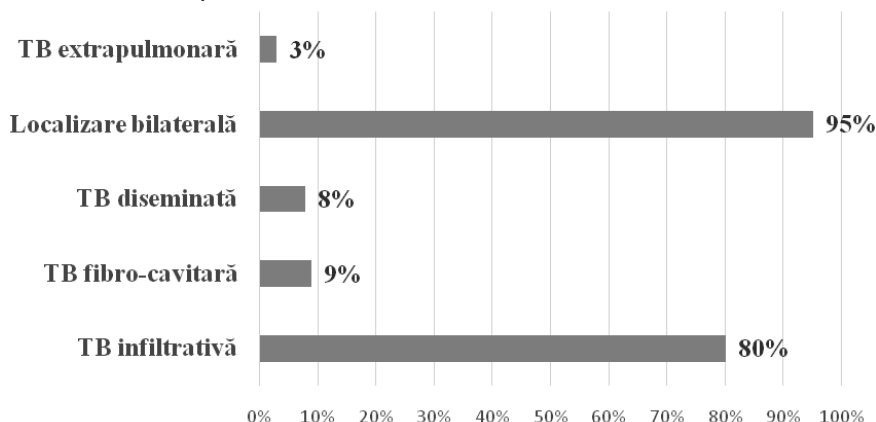


Figura 8. Repartiția cazurilor în funcție de forma clinico-radiologică a maladei

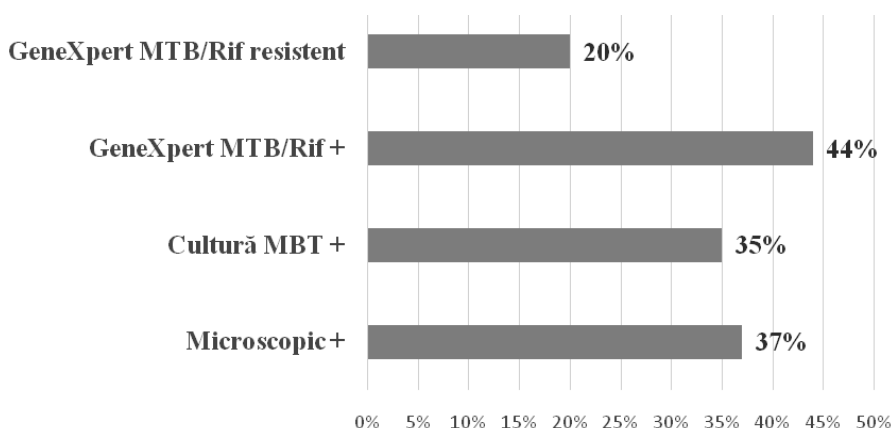


Figura 9. Repartiția cazurilor în funcție de rezultatul pozitiv la investigațiile microbiologice

Prin metode de cultură convențională (Lowenstein Jensen și BACTEC) multidrog-rezistența a fost identificată în 58 (14%) cazuri și prin metode moleculare-genetice – în 84 (20%) cazuri (figura 9). Rezistența asociată la etionamidă s-a stabilit la 26 (6,2%) pacienți. La 2 (0,04%) a fost identificată multidrog-rezistența asociată cu rezistența la levofloxacină.

Un rezultat final al tratamentului a fost înregist-

trat la doar 279 (67%) pacienți. Succes terapeutic a fost documentat într-o proporție mică – 155 (37%) cazuri, față de cea recomandată de OMS de aproximativ 85% [2]. Deces a fost constatat în 48 (11%) cazuri, au fost pierduți din supraveghere 71 (17%) pacienți și 5 (1,2%) au evoluat în eșec terapeutic. Continuă tratamentul pentru TB-MDR 140 (33%) pacienți (figura 10).

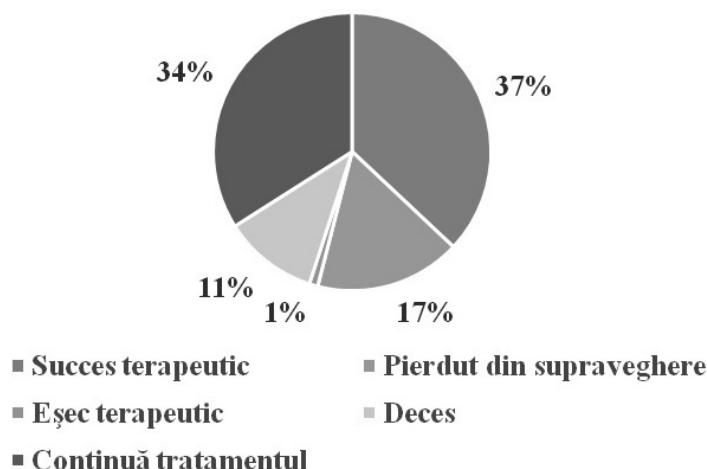


Figura 10. Repartiția cazurilor în funcție de rezultatul terapeutic final

Concluzii

1. Persoanele fără loc stabil de trai care au suferit tuberculoză au fost mai frecvent de sex masculin, în vârstă reproductivă și aptă de muncă.

2. Factorii de risc sociali de îmbolnăvire, cu excepția absenței locului stabil de trai, au fost: domiciliul în zona urbană, absența poliței de asigurare, șomajul, nivelul redus de școlarizare.

3. Deprinderile nocive identificate într-o pondere majoritară au fost consumul abuziv de alcool și tabagismul activ.

4. Factorii de risc medico-biologici, precum comorbiditățile, au fost diagnosticați în fiecare al doilea caz. Factorii de risc epidemiologici, precum contactul tuberculos, istoricul de încarcerare

în instituțiile penitenciare și istoricul recent de migrațiune, au fost constatați la fiecare al zecelea pacient. Persoane care trăiesc cu HIV printre cele fără loc stabil de trai, bolnave de tuberculoză, au fost fiecare a patra.

5. Doar fiecare al treilea pacient s-a adresat serviciului specializat în acordarea asistenței medicale în ftiziopneumologie, fapt ce denotă prezența barierelor administrative în accesarea serviciilor oferite de asistența medicală primară.

6. Majoritatea covârșitoare a pacienților au fost diagnosticați cu tuberculoză pulmonară localizată în ambii plămâni, iar fiecare al doilea a fost anterior tratat pentru tuberculoză.

7. Au evoluat cu succes terapeutic fiecare al treilea pacient și în aceeași proporție au decedat sau au fost pierduți din supraveghere.

8. Luând în considerație cele relatate, putem afirma că informarea subpopulației fără loc stabil de trai despre gratuitatea metodelor de diagnostic și tratament, indiferent de statutul socioeconomic al pacientului, va îmbunătăți controlul tuberculozei la nivel național și la nivel regional.

Bibliografie

1. Centrul Național de Management în Sănătate. *Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare*. Chișinău, 2017. Disponibil pe: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte> (citată 24.05.2019).
2. *Programul Național de Control și Profilaxie a Tuberculozei pentru anii 2016–2020*. Hotărârea Guvernului RM nr. 1160 din 20.10.2016. Disponibil pe: <http://lex.justice.md/md/367268/> (citată 24.05.2019).
3. Protocol Clinic Național. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2017. 140 p. Disponibil pe: http://ftiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult_20_09_2017_0.pdf
4. Lesnic E., Jucov A., Niguleanu A. Tuberculosis and hard-to-reach group – migrant population. Review article. In: *Curierul Medical*, 2015, vol. 59, nr. 3, pp. 57-63.
5. Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A., et al. Social features of patients with pulmonary tuberculosis. In: *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. Киев, 2016, nr. 2, vol. 25, pp. 36-40. ISSN 2220-5071.
6. Lesnic E., Niguleanu A., Curocichin Gh. Segregation of tuberculosis patients by social, demographic and economic features on the model of Chisinau city and the role of the community support. In: *Curier Medical*, Chișinău, 2016, vol. 59, nr. 4, pp. 11-17. ISSN 1857–0666.
7. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia centrală, 2009. 94 p.
8. WHO. *Global tuberculosis report*, 2018. Disponibil pe: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (citată 24.05.2019).
9. WHO. *Treatment of tuberculosis: guidelines*. Disponibil pe: <http://www.who.int/tb/publications> (citată 24.05.2019).

Evelina Lesnic, dr. șt., med., asist. univ.,
Catedra de pneumoftiziologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069883302,
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL INFECȚIILOR FUNGICE INVAZIVE

Olga BURDUNIUC,

Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Actualmente, infecțiile fungice invazive (IFI) sunt întâlnite tot mai frecvent și decurg mult mai dificil, fiind însoțite de un șir de dificultăți de diagnostic și tratament și de o mortalitate înaltă. Constatarea unor deficiențe în diagnosticul IFI și subraportarea lor din biosubstraturi sterile a fost premisa acestui articol de sinteză. Lucrarea prezintă rezultatele analizei celor mai relevante studii din ultimele două decenii, selectate din bazele de date Google, Academic și Pubmed cu referire la infecțiile fungice invazive și oferă date bazate pe dovezi privind tendințele actuale ale epidemiologiei, clinicii și terapiei acestor infecții. Lucrarea sumarizează datele cercetărilor științifice publicate privind IFI și sensibilitatea la antimicotice. Studiul dat confirmă domeniul dinamic al infecțiilor fungice care prezintă permanenta schimbare a speciilor de fungi implicate în dezvoltarea acestora. Totodată, se menționează și îngrijorarea privind spectrul de sensibilitate la antimicotice a acestor specii de fungi, care manifestă rezistență în majoritatea cazurilor. IFI reprezintă o problemă majoră pentru comunitatea medicală prin consecințele clinice, scăderea duratei de supraviețuire a pacienților afectați, precum și prin creșterea costurilor necesare unui diagnostic specific timpuriu și terapiei țintite. Așadar, există o preocupare permanentă a societății științifice pentru elaborarea metodologiilor de diagnostic al infecțiilor fungice invazive.

Cuvinte-cheie: infecții fungice invazive, diagnosticul micorozelor, rezistență la antifungice

Summary

Update on the diagnosis of invasive fungal infection

Invasive fungal infections (IFIs) are currently an increasingly common and challenging problem in intensive care units, and are burdened with a number of difficulties: diagnosis, treatment, and very high mortality. The detection of some deficiencies in the diagnosis of invasive fungal infections as well as them underreport from sterile biological samples was the premise of this review of the literature. The paper presents the results of the analysis of studies of the last two decades on some particularities of invasive fungal infections and provides evidence-based data on current trends in epidemiology, clinics and their diagnostic principles. The paper summarizes the published scientific research data on invasive fungal infections and susceptibility to antimycotics. This study confirms that fungal infections represent a dynamic area with a permanent change in the fungal species involved in their development. Also, worrying is the antimycotic susceptibility spectrum of these fungal species that is resistant in most cases. Therefore, there is a permanent concern of the scientific society regarding the elaboration of diagnostic methodologies for invasive fungal.

Keywords: invasive fungal infections, diagnosis of fungal infections, antifungal resistance

Резюме

Актуальные тенденции в диагностике инвазивных грибковых инфекций

Инвазивные грибковые инфекции в настоящее время становятся все более распространенной и более сложной проблемой в отделениях интенсивной терапии и сопровождаются рядом трудностей диагностики, лечения и очень высокой долей смертности. Обнаружение некоторых недостатков в диагностике инвазивных грибковых инфекций, а также выделение их из стерильных биосубстратов стало предпосылкой написания этой работы. В статье представлены результаты анализа исследований некоторых особенностей инвазивных грибковых инфекций за последние два десятилетия и приведены данные, основанные на фактических знаниях о современных тенденциях в эпидемиологии, клинических и диагностических принципах. В статье обобщены данные опубликованных научных исследований по инвазивным грибковым инфекциям и их восприимчивости к антимикотикам. Это исследование подтверждает, что грибковые инфекции представляют собой динамическую область с постоянной изменчивостью видов грибов, участвующих в их развитии. Также вызывает беспокойство спектр антимикотической чувствительности этих видов грибов, которые в большинстве случаев резистентны. Поэтому научное общество постоянно беспокоится о разработке методологий диагностики инвазивных грибковых инфекций.

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, диагностика микозов, резистентность к противогрибковым препаратам

Introducere

Infecțiile fungice invazive (IFI) emergente în ultimele trei decenii reprezintă o problemă actuală în întreaga lume, precum și în Republica Moldova [48]. Acestea constituie un subiect de mare actualitate în lumea științifică din cauza incidenței, consecințelor clinice pe care le pot genera, scăderii duratei de supraviețuire a pacienților afectați, creșterii costurilor destinate diagnosticării și terapiei țintite. Totodată, experții internaționali în domeniu constată subestimarea infecțiilor fungice de către autoritățile de sănătate publică din întreaga lume [5].

La moment în lume se înregistrează în jur de două milioane cazuri de infecții invazive, care adesea sunt dificil de identificat și, implicit, de tratat. În cazul IFI se atestă prezența fungilor în sânge, determinând fungemie cu sau fără localizări în organe-țintă. Dintre

speciile de fungi existente, peste 500 sunt implicate în patogeneză, cel mai frecvent infecțiile fiind cauzate de *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C. neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* și altele [37].

Autorii studiilor publicate recent atestă înregistrarea acestor infecții preponderent la persoanele cu imunitatea scăzută, în timp ce numărul pacienților cu disfuncții imune a crescut dramatic în ultimele decenii. Lucrările analizate descriu cinci grupe de risc: pacienții oncologici, cu infecția HIV, pacienții cu transplant (de măduvă hematogenă sau de organe solide), bolnavii critici sau cu intervenții chirurgicale laborioase (pacienți cu arsuri extinse, cateterizați), vârstnicii și nou-născuții din secțiile de terapie intensivă [39].

Utilizarea imprudentă a antimicoticelor în profilaxia micozelor a rezultat cu selectarea crescută a fungilor rezistenți către majoritatea acestor preparate [41]. Apariția rezistenței dobândite la speciile prevalente de fungi patogeni reduce posibilitățile unui tratament eficient și implică sporirea morbidității și a mortalității în rândurile populației, dar și creșterea costurilor de îngrijire și tratament al persoanelor afectate [50].

Lipsa datelor naționale valide, standardizate privind IFI, precum și prezența deficiențelor în stabilirea diagnosticului au fost premisele principale ale realizării acestei cercetări. Acest articol prezintă rezultatele analizei studiilor relevante în acest domeniu complex al fungilor, patologiiile cauzate și tendințele actuale în diagnosticul IFI. În Moldova problema IFI este puțin cercetată din punct de vedere epidemiologic și clinic, sunt abordate insuficient aspectele diagnosticului de laborator.

Materiale și metode

În această lucrare a fost făcută analiza publicațiilor privind diagnosticul infecțiilor fungice, utilizând bazele de date *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*, cuvintele-cheie fiind: *infecții fungice invazive*, *diagnosticul micozelor*, *rezistența la antimicotice*. Ulterior, prin aplicarea criteriilor de includere și celor de exclude, studiile au fost sistematizate și pentru analiză au fost selectate cele mai relevante articole publicate în ultimile decenii.

Rezultate și discuții

Considerații generale

Fungii, ca agenți patogeni, sunt implicați tot mai frecvent în patologia infecțioasă umană. Infecția fungică invazivă este o cauză bine cunoscută a morbidității și a mortalității în cazul persoanelor imunocompromise, inclusiv al celor care au suportat transplanturi de organe, boli maligne sau terapie cu corticosteroizi și chimioterapice [18, 28]. Cercetările denotă importanța introducerii unor metode noi,

eficiente de profilaxie, diagnostic și tratament pentru managementul cu succes al acestor complicații infecțioase [6].

Prin prisma datelor din literatura de specialitate, infecția fungică invazivă se definește ca evidențierea fungilor într-un situs steril fiziologic, fie prin examen histocitologic al unui prelevat obținut prin puncție, aspirație sau biopsie, fie prin cultura pozitivă dintr-un prelevat recoltat steril prin puncție, aspirație dintr-un situs steril fiziologic (excepție – urina, sinusurile și mucoasele), în prezența semnelor clinice sau radiologice compatibile cu fungul identificat [39].

Unii autori subliniază semnificația fungilor în calitate de agenți cauzali ai infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) [46]. Autorii studiilor analizate atribuie un risc crescut de infecție fungică invazivă pacienților care asociază doi factori de risc major cu doi factori de risc minor sau un factor de risc major cu trei factori de risc minor [39].

Autorii studiilor listează ca *factori de risc major*: imunosupresia, neutropenia, transplantul de măduvă hematogenă sau de organe solide, trauma severă recentă, arsurile (>50% din suprafața corporală), chirurgia majoră abdominală, urologică, peritonita fecaloidă, insuficiența renală acută, insuficiența hepatică, scorurile mari de severitate. Aceeași sursă enumeră și *factorii de risc minor* precum: antibioterapie cu spectru larg, nutriție parenterală totală, ventilație mecanică, spitalizare în terapia intensivă >7 zile, cateter venos central, cateter urinar, hemodializă, diaree, neoplazii [7].

Considerații etiologice privind infecțiile fungice invazive

Actualmente, numărul redus de cazuri diagnosticate confirmate și raportate ca infecții fungice invazive, dovedite prin izolarea culturilor din situsuri normal sterile, a determinat mulți cercetători să studieze biosubstraturi (hemoculturi, lichid cefalorahidian) și să identifice speciile izolate cel mai frecvent din acestea [35].

Majoritatea studiilor analizate au stabilit că fungii cu potențial de a cauza IFI sunt levurile (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) și fungii filamentoși (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium prolificans*, *Mucor*, *Rhizopus* și *Rhizomucor*, *Absidia*) [40].

Totodată, aceste infecții pot fi cauzate de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp. și *Penicillium marneffe* [45].

Unele studii au înregistrat și implicarea foarte rară în etiologia IFI a *Saccharomyces* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Geotrichum candidum*, *Hansenula anomala*, *Rhodotorula* spp., *Picchia* spp. [45].

Majoritatea studiilor analizate în această lucrare atestă o creștere a frecvenței IFI cauzate de fungi oportuniști. Totodată, se constată și modificarea

spectrului patogenilor implicați în etiologia acestora, cu predominare continuă a speciilor de *Candida* și *Aspergillus*. Aceiași autori menționează creșterea numărului izolatelor de *Candida* rezistente la azoli, a speciilor de *Aspergillus non-fumigatus* și a fungilor micelieni rari [23, 39].

Candida spp. include peste 150 de specii, dintre care șase specii reprezintă comensali ubicuitari (prezente pe obiecte din mediul ambiant, mediul spitalicesc, pe piele, în tractul gastrointestinal, tractul genital feminin, spută), capabili să declanșeze infecții atunci când rezistența locală sau sistemică a organismului este compromisă. Cercetările analizate au determinat candidozele ca cel mai frecvent tip de IFI în întreaga lume, inclusiv la noi în țară, *Candida albicans* fiind cea mai importantă specie izolată din biosubstraturi sterile, cu tendința de implicare din ce în ce mai frecventă a speciilor de *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* și *C. lusitaniae* [13, 15, 22, 46].

Emergența speciei de *C. auris* multirezistentă, asociată cu focare de candidemie în multe țări reprezintă o amenințare gravă la adresa sănătății publice la nivel global [31].

Patogenitatea IFI se validează prin factori de gazdă și iatrogeni de rupere a barierelor de apărare ale gazdei (antibiototerapia prelungită ce modifică structura microbiocenozelor), factori de favorizare a pătrunderii în sânge a fungilor, cum sunt consumul intravenos de droguri, cateterele de polietilenă, implanturile protetice cardiace etc. [8, 25, 36].

Analizând majoritatea studiilor publicate, observăm că un risc major de IFI se atribuie pacienților cu transplant medular sau de celule stem. Genul *Aspergillus* include peste 180 de specii, dintre care doar 20 au fost implicate în infecții oportuniste la om. Microorganisme ubicuitare sunt prezente în sol, apă, alimente, aer și, în particular, în materia vegetală în curs de degradare. *Aspergillus fumigatus* este identificat cel mai frecvent în patologie, de la manifestări alergice până la aspergiloza invazivă [11, 25].

Principii de clasificare și manifestări clinice

În ultimul timp, o mare parte din cercetările științifice sunt orientate spre infecțiile fungice invazive. Argumentarea realizării unor astfel de studii este justificată prin frecvența în creștere a acestor infecții, prin dificultățile terapeutice și prin intenția de optimizare a măsurilor de profilaxie la pacienți cu risc crescut [6, 9, 18, 21].

Rezultatele studiilor științifice publicate denotă implicarea fungilor în dezvoltarea a trei tipuri de îmbolnăviri: *alergii la antigene fungice* (de ex., aspergiloza alergică bronhopulmonară); *intoxicații, micotoxicoze* – ingestie de alimente ce conțin toxine (de ex., aflatoxine); *micoze* – invazia țesuturilor de către un fung (superficiale – dermatomicoze, subcutanate, invazive) [27, 32].

Alți autori categorisesc la rândul lor infecțiile fungice precum: *infecții fungice invazive endemice* sau *cu afectare pulmonară* care, spre deosebire de fungii oportuniști, pot apărea și la persoane imunocompetente. Aceste infecții sunt confirmate prin cultură din locul afectat, în contextul unor simptome clinice sugestive; dacă nu se pot obține culturi sau acestea sunt negative, diagnosticul poate fi confirmat serologic și histopatologic; *infecții fungice invazive oportuniste* pot fi numite următoarele infecții: candidoza sistemică, aspergiloza invazivă cu manifestare pulmonară, zigomicozele, criptococoza cu manifestare pulmonară sau meningiană etc. [24, 44].

Epidemiologia și factorii de risc pentru infecțiile fungice invazive

Importanța abodării principiilor epidemiologice ale IFI reiese din indicatorii de frecvență, de gravitate și din evaluarea etiologică dinamică [37]. Date reale despre incidența și mortalitatea atribuibile infecțiilor fungice invazive sunt dificil de obținut din cauza subdiagnosticării, subraportării și a diferențelor în cerințele de confirmare a diagnosticului [19, 20, 39].

Factorii epidemiologici necesari pentru declanșarea infecțiilor fungice invazive sunt reprezentați de *rezervorul și surse de infecție* – mediul înconjurător, foarte rar omul bolnav.

Majoritatea fungilor sunt ubicuitari, astfel există posibilitatea de declanșare a infecției fungice invazive, dar aceasta se întâmplă în condiții de imunosupresie a organismului.

Studiile recente denotă proveniența endogenă (de ex., tractul intestinal) a speciilor de *Candida* spp. În același timp, fungii filamentoși ca *Aspergillus* spp. și *Fusarium* spp. sunt prezenți în aer, suprafețe umede, ape etc. [14].

Căile de transmitere a infecțiilor fungice invazive:

- *aeriană*, inhalarea de aerosoli conținând conidii sau apă contaminată cu *Aspergillus* spp., urmată de apariția unor mici izbucniri epidemice asociate unor riscuri de mediu spitalicesc;
- *digestivă*, prin ingestia unor alimente mucegăite, cu apariția de cazuri sporadice de mucormicoză, descrise uneori chiar la persoane imunocompetente;
- *de contact*, cel mai frecvent asociată cu transmiterea în colectivități a micozelor pielii și a fanerelor, rară, asociată bandajelor în coccidiomicoză;
- *prin instrumentar medical*, cateterizări prelungite și nutriție parenterală totală – *Candida* spp. *Malassezia furfur*, *Trichophyton* spp.

Receptivitatea organismului-gazdă este cel mai important factor implicat în determinarea infecțiilor fungice invazive. Condiția de imunosupresie se regăsește în cele cinci mari grupe de risc enumerate anterior. Afectarea uneia sau a mai multor bariere de apărare

crează condiții de oportunitate pentru IFI [6, 19].

Supravegherea epidemiologică a speciilor de fungi identificate, cu monitorizarea sensibilității la antimicotice într-un anumit teritoriu, spital are importanță primordială pentru identificarea tendințelor de dezvoltare a rezistenței către aceste preparate [2, 37, 39].

Tendențe actuale privind diagnosticul de laborator în infecția fungică invazivă

Un diagnostic de IFI veridic confirmat necesită evidențe histologice și/sau micologice din biopsii de țesut, material de rezecție sau detectarea agentului patogen din specimene în mod normal sterile, inclusiv hemoculturi. În același timp, aceste criterii cel mai des nu pot fi evidențiate în stadiile incipiente ale infecției. Prin urmare, decizia de inițiere a terapiei antifungice la persoanele imunocompromise se bazează preponderent pe criterii clinice, cum ar fi febra persistentă la antibioterapie sau simptomele pulmonare, cu detectarea infiltrațiilor pulmonare prin radiografia toracică și/sau tomografie computerizată [20, 47].

Standardele internaționale recomandă ca algoritmul de diagnostic al IFI evaluarea semnelor și a simptomelor clinice, examinarea micologică prin microscopie și tehnici de cultivare sau altele, ca cercetarea serologică (detectarea antigenelor, anticorpilor), metode moleculare, proceduri imagistice, endoscopice și examinarea citologică și/sau histologică a materialului biopsic [20, 26].

În practica de rutină, medicul curant, la suspjecția unei infecții fungice invazive, se recomandă să utilizeze criterii de diagnostic clinic, de laborator și imagistic, întrucât probele bioptice și microbiologice sunt extrem de dificil de obținut, iar tratamentul antifungic trebuie inițiat fără întârziere. Conform criteriilor Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului/Infecțiilor fungice și ale grupului de studiu EORTC/Mycoses (European Organization for Research and Treatment of Cancer), sunt definite trei tipuri de infecție fungică invazivă, în funcție de certitudinea diagnosticului [17]:

- *Infecția fungică confirmată*, ce presupune demonstrarea invaziei fungice tisulare prin biopsie. Speciile de fungi sunt adesea dificil de diferențiat. Mucegaiurile ce prezintă septuri la examinarea anatomică sunt, de regulă, specii de *Aspergillus*.

- *Infecția fungică probabilă*, ce cuprinde infecții fungice invazive care întrunesc prezența a trei condiții: factori de risc înalți pentru apariția infecțiilor fungice legați de gazdă, tablou clinic sugestiv, inclusiv febră sub antibioterapie cu spectru larg și probe micologice indirecte pozitive, dar la care nu se poate demonstra existența leziunilor tisulare imagistic sau bioptic.

- *Infecția fungică posibilă* întrunește cazurile în care pacientul se află într-o categorie înaltă de risc pentru apariția infecțiilor fungice invazive, dar nu are fie tablou clinic sugestiv, fie probe micologice indirecte

pozitive. Acesta este considerat cu infecție posibilă și este inițiat tratamentul antifungic empiric.

Majortatea studiilor subliniază importanța managementului eficient al cazului de infecție fungică invazivă, ce presupune prezența datelor bazate pe dovezi privind patogenia, aspectele epidemiologice, clinice și terapeutice ale acestor infecții. Pentru a dispune de aceste date, este esențial examenul micologic cu izolarea, identificarea agentului etiologic și determinarea profilului de sensibilitate la antifungice [13, 15].

Sursele analizate descriu importanța implicării clinicianului în procesul de indicare și recoltare corespunzătoare a biosubstraturilor, în scopul obținerii rezultatelor veridice și în timp rezonabil. Se subliniază comunicarea eficientă dintre clinician și microbiolog, precum și existența și respectarea unor proceduri clare, cunoscute de întreg personalul medical implicat. Este crucial ca clinicianul și asistenta medicală să cunoască aceste proceduri, astfel încât acesta să poată face o solicitare corectă a analizelor, să poată verifica corectitudinea recoltării și să le poată interpreta în contextul clinic al fiecărui pacient [6, 12, 22].

Un șir de autori menționează că nerespectarea standardelor de pregătire a pacienților, de recoltare, de transport sau de depozitare a probelor va duce la posibile erori soldate cu rezultate fals negative sau fals pozitive, după caz. Pentru evitarea acestor erori, sunt imperioase existența și aplicarea unor proceduri clare de recoltare și de management al biosubstraturilor [15, 20].

Autorii menționează că majoritatea pacienților cu IFI sunt în stare gravă, din această cauză obținerea culturilor, mai ales a biopsiilor, care să confirme diagnosticul de infecție fungică invazivă, este extrem de dificil de realizat. Diagnosticul clasic al candidozelor se bazează pe cercetarea hemoculturii la prezența fungilor, care însă se pozitivează în aproximativ 72 de ore și are o rată de fals negativitate de 30-50%, limitându-i utilitatea [35].

După cum a fost menționat anterior, managementul eficient al cazului de IFI presupune:

- *Examenul microscopic direct* al frotiurilor efectuate din biosubstraturi. Această tehnică se recomandă de efectuat sistematic, deoarece ea evidențiază elementele structurale ale celulei fungice, permițând stabilirea rapidă a diagnosticului. Mai informative sunt frotiurile colorate după metodologii specifice. La investigarea histopatologică a fungilor filamentoși pot fi evidențiate celule înmugurite, pseudohife și hife septate [12, 42].

- *Examenul serologic*, descris în majoritatea studiilor drept criteriu important în stabilirea diagnosticului (date bazate pe dovezi micologice indirecte). Autorii listează teste sensibile și specifice pentru diagnosticul de candidoză invazivă, aspergiloză, *Histo-*

plasma capsulatum și *Cryptococcus neoformans*, însă rezultatul acestora frecvent este discutabil din cauza prezenței interferențelor. Testul imunoenzimatic de identificare a unui component al peretelui celular al fungilor, (1,3)-beta-D glucan prezintă o sensibilitate de 95,0% și o specificitate de 85,0%, la fel și rezultatele testului galactomannan. Analizând standardele internaționale, s-a stabilit că cercetarea serologică pentru candidoză presupune testarea compusului manan și manoproteinele din structura peretelui celular (markeri de infecție invazivă). În cazul aspergilozei se determină compusul galactomannan în lichidele seroase, urină, lavajul bronșic. În criptococoză se pot evidenția antigene sau anticorpi în ser, lichidul cefalorahidian, pentru histoplasmoză se determină antigenul polizaharidic de *H. capsulatum* în ser, lavajul bronho-alveolar, urină [1, 10, 13, 15].

• *Cultivarea și izolarea fungilor filamentoși*, în general, sunt mai dificile decât cele ale levurilor. Rezultate relevante se pot obține la investigarea fluidelor sterile (de ex., sânge, exudat pleural, lichid cerebrospinal) și materialului bioptic. Studiile relatează că numai 50,0% (maximum 80,0%) de pacienți cu IFI confirmată histologic pot avea hemocultura pozitivă pentru fungi. În acest context, investigarea succesivă a două hemoculturi perechi este metoda de elecție pentru a detecta fungemia [28, 35]. Studiile analizate recomandă testarea sensibilității antifungice conform standardului european EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) și celui american CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute) [16, 34].

• *Examenului imagistic* îi revine un rol esențial în stabilirea diagnosticului. Studiile recomandă utilizarea roentgenografiei, ecografiei, tomografiei computerizate (TC) și rezonanței magnetice nucleare (RMN). Examinarea prin TC este standardul de aur, deoarece leziunile precum semnul haloului, nodulii pulmonari, leziunile cavitare și semnul „air-crescent” sau infiltrate nespecifice în infecțiile fungice invazive apar devreme [3, 33, 43].

• *Reacția de polimerizare în lanț (PCR)*. În ultimele decenii s-au dezvoltat numeroase sisteme de testare PCR pentru detectarea *Aspergillus* spp., în special a *A. fumigatus*. Sensibilitatea și specificitatea reacției de polimerizare în lanț sunt mai înalte din lavajul bronho-alveolar decât din sânge. Actualmente sunt disponibile test-sisteme comerciale ce permit detectarea de până la 21 agenți fungici [38, 49].

• *Examenul endoscopic* este util în investigarea infiltratelor pulmonare (bronhoscopia cu recoltarea exudatului bronho-alveolar). Cu toate acestea, studiile descriu sensibilitatea investigării exudatului bronho-alveolar prin metoda de cultivare numai la 50,0%. Autorii recomandă endoscopia nazală la pacienții cu suspecție la sinuzite fungice invazive [26].

• *Biopsia de organe* este indicată în toate cazurile când este posibil din punct de vedere clinic. Ulterior, probele de biopsie sunt destinate examinării micologice, moleculare și necesită transportarea în soluție salină izotonică pentru prevenirea desicării țesutului [20].

• **Combinarea testelor în diagnosticul infecțiilor fungice.** Testarea combinată a (1,3)-β-D-glucan și galactomannanului sunt relevante din punct de vedere clinic și utile în diagnosticul aspergilozei. Evidențe științifice prezintă utilitatea testării combinate a galactomannanului, reacției de polimerizare în lanț și tomografiei computerizate în suspecția la aspergiloză invazivă, comparativ cu folosirea acestor teste aparte. Actualmente sunt înregistrate tot mai multe cercetări privind evaluarea eficienței combinației diferitor biomarkeri și a altor teste de diagnosticare (TC, RMN) în baza celei mai bune valori predictive pozitive (PPV) pentru diagnosticul IFI [1].

• **Criterii de confirmare a diagnosticului de infecție fungică invazivă** [29]:

a) evidențierea la nivel tisular (din prelevate aspirate sau bioptice) prin citohistochimie a prezenței hifelor (expresia fungilor filamentoși) sau a formelor ovalare ori a pseudohifelor (mănunchi de celule înmugurite) produse de majoritatea speciilor de *Candida*, asociate cu leziuni tisulare nete sau culturi pozitive din prelevate obținute steril de la nivelul unui situs obișnuit steril, dar sugestiv clinic sau radiologic pentru prezența infecției;

b) evidențierea fungemiei pentru specii de *Candida* sau a altor fungi la pacienții cu simptomatologie sugestivă pentru un anumit microorganism. Fungemia este o raritate în infecțiile cu *Aspergillus* spp. și *Penicillium* spp., acompaniată de simptomatologie sugestivă pentru microorganismul incriminat.

• **Screeningul infecțiilor fungice.** Scopul acestor investigații este de a localiza orice infecție fungică și a nu permite să se manifeste sistemic. Supravegherea de rutină prin cultivarea biosubstraturilor (spălături orofaringiene, spută, tampoane nazofaringiene, fecale) are o valoare predictivă mai puțin clară pentru diagnosticul infecțiilor fungice invazive și nu este în general recomandată. Screeningul ecografic abdominal, radiografia toracică, PCR în timp real pot fi efectuate dacă sunt indicații clinice. Programe regulate de screening se recomandă numai la pacienții cu risc înalt de infecție fungică invazivă [9, 30].

• **Principii de tratament al infecțiilor fungice invazive**

În ultimii 20 de ani, în terapia infecțiilor fungice invazive se atestă tot mai fecvent provocări și eșecuri terapeutice [2, 13, 16, 50].

Terapia timpurie este recomandată de autorii unor studii ca tratament prezumtiv/timpuriu în in-

fecțiile fungice probabile sau posibile la pacientul cu factori de risc pentru o IFI, la care prezența agentului etiologic este susținută doar de testele serologice. Astfel, terapia poate fi inițiată mult mai rapid, înainte de a obține confirmarea micologică de laborator, folosind aceleași principii ca și în cazul terapiei empirice. Totuși, testele serologice au disponibilitate și specificitate reduse comparativ cu datele micologice și nu sunt standardizate [9, 48].

Terapia țintită este descrisă de aceiași autori, care denotă că ulterior, când deja este disponibilă fungigrama, alegerea tratamentului se va face conform rezultatelor oferite de aceasta și luându-se în considerare datele clinice. În caz că, dintr-un anumit motiv, fungigrama nu este disponibilă, tratamentul va fi ghidat de datele epidemiologice privind sensibilitatea la antifungice [13].

Monitorizarea rezistenței antifungice. Există preocupări în toată lumea legate de evaluarea datelor epidemiologice privind speciile existente în fiecare regiune, țară, zonă, spital și departament și sensibilitatea acestora la antifungice, care pot fi identificate automat sau utilizând metode vizuale. Sistemul automat de identificare a fungilor și a sensibilității la antifungice identifică așa-numitele „breakpoints” echivalente CMI (concentrație minimă inhibitoare), iar sistemul de microdiluții permite analiza unor diluții progresive de antifungic și stabilirea nivelului CMI, analizând viramentul de culoare [2].

Concluzii

1. Infecțiile fungice invazive sunt o cauză tot mai frecventă de morbiditate și mortalitate la persoanele imunocompromise și impun introducerea unor noi metode eficiente de diagnostic, tratament și profilaxie.

2. Creșterea posibilităților de diagnosticare a IFI, cu identificarea categoriei de funghi, poate influența pozitiv managementul acestor infecții.

3. *Candida albicans* este cea mai frecventă specie implicată în etiologia acestor infecții, urmată de tendința de creștere a incidenței IFI cauzate de *Candida non-albicans*, în special *Candida glabrata*.

4. Posibilitățile terapiei antifungice sunt reduse din cauza utilizării incorecte a acesteia, urmată de dezvoltarea rezistenței, ceea ce induce necesitatea testării sensibilității la antifungice și monitorizarea evoluției nivelurilor CMI, cu raportarea lor ulterioară.

5. Monitorizarea la nivel național a datelor epidemiologice privind IFI va fi un reper tehnic pentru elaborarea strategiilor preventive și terapeutice.

6. Prevenirea și diminuarea incidenței acestor infecții la nivel global se pot realiza prin diminuarea afecțiunilor ce necesită transplant, chimioterapie, antibioterapie, terapie hormonală și imunosupresivă.

7. Implementarea examenului micologic al mediului de spital, cu evaluarea nivelurilor de risc, e utilă pentru aplicarea corectă a strategiilor de igienă și supraveghere epidemiologică.

8. Studiile analizate recomandă implementarea tehnicilor rapide de identificare a fungilor în secțiile oncologie, de terapie intensivă, boli infecțioase, chirurgie-transplant, pneumologie la pacienții cu probabilitate crescută de a dezvolta IFI.

Bibliografie

1. Aguado J.M., et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: A randomized controlled trial. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2015, nr. 60, pp. 405–414.
2. Arendrup M.C., Perlin D.S. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? In: *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2014; nr. 27, pp. 484–492.
3. Aribandi M., Bazan C. CT and MRI features in Bipolaris fungal sinusitis. In: *Australas Radiol.*, 2007, nr. 51(2), pp. 127–132.
4. Avni T., et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. In: *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, nr. 50(11), pp. 3652–3658.
5. Baddley J.W. et al. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis. In: *Med. Mycol.*, 2013, nr. 51, pp. 128–135.
6. Badiie P., et al. Consideration of Invasive Fungal Infections in Immunocompetent Hosts. In: *Arch. Clin. Infect. Dis.*, 2017, nr. 12(4):e66111.
7. Bassetti M., et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. In: *Intensive Care Med.*, 2015, nr. 41(9), pp. 1601–1610.
8. Brakhage A. Aspergillus fumigatus conidial pigment and cAMP signal transduction, significance for virulence. In: *Med Mycol.*, 2005, nr. 43 (Suppl. 1), pp. 75–82.
9. Capoor M.R. et al. Screening of invasive fungal infections by a real-time panfungal (pan-ACF) polymerase chain reaction assay in patients with haematological malignancy. In: *Indian J. Med. Microbiol.*, 2017, nr. 35(1), pp. 41–47.
10. Ceesay M.M., et al. A comprehensive diagnostic approach using galactomannan, targeted beta-dglucan, baseline computerized tomography & biopsy yields a significant burden of invasive fungal disease in at risk haematology patients. In: *Br. J. Haematol.*, 2015, nr. 168, pp. 219–229.
11. Challa S. Pathogenesis and pathology of invasive aspergillosis. In: *Current Fungal Infection Reports*, 2018, nr. 12, pp. 23–32.
12. Choe P.G., et al. Diagnostic value of direct fluorescence antibody staining for detecting Pneumocystis jirovecii in expectorated sputum from patients with HIV infection. In: *Med. Mycol.*, 2014, nr. 52(3), pp. 326–330.
13. Cornely O.A., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. In: *Clinical Microbiology and Infection*, 2012; nr. 18 (Suppl. 7), pp. 19–37.
14. Cottier F., Pavelka N. Complexity and dynamics of host-fungal interactions. In: *Immunol. Res.*, 2012, nr. 53, pp. 127–135.

15. Cuenca-Estrella M., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases. diagnostic procedures. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, nr. 18, pp. 9–18.
16. Cuenca-Estrella M. Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, nr. 20 (Suppl 6), pp. 54–59.
17. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy And Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2008, nr. 46, pp. 1813–1821.
18. Drgona L., et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of Aspergillus and Candida species. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, nr. 33, pp. 7–21.
19. Enoch D., et al. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. In: *Methods Mol. Biol.*, 2017, nr. 1508, pp. 17–65.
20. Falci D.R., et al. A Review of Diagnostic Methods for Invasive Fungal Diseases: Challenges and Perspectives. In: *Infect. Dis. Ther.*, 2017, nr. 6(2), pp. 213–223.
21. Garcia-Vidal C., et al. Pathogenesis of invasive fungal infections. In: *Curr. Opin Infect. Dis.*, 2013, nr. 26(3), pp. 270–276.
22. Gaspar G.G. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. In: *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2015, nr. 48(1), pp. 77–82.
23. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, nr. 20, pp. 5–10.
24. Hagen F., et al. Recognition of seven species in the Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans species complex. In: *Fungal Genetics and Biology*, 2015, nr. 78, pp. 16–48.
25. Hedayati M.T., et al. Aspergillus flavus: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. In: *Microbiology*, 2007, nr. 153, pp. 1677–1692.
26. Hohenadel I.A., et al. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. In: *Thorax*, 2001, nr. 56(2), pp. 115–120.
27. King J., et al. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. In: *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, 2017, nr. 6 (suppl. 1), pp. 12–21.
28. Kontoyannis D.P., et al. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections in the cancer patient: Recent progress and ongoing questions. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2014, nr. 59 (Suppl. 5), pp. 356–359.
29. Lehrnbecher T., Becker K., Groll A.H. Current algorithms in fungal diagnosis in the immunocompromised host. In: *Human fungal pathogen identification: Methods and protocols*, 2017, pp. 67–84.
30. Lloyd B., et al. Effect of early screening for invasive fungal infections in U.S. service members with explosive blast injuries. In: *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2014, nr. 15(5), pp. 619–626.
31. Lockhart S.R., et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant Candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2017, nr. 64, pp. 134–140.
32. McCrary K., Craig T., Ledford D.K. Allergic broncho pulmonary aspergillosis. In: *Allergy and Asthma*. 1st ed. Switzerland, Cham: Springer; 2019, pp. 1–10.
33. Mylonakis E., et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: A clinical trial. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2015, nr. 60, pp. 892–899.
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility testing of Yeasts*. Approved Standard M27-A.
35. Nawrot U., et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2015, nr. 34(1), pp. 161–167.
36. Oksuz S., et al. Phospholipase & proteinase activities in different Candida spp. isolated from anatomically distinct sites of healthy adults. In: *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2007, nr. 60, pp. 280–283.
37. Park B.J., et al. Epidemiology of systemic fungal diseases: an overview. In: Kauffman C.A. *Essentials of Clinical Mycology*. Vol. 13. New York: Springer, 2011. 553 p.
38. Pini P., et al. Clinical performance of a commercial real-time PCR assay for Aspergillus DNA detection in serum samples from high-risk patients: comparison with a galactomannan enzyme immunoassay. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*
39. Radulescu A., Junie M., Țăulescu D. Noi tendințe în epidemiologia infecțiilor fungice invazive. In: *Scientia Parasitologica*, 2008, nr. 1, pp. 25–35.
40. Ramana K.V., et al. Pulmonary Cryptococcosis Secondary to Bronchial Asthma Presenting as Type I Respiratory Failure - A Case Report with Review of Literature. In: *Viol. Mycol.*, 2012, nr. 1, p. 107.
41. Robbins C., et al. Molecular evolution of antifungal drug resistance. In: *Ann. Rev. Microbiol.*, 2017, nr. 71, pp. 753–775.
42. Sangoi A.R. Challenges and pitfalls of morphologic identification of fungal infections in histologic and cytologic specimens: a tenyear retrospective review at a single institution. In: *Am. J. Clin. Pathol.*, 2009, nr. 131(3), pp. 364–375.
43. Semelka R.C., et al. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging. In: *J. Magn. Reson. Imaging*, 1992, nr. 2(3), pp. 341–345.
44. Sloan D.J., et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. In: *Clin. Epidemiol.*, 2014, nr. 6, pp. 169–182.
45. Stephenie Y. N. Wong and K. F. Wong. Penicillium marneffeii Infection in AIDS. In: *Pathology Research International*, 2011, Article ID 764293, 10 p.
46. Suleyman G., Alangaden G. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. In: *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2016, nr. 30(4), pp. 1023–1052.
47. Thomas F., Patterson., Donnelly. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies J. Peter. In: *J. Fungi*, 2019, nr. 5, p. 9.
48. Webb B.J. et al. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. In: *Open Forum Infect. Dis.*, 2018, nr. 5(8):ofy187.
49. White P.L., Wingard J.R., Bretagne S., et al. Aspergillus polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2015, nr. 61(8), pp. 1293–1303.
50. Wiederhold N.P. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. In: *Infect. Drug Resist.*, 2017, nr. 10, pp. 249–259.

Olga Burduniuc, șef laborator,
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
 tel.: 022574703; 068144477,
 e-mail: olgaburduniuc3@gmail.com

ACȚIUNEA SINERGICĂ
A ENOTANINULUI SOLUBIL ȘI A
COMPUȘILOR TIOSEMICARBAZONICI
ASUPRA ACTIVITĂȚII ENZIMELOR
ANTIOXIDANTE ALE UNOR MICROORGANISME

Valeriu RUDIC^{1,2}, Elena ZARICIUC¹,
¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
²Institutul de Microbiologie și Biotehnologie

Rezumat

Scopul cercetărilor rezultatele cărora sunt expuse în acest articol a constat în stabilirea efectului sinergic al enotaninului solubil cu compușii coordinațivi, care conțin segmentul tiosemicarbazonic, asupra activității enzimelor antioxidante la *S. aureus* și *E. coli*. În calitate de obiecte de studiu au fost luate tulpinile *E. coli* ATCC®25923™ și *S. aureus* ATCC®25922™. Substanțele testate: enotantin hidrosolubil și patru compuși chimici noi ce conțin segmentul tiosemicarbazonic. Au fost aplicate metode spectrofotometrice de determinare a activității catalazei și superoxidismutazei. Combinația a 1,5 mg/l de enotantin și 1,25 mg/l de $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ a produs o diminuare cu 47,2% a activității superoxidismutazei intracelulare (față de 13,9% în cazul compusului chimic aplicat singur) și o reducere cu 71,4% a activității catalazei intracelulare (față de o scădere de mai puțin de 8% în cazul compusului chimic aplicat singur) la cultura de *S. aureus*. În cazul tulpinii de *E. coli* ATCC®25923™ cel mai semnificativ a fost efectul antibacterian amplificat la combinația dintre enotaninul solubil (1,5 mg/l) și compusul $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ (0,6 mg/l). Aplicarea concomitentă a acestor substanțe provoacă o inhibare puternică a activității enzimelor intracelulare și a catalazei extracelulare. Combinația dintre 1,5 mg/l de enotantin și 0,6 mg/l $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ poate fi un remediu eficient contra tulpinii *Escherichia coli* ATCC®25923™. Combinația dintre 1,5 mg/l enotantin solubil și 1,25 mg/l $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ are o acțiune sinergică asupra tulpinii *S. aureus* ATCC®25922™.

Cuvinte-cheie: *S. aureus*, *E. coli*, catalază, superoxidismutază, inhibare, enotantin solubil, compuși coordinațivi

Summary

The synergistic effect of soluble enotanine and thiosemicarbazone on the activity of antioxidant enzymes on microorganisms

The purpose of the research presented in this article was to establish the synergistic effect of soluble enotanine with the coordination compounds containing the thiosemicarbazone segment on the activity of antioxidant enzymes in *S. aureus* and *E. coli*. The object of study was the strains *E. coli* ATCC®25923™ and *S. aureus* ATCC®25922™. Substances: water-soluble enotanine and four new chemical compounds containing the thiosemicarbazone segment. Applied methods: spectrophotometric methods for catalase and superoxide dismutase activity determination. The combination of 1,5 mg/l of enotanine and 1,25 mg/l of $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ produced a 47,2% decrease in intracellular superoxide dismutase activity (compared to 13,9% for the compound applied alone) and 71,4% of the activity of intracellular catalase (compared to a decrease of less than 8% in the case of the compound applied alone) in the culture of *S. aureus*. For *E. coli* ATCC®25923™

strain, the most significant antibiotic effect was the combination of soluble enotanine (1,5 mg/l) and $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ (0,6 mg/l). Concomitant administration of these substances causes a strong inhibition of intracellular enzyme activity and extracellular catalase. The combination of 1,5 mg/l of enotanine and 0,6 mg/l of $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ may be an effective remedy against the strain *E. coli* ATCC®25923™. The combination of 1,5 mg/l soluble enotanine and 1,25 mg/l $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ has synergistic activity against the strain *S. aureus* ATCC®25922™.

Keywords: *S. aureus*, *E. coli*, catalase, superoxide dismutase, inhibition, soluble enotanine, coordination compounds

Резюме

Синергическое действие растворимого энотанина и тиосемикарбазона на активность антиоксидантных ферментов у некоторых микроорганизмов

Целью исследования, результаты которого изложены в данной статье, было установить синергетический эффект растворимого энотанина и координационных соединений, содержащих сегмент тиосемикарбазона, на активность антиоксидантных ферментов у *S. aureus* и *E. coli*. Объектами исследования были штаммы *E. coli* ATCC®25923™ и *S. aureus* ATCC®25922™. Испытуемые вещества – водорастворимый энотанин и четыре новых химических соединения, содержащих сегмент тиосемикарбазона. Использованы спектрофотометрические методы определения активности каталазы и супероксиддисмутазы. Сочетание 1,5 мг/л энотанина и 1,25 мг/л $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ вызвало уменьшение активности внутриклеточной супероксиддисмутазы на 47,2% (по сравнению с 13,9% для химического соединения, применяемого отдельно) и на 71,4% активности внутриклеточной каталазы (по сравнению со снижением менее чем на 8% в случае химического соединения, применяемого отдельно) в культуре *S. aureus*. Для штамма *E. coli* ATCC®25923™ наиболее значимым антибиотическим эффектом обладала комбинация растворимого энотанина (1,5 мг/л) и $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ (0,6 мг/л). Одновременное применение этих веществ вызывает сильное ингибирование внутриклеточной активности антиоксидантных энзим и внеклеточной каталазы. Комбинация 1,5 мг/л энотанина и 0,6 мг/л $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ может быть эффективным средством против штамма *E. coli* ATCC®25923™. Комбинация 1,5 мг/л растворимого энотанина и 1,25 мг/л $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ обладает синергетической активностью в отношении штамма *S. aureus* ATCC®25922™.

Ключевые слова: *S. aureus*, *E. coli*, каталаза, супероксиддисмутаза, ингибирование, растворимый енотанин, координационные соединения

Introducere

Staphylococcus aureus este unul dintre principalii patogeni umani, care provoacă o gamă largă de infecții clinice. Este o cauză principală a bacteriemiei și a endocarditei infecțioase, precum și a infecțiilor pleuropulmonare, osteoarticulare, cutanate și ale țesuturilor moi. În ultimele două decenii, tot mai dese au devenit implicările acestui patogen în infectarea endoprotezelor umane [13].

Bacteremiile provocate de *S. aureus* de cele mai multe ori provoacă complicații (în circa 53% cazuri) care duc la maladii severe, având ca rezultat o morbiditate și o mortalitate foarte înalte [6, 15].

Escherichia coli este de asemenea un agent patogen foarte răspândit, implicat în multiple infecții, cum ar fi infecțiile căilor urinare, diareea călătorului, meningita neonatală și pneumonia [5, 6]. Ca și *S. aureus*, *E. coli* provoacă bacteriemii și sepsis, deosebit de periculoase în special pentru copii și vârstnici.

Ambii agenți patogeni posedă un arsenal bogat de factori de virulență, principalii fiind toxinele și sistemul enzimatic extra- și intracelular. Printre factorii enzimatici de patogenitate ai acestor patogeni, un rol foarte important le revine enzimelor antioxidante. Activarea acestora este determinată de faptul că în procesul invaziei patogenilor în corpul macroorganismului atacat, acesta din urmă elimină activ specii reactive ale oxigenului, care au o funcție bactericidă prin distrugerea ADN-ului, a lipidelor, a proteinelor și a membranei microorganismului. Pentru a supraviețui și a-și păstra capacitatea de invazie, patogenul trebuie să contracareze efectele stresului oxidativ declanșat. Catalaza și superoxid-dismutaza sunt două enzime de bază, pe care microorganismele patogene le utilizează intra- și extracelular în scopul anihilării radicalilor liberi și a moleculelor reactive eliminate de celulele și țesuturile macroorganismului [14]. Efectele pozitive ale superoxid-dismutazei și catalazei în rezistența patogenilor contra mecanismelor de protecție ale gazdei au fost înregistrate atât in vitro, cât și in vivo [3].

Datorită acestor factori de virulență, patogenii, în special formele lor rezistente la acțiunea antibioticelor, evită acțiunea sistemului imun al macroorganismului atacat, conducând la infecții cronice și inflamații de lungă durată. Ca urmare, însănătoșirea pacienților este puternic întârziată, deoarece infecțiile inițial ușoare se dezvoltă în infecții invazive și septicemie.

Mai multe substanțe – atât chimice, cât și naturale – care posedă acțiune bacteriostatică și bactericidă produc fluctuații semnificative ale nivelului de

activitate a enzimelor antioxidante bacteriene intra- și extracelulare. De exemplu, nanofierul zero-valent provoacă dereglarea producerii tuturor formelor de superoxid-dismutază și catalază la *E. coli* [5]. Sub influența 2-(2-nitrovinil) furanului a fost observată o creștere semnificativă a activității superoxid-dismutazei și a catalazei atât la *E. coli*, cât și la *S. aureus* [2].

În cercetările anterioare a fost demonstrat că enotaninul solubil și o serie de compuși ce conțin segmentul tiosemicarbazonic inhibă activitatea superoxid-dismutazei și catalazei la *E. coli* și *S. aureus*. Un inhibitor eficient al activității enzimatică la aceste două specii este cloro- $\{N-(3,4\text{-dimetilfenil})-2-[1-(2\text{-hidroxifenil})\text{etiliden}]\text{-hidrazincarbonio-amido}(1-)\}$ nichel, care în concentrație de 0,4 $\mu\text{g/ml}$ elimină complet activitatea catalazei extracelulare și o inhibă cu peste 70% pe cea a catalazei intracelulare [17].

Este cunoscut faptul că în multe cazuri poate fi obținut un efect sinergic pe calea combinării a doi sau mai mulți agenți antimicrobieni. Astfel, a fost demonstrat efectul antibacterian sinergic contra *S. aureus* al extractelor din scorțișoară, guava și lemongrass cu 18 antibiotice [4]. Curcuminul are efect sinergic cu ampicilina, ciprofloxacina și norfloxacina, reducând esențial concentrațiile minim inhibitoare ale acestor antibiotice față de *S. aureus* rezistent la meticilină [11]. Atunci când sunt combinate amoxicilina și nanoparticulele de argint, rezultă o eficiență bactericidă mai mare asupra celulelor de *E. coli* decât atunci când componentele sunt aplicate separat [9].

Având în vedere cele menționate, **scopul** cercetărilor rezultatele cărora sunt expuse în acest articol a constat în stabilirea efectului sinergic al enotaninului solubil cu compușii activi ce conțin segmentul tiosemicarbazonic asupra activității enzimelor antioxidante la *S. aureus* ATCC® 25923™ și *E. coli* ATCC 25922.

Material și metode

Pentru cercetare au fost selectate cinci substanțe cu proprietăți antimicrobiene:

- *enotaninul hidrosolubil*, obținut prin oxidarea enotaninului insolubil în apă, extras din semințele de struguri;
- doi derivați noi ai acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic;
- *metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat*ul;
- *cloro- $\{N-(3,4\text{-dimetilfenil})-2-[1-(2\text{-hidroxifenil})\text{etiliden}]\text{-hidrazincarbonio-amido}(1-)\}$ nichel*.

În calitate de microorganisme de referință au fost utilizate următoarele tulpini:

- *E. coli* ATCC 25922.
- *S. aureus* subsp. *aureus* ATCC® 25923™.

Incubarea culturilor microbiene cu substanțele antibacteriene. Pentru creșterea culturilor bacteriene a fost utilizat mediul standardizat – 2% bulion peptonat, pH =7,0.

Obținerea lichidului de cultură și a extractului celular. Celulele se separă de mediul nutritiv prin centrifugare la 6000 g timp de 5 min. Extractul celular se obține din sedimentul celular cu utilizarea bilelor din sticlă conform descrierii prezentate de Saxena S. și Gomber C. [12].

Pentru determinarea catalazei (CAT) a fost aplicată metoda spectrofotometrică propusă de Aebi în 1984 [1].

Activitatea superoxidismutazei (SOD) a fost determinată conform principiului bazat pe capacitatea enzimei de a inhiba reacțiile fotochimice de reducere a nitrobluetetrazoliului după metoda propusă de Giannopolitis și Ries în 1977 [7], cu modificările ulterioare [10].

Toate experiențele au fost efectuate în trei repetări. Valorile prezentate în articol sunt înscrise în formă de media ± deviația-standard. Veridicitatea deosebirilor dintre date a fost verificată prin aplicarea testului Student.

Rezultate obținute

Tabelul 1

Activitatea enzimatică a *S. aureus* ATCC®25922™ la interacțiunea culturii cu enotaninul solubil și derivații noi ai acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic, % față de martor (cultura netratată)

Compusul, concentrația	Activitatea enzimelor extracelulare, %M		Activitatea enzimelor intracelulare, %M	
	SOD	CAT	SOD	CAT
Enotanin hidrosolubil (Eh), mg/l				
0,75	84,0±5,6	93,6±6,5	122,0±6,5	144,2±15,9
1,50	33,8±4,2	28,6±2,8	126,7±2,8	140,4±14,7
3,00	34,6±5,2	26±1,8	63,7±1,8	51,5±4,7
C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO ₃ ·CH ₃ OH (Cc1), mg/l				
0,60	62,8±2,6	36,8±0,5	124,4±4,2	146,0±2,9
1,25	54,6±2,4	21,4±3,2	86,1±2,6	92,8±1,4
2,5	46,5±4,2	20,9±2,3	38,3±3,5	50,8±0,8
C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S(Cc2),mg/l				
0,15	43,2±2,8	45,8±3,4	74,6±2,2	60,4±3,0
0,30	22,8±0,9	12,5±3,1	46,8±2,8	39,5±0,6
0,60	6,3±1,1	0	39,5±0,6	12,8±1,8
Enotanin hidrosolubil +C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO ₃ ·CH ₃ OH, mg/l				
1,50 Eh + 1,25 Cc1	38,6±4,3	25,4±2,7	52,8±3,9 ^{ab*}	28,6±4,1 ^{ab*}
Enotanin hidrosolubil + C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S,				
1,50 Eh + 0,3 Cc2	26,3±3,2	15,8±3,8	40,4±4,7	41,5±4,4

Notă. ^a – diferență veridică (P<0,001) față de concentrația de 1,5 mg/l de enotanin; ^b – diferență veridică (P<0,001) față de concentrația de 1,25 mg/l de C₁₃H₁₁N₃SO₃·CH₃OH.

Tabelul 2

Activitatea enzimatică a *E. coli* ATCC®25923™ la interacțiunea enotaninului solubil și a compușilor chimici noi ce conțin segmentul tiosemicarbazonic, % față de martor (cultura netratată)

Compusul, concentrația	Activitatea enzimelor extracelulare, %M		Activitatea enzimelor intracelulare, %M	
	CAT	SOD	CAT	SOD
Enotanin hidrosolubil (Eh), mg/l				
0,75	148,5±7,2	108,6±2,8	130,1±0,75	115,9±7,2
1,5	112,6±9,1	144±6,4	127,5±1,5	129,4±9,1
3,0	60,8±3,6	38,6±3,7	38,6±3,0	44,5±3,6
C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO ₃ ·CH ₃ OH (Cc1), mg/l				
0,3	104,8±5,2	98,5±2,6	99,6±2,9	102,3±3,5
0,6	76,8±1,8	52,6±4,1	89,4±4,1	94,2±4,2
1,2	26,8±2,4	35,4±2,3	59,6±2,0	40,3±1,0
C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (Cc2),mg/l				
0,60	84,2±3,8	90,4±2,4	112,5±4,3	138,1±5,6
1,25	72,1±3,8	85,2±3,6	111,6±1,9	97,4±5,1
2,50	52,6±1,3	44,9±3,3	67,5±4,2	38,4±4,6
C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS (Cc3) mg/ml				
0,12	32,5±2,7	25,1±2,4	45,3±1,6	24,8±2,0
0,25	0	0	0	15,7±2,3
0,50	0	0	0	0
C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ NiOS (Cc4) μg/ml				
0,4	0	52,6±3,6	27,3±0,6	62,5±2,4
0,8	0	27,2±3,3	7,9±1,1	44,2±3,2
1,5	0	0	0	0
Enotanin hidrosolubil, mg/l + C ₁₃ H ₁₁ N ₃ SO ₃ ·CH ₃ OH (Cc1), mg/l				
1,50 Eh + 0,6 Cc1	52,2±4,3 ^{ab*}	49,4±6,1	45,7,8±4,5 ^{ab*}	51,6±5,8 ^{ab*}
Enotanin hidrosolubil , mg/l + C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (Cc2), mg/l				
1,50 Eh + 1,25 Cc2	75,3±4,1	88,4±5,0	38,5±2,6 ^{a,c*}	95,3±5,2
Enotanin hidrosolubil, mg/l + C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS (Cc3), mg/l				
1,50 Eh + 0,12 Cc3	35,4±1,7	26,3±3,5	38,9±4,2	20,5±3,7
Enotanin hidrosolubil, mg/l + C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ NiOS, μg/l				
1,50 Eh + 0,8 Cc4	0	0	0	0

Notă. ^a – diferență veridică (P<0,001) față de concentrația de 1,5 mg/l de enotanin; ^b – diferență veridică (P<0,001) față de concentrația de 0,6 mg/l de C₁₃H₁₁N₃SO₃·CH₃OH; ^c – diferență veridică (P<0,001) față de concentrația de 1,25 mg/l de C₁₉H₁₅N₃O₃S.

Discuții

Activitatea enzimelor antioxidante exocelulare sub acțiunea concentrațiilor aplicate de enotanin solubil scade într-o manieră dependentă de concentrație la *S. aureus* ATCC®25922™. În cazul enzimelor intracelulare, concentrațiile mai joase decât cea minim inhibitoare duc la o creștere semnificativă a activității catalazei și superoxidismutazei la stafi-

lococ, pe când concentrația înaltă de enotanin (3,0 mg/ml) a provocat o scădere pronunțată a activității acestora.

Ambii compuși chimici testați în scopul inhibării activității enzimelor antioxidante la stafilococ au provocat o scădere semnificativă a activității exoenzimelor. Endoenzimele au fost inhibitate de concentrațiile de 2,5 mg/l de $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ și de toate concentrațiile celui de al doilea compus – $C_{19}H_{15}N_3O_3S$, mg/ml.

Pentru cultura de *S. aureus* ATCC®25922™ au fost testate două variante de combinații, în cadrul cărora celulele au fost tratate cu enotanin și unul din compuși, toate substanțele fiind luate în concentrații medii aplicate în experiență. Efect sinergic a fost observat doar în cazul aplicării concomitente a cantității de 1,5 mg/l de enotanin și 1,25 mg/l de $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ și doar pentru enzimele intracelulare. Enotaninul în concentrația menționată a dus la creșterea activității acestor enzime, iar adăugarea compusului chimic aparte a produs o reducere ușoară a activității enzimatică. Combinația acestor două substanțe produce o diminuare cu 47,2% a activității superoxid-dismutazei intracelulare (față de 13,9% în cazul compusului chimic aplicat aparte) și o reducere cu 71,4% a activității catalazei intracelulare (față de o scădere de mai puțin de 8% în cazul compusului chimic aplicat aparte).

În cazul tulpinii *E. coli* ATCC®25923™, la adăugarea enotaninului se atestă o creștere semnificativă a activității extracelulare a catalazei (la concentrația de 0,75 mg/ml) și a superoxid-dismutazei (la concentrația de 1,50 mg/ml). În schimb, concentrația de 3 mg/ml duce la o scădere simțitoare a activității superoxid-dismutazei și catalazei. Enzimele intracelulare au fost inhibitate de concentrația de 3,0 mg/l și stimulate de concentrațiile mici. Compușii chimici testați au influențat în diferit mod activitatea enzimelor antioxidante. Primul compus în concentrație de 1,2 mg/ml inhibă cu 40-73% activitatea catalazei și superoxid-dismutazei, atât intracelulare, cât și extracelulare. Concentrația de 0,6 mg/ml are efecte nocive asupra activității enzimelor extracelulare, pe când activitatea enzimelor intracelulare nu se modifică.

Cel de-al doilea compus cu formula $C_{19}H_{15}N_3O_3S$ în cea mai înaltă concentrație aplicată de 2,5 mg/ml inhibă activitatea catalazei și superoxid-dismutazei. Totodată, cu până la 61% față de martor, iar concentrațiile mai mici au un efect mai slab de inhibiție sau chiar efect de stimulare. Compușii $C_{16}H_{17}N_3OS$ și $C_{17}H_{18}ClN_3NiOS$ au o acțiune de inhibiție foarte pronunțată. Astfel, aplicarea concentrațiilor minime de inhibiție duce la inhibarea completă a activității enzimatică antioxidante.

În cazul tulpinii de *E. coli* ATCC®25923™ au fost testate patru combinații de substanțe antibacteriene, în toate fiind prezent enotaninul în concentrație de 1,5 mg/l. În trei dintre acestea a fost observat fenomenul de sinergism al acțiunii substanțelor testate. Cel mai semnificativ a fost efectul antibacterian amplificat în cazul combinației dintre enotaninul solubil și compusul $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$. La aplicarea enotaninului singur în concentrația de 1,5 mg/l se atestă o creștere a activității SOD și CAT atât în celule, cât și în mediul extracelular, iar compusul chimic produce o inhibare doar a enzimelor extracelulare (activitatea CAT se reduce cu 23,2% și cea a SOD – cu 47,4%). Aplicarea concomitentă a acestor substanțe provoacă o inhibare puternică a activității enzimelor intracelulare (activitatea CAT scade cu 54,3%, iar cea a SOD – cu 48,4%). De asemenea, un efect sinergic de inhibare avem și în cazul activității catalazei extracelulare, activitatea căreia scade cu 47,8% față de 23,2% în cazul compusului aplicat aparte).

De asemenea, un efect sinergic a fost prezent și la aplicarea combinației de enotanin cu compusul $C_{19}H_{15}N_3O_3S$. Combinația dată provoacă un efect augmentat doar asupra activității catalazei intracelulare, provocând o reducere cu 61,5%, comparativ cu 10,6% în cazul compusului aplicat aparte.

Combinația dintre enotanin și $C_{16}H_{17}N_3OS$ a dus la inhibarea totală a activității enzimatică CAT și SOD la *E. coli*, deși compusul aparte inhibă total doar catalaza extracelulară, iar enotaninul duce la activarea enzimelor studiate.

Concluzii

Enotaninul solubil și compusul $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ au acțiune sinergică de inhibare a activității enzimelor antioxidante superoxid-dismutaza și catalaza la *S. aureus* ATCC®25922™. Combinarea acestor două substanțe în concentrații ce constituie ½ din CMI pentru fiecare tulpină produce un efect pronunțat de inhibare a activității CAT și SOD intracelulare la ambele culturi, iar în cazul tulpinii *E. coli* ATCC®25923™ sporește suplimentar gradul de inhibare a catalazei extracelulare.

Combinația dintre 1,5 mg/l de enotanin și 0,6 mg/l $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ poate fi un remediu eficient contra tulpinii *E. coli* ATCC®25923™.

Combinația dintre 1,5 mg/l enotanin solubil și 1,25 mg/l $C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ are acțiune sinergică față de tulpina *S. aureus* ATCC®25922™.

Bibliografie

1. Abei H. Catalase in vitro. In: *Methods Enzimol.*, 1984, nr. 105, pp. 121-126.
2. Ajiboye T.O., Naibi A.M., Abdulazeez I.O., et al. Involvement of oxidative stress in bactericidal activity of 2-(2-nitrovinyl) furan against *Escherichia coli*,

- Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. In: *Microb. Pathog.*, 2016, nr. 91, pp. 107–114.
3. Beavers W.N., Skaar E.P. Neutrophil-Generated Oxidative Stress and Protein Damage in *Staphylococcus aureus*. In: *Pathog. Dis.*, 2016, nr. 74 (6): pii. ftw060.
 4. Betoni J.E.C., Mantovani R.P., Barbosa L.N., et al. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2006, nr. 101(4), pp. 387–390.
 5. Chaithawiwat K., Vangnai A., McEvoy J.M., et al. Role of Oxidative Stress in Inactivation of *Escherichia Coli* BW25113 by Nanoscale Zero-Valent Iron. In: *Sci. Total Environ.*, 2016, Sep. 15, nr. 565, pp. 857-862.
 6. de Kraker M.E., Davey P.G., Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. In: *PLoS Med.*, 2011, nr. 8 (10): e1001104.
 7. Giannopolitis C.N., Ries S.K. Superoxide dismutase I. Occurrence in higher plants. In: *Plant Physiol.*, 1972, nr. 59(2), pp. 309-314.
 8. Keynan Y., Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* bacteremia, risk factors, complications, and management. In: *Crit. Care Clin.*, 2013, nr. 29(3), pp. 547-552.
 9. Li P, Li J., Wu C., et al. Synergistic antibacterial effects of β -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles. In: *Nanotechnology*, 2005, nr. 16(9), pp. 1912–1917.
 10. Lozan-Tirșu C. *Efecte antimicrobiene ale unor substanțe chimice din produse autohtone*. Teză dr. șt. med. Chișinău, 2016. 167 p.
 11. Mun S.H., Joung D.K., Kim Y.S., et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: *Phytomedicine*, 2013, nr. 20(8-9), pp. 714–718.
 12. Saxena S., Gomber Ch. Superoxide dismutase, protease and lipase expression in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*: a tool for antimicrobial drug discovery. In: *Mol. Cell. Biochem.*, 2010, nr. 341(1-2), pp. 217–223.
 13. Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., et al. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015, nr. 28(3), pp. 603–661.
 14. Wan B., Zhanq Q., Ni J., et al. Type VI Secretion System Contributes to Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* Virulence by Secreting Catalase against Host Reactive Oxygen Species (ROS). In: *PLoS Pathog.*, 2018, nr. 13 (3): e1006246.
 15. Yilmaz M., Elaldi N., Balkan İ., et al. Mortality Predictors of *Staphylococcus Aureus* Bacteremia: A Prospective Multicenter Study. In: *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, nr. 15(1), p. 7.
 16. Zariciuc E. Activitatea antimicrobiană in vitro a unor compuși autohtoni noi. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2017, nr. 2(332), pp. 146-153.
 17. Zariciuc E. Influența unor compuși chimici noi asupra proceselor enzimatice la *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*. 2018, nr. 2(332), pp. 151-159.
 18. Zariciuc E., Savina-Grosu A., Rudic V., ș.a. Studiul activității antibacteriene și antifungice a enoxilului. In: Duca G., editor. *Produse vinicole secundare*. Chișinău: Știința, 2011, pp. 178-184.

Elena Zariciuc, asistent universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069077957,
e-mail: erusnac@yahoo.com

PROCESUL
DE TRANZIȚIE
EPITELIO-MEZENCHIMALĂ
ÎN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ

Eugeniu CAZACU¹, Eremei ZOTA¹,
Claudiu MĂRGĂRITESCU²,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu;

Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Rezumat

Tranziția epitelio-mezenchimală (TEM) oferă celule cu proprietăți migratoare și invazive – o condiție prealabilă pentru stabilirea leziunilor endometriotice. Pentru o perioadă de cinci ani (2012–2017) am analizat 45 de cazuri de endometrioza extragenitală: apendice (1 caz), colon (5 cazuri), ileon (1 caz), endometrioza peretelui abdominal anterior după operație cezariană (24) și hernie inghinală (10 cazuri). Materialul a fost prelucrat conform tehnicii histologice și imunohistochemic folosind anticorpii monoclonal E-caderina și cel policlonal vimentina pentru aprecierea invazității locale. Rezultatele scontate vor consta în investigarea imunohistochemică a potențialului de invazitate al acestora, cu stabilirea celor mai agresive forme de endometrioza extragenitală. Rezultatele studiului nostru au confirmat implicarea procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în patogeniza leziunilor endometriozei extragenitale, pe de o parte, iar pe de altă parte, certifică potențialul lor invaziv în aceste localizări.

Cuvinte-cheie: endometrioza, tranziție epitelio-mezenchimală

Summary

Epithelial-mesenchymal transition process inextragenital endometriosis

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) endows cells with migratory and invasive properties, a prerequisite for the establishment of endometriotic lesions. During a period of five years (2012–2017) we analyzed 41 cases of extragenital endometriosis: appendix (1 case), colon (5 cases), ileum (1 case), abdominal scar endometriosis after caesarean section (24 cases), and inguinal hernia (10 cases). The material was processed according to histological and immunohistochemical technique using monoclonal E-cadherin and polyclonal Vimentin antibodies to assess local invasiveness. The expected results will consist of investigating the immunohistochemical potential of their invasiveness with the establishment of the most aggressive forms of extragenital endometriosis. The results of our study confirmed involvement of the epithelial-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis lesions, on the one hand, and they certify their invasive potential in these localizations, on the other hand.

Keywords: endometriosis, epithelial to mesenchymal transition process

Резюме

Эпителио-мезенхимальный переход при экстрагенитальном эндометриозе

Эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП) обеспечивает клетки миграционными и инвазивными свойствами, что является необходимым условием для создания эндометриотических поражений. В течение пяти лет

(2012-2017 гг.) мы проанализировали 45 случаев экстрагенитального эндометриоза следующей локализации: аппендикс (1 случай), ободочная кишка (5 случаев), илеон (1 случай), передняя брюшная стенка после кесарева сечения (24) и паховая грыжа (10 случаев). Материал обрабатывали в соответствии с гистологическим и иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных E-кадгерина антител и поликлональных виментин для оценки локальной инвазивности. Ожидаемые результаты будут состоять из изучения иммуногистохимического потенциала их инвазивности с установлением наиболее агрессивных форм экстрагенитального эндометриоза. Результаты нашего исследования подтвердили участие процесса эпителио-мезенхимального перехода в патогенезе экстрагенитальных поражений эндометриоза, с одной стороны, и с другой стороны, подтверждают их инвазивный потенциал в этих локализациях.

Ключевые слова: эндометриоз, эпителио-мезенхимальный переход

Introducere

Endometrioza este o patologie ginecologică hormonal dependentă, care se definește prin implantarea glandelor și a stromei endometriale funcționale în afara uterului. Sunt afectate, de obicei, femeile tinere reproductive și în 50-60% cazuri patologia cauzează infertilitate. Deși au fost propuse diferite teorii pentru a explica dezvoltarea endometriozei, originea ei rămâne neclară.

Tranziția epitelio-mezenchimală (engl. – Epithelial Mesenchymal Transition) este un proces biologic de schimbare fenotipică a celulei de tip epitelial într-o celulă de tip mezenchimal. Fenomenul respectiv a fost descris pentru prima dată de Elizabeth Hay [1], care l-a denumit „transformare epitelio-mezenchimală” și care a presupus că în cadrul dezvoltării embrionare timpurii celulele epiteliale pot să se „transforme” în celule cu fenotip mezenchimal. În perioadacare a urmat, termenul „transformare epitelio-mezenchimală” a fost înlocuit cu termenul „tranziție epitelio-mezenchimală” (TEM), prin care se subînțelege reversibilitatea procesului și nu conduce la vreo confundare cu transformarea neoplazică [2]. La embrion, datorită TEM, celulele cu fenotip epitelial dobândesc proprietăți locomotorii și colonizează noi teritorii [3].

Particularități distinctive ale fenotipului epitelial și celui mezenchimal

Este bine cunoscut faptul că celulele epiteliale aderă strâns una la alta prin formarea joncțiunilor

intercelulare specializate: desmozomilornexusurilor, zonelor aderente și ocludente [3]. Grație joncțiunilor trainice, țesutul epitelial este constituit din celule imobile dens asamblate, situate pe o membrană bazală, care separă epitelium de țesutul conjunctiv. Acesta din urmă este format de celule cu fenotip mezenchimal care sunt lipsite de joncțiuni specializate, detașate una de alta și capabile de a se deplasa prin matricele extracelulare, de care sunt înconjurate (figura 1).

Celulele epiteliale pierd treptat joncțiuni celule cu celulă și degradează matricea extracelulară, transformându-se în final în celule mezenchimale. Fenotipul și markerii funcționali ai EMT includ: pierderea markerilor epiteliali cum ar fi E-caderina, desmoplakina, Mucina1, ocludina și claudina, în schimb câștigă markeri mezenchimali cum ar fi N-caderina, actina mușchiului neted (SMA), vimentina, fibronectina și altele; în urma acestui proces crește invazitatea.

Celulele epiteliale aderă strâns una la alta, grație zonulelor ocludente, zonulelor aderente, desmozomilor și nexusurilor. Zonulele ocludente (tight junctions) încercuiesc celulele la nivelul trecerii suprafeței apicale în cea laterală, obturează spațiul intercelular, protejându-le de substanțele mediului exterior. La formarea acestor joncțiuni participă proteinele membranale: ocludina și claudinele [5]. În asamblarea zonulelor aderente un rol important îl joacă caderinele – proteine transmembranale ce realizează adeziunea intercelulară calciu-dependență [6]. În adeziunea celulelor epiteliale participă E-caderina [7].

Desmozomii se prezintă ca joncțiuni trainice, constituite din plăci citoplasmice submembranale, acestea având formă de disc („nasture”). Proteinele majore ale plăcilor desmozomale sunt desmoplakina, plakofolilina și plakoglobina [8]. Suprafața sub-

membranală a plăcilor interacționează cu caderinele desmozomale, desmogleina și desmocolina [6], iar suprafața citoplasmatică a plăcilor – cu filamentele intermediare keratinice ale citoscheletului [8, 9].

Celulele mezenchimale embrionare și fibroblastele din perioada postnatală sunt celule fusiforme cu apofize citoplasmice (pseudopodii, filopodii), cu polarizare anterioposterioară („cap – coadă”), fiind apte de a se deplasa prin matricea extracelulară [4,10]. Aceste celule nu formează joncțiunile intercelulare sus-menționate pentru epitelium și diferă de celulele acestuia prin alt tip de filamente intermediare citoscheletice, care sunt constituite din proteina denumită „vimentină” [11]. De asemenea, celulele mezenchimale conțin la suprafață un alt tip de proteină transmembranală – N-caderina [12].

Mecanismele tranziției epitelio-mezenchimale (TEM)

Fenomenul de TEM poate să se desfășoare în câteva etape, unele fiind simultane. Celulele epiteliale care devin susceptibile la semnalele ce induc TEM pierd joncțiunile specializate și polaritatea apical-bazală [3]. Concomitent sau ulterior, în scheletul celulelor epiteliale se produc restructurări esențiale, filamentele keratinice fiind înlocuite cu cele vimentinice [8, 27]. Are loc degradarea membranei bazale subepiteliale de metaloproteinaze și migrarea celulelor restructurate în profunzime [13]. Mecanismele moleculare implicate în TEM nu sunt încă bine înțelese, însă există suficiente date ce denotă că declanșarea expresiei vimentinei este suficientă pentru schimbarea formei și a proprietăților adezive ale celulelor epiteliale, pentru a dobândi abilitatea de locomoție [11, 28].

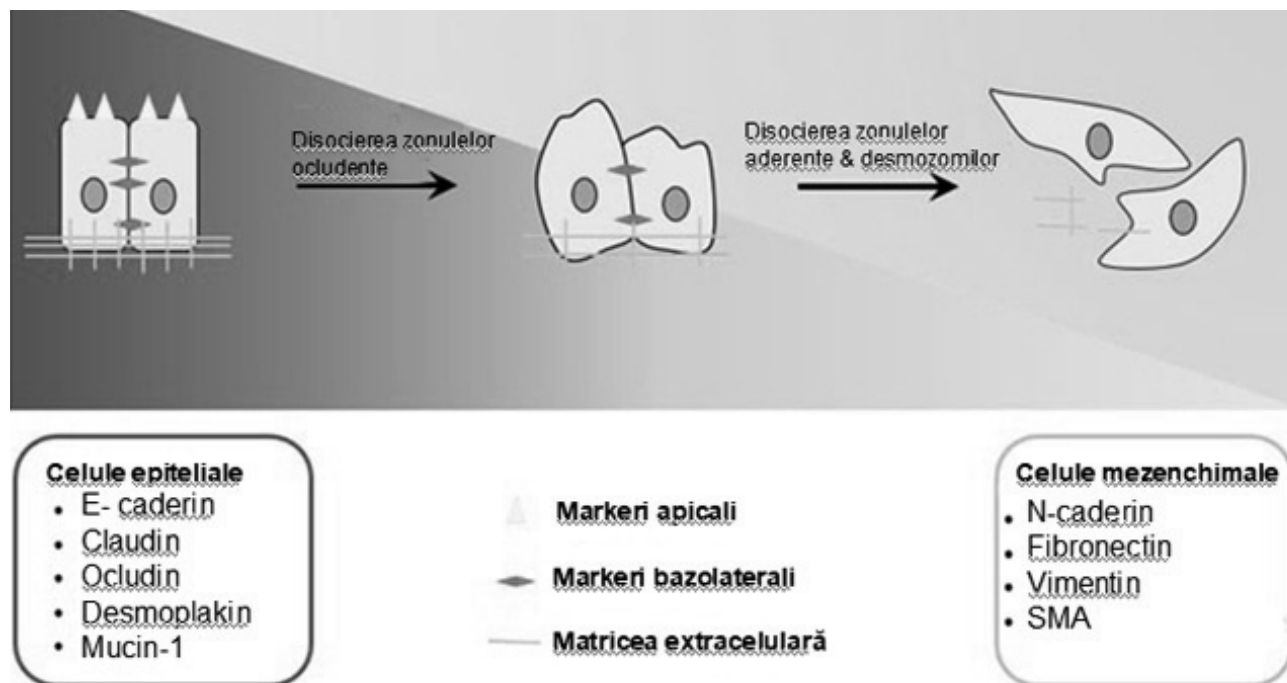


Figura 1. Mecanismul de bază al tranziției epitelio-mezenchimale [36]

Schimbările celulare fenotipice în cadrul TEM se produc prin reprogramarea expresiei diferitor gene, în această reprogramare fiind implicați diverși factori transcripționali – proteine celulare, ce recepționează semnalele moleculare din micromediu, după care stimulează sau inhibă activitatea genelor [14]. De exemplu, semnalele estrogenice activează receptorii estrogenici, care au funcția de factor transcripțional [16].

Numeroși factori din micromediu, implicați în reglarea proliferării și diferențierii celulare, pot induce TEM [3, 21]. TGF- β , Wnt, Fgf activează factorii de transcripție a genei *Snail*, care la rândul său inhibă expresia genelor E-caderinei [9, 18] și inițiază expresia vimentinei [19].

Trei tipuri diferite de tranziție epitelio-mezenchimală

Semnificația biologică a TEM este diferită, din care motive s-a propus clasificarea acestui fenomen în trei tipuri distincte, clasificarea fiind acceptată în urma discuțiilor desfășurate în cadrul simpoziunilor consacrate TEM, desfășurate în Polonia (2007) și SUA (2008) [10, 20].

Tipul I de TEM este caracteristic pentru implantarea și dezvoltarea embrionului, formarea țesuturilor și a organelor, manifestându-se prin generarea diferitor celule cu un fenotip mezenchimal comun, însă a celulelor care nu declanșează fibroza și nu se diseminează la mari distanțe prin intravazare. Tipul II de TEM este asociat cu regenerarea țesuturilor maturizate și fibrozarea organelor în inflamațiile cronice. Tipul III de TEM se constată la celulele epiteliale neoplazice din carcinoamele primare invazive, în care celulele epiteliale dobândesc proprietăți fenotipice mezenchimale, devin apte pentru invazie, intravazare și metastazare [15, 17].

Aspectul invaziv, demonstrat la investigația microscopică a endometriozei, se datorează modificării fenotipului epitelial prin TEM [23, 30], în cadrul căruia celulele epiteliale pierd joncțiunile intercelulare, își modifică citoscheletul și devin mobile. Procesul de invazie este facilitat de metaloproteineze, care dereglează colagenul și au capacitatea de a induce TEM [24, 33]. Astfel, semnificația TEM în endometrioza extragenitală rămâne discutabilă. Necesitatea noilor cercetări în acest domeniu este dictată de eterogenitatea mare a endometriozei cu diferită localizare, legată de o variabilitate mare morfologică și evolutivă. Explorarea în continuare a fenomenului de TEM este dictată de scepticismul existent privind semnificația acestuia în endometrioza.

Ținând cont de valoarea enormă a TEM în diferite evenimente de dezvoltare și procese patologice, de controversate vizând valoarea acestui fenomen în endometrioza, am decis să începem propriile cercetări cu scopul de a evidenția prezența semnelor de TEM în diferite tipuri de endometrioza [26, 27, 28].

Material și metode

Studiul se referă la stabilirea diagnosticului de endometrioza extragenitală la pacientele internate și operate în spitalele din municipiul Chișinău, Re-

publica Moldova, și din Craiova, România, în secțiile de chirurgie, obstetrică și ginecologie pe parcursul anilor de studiu 2012-2017.

Pentru diagnosticul histopatologic al leziunilor au fost folosite blocurile de parafină corespunzătoare pieselor de exereză. Din acestea s-au obținut secțiuni cu grosimi de 3-5 μ m prin tăiere la microtom, apoi a fost folosită colorația uzuală hematoxină-eozină. Lamele astfel colorate au fost examinate la un microscop optic de către doi medici-anatomopatologi pentru stabilirea diagnosticului de endometrioza extragenitală.

Pentru confirmarea originii leziunilor endometriale s-a folosit tehnica *imunohistochimică cu detecție enzimatică*.

Pentru prelucrarea imunohistochimică, din blocurile de parafină selectate la investigația histopatologică s-au efectuat secțiuni seriate cu grosimea de 4 μ m. Ulterior, secțiunile au fost supuse deparafinării, introducându-le inițial într-o baie de benzen, la termostat la 58°C, timp de o oră, după care au fost trecute succesiv prin două băi de benzen timp de 10 minute per baie. Următorul pas a fost operația de rehidratare prin trecerea succesivă a secțiunilor prin patru băi de alcool cu concentrație descrescândă – alcool absolut, alcool 96%, alcool 80% și alcool 70%, unde sunt ținute circa 10 minute per fiecare baie, iar din ultima sunt plasate pe 10 minute într-o baie cu apă distilată.

Studiul imunohistochimic a fost unul cu detecție enzimatică, folosind ca metodă de lucru tehnica *MACH 4 MICRO-POLYMER-HRP* (Biocare Medical; M4U534).

În cazul evaluării procesului de tranziție epitelio-mezenchimală, respectiv a expresiei markerilor E-caderină și vimentină, am utilizat reacții imunohistochimice duble: în prima parte a acestui proces, respectiv vizualizarea markerului E-caderină (clone NCH-38; Dako), și în cea de-a doua parte – pentru vizualizarea țintei citoplasmice vimentină (PA1-16759; ThermoFisher). Rezultatul acestor reacții a constat în vizualizarea țintelor vizate cu culoarea brună (DAB), respectiv roșie (Vulcan Fast Red).

Rezultate obținute

Investigarea semicantitativă a numărului de celule pozitive la marcajul cu E-caderină a evidențiat predominanța scorului 2 pe cazistica investigată, neremarcându-se cazuri complet negative pentru acest marker.

Deoarece reactivitatea a fost prezentă atât la nivel membranal, cât și citoplasmatic, am evaluat separat cazurile de endometrioza și am încercat să corelăm aceste valori cu unii din parametrii morfologici.

Potrivit datelor, a avut loc o scădere a marcajului membranal E-caderinic în cazurile de endometrioza după operație cezariană, în schimb marcajul citoplasmatic a fost foarte pronunțat. Astfel, reacția membranală a fost cea mai evidentă în formele de endometrioza intestinală (*figura 2 a*). Vimentina a fost pozitivă în toate speciunile investigate, reactivitatea citoplasmatică fiind prezentă îndeosebi

în cazurile de endometrioză după hernie inghinală (figura 2 b).

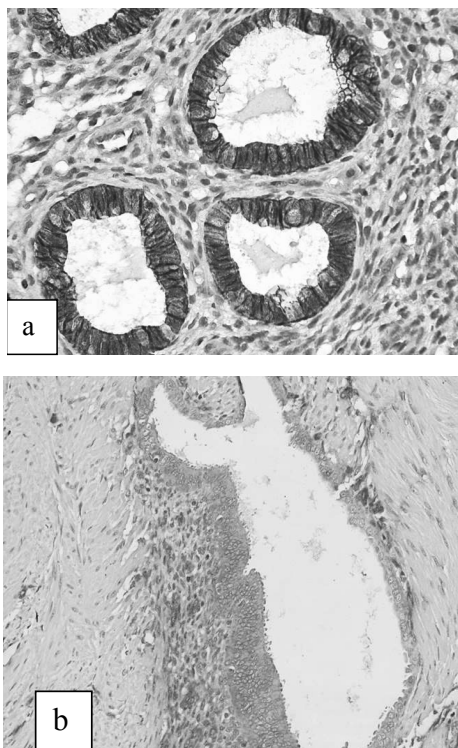


Figura 2. Expresia imunohistochimică (E-caderina/vimentina), X 40

Prin analiza efectuată nu am detectat o diferență semnificativă în nivelurile de expresie a markerilor mezenchimali la pacientele cu endometrioză. În urma analizei rezultatelor s-a înregistrat o pozitivitate mai înaltă a markerului E-caderina în cazurile de endometrioză a tractului gastrointestinal și o reactivitate intens pozitivă a vimentinei în cazurile de endometrioză a peretelui abdominal anterior după operație cezariană și hernie inghinală.

Imaginea din figura 2 a demonstrează ca marcajul E-caderinei scade spre interfața cu stroma organului unde este prezentă leziunea. Imaginea din figura 2 b – reactivitatea pozitivă citoplasmatică la vimentină arată un marcaj al glandelor aflate în contact direct cu stroma țesutului unde este localizată leziunea.

Reactivitatea markerului E-caderină este prezentă atât la nivel membranal, cât și la nivel citoplasmatic în 85,6% din cazurile de endometrioză. Potrivit datelor prezentate în imagini, a avut loc o scădere a marcajului membranal E-caderinic în cazurile de asociere a procesului inflamator, hemoragiilor și necrozei.

Vimentina a fost pozitivă în toate speciunile investigate, reactivitatea citoplasmatică fiind prezentă îndeosebi la nivel stromal în cazurile de endometrioză a peretelui abdominal anterior. Marea majoritatea a reactivității parenchimatose s-a încadrat la scorul semicantitativ 2 (85% din cazuri) și

doar în 8 cazuri scorul a fost 3. Cascor, în reactivitate există variații și în funcție de topografia lezională, cu o pozitivitate mai mare în leziunile endometriale profunde, comparativ cu cele superficiale.

Semnificativ statistic, marcajul E-caderinic și, respectiv, la vimentină s-a corelat în felul următor: intensitatea marcajului a fost mai mare la E-caderină și scăzută la vimentină în formele de endometrioză intestinală. În cazurile de endometrioză de cicatrici după operație cezariană și hernie inghinală, reactivitatea la E-caderină a fost mai scăzută, în schimb pentru vimentină marcajul a predominat, demonstrând un potențial evident de invazie.

Discuții

Constatățile actuale sugerează că endometrioză peritoneală poate avea o natură mai invazivă (Gaetje et al., 1997; Zeitvogel et al., 2001), împreună cu creșterea expresiei markerilor mezenchimali, comparativ cu leziunile intestinale [25, 35].

Deși diferențele detaliate care demonstrează cele trei tipuri TEM nu sunt încă clare, distincțiile lor funcționale sunt evidente. Având în vedere că endometrioză este o afecțiune ginecologică cronică și are un risc relativ de tumoră, se presupune că TEM de tip II și de tip III ar putea fi implicate în acest proces.

După cum s-a menționat anterior, endometrioză este un proces de reparare și regenerare a țesuturilor și este caracterizată histologic de un țesut fibros dens, care înconjoară leziunile. Acesta este mai distinct în endometrioză profundă infiltrativă și aproximativ 10-15% din cazurile de endometrioză au format cicatrici dense. Pe baza acestor dovezi, putem deduce că TEM de tip II ar putea fi implicat în fibroza endometriozei prin participarea la reacții inflamatorii cronice. Totodată, una dintre cele mai specifice teorii care îndepărtează endometrioză de alte patologii este capacitatea metastazelor induse de malignitate prin tipul III al TEM [22, 30].

Deoarece nu este suficient să ne concentrăm asupra unei părți a caracteristicilor de endometrioză pentru o tactică terapeutică eficientă, în continuare studiile trebuie să acorde atenție variatelor tipuri de TEM în diferite faze ale endometriozei [34].

Concluzii

În marea majoritate a cazurilor de endometrioză, dar mai ales în cele difuz infiltrative ca după operație cezariană, fenotipul leziunilor este: E-caderină scăzută și vimentină cu valoare înaltă. Un astfel de fenotip dovedește implicarea patogenică a procesului de tranziție epitelio-mezenchimală.

Există diferențe de reactivitate între leziunile profunde și cele superficiale, cele profunde fiind mult mai invazive, fapt explicat tocmai prin scorurile imunohistochimice mult mai rare de la nivelul acestora.

Rezultatele studiului nostru au confirmat implicarea procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în patogeneza leziunilor endometrioze iextragenitale și certifică potențialul lor invaziv în aceste localizări.

Bibliografie

- Hay E.B. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In: *Epithelial-mesenchymal interactions*. R.Fleischmajer and R.E. Billingham, editors. Baltimore: Williams and Wilkins, Maryland, USA, 1968, pp. 31-55.
- Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications in fibrosis. In: *J. Clin. Invest.*, 2003, nr. 112(12), pp. 1776-1784.
- Acloque H., Adams M., Fishwick K. et al. Epithelial-mesenchymal interaction: the importance of changing cell state in development and disease. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1438-1449.
- Micalizzi D.S., Farabaugh S.M., Ford H.L. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. In: *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2010, nr. 15(2), pp. 117-134.
- Forster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. In: *Histochem. Cell. Biol.*, 2008, nr. 130(1), pp. 55-70.
- Hulpiau P., van Roy F. Molecular evolution of the cadherin superfamily. In: *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2009, nr. 41(2), pp. 349-369.
- Walker J.L., Menko A., Khalil S. et al. Diverse roles of E-cadherin in the morphogenesis of submandibular gland. In: *Dev. Dyn.*, 2008, nr. 237(11), pp. 3126-3141.
- Al-Amoudi A., Castano-Diez D., Devos D.P. et al. The three-dimensional molecular structure of the desmosomal plaque. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, nr. 108(16), pp. 6480-6485.
- Acepan D., Petzold C., Gumper I. et al. Plakoglobin is required for effective intermediate filament anchorage to desmosomes. In: *J. Invest. Dermatol.*, 2008, nr. 128(11), pp. 2665-2675.
- Zeisberg M., Neilson E.G. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transition. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1429-1437.
- Mendez M.G., Kojima S.-I., Goldman R.D. Vimentin induces changes in cell motility, and adhesion, during the epithelial to mesenchymal transition. In: *FASEB J.*, 2010, nr. 24(6), pp. 1838-1851.
- Turley E.A., Veisoh M., Radisky D.C., Bissell M.J. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition does cellular plasticity fuel neoplastic progression? In: *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2008, nr. 5(5), pp. 280-290.
- Haraguchi M., Okubo T., Miyashita Y. et al. Regulates cell-matrix adhesion by regulation of the expression of integrins and basement membrane proteins. In: *J. Biol. Chem.*, 2008, nr. 283(35), pp. 23514-23523.
- Pawson T. Signal transduction – a conserved pathway from the membrane to the nucleus. In: *Developmental genetics*, 1993, nr. 14(5), pp. 333-338.
- De Wever O., Pauwels P., De Craene B. et al. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transition at the cancer invasion front. In: *Histochem. Cell. Biol.*, 2008, nr. 130(3), pp. 481-494.
- Osborne C.K., Scchiff R., Fuqua S.A., Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. In: *Clin. Cancer Res.*, 2001, nr. 7 (suppl. 12), pp. 43388-43421.
- Huang Y., Fernandez S.V., Goodwin S. et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast epithelial cells transformed by 17 beta-estradiol. In: *Cancer Res.*, 2007, nr. 67(23), pp. 11147-11157.
- Carver E.A., Jiang R., Lan Y. et al. The mouse snail gene codes a key regulator of epithelial-mesenchymal transition. In: *Mol. Cell. Biol.*, 2001, nr. 26(13), pp. 8148-8148.
- Olmeda D., Jorda M., Peinado H. et al. Snail silencing effectively suppresses tumor growth and invasiveness. In: *Oncogene*, 2007, nr. 26(13), pp. 1862-1874.
- Moreno-Bueno G., Cubillo E., Sarrío D. et al. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition. In: *Cancer Res.*, 2006, nr. 66(19), pp. 9543-9556.
- Bartley J., Jülicher A., Hotz B., et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. In: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014, nr. 289(4), pp. 871-881.
- Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1420-1428.
- Vicovac L., Aplin J.D. Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation. In: *Acta Anat. (Basel)*, 1996, nr. 156(3), pp. 202-216.
- Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transition. In: *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2006, nr. 7(2), pp. 131-142.
- Proestling K., Birner P., Gamperl S., et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis. In: *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2015, nr. 13, p. 75.
- Xiong Y., Liu Y., Xiong W., et al. Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. In: *Hum. Reprod.*, 2016, nr. 31(6), pp. 1327-1338.
- Lee J., Dedhar S., Kalluri R., Thompson E. W. The epithelial-mesenchymal transition: new insights signaling, development and disease. In: *J. Cell. Biol.*, 2006, nr. 172(7), pp. 973-981.
- Hugo H., Ackland M.L., Blick T., et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. In: *J. Cell. Physiol.*, 2007, nr. 213, pp. 374-383.
- Cano A., Perez-Moreno M.A., Rodrigo I., et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. In: *Nat. Cell. Biol.*, 2000, nr. 2, pp. 76-83. doi: 10.1038/35000025
- Conacci-Sorrell M., Simcha I., Ben-Yedidia T., et al. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of beta-catenin signaling Slug and MAPK. In: *J. Cell. Biol.*, 2003, nr. 163, pp. 847-857. doi: 10.1083/jcb.200308162
- Garino M., Rubino B., Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. In: *Pathology*, 2007, nr. 39(3), pp. 305-318.
- Radisky E.S., Radisky G.C. Matrix metal-proteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast. In: *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2010, nr. 15(2), pp. 201-212.
- Sachiko M., Darcha Cl. Epithelial to mesenchymal transition like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. In: *Hum. Reprod.*, 2012, nr. 27(3), pp. 712-721.
- Yan-Meng Y., Wan-Xi Yang. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. In: *Oncotarget*, 2017, nr. 8(25), pp. 41679-41689.

Eugeniu Cazacu, asistent universitar,
Catedra de morfopatologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069795695, e-mail: eugeniu.cazacu@usmf.md

NECROZA ASEPTICĂ DE CAP FEMURAL (REVISTA LITERATURII)

Ștefan COJOCARI, Viorel NACU,
Mariana JIAN, Vitalie COBZAC, Olga IGNATOV,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului necrozei avasculare de cap femural (NAVCF). Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către specialiștii din domeniul medicinei. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia NAVCF. Au fost selectate articolele din baza de date PubMed, care conțin cuvintele-cheie „necroză avasculară” și „cap femural” (l. engl. – „avascular necrosis”). Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de manifestarea clinică, etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul NAVCF. Necroza aseptică de cap femural actualmente este considerată o manifestare a dereglărilor vascularizării capului femural. Prezența frecventă a comorbidităților necesită o tactică de tratament prudent argumentată. NAVCF reprezintă o tulburare poli etiologică. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale NAVCF permite diferențierea ei de alte maladii trigger care necesită o altfel de abordare ortopedică.

Cuvinte-cheie: necroză aseptică, avasculară, cap femural

Summary

Aseptic necrosis of the femoral head (literature review)

Current data have a major impact on the diagnosis and treatment of femoral avascular necrosis (AVNFH). Sometimes, due to the impressive amount of new information in the medical field, these changes go unnoticed by medical specialists. Thus, in the present paper we have proposed to provide a comprehensive exhaustive information about AVNFH clinic and etiopathogenesis. The articles in the PubMed database, Bethesda (MD): US National Library of Medicine, „PubMed.gov”, Cochrane Library and Google Scholar Academic containing the keywords “avascular necrosis” and “femoral head” were selected. From these articles, the information related to the clinical manifestation, etiopathogenesis and treatment of AVNFH was collected and processed. Femoral head aseptic necrosis is currently considered to be the manifestation of femoral head vascular disorders. The frequent presence of comorbidities supports a prudent reasoning treatment. AVNFH is a polyetiologic disorder. Knowing the clinical and etiopathogenic particularities of AVNFH allows it to differentiate it from other triggering illnesses that require a different orthopedic approach.

Keywords: aseptic necrosis, avascular, femoral head

Резюме

Асептический некроз головки бедренной кости (обзор литературы)

Современные данные оказывают существенное влияние на диагностику и лечение аваскулярного некроза головки

бедренной кости (АВНГБК). Иногда, из-за внушительного количества новой информации в области медицины, эти изменения остаются незамеченными медицинскими специалистами. Таким образом, в настоящей статье мы предложили предоставить исчерпывающую информацию о клинике и этиопатогенезе АВНГБК. Были выбраны статьи в базе данных PubMed database, Bethesda (MD): US National Library of Medicine, „PubMed.gov”, Cochrane Library и Google Scholar Academic, содержащие ключевые слова „аваскулярный некроз” и „головка бедренной кости” (из английского языка – „avascular necrosis”). Из этих статей была собрана и обработана информация, связанная с клиническими проявлениями, этиопатогенезом и лечением АВНГБК. Асептический некроз головки бедренной кости в настоящее время считается проявлением сосудистых нарушений головки бедренной кости. Частое наличие сопутствующих заболеваний поддерживает разумную аргументацию лечения в АВНГБК. АВНГБК – это поли-этиологическим расстройством. Знание клинических и этиопатологических особенностей АВНГБК позволяет дифференцировать его от других вызывающих заболеваний, которые требуют другого ортопедического подхода.

Ключевые слова: асептический некроз, аваскулярный, головка бедренной кости

Introducere

Din cauza volumului mereu în creștere a studiilor din domeniul medical al ortopediei, informațiile despre schimbările din etiopatogenia și managementul maladiei necroza septică a capului femural (NAVCF) trec neobservate de către specialiștii din domeniul medicinei.

Astfel, **scopul** cercetării realizate a fost de a oferi o prezentare a principalelor date actuale despre clinica și etiopatogenia în necroza avasculară de cap femural, noutatea adusă literaturii științifice din domeniu. Un volum mare de informație nouă privind această maladie apare permanent și trece în revistă a literaturii în acest domeniu permite diferențierea distinctivă și mai rapidă a informației. Un articol de sinteză, cuprinzând ultimele date din literatura mondială, va facilita perceperea informației de către specialiștii domeniului medical din Republica Moldova, fapt care va permite ameliorarea diagnosticării.

Materiale și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online *PubMed* (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; US National Library of Medicine, National Institute of Health) *PubMed*. Bethesda (MD): US National Library of Medicine, PubMed.gov (disponibil la adresa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), bazele de date *Cochrane Library* și *Google Scholar Academic*, unde a fost efectuată căutarea după cuvintele-cheie „avascular necrosis of the femoral head” și „aseptic necrosis of the femoral head”.

Au fost incluse datele ce țin de manifestarea clinică a necrozei avasculare de cap femural, definiția și descrierea NAVCF, fenomenele, epidemiologia, evoluția naturală a NAVCF, diagnosticul, informația referitoare la etiopatogenia maladiei, cu subcategoriile: factorii de risc; aspectul etiologic, patofiziologic; diagnostic și tratament. Rezultatele studiilor recente au avut prioritate față de ipotezele vechi. Rezultatele reproduse în cadrul mai multor studii sau susținute de datele altor teste sau experimente au avut prioritate față de studiile unice cu rezultate neconfirmate sau contradictorii. Concluziile revistelor de literatură existente au fost examinate critic.

Ulterior, informația a fost sistematizată, cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane asupra NAVCF.

Rezultate obținute

Epidemiologie și etiopatogenie

Maladia ischemică osoasă este infarctul osos focal, după etiologie poate fi idiopatic sau secundar diferitor condiții. Țesutul osos devitalizat mai poartă și denumirea de: *infarct scheletic*, *osteonecroză*, *necroză avasculară*, *infarct osos* sau *infarct medular* [1].

Incidența osteonecrozei prezintă o variație de 1,4-3,0 la 100.000, dintre care în 75,9% cazuri este afectat șoldul [2].

Conform ghidului chinez de diagnostic și tratament al necrozei aseptice de cap femural, la adulți definiția osteonecrozei aseptice de cap femural (NAVCF) este o entitate de diagnostic nespecifică, dar în același timp un proces patofiziologic destul de complicat, ce include congestia venoasă și întreruperea circulației sanguine către capul femural, cauzând moarte celulară [3].

La populația pediatrică, această boală complexă afectează epifiza capului femural, istoric considerată o osteocondroză, denumită *Legg-Calvé-Perthes* de etiologie idiopatică [4].

La 80% din persoanele cu NAVCF netratat se determină colapsul capului femural, astfel maladia

poate afecta ambele articulații în 40-70% din cazuri [2]. În Statele Unite ale Americii, anual diagnosticul de NAVCF se stabilește la 10.000-20.000 de pacienți, unde în 70-80% cazuri osteonecroza netraumatică este bilaterală [5]. Populația chineză prezintă o incidența a NAVCF la 10.000 persoane pentru fiecare subgrupă (fermieri, orășeni, lucrători, pescari) de 11,76-5,53 la 100.000, cu predominanța sexului masculin [3]. În Regatul Unit, prevalența maladiei este de 2 la 100.000 pacienți, cu o medie de vârstă de 58,3 ani [6]. În Germania, NAVCF are o incidență de 0,01% (5000-7000 de pacienți pe an) [7]. Incidența acestei afecțiuni în Japonia a crescut în perioada 1994-2014 de la 1,5 la 18,2 la 100.000 populație.

La pacienții cu NAVCF idiopatic, istoricul anamnestic prezenta utilizarea sistemică a steroizilor (51%), consumul de alcool (31%) și combinația acestora (3%) [8].

NAVCF se clasifică în funcție de etiologie în două grupe: *traumatice* și *netraumatice*, apoi în alte două grupe – *la maturi* și *la copii*. În grupa celor netraumatice de obicei se includ complicațiile secundare ale maladiilor primare ca rezultat al tratamentului medicamentos (steroizi), grupa celor posttraumatice – fracturile de col femural [9].

Prognosticul la pacienții cu NAVCF este în strânsă legătură cu progresarea maladiei, care este dependentă de mărimea și localizarea zonei necrotice determinate prin radiografie sau rezonanța magnetică nucleară. NAVCF influențează asupra statutului mental, fizic și social, ceea ce se manifestă direct în caracteristica calității vieții. Un scor jos al calității vieții se atestă la pacienții ce prezintă patologia bilaterală, cu consum abuziv de alcool sau un stadiu avansat al NAVCF cu colapsul capului femural [10].

Factorii asociați cu NAVCF sunt: nivelul ridicat de trigliceride sanguine, lipoproteinele de colesterol, nivelul colesterolului total, sexul masculin, reședința rurală, fumatul, abuzul de alcool, obezitatea, coagulopatiile, vasculopatiile, istoricul familial, virusul imunodeficienței umane, expunerea înaltă la medicația de imunosupresie, chimioterapie, steroizi [6].

Mecanismul patofiziologic al NAVCF rămâne neclarificat, ischemia este considerată o cauză, indiferent de etiologie. Necroza osoasă este favorizată de coagulopatia intravasculară ce provoacă ocluzii trombotice sau, în cazul compresiei extravasculare, implică microcirculația în osul subcondral [7].

NAVCF, conform patogenizei generale a infarctului osos, începe de la dereglarea integrității vasculare, urmată de hipoxie și acidoză ce simulează celulele hematopietice, iar după 12 ore se determină moartea celulară după dereglarea vascularizării sanguine, moartea celulelor osoase apare în două

zile, a adipocitelor – în cinci zile. Repararea osului ischemic după reperfuție decurge în trei faze:

- 1 – țesutul medular mort este colonizat de celule mezenchimale nediferențiate, osteoclaste, monocite;
- 2 – angiogeneză cu producția fibrelor și a vaselor mici;
- 3 – diferențierea osoasă în celule osoase și fibroblaste [1].

Artera circumflexă femurală medială este principala sursă de vascularizare a capului femural, astfel, dacă în urma traumatismului are loc o leziune a ei, crește riscul NAVCF [11]. Patogeneza NAVCF are două căi: traumatică și netraumatică. În calea traumatică, triggerul este traumatismul (luxația de șold, fractura femurului proximal), care e urmată de dereglarea vascularizării (în fractură este adăugat hematomul compresiv) și în final apare ischemia critică. Calea netraumatică include afectarea sistemică (glucocorticoizii, drogurile, alcoolul, chimioterapia, stadii de hipercoagulare), care este urmată de alterarea coagulării, osteogenezei, adipogenezei cu lezarea endotelială, formarea trombilor și, în final, aceeași ischemie critică [2].

Se presupune că în NAVCF decurg diferite procese de reparare, care determină modelul de colaps. Atunci când în perioada reparării osoase domină resorbția osoasă ce conduce la colapsul capului femural, aceasta se numește „reparație osteoclastică”, dar când domină reparația osoasă față de resorbția osoasă – se numește „reparație osteoblastică”, ce previne colapsul capului femural [12].

Echilibrul homeostaziei osoase dintre osteoclaste și osteoblaste este reglat de osteoprotegerină (OPG), activatorul receptorului factorului nuclear kappa-B (RANK) și ligandul RANK (RANKL), jucând un rol major în progresarea și modificarea osoasă a zonei de necroză, cu distrugerea osoasă și, consecutiv, colapsul articulației șoldului în NAVCF [13–15].

În NAVCF, vasele sangvine nu dispar, mai degrabă ele suferă un proces patologic ce se soldează cu întreruperea fluxului sangvin. În patogeneza maladiei s-a determinat că evoluția necrozei osoase este precedată de două faze consecutive, și anume faza *ischemică* – nedureroasă, cauzată de suferința vasculară, care apoi trece în faza de *regenerare*, cu apariția de vase noi în jurul cartilajului capului femural și creștere în dimensiune, fiind mai mare decât foseta acetabulară, provocând o subluxare, care este deja un risc major pentru capul femural. Apoi, în zona ischemică predomină activitatea osteoclastelor, cu susținerea balanței de absorbție negativă a osului subcondral necrotic, cu formarea fracturilor subcondrale, iar în consecință – osteoartrită secundară cu colaps de

cap femural. Când deja se determină prezența clinicii NAVCF, crește probabilitatea prezenței fenomenului distructiv la acest nivel [9].

Clasificare și diagnostic

Orice pacient cu dureri de șold și prezența unui factor de risc ce poate afecta articulația coxofemurală trebuie suspectat la NAVCF. Colectarea sistematizată a anamnezei pacientului și stabilirea prezenței factorilor de risc necesită și consultația ortopedului, pentru a obține un răspuns cu o acuratețe profesională pentru indicarea examinărilor imagistice (RMN, TC) și stabilirea diagnosticului de NAVCF [16].

Dacă o persoană acuză durere de șold persistentă de mai mult de șase săptămâni, se recomandă radiografia de control. Dacă se determină caracteristici normale, este necesar de recurs la imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, pentru a confirma sau a infirma diagnosticul de NAVCF [6].

La moment nu există o clasificare universală, unanim acceptată a NAVCF. Marea majoritate a clasificărilor propuse au la bază examenul radiografic, care a fost utilizat cu acest scop pentru prima dată de Ficat, apoi Steinberg a combinat radiografia și rezonanța magnetică nucleară, divizând mărimea leziunilor. Sistemul ARCO (Association Research Circulation Osseous) a îmbunătățit clasificarea Ficat, combinând radiografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și scintigrafia, determinând mărimea și locul suprafeței necrotice, iar JIC (Japanese Investigation Committee) a utilizat RMN T1-ponderat, clasificând osteonecroza pe baza localizării leziunii necrotice [17].

NAVCF suspectată clinic poate fi confirmată doar cu ajutorul imagisticii paraclinic sau al biopsiei. Metodele paraclinice includ radiografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia osoasă cu contrast [5]. S-a stabilit că cea mai utilă și eficientă clasificare NAVCF în stadiile incipiente este JIC, comparativ cu Steinberg și clasificarea modificată Kerboul [18].

Chughtai et al. au realizat o privire de ansamblu asupra sistemelor de așteptare utilizate în mod obișnuit pentru osteonecroza capului femural (vezi tabelul) și au stabilit că cea mai utilizată clasificare a NAVCF este ARCO, deoarece cuprinde mai multe caracteristici cu factori relevanți pentru stabilirea tacticii de tratament [19].

Clasificarea NAVCF utilizată cel mai frecvent este Ficat (63%), apoi sistemul Universității din Pennsylvania (20%), sistemul ARCO (12%), sistemul Asociației Ortopezilor din Japonia (5%) [20].

Asocierea clasificărilor în funcție de stadiul NAVCF după Chughtai et al. (2017)

Ficat and Arlet		Steinberg University of Pennsylvania		ARCO (Association Research Circulation Osseous)		JOA (Japanese Orthopaedic Committee)	
Stadiu/Caracteristici		Stadiu/Caracteristici		Stadiu/Caracteristici		Stadiu/Caracteristici	
I	Radiografia normală	0	Toată imagistica normală	0	Toată imagistica normală	I	Linia de demarcare, subdivizată de relația cu aria de sprijin a greutateii IA (medial) IB(central) IC(lateral)
II	Scleroză difuză sau leziuni chistice	I	Caracteristici normale la radiografie și anormale la RMN și/sau scanere osoasă	I	Locul: A, medial B, central C, lateral	II	Aplatizare capului femural fără linia de demarcație în jurul ariei de necroză
IIA	Nu sunt semne de colaps subcondral	IA	<15% cap femural afectat	II	Locul: A, medial B, central C, lateral	III	Leziuni chistice, subdivizate de locul în capul femural 3 A(medial) 3 B(lateral)
IIB	Fractura subcondrală (semnul crescent)	IB	Între 15% și 30% cap femural afectat	III	Locul: A, medial B, central C, lateral		În stadiul timpuriu: fracturi subcondrale (semnul crescent) și/sau applatizarea suprafeței articulare a capului femural. Stadiul avansat: applatizarea capului femural și/sau applatizarea suprafeței articulare a capului femural
III	Aplatizarea capului femural	IC	> 30% cap femural afectat	IV			Osteoartrită cu descreșterea spațiului articular, colapsul articular, implicarea acetabulară
IV	Osteoartrită cu descreșterea spațiului articular, colapsul articular, implicarea acetabulară	II	Difuzie chistică/ schimbări sclerotice				
		II A <15% din capul femural afectat II B 5% până la 30% din cap afectat II C > 30% din cap afectat III colaps și/sau fractură subcondrală III A <15% din cap afectat III B de la 15% până la 30% din cap afectat III C > 30% din cap afectat IV applatizarea capului femural IV A <15% din capul femural afectat și <2 mm depresie la nivelul capului IV B 15–30% din cap afectat sau 2–4 mm depresie la nivelul capului IV C > 30% din cap afectat V îngustarea spațiului articular sau modificări acetabulare VI modificări degenerative avansate					

Radiografia poate prezenta schimbări ce se produc deja în stadiile avansate ale NAVCF. RMN și TC prezintă schimbări ale capului femural chiar în stadiile primare [21]. RMN este superioară radiografiei și poate contribui la îmbunătățirea stabilirii stadiului patologiei, în special în stadiile timpurii până la colaps, determină cauzele dizabilității și ale durerii, jucând un rol esențial la evaluarea prognosticului și la stabilirea tacticii de tratament [22].

Un studiu din 2007 [23] recomandă ca diagnosticul diferențial al NAVCF să fie efectuat în baza afecțiunilor articulare, așa ca displazia de șold, impingementul femuro-acetabular, coxita, osteoartrita timpurie netratată.

Tratament

Scopul tratamentului NAVCF este de a menține sfericitatea capului femural și congruența relației acetabul – femur, pentru a preveni artroza degenerativă secundară, de aceea este necesar de a stabili diagnosticul cât mai devreme, pentru a determina tactica de tratament și a preveni colapsul capului femural, diformitatea lui progresivă și impingementul [4].

Tratamentul NAVCF în general este de două feluri: conservator și chirurgical. Tratamentul conservator este indicat în stadiile primare și include: terapie cu undă de șoc în stadiile I-II, cu o resorbție

completă determinată la RMN [24]; medicamente pentru osteoporoză, antiinflamatoare nesteroidiene, medicamente ce scad colesterolul, viscozitatea sângelui; odihnă, exerciții speciale [21].

Tratamentul *chirurgical* constă din: terapii regenerative bazate pe celule stem, factori de creștere (osteogenic sau/și angiogenic), mozaicoplastii osteocondrale, schele osoase acelulare (în NAVCF au scopul de a rezerva funcția articulară și a reduce necesitatea protezării șoldului [25]); decompresia medulară (DM) în NAVCF (este mai utilă în stadiile I-II, dar tratamentul conservator pare a fi mai eficace în stadiile II-III [26]); DM în asociere cu concentrat aspirat din măduva osoasă autologă (crește vindecarea osoasă în NAVCF și pare a fi un tratament alternativ mai sigur decât doar DM [27]); DM asistată artroscopic a capului femural (este o alternativă a metodei deschise omonime, cu rezultate reușite [28]); artroscopia șoldului cu decompresie prin foraj cu diametru mic (se arată mult mai eficientă decât doar decompresia prin foraj [29]).

T. Fang ș.a. în sinteza lor sistematică și metaanaliză prezintă 69,0% bolnavi ce au fost tratați cu grefă osoasă de fibulă vascularizată (GO-FV), cu rezultate de la bune la excelente, și această metodă este justificată în tratamentul NAVCF pentru prevenirea colapsului cu amânarea sau stoparea artroplastiei totale de șold (ATȘ) [30]. Kim-Orden Michael, Barrett Kody și Khatod Monti propun următorul algoritm de tratament în NAVCF în funcție de stadiul determinat: stadiul III-IV după Ficat – ATȘ; stadiul I-IIb – este necesară terapia medicală: unghiul Kerboul < 200°, leziunea bazală medială, pacient tânăr (<50 ani) – decompresia medulară cu aspirat de măduvă osoasă concentrat; unghiul Kerboul larg, o suprafață largă de suportare a greutății, vârstnic (> 50 ani) – ATȘ [31].

Discuții

Necroza aseptică de cap femural actualmente este considerată drept o manifestare a dereglărilor vascularizării capului femural. Prezența frecventă a comorbidităților susține suspiciunea de NAVCF. Stabilirea diagnosticului NAVCF încă în stadiile primare crește probabilitatea de a administra un tratament eficient, pentru a păstra congruența articulației șoldului și a evita posibila artroplastie de șold.

Concluzii

NAVCF reprezintă o tulburare polietiolgică. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale NAVCF permite de a o diferenția de alte maladii trigger, deoarece necesită o altfel de abordare orto-

pedică în favoarea păstrării anatomice a articulației șoldului pe un termen cât mai lung.

Bibliografie

1. Bartl R., Bartl C. Ischaemic Bone Disease. In: Bartl R., Bartl C., editors. *The Osteoporosis Manual: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2019, pp. 389–397.
2. Petek D., Hannouche D., Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. In: *EFORT Open Rev.*, 2019; nr. 4, pp. 85–97.
3. Microsurgery Department of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Group from the Osteonecrosis and Bone Defect Branch of the Chinese Association of Reparative and Reconstructive Surgery, Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults. In: *Orthop. Surg.*, 2017, nr. 9, pp. 3–12.
4. Pavone V., Chisari E., Vescio A., et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. In: *World J. Orthop.*, 2019, nr. 10, pp. 145–165.
5. Murphey M.D., Roberts C.C., Bencardino J.T., et al. ACR Appropriateness Criteria Osteonecrosis of the Hip. In: *J. Am. Coll. Radiol.*, 2016, nr. 13, pp. 147–155.
6. Lamb J.N., Holton C., O'Connor P., Giannoudis P.V. Avascular necrosis of the hip. In: *BMJ*, 2019, nr. 365, p. l2178.
7. Arbab D., König D. P. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. In: *Dtsch Arztebl. Int.* ncbi.nlm.nih.gov, 2016, nr. 113, pp. 31–38.
8. Fukushima W. Descriptive and Analytic Epidemiology of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head in Japan. In: Washio M., Kobashi G., editors. *Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease*. Singapore: Springer Singapore; 2019, pp. 33–45.
9. Guerado E., Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. In: *Injury*, 2016, nr. 47, suppl. 6, pp. 16–26.
10. Uesugi Y., Sakai T., Seki T., et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. In: *Int. Orthop.*, 2018, nr. 42, pp. 1517–1525.
11. Hsu H., Nallamothu S.V. *Hip Osteonecrosis*. Stat Pearls. TreasureIsland (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
12. Wang C., Meng H., Wang Y., et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse. In: *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, nr. 14, pp. 156–164.
13. Miao Q., Hao S., Li H., et al. Expression of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in femoral head avascular necrosis and related signaling pathway. In: *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, nr. 8, pp. 10460–10467.
14. Samara S., Dailiana Z., Chassanidis C., et al. Expression-profile of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in the femoral head of patients with avascular necrosis. In: *Exp. Mol. Pathol.*, 2014, nr. 96, pp. 9–14.
15. Xiong M.-Y., Liu L.-Q., Liu S.-Q., et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head. In: *Am. J. Transl. Res.*, 2016, nr. 8, pp. 3133–3140.
16. Graham P. Avascular Necrosis of the Femoral Head. In: *Orthop. Nurs.*, 2017, nr. 36, pp. 62–64.

17. Sultan A.A., Mohamed N., Samuel L.T., et al. Classification systems of hip osteonecrosis: an updated review. In: *Int. Orthop.*, 2019, nr. 43, pp. 1089–1095.
18. Takashima K., Sakai T., Hamada H., et al. Which Classification System Is Most Useful for Classifying Osteonecrosis of the Femoral Head? In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2018, nr. 476, pp. 1240–1249.
19. Chughtai M., Piuze N.S., Khlopas A., et al. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head. In: *Bone Joint J.*, 2017, nr. 99-B, pp. 1267–1279.
20. Jawad M.U., Haleem A.A., Scully S.P. In brief: Ficat classification: avascular necrosis of the femoral head. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2012, nr. 470, pp. 2636–2639.
21. Avascular necrosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. 5 May 2018 [accesat 7 Jul 2019]. Disponibil: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/vascular-necrosis/diagnosis-treatment/drc-20369863>
22. Karantanas A.H. Accuracy and limitations of diagnostic methods for avascular necrosis of the hip. In: *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2013, nr. 7, pp. 179–187.
23. Mattes T., Fraitz C., Ostertag O., Reichel H. Differential diagnoses of avascular necrosis of the femoral head. Articular groin pain in adults. In: *Orthopade*, 2007, nr. 36, pp. 414–422.
24. Russo S., Sadile F., Esposito R., et al. Italian experience on use of E.S.W. therapy for avascular necrosis of femoral head. In: *Int. J. Surg.*, 2015, nr. 24, pp. 188–190.
25. Rackwitz L., Eden L., Reppenhagen S., et al. Stem cell and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. In: *Stem Cell. Res. Ther.*, 2012, nr. 3, p. 7.
26. Hong Y.-C., Zhong H.-M., Lin T., Shi J.-B. Comparison of core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of femoral head at early age: a meta-analysis. In: *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, nr. 8, pp. 5207–5216.
27. Pilge H., Bittersohl B., Schnependahl J., et al. Bone Marrow Aspirate Concentrate in Combination With Intravenous Iloprost Increases Bone Healing in Patients With Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Matched Pair Analysis. In: *Orthop. Rev.*, 2016, nr. 8, p. 6902.
28. Beck D.M., Park B.K., Youm T., Wolfson T.S. Arthroscopic treatment of labral tears and concurrent avascular necrosis of the femoral head in young adults. In: *Arthrosc. Tech.*, 2013, nr. 2, pp. 367–371.
29. Li J., Li Z.-L., Zhang H., et al. Long-term Outcome of Multiple Small-diameter Drilling Decompression Combined with Hip Arthroscopy versus Drilling Alone for Early Avascular Necrosis of the Femoral Head. In: *Chin. Med. J.*, 2017, nr. 130, pp. 1435–1440.
30. Fang T., Zhang E.W., Scales F.C., et al. Vascularized fibular grafts in patients with avascular necrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis. In: *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2013, nr. 133, pp. 1–10.
31. Michael K.-O., Kody B., Monti K. Algorithm for Treatment of Hip and Knee Osteonecrosis: Review and a Presentation of Three Example Cases. In: *J. Rheum. Dis. Treat.*, 2017, nr. 3. doi:10.23937/2469-5726/1510053

Ștefan Cojocari, asist. univ.,
 cercetător științific stagiari,
 Catedra de ortopedie și traumatologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: +37360299799,
 e-mail: stefan.cojocari@usmf.md,
 banicamih@gmail.com

GHIDUL AUTORULUI

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- **CZU**
- **Titlul** (trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul studiului și să nu depășească 25 de cuvinte; prezența abrevierilor în titlu nu se admite)
- **Numele și prenumele complete ale autorului/autorilor**
- **Afilierile autorului/autorilor**
- **Datele de contact ale autorului responsabil**
- **Rezumatul articolului** (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 250 de cuvinte
- **Cuvintele-cheie**
Vor urma *titlul, rezumatul și cuvintele-cheie* traduse în limbile engleză (**Title, Summary, Keywords**) și rusă (**Название, Резюме, Ключевые слова**).

- **Introducere**
- **Materiale și metode**
- **Rezultate**
- **Discuții**
- **Concluzii**
- Lista abrevierilor utilizate (*dacă este cazul*)
- Mulțumiri și finanțare (*dacă este cazul*)
- **Referințe bibliografice**
- Tabelele și legendele la tabele (*dacă este cazul*) / pe foi aparte
- Ilustrațiile și figurile (*dacă este cazul*) / pe foi aparte
- Legendele figurilor (*dacă este cazul*)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (*dacă este cazul*) / pe foi aparte

Manuscrisul va fi însoțit de **Declarația de conflict de interes și contribuțiile autorilor** (vezi pagina 23).

Lucrarea va fi prezentată pe hârtie, cu toate elementele corespunzătoare, însoțită de varianta electronică; denumirea fișierului va indica numele autorului și data prezentării.

Manuscrisul se va prezenta pentru publicare pe foi de format A4, folosindu-se o singură față a foii. Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: *Microsoft Word* (2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Textul va fi

printat în stilul *Times New Roman*, mărimea 14, la 1,5 intervale, cu câmpul de 2,5 cm pe toate laturile.

Publicațiile medico-sociale, revistele (analiza literaturii, articolele de sinteză și materialele cu tematică farmaceutică nu vor depăși 18 pagini și vor conține cel mult 50 de referințe. **Textul articolelor** experimentale sau clinice cu un volum de până la 13 pagini și a publicațiilor scurte va include: introducere, metode și materiale, rezultate obținute, discuții, concluzii și referințe bibliografice. **Materialele informative** – ordine, regulamente, programe naționale, hotărâri de guvern și legi din domeniul sănătății – vor fi publicate integral.

Materialele ilustrative (fotografii, desene, figuri, scheme, diagrame), într-un număr minim, vor conține numărul în ordinea în care sunt citate și nu vor fi prezentate în text. Se acceptă numai desene realizate în tuș negru sau în variantă electronică negru-alb, fotografii realizate pe hârtie fotografică mată.

Legenda figurilor și tabelelor va fi dată la baza acestora.

Tabelele. Fiecare tabel va fi creat cu dublu spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului, pe centru. În interiorul tabelului nu se vor utiliza caractere bold.

Formulele matematice sau chimice vor fi scrise citeț și corect (să se diferențieze clar nivelul pentru indici, exponenți, literele majuscule sau minuscule și simbolurile grecești).

Referințele bibliografice vor fi prezentate la sfârșitul lucrării în ordinea alfabetică a numelui autorilor, fiind numerotate, sau aranjate conform citării în manuscris. Titlurile fără autor se înscriu în ordinea anului de apariție. Bibliografia va corespunde cerințelor internaționale *Committee of Medical Journal Editors* față de publicațiile medico-biologice. În text, citările se fac prin indicarea între bare drepte [] a poziției din lista bibliografică.

Autorul responsabil:

Numele, prenumele

Poziția, instituția

tel.: _____

e-mail: _____

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisul trebuie să fie prezentat în formă electronică și pe hârtie, în limba română sau rusă, sau engleză. Doar autorul responsabil va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare. Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului responsabil. **Odată manuscrisul depus, autorul responsabil va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.**

Scrisoarea de însoțire. Lucrările vor fi însoțite de o scrisoare din numele autorului, responsabil pentru corespondență: **Declarația de conflict de interese și contribuțiile autorilor** (vezi pagina 23)

În atenția autorilor:

- articolele sunt recenzate de specialiști în domeniul respectiv;
- în cazul în care manuscrisul este restituit autorului pentru revizuire, modificare sau prescurtare, se va prezenta varianta nouă și varianta inițială a manuscrisului;

- corectura nu se expediază autorului;
- redacția nu este responsabilă pentru veridicitatea materialelor publicate;
- articolele prezentate necorespunzător regulilor descrise nu vor fi înregistrate și examinate.

Manuscrisul va fi depus redactorului-șef **Natalia Zarbailov**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, sau secretarului **Valeriu Pantea**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Prezentarea manuscrisului se va coordona prin telefon la numerele: (+373) 69481481; (+373) 79575247 sau prin e-mail: redactor.spemm@gmail.com

Autorii care doresc să susțină editarea revistei pot contribui la contul fondatorului revistei cu un transfer în MLD la:

Asociația Obștească *Economie, Management și Psihologie în Medicină*

IBAN: MD49VI225100000104725MDL

Cod fiscal: 1017620001093

BC "Victoiabank" S.A., fil. nr. 3, Chișinău, Republica Moldova

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Autorul responsabil: numele _____, instituția _____,
tel.: _____, e-mail: _____

Toți autorii subsemnați ai manuscrisului declară că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea anti-plagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient la elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*.

Contribuția autorilor. Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscriseți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: AZ/ Alexei Zubcu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii menționate mai jos:

Categoria 1

Concepția și designul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (draftingul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

Mulțumiri. Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea nonautorilor.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii.

Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

(Puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței a mai mult de 6 autori.)

Vă rugăm să transmiteți formularul după completare colegiului de redacție sau scanat pe adresa:
redactor.spemm@gmail.com

REFERINȚĂ (model)

la articolul cu titlul: _____

Autor(i): _____

1. _____
(numele, poziția profesională)

2. _____
(numele, poziția profesională)

Nota de evaluare	Da	Nu	Parțial
	(Bifați răspunsul care corespunde.)		
Tema elucidată în articol este actuală			
Titlul articolului este laconic și reflectă conținutul			
Metodele de cercetare aplicate de autor(i) sunt adecvate			
Metoda statistică aplicată este adecvată			
Structura articolului corespunde cerințelor			
Volumul manuscrisului corespunde cerințelor			
Articolul conține rezultate științifice noi			
Concluziile reies din conținutul manuscrisului			
Articolul conține recomandări practice relevante			
Bibliografia este suficientă și prezentată corect			
Bibliografia este coerentă ideilor abordate în lucrare			

Comentarii, obiecții, propuneri pentru îmbunătățire (în volum maxim de 250-300 cuvinte):

Concluzie (subliniați):

Articolul necesită corectare conform obiecțiilor și propunerilor.
Articolul poate fi publicat în forma prezentată de autor.

Recenzent

Data