

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ
THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

5(44)/2012

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

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 30.04.2009, revista este inclusă în categoria **B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct

Dumitru Tintiuc – redactor-șef adjunct

Mihai Magdei, Oleg Barbă,

Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Constantin Andriuța
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Eugen Diug
Dan Enăchescu (București)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiiță
Ștefan Gheorghiiță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac
Vladimir Hotineanu

Luminița Iancu (Iași)
Constantin Iavorschi
Vladimir Kucerenko (Moscova)
Iuri Lisițân (Moscova)
Oleg Lozan
Boris Melnic
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Mihai Popovici

Editorial council

Viorel Prisăcaru
Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Aurel Saulea
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbârnă
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavski

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Redactor limba engleză – *Corina Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Asistență computerizată – *Rodica Fărârnă*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresa: www.public-health.md

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15. Fax: 24-23-44
E-mail: economiemanagement@yahoo.com

Actualități în patologia infecțioasă și cea parazitară

Materialele Conferinței a VII-a a medicilor-infecționiști
din Republica Moldova
(25–26 mai 2012)

CHIȘINĂU 2012

ASOCIAȚIA OBȘTEASCĂ A MEDICILOR-INFECȚIONIȘTI
DIN REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE *NICOLAE TESTEMIȚANU*
SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE *TOMA CIORBĂ*

*În memoria ilustrului medic-infecționist și umanist al secolului al XX-lea din Basarabia,
Toma Ciorbă, și cu prilejul celor 146 de ani de la naștere și 116 ani de la fondarea
Spitalului Clinic de Boli Infecțioase*

CONFERINȚA

a VII-a a medicilor-infecționiști din Republica Moldova

Actualități în patologia infecțioasă și cea parazitară

(25–26 mai 2012)

CHIȘINĂU 2012

Colegiul de redacție științifică:

- V. Pântea* – doctor habilitat, profesor universitar, **redactor-șef**
C. Andriuță – doctor habilitat, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, **vicedactor-șef**
T. Holban – doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar, **vicedactor-șef**
Galina Rusu – doctor în medicină, conferențiar universitar, **vicedactor-șef**
Gh. Plăcintă – doctor în medicină, conferențiar universitar
Ludmila Serbenco – doctor în medicină, conferențiar universitar
V. Deatișen – directorul IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*
Ludmila Bârcă – directorul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

Secretariat:

- V. Ceboțarescu* – conferențiar universitar, doctor în medicină
L. Cojuhari – conferențiar universitar, doctor în medicină
L. Iarovoi – conferențiar universitar, doctor în medicină
Stela Cojocar – conferențiar universitar, doctor în medicină
Valentina Potâng-Rașcov – asistent universitar
Tatiana Alexeev – conferențiar universitar, doctor în medicină
V. Arapu – secretar al Asociației Obștești a Medicilor-Infecționiști din Republica Moldova

Culegerea este consacrată memoriei ilustrului medic-infecționist și umanist al secolului XX din Basarabia, Toma Ciorbă, cu prilejul celor 146 de ani de la naștere și 116 ani de la fondarea Spitalului Clinic de Boli Infecțioase, construit de el. În lucrare se aduc date despre viața și activitatea savantului în lupta cu maladiile infecțioase din secolul XX.

În articole se abordează diverse probleme din domeniile hepatitelor virale, maladiilor intestinale, respiratorii, parazitare etc. Pentru prima dată este descrisă gripa H1N1. Lucrarea este destinată medicilor-infecționiști, interniști, medicilor de familie, hepatologi, gastroenterologi, epidemiologi și de alte specialități.

CUPRINS

ANIVERSĂRI

ION ABABII

Mereu în luptă pentru cauza medicinei12

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ

Domnului Victor Pânteș, doctor habilitat în medicină,
profesor universitar, șef al Catedrei *Boli infecțioase*,
cu ocazia jubileului de 70 de ani.....15

CONSTANTIN SPÂNU

Omagiu prietenului meu, Victor Pânteș, unul dintre
pilonii neamului românesc17

VICTOR GHICAVĂI

Cel mai complicat lucru este să fii om cu viziune largă, cu
erudiție vastă18

GABRIEL OBREJA

Prieten și coleg19

VIOREL PRISĂCARI, VICTOR PÂNTEȘ, TIBERIU HOLBAN

Constantin Andriuț – Savant Emerit al Republicii Moldova
la 75 de ani.....20

ANDREI ROȘCA

Constantin Andriuț – biruitorul infecțiilor23

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ

Domnului Victor Deatișen – „Ciorbă Doi” – la jubileul
de 60 de ani24

HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CELE CRONICE

VICTOR PÂNTEȘ, VALENTIN CEBOTARESCU,

LILIA COJUHARI, OLEG DMITRIEV
Managementul hepatitei virale C acute.....26

VICTOR PÂNTEȘ, VALENTIN CEBOTARESCU,

VALENTINA SMEȘNOI, LILIA COJUHARI
Citomixul în tratamentul hepatitei virale C cronice.....28

VICTOR PÂNTEȘ, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU,

LIVIU IAROVOI, PAULINA JĂMBEI, VALENTINA SMEȘNOI
Eficacitatea tratamentului antiviral
în hepatita virală C acută31

VICTOR PÂNTEȘ

Efectele adverse ale terapiei antivirale în hepatita
virală C cronică și managementul lor.....34

VICTOR PÂNTEȘ

Tratamentul hepatitei virale B cronice cu baraclude
(entecavir)38

LILIA COJUHARI

Corelația subpopulațiilor limfocitare Th și Ts în hepatita virală
C acută.....44

VICTOR PÂNTEȘ, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU,

VALENTINA SMEȘNOI, LUCIA MORARU, PAULINA JĂMBEI
Noi posibilități de diagnostic în hepatita virală C acută.....48

LILIA COJUHARI

Pacovirina – o alternativă în tratamentul complex
al hepatitei virale C acute51

CONTENTS

ANNIVERSARIES

ION ABABII

Always battles for the medicine`s right cause12

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ

Mr. Victor Panteș, PhD in medicine, professor,
department head of infectious diseases to 75 years.....15

CONSTANTIN SPÂNU

Homage to my friend, Victor Pânteș, one of the pillars
of the Romanian people17

VICTOR GHICAVĂI

The most complicated thing is to be human with broad,
with vast erudition!.....18

GABRIEL OBREJA

Friend and colleague19

VIOREL PRISĂCARI, VICTOR PÂNTEȘ, TIBERIU HOLBAN

Constantin Andriuț, doctor of medicine, professor,
Om Emerit Moldova, to 75 years.....20

ANDREI ROȘCA

Constantin Andriuț – the Infection`s winner23

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ

Mr. Victor Deatișen (*Two Ciorbă*), director of Infectious Disea-
ses Hospital “Toma Ciorbă” – the anniversary of 60 years.....24

ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS

VICTOR PÂNTEȘ, VALENTIN CEBOTARESCU,

LILIA COJUHARI, OLEG DMITRIEV
Management in acute viral hepatitis C.....26

VICTOR PÂNTEȘ, VALENTIN CEBOTARESCU,

VALENTINA SMEȘNOI, LILIA COJUHARI
The Cytomix in Treatment of Patients with Chronic
Viral Hepatitis C.....28

VICTOR PÂNTEȘ, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU,

LIVIU IAROVOI, PAULINA JĂMBEI, VALENTINA SMEȘNOI
Antiviral efficiency in
acute viral hepatitis C.....31

VICTOR PÂNTEȘ

Antiviral therapy side effects in chronic viral
hepatitis C and their management.....34

VICTOR PÂNTEȘ

Treatment of chronic hepatitis B with Baraclude
(entecavir)38

LILIA COJUHARI

The corelation of lymphocitare subpopulation Th and Ts in
acute C viral hepatitis.....44

VICTOR PÂNTEȘ, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU,

VALENTINA SMEȘNOI, LUCIA MORARU, PAULINA JĂMBEI
New possibilities for diagnosis in acute viral C hepatitis48

LILIA COJUHARI

Pacovirin – an alternative to the complex treatment
of acute viral hepatitis C51

| | |
|---|----|
| VICTOR PÂNTEA, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, SERGIU PARII, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ELINA BERLIBA, ADELA ȚURCANU, VLADIMIR VALICA Neamon-hepa în tratamentul hepatitelor virale cronice și al cirozelor hepatice | 54 |
| LUDMILA SERBENCO, EUGENIA FOCA, INA POIANĂ, VICTOR PÂNTEA Hepatitele virale B, C și D la copiii, aspecte clinice, epidemiologice și de evoluție..... | 60 |
| VICTOR PÂNTEA, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU, DINA RUȘECU, LIVIU IAROVROI Transplant hepatic. Caz clinic..... | 66 |
| CONSTANTIN SPÂNU, OCTAVIAN SAJEN, MARINA ISAC, VLADIMIR GURIEV Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale C în grupele cu risc sporit de infectare. Măsuri de supraveghere și răspuns..... | 69 |
| MARINA ISAC, CONSTANTIN SPÂNU, VLADIMIR GURIEV, OCTAVIAN SAJEN, PETRU IAROVROI, IGOR SPÂNU, DUMITRU MASTAC Studiul nivelului de infectare cu virusul hepatic C a pacienților hemodializați și a personalului din secția de hemodializă..... | 72 |
| DUMITRU CARSTINA Infecția cu virusul hepatitic E | 76 |
| IGOR LICHII, LUDMILA LEAH, LUDMILA CETVERTAKOVA, ELENA CUZIMINA Eficacitatea terapeutică a combinației preparatelor “Hepaphyl” și “Mekomorivital F” în tratamentul bolnavilor cu hepatite cornice..... | 79 |
| INFECȚII RESPIRATORII | |
| VICTOR PÂNTEA, VALERIU RUDIC, CONSTANTIN SPÂNU, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, PAULINA JÂMBEI, VICTOR DEATIȘEN Tamiflu și BioR în tratamentul pacienților cu gripă A (H1N1) | 83 |
| VICTOR PÂNTEA, CONSTANTIN SPÂNU, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, PAULINA JÂMBEI, LUCIA MORARU Particularitățile clinice și de tratament ale gripei noi A (H1N1) | 87 |
| VALENTINA POTÂNG-RAȘCOV, TIBERIU HOLBAN, IRINA RUSU, STELA COJOCARU, LIVIU IAROVROI, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, OLESEA POPOVICI Particularitățile gripei A (H1N1) | 89 |
| OLGA VACARCIUC, IULITA BOTEZATU, LILIA BABA Caracteristica comparativă a varicelei la adulți și la copii | 93 |
| VERONICA DUBALARI, PETRU SCOFERȚA, RADU COJOCARU, VICTORIA GHIDIRIM, IGOR SPÂNU, MARIANA APOSTOL, MARINA VLAS, CONSTANTIN SPÂNU Monitorizarea virologică și caracteristica antigenică și filogenetică a tulpinilor gripale izolate în perioada postpandemică | 95 |
| STELA SEMENIUC, PETRU PAVELIUC, OLGA VACARCIUC, VIORICA SARJAN, ALINA ZUBRIȚCHI, TATIANA BUJOR, MIRABELA UNGUREANU, VASILE BUJOR Aspectele clinice și de laborator ale meningitelor meningococice la copiii și la adulți | 99 |

| | |
|--|----|
| VICTOR PÂNTEA, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, SERGIU PARII, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ELINA BERLIBA, ADELA ȚURCANU, VLADIMIR VALICA Neamon hepa in treatment of chronic viral hepatitis and cirrhosis..... | 54 |
| LUDMILA SERBENCO, EUGENIA FOCA, INA POIANĂ, VICTOR PÂNTEA Clinical, epidemiological and evolutionary aspects of Hepatitis B, C and D in children..... | 60 |
| VICTOR PÂNTEA, LILIA COJUHARI, VALENTIN CEBOTARESCU, DINA RUȘECU, LIVIU IAROVROI Liver transplantation – presentation of clinical case..... | 66 |
| CONSTANTIN SPÂNU, OCTAVIAN SAJEN, MARINA ISAC, VLADIMIR GURIEV Epidemiological particularities of viral hepatitis C in groups at high risk of infection, surveillance and response measures | 69 |
| MARINA ISAC, CONSTANTIN SPÂNU, VLADIMIR GURIEV, OCTAVIAN SAJEN, PETRU IAROVROI, IGOR SPÂNU, DUMITRU MASTAC Study the level of infection with hepatitis C virus in patients on hemodialysis and personal of hemodialysis department.... | 72 |
| DUMITRU CARSTINA Infectionwith hepatitis E virus | 76 |
| IGOR LICHII, LUDMILA LEAH, LUDMILA CETVERTAKOVA, ELENA CUZIMINA Therapeutic efficacy of combination preparations HEPAPHYL and MEKOMORIVITAL in treatment of patients with chronic hepatitis..... | 79 |
| RESPIRATORY INFECTIONS | |
| VICTOR PÂNTEA, VALERIU RUDIC, CONSTANTIN SPÂNU, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, PAULINA JÂMBEI, VICTOR DEATISEN Tamiflu and BioR in treatment of patients with influenza A (H1N1) | 83 |
| VICTOR PÂNTEA, CONSTANTIN SPÂNU, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI, PAULINA JÂMBEI, LUCIA MORARU The clinical and treatment particularities of new influenza AH1N1)..... | 87 |
| VALENTINA POTÂNG-RAȘCOV, TIBERIU HOLBAN, IRINA RUSU, STELA COJOCARU, LIVIU IAROVROI, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, OLESEA POPOVICI Particularities of influenza A (H1N1) | 89 |
| OLGA VACARCIUC, IULITA BOTEZATU, LILIA BABA The comparative characteristic of chickenpox at adults and children | 93 |
| VERONICA DUBALARI, PETRU SCOFERȚA, RADU COJOCARU, VICTORIA GHIDIRIM, IGOR SPÂNU, MARIANA APOSTOL, MARINA VLAS, CONSTANTIN SPÂNU Virological monitoring the antigenic and phylogenetic characteristics of influenza strains isolated in the postpandemic period..... | 95 |
| STELA SEMENIUC, PETRU PAVELIUC, OLGA VACARCIUC, VIORICA SARJAN, ALINA ZUBRIȚCHI, TATIANA BUJOR, MIRABELA UNGUREANU, VASILE BUJOR Clinical and laboratory features of meningococcal meningitis in children and adults..... | 99 |

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| STELA SEMENIUC, VICTOR DEATIȘEN, LUDMILA SIMONOV, GALINA CHIRIACOV, ANA EVTODIEVA, TATIANA ȘTIRBU Particularitățile clinice ale formelor generalizate ale infecției meningococice la copii și adulți..... | 103 | STELA SEMENIUC, VICTOR DEATIȘEN, LUDMILA SIMONOV, GHALINA CHIRIACOV, ANA EVTODIEVA, TATIANA ȘTIRBU Clinical features of generalized forms of meningococcal infection in adults and children | 103 |
| STELA CORNILOV, LUDMILA BÂRCA, GALINA RUSU, CONSTANTIN SPÂNU, IGOR SPÂNU, MARIA NEAGA Aprecierea eficacității Pacovirinei în tratamentul copiilor cu mononucleoză infecțioasă cu virusul Epstein-Barr..... | 106 | STELA CORNILOV, LUDMILA BÂRCA, GALINA RUSU, CONSTANTIN SPÂNU, IGOR SPÂNU, MARIA NEAGA Efficiency assessments of Pacovirin in treatment of children with infectious mononucleosis with Epstein-Barr virus | 106 |
| TATIANA ALEXEEV, GALINA RUSU, LUDMILA SERBENCO, LUDMILA MANIC Caracteristica actuală a formelor severe de infecție meningococică generalizată la copii..... | 111 | TATIANA ALEXEEV, GALINA RUSU, LUDMILA SERBENCO, LUDMILA MANIC Actual characteristic of the severe and fulminating forms of meningococcal infection in children..... | 111 |
| LUDMILA SERBENCO, GALINA RUSU, GABRIELA DANII, DIANA VLAD, NADEJDA SENCU, TATIANA ALEXEEV, LUDMILA BIRCĂ Structura etiologică și aspectele de antibioretistență în amigdalitele bacteriene acute la copii..... | 115 | LUDMILA SERBENCO, GALINA RUSU, GABRIELA DANII, DIANA VLAD, NADEJDA SENCU, TATIANA ALEXEEV, LUDMILA BIRCĂ Etiological structure and antibacterial resistant aspects in the acute bacterial tonsillitis of children..... | 115 |
| ELENA MIHNEVICI, GABRIELA NEGRESCU, ZINAIDA CALISTRU, LUDMILA SIMONOV, NATALIA MIHNEVICI, VALENTINA GUTȚUL Aspectele gripei pandemice cu virusul nou A(H1N1) la femeile tinere și particularitățile la gravide | 118 | ELENA MIHNEVICI, GABRIELA NEGRESCU, ZINAIDA CALISTRU, LUDMILA SIMONOV, NATALIA MIHNEVICI, VALENTINA GUTUL The new aspects of pandemic flu AH1N1 virus to young women and it particularities to pregnant women..... | 118 |
| MARIANA AVRICENCO, IULITA BOTEZATU, LILIA BABA, LUDMILA SIMONOV, OLGA CREȚU Unele aspecte clinice, de evoluție și de laborator la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă | 120 | MARIANA AVRICENCO, IULITA BOTEZATU, LILIA BABA, LUDMILA SIMONOV, OLGA CREȚU Some clinical, and laboratory evolution of patients with infectious mononucleosis | 120 |
| GALINA RUSU, NADEJDA SENCU, LUDMILA BÂRCA, TATIANA JURAVLIOV, LUDMILA SERBENCO, TATIANA ALEXEEV, GABRIELA DANII, OLESEA MALANCEA Varicela la copii (aspecte epidemiologice, clinice și de evoluție) | 122 | GALINA RUSU, NADEJDA SENCU, LUDMILA BÂRCA, TATIANA JURAVLIOV, LUDMILA SERBENCO, TATIANA ALEXEEV, GABRIELA DANII, OLESEA MALANCEA Chickenpox at children (epidemiological and clinical evolution features)..... | 122 |
| INFECȚII INTESTINALE | | INTESTINAL INFECTIONS | |
| CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, IULITA BOTEZATU, VICTOR DEATIȘEN, STELA COJOCARU, VALENTINA POTÎNG-RAȘCOV, LILIA BABA, ALEXANDRU PANASIUC, MARIANA AVRICENCO Caracteristica comparativă a botulismului la bolnavii de vârstă tânără și de vârstă înaintată | 125 | CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, IULITA BOTEZATU, VICTOR DEATIȘEN, STELA COJOCARU, VALENTINA POTÂNG-RAȘCOV, LILIA BABA, ALEXANDRU PANASIUC, MARIANA AVRICENCO Comparative characteristics of botulism in young and older patients..... | 125 |
| STELA SEMENIUC, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, GHEORGHE PLĂCINTĂ, LIUDMILA SIMONOV, IULITA BOTEZATU, IRINA RUSU, STELA COJOCARU, VALENTINA POTÎNG-RAȘCOV, SVETLANA VULPE, LIDIA TOVBA Aspectele clinico-epidemiologice și paraclinice ale botulismului la copii..... | 128 | STELA SEMENIUC, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, GHEORGHE PLĂCINTĂ, LIUDMILA SIMONOV, IULITA BOTEZATU, IRINA RUSU, STELA COJOCARU, VALENTINA POTÎNG-RAȘCOV, SVETLANA VULPE, LIDIA TOVBA Clinico-epidemiological and laboratory aspects of botulism in children | 128 |
| VLADIMIR SLIUSARI, VASILE ARAPU Particularitățile procesului epidemic al yersiniozelor în R. Moldova în anii 1986-2011 | 131 | VLADIMIR SLIUSARI, VASILE ARAPU Features of the epidemic process in infections with Yersinia in Republic of Moldova during 1986-2011 | 131 |
| OLGA BURDUNIUC, RADU COJOCARU, GRETA BALAN, VASILE EVTODIENCO Cercetări privind sensibilitatea actuală la antibiotice a tulpinelor de <i>Salmonella</i> spp. netifoidice..... | 133 | OLGA BURDUNIUC, RADU COJOCARU, GRETA BALAN, VASILE EVTODIENCO Research on current antibiotic sensitivity strains of nontyphoid <i>Salmonella</i> | 133 |
| ALIONA TĂIETU Aspectele clinico-epidemiologice ale bolilor intestinale acute în raionul Telenești..... | 136 | ALIONA TĂIETU Clinical and epidemiological aspects of acute intestinal diseases in Telenesti district | 136 |

| | |
|--|---|
| T. STRUTINSCHI, MARIA TIMOȘCO, ALIONA VELCIU, VICTORIA BOGDAN, VALENTINA STROCOV Influența rațiilor alimentare cu diversă structură calorică asupra unor reprezentanți ai microflorei intestinale condiționat-patogene 138 | T. STRUTINSCHI, MARIA TIMOȘCO, VELCIU ALIONA, BOGDAN VICTORIA, VALENTINA STROCOV The influence of the food rations with a certain structure on the separates representative of conditionally-pathogen intestinal microflora..... 138 |
| MARIA TIMOȘCO, NATALIA FLOREA, ALIONA VELCIU, VICTORIA BOGDAN Starea de dismicrobism intestinal – factor de amenințare a sănătății 141 | MARIA TIMOȘCO, NATALIA FLOREA, ALIONA VELCIU, VICTORIA BOGDAN The intestinal dismicrobism – the threatening factor in health 141 |
| TATIANA JURAVLIOV, GALINA RUSU, LUDMILA BÂRCA, MARIA NEAGA, ANGELA VĂMĂȘESCU, VICTOR MUȘUC, DIANA PRUNEANU, OLESEA OLEVSCHI, VALENTINA CEREMPEI, ANA PAȘNIN Structura etiologică a bolilor diareice acute la copiii până la 5 ani în baza datelor IMSP SCMBCC 144 | TATIANA JURAVLIOV, GALINA RUSU, LUDMILA BÂRCA, MARIA NEAGA, ANGELA VĂMĂȘESCU, VICTOR MUȘUC, DIANA PRUNEANU, OLESEA OLEVSCHI, VALENTINA CEREMPEI, ANA PAȘNIN Etiological structure of acute intestinal infections in children under 5 years old according to the the Public Health Medical Institution Contagious Diseases Municipal Children Hospital..... 144 |
| VARIA | VARY |
| LIVIU IAROVOI, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, LILIA COJUHARI Diferențe în evoluția clinică a erizipelului la tineri în comparație cu evoluția la persoanele de vârstă medie și înaintată..... 147 | LIVIU IAROVOI, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, LILIA COJUHARI Differences in clinical evolution of erysipelas in young compared with middle-aged people and advanced 147 |
| VICTOR PÂNTEA, CONSTANTIN SPÂNU, LUCIA LUCA, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI Tratamentul profilactic al transmiterii materno-fetale a infecției HIV..... 150 | VICTOR PÂNTEA, CONSTANTIN SPÂNU, LUCIA LUCA, VALENTIN CEBOTARESCU, LILIA COJUHARI Preventive treatment in maternal-fetal HIV infection transmission 150 |
| VICTORIA GHIDIRIM, MARIANA APOSTOL, STELA GHEORGHÎȚA, CONSTANTIN SPÂNU Paralizia acută flască la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielita sălbatică 152 | VICTORIA GHIDIRIM, MARIANA APOSTOL, STELA GHEORGHÎȚA, CONSTANTIN SPÂNU Acute flaccid paralysis at the children in the postcertification period in the Republic of Moldova free of poliomyelitis caused by the wild virus..... 152 |
| OLGA BURDUNIUC, RADU COJOCARU, IURIE ROȘCIN, CONSTANTIN SPÂNU Semnificația testelor de biologie moleculară în detectarea unor markeri ai rezistenței <i>E. coli</i> la antibiotice 154 | OLGA BURDUNIUC, RADU COJOCARU, IURIE ROȘCIN, CONSTANTIN SPÂNU Significance tests for detection of molecular biology <i>E. Coli</i> markers the antibiotic resistance 154 |
| ELENA MIHNEVICI, ZOIA POJOGA, NATALIA MIHNEVICI, VERONICA BALAU Diagnosticul toxoplasmozei dobândite la gravide 158 | ELENA MIHNEVICI, ZOIA POJOGA, NATALIA MIHNEVICI, VERONICA BALAU Toxoplasmosis diagnosis acquired in pregnancy period..... 158 |
| VALENTIN CEBOTARESCU, ANA EVTODIEVA, TATIANA ȘTIRBU, LIDIA TOVBA, VIORICA PLĂȚICĂ, OLGA VACARCIUC, ALINA ZUBRIȚCHI, VASILE BUJOR Infecția cu citomegalovirus. Considerații referitor la 28 de cazuri..... 160 | VALENTIN CEBOTARESCU, ANA EVTODIEVA, TATIANA ȘTIRBU, LIDIA TOVBA, VIORICA PLĂȚICĂ, OLGA VACARCIUC, ALINA ZUBRIȚCHI, VASILE BUJOR Cytomegalovirus infection. Considerations on 28 cases 160 |
| VASILE ARAPU, VICTOR DEATIȘEN, GHEORGHE PLĂCINTĂ Aspecte clinico-epidemiologice și de laborator ale malariei „de import” în Republica Moldova 162 | VASILE ARAPU, VICTOR DEATIȘEN, GHEORGHE PLĂCINTĂ Clinical, epidemiological and laboratory aspects of “imported” malaria in Republic of Moldova..... 162 |
| INA BĂSTRIȚCHI, TIBERIU HOLBAN, LIVIU IAROVOI, ANGELA NAGĂȚ Tratamentul antiretroviral cu regimuri terapeutice de I linie al pacienților cu HIV/SIDA 164 | INA BĂSTRIȚCHI, TIBERIU HOLBAN, LIVIU IAROVOI, ANGELA NAGĂȚ Antiretroviral I line regimens in patients with HIV / AIDS..... 164 |
| GHEORGHE PLACINTĂ, CONSTANTIN EȚCO, SAVA ȚIBULEAC Sinteze privind aspectele medico-sociale ale celor mai răspândite parazitoze în Republica Moldova..... 168 | GHEORGHE PLACINTĂ, CONSTANTIN EȚCO, SAVA ȚIBULEAC Synthesis of medical and social aspects of the most frequent parasitic diseases in Republic of Moldova 168 |
| GHEORGHE PLACINTĂ, CONSTANTIN EȚCO Particularități medico-sociale de manifestare a invaziei toxocarice. 172 | GHEORGHE PLACINTĂ, CONSTANTIN EȚCO Medico social peculiarities of invasion with toxocarosis 172 |

| | | | |
|--|-----|---|-----|
| GHEORGHE PLĂCINTĂ, TIBERIU HOLBAN, GALINA CHIRIACOV, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, MARIANA AVRICENCO, ZOIA POJOGA Tetanus, forma generalizată. Prezentare de caz..... | 175 | GHEORGHE PLĂCINTĂ, TIBERIU HOLBAN, GALINA CHIRIACOV, CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, MARIANA AVRICENCO, ZOIA POJOGA Tetanus, generalized form, clinical case..... | 175 |
| STELA COJOCARU, ELENA CONDREA, RAISA POPOVICI, LILIANA HODOROGEA, TATIANA MUSTEAȚĂ, GALINA CHIRIACOV, ANGELA NAGĂȚ, VALENTINA POTĂNG-RAȘCOV Particularitățile clinico-evolutive și epidemiologice ale meningitelor aseptice..... | 178 | STELA COJOCARU, ELENA CONDREA, RAISA POPOVICI, LILIANA HODOROGEA, TATIANA MUSTEAȚĂ, GALINA CHIRIACOV, ANGELA NAGĂȚ, VALENTINA POTĂNG-RAȘCOV Evolution and clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis..... | 178 |
| IRINA RUSU, CONSTAN ANDRIUȚĂ, VALENTINA POTĂNG-RAȘCOV, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, OLGA CREȚU, ANA GHERBOVEȚCHI Particularitățile clinico-epidemiologice ale herpesului zoster..... | 182 | IRINA RUSU, CONSTAN ANDRIUȚĂ, VALENTINA POTĂNG-RAȘCOV, RAISA POPOVICI, SVETLANA MALCOCI, OLGA CREȚU, ANA GHERBOVEȚCHI Clinical and epidemiological features of Herpes Zoster | 182 |
| ANA PAȘNIN, TIBERIU HOLBAN, ANGELA NAGĂȚ, INA BĂSTRIȚCHI, IRINA BUNESCU Leucoencefalopatia multifocală progresivă la pacienții HIV-pozitivi în Republica Moldova..... | 185 | ANA PAȘNIN, TIBERIU HOLBAN, ANGELA NAGĂȚ, INA BĂSTRIȚCHI, IRINA BUNESCU Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive patients in Republic of Moldova..... | 185 |
| VALENTINA SMEȘNOI Influența reglatorilor citokinici și a mediatorilor reacțiilor alergice asupra reactivității sistemului imun în diverse varietăți de asociere cu toxocaroză | 188 | VALENTINA SMEȘNOI Cytokinens regulators and mediators of allergic reactions on immune reactivity in different varieties in association with toxocaroză | 188 |
| IN MEMORIAM | | IN MEMORIAM | |
| VICTOR DEATIȘEN, VASILE ARAPU, LUDMILA SIMONOV Toma Ciorbă – om celebru și medic umanist ilustru din Basarabia | 193 | VICTOR DEATIȘEN, VASILE ARAPU, LUDMILA SIMONOV Toma Ciorbă – a famous man and humanist famous doctor in Basarabia | 193 |
| CONSTANTIN ANDRIUȚĂ Marelui medic-infecționist și umanist al secolului XX din Basarabia – Toma Ciorbă | 195 | CONSTANTIN ANDRIUȚĂ In memory of Grand infectious disease doctor and humanist Toma Ciorbă the occasion of the 146-anniversary of the birth | 195 |
| CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, VICTOR PÂNTEA Doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Isaak Drobinski | 197 | CONSTANTIN ANDRIUȚĂ, VICTOR PÂNTEA In memory habilitate doctor in medicine, Professor Isaak Drobinski – a centenary of the birth | 197 |
| CONSTANTIN ANDRIUȚĂ Profesorului universitar Isaak Drobinski la un centenar de la naștere | 199 | CONSTANTIN ANDRIUȚĂ In memory of Professor Isaak Drobinski – a centenary of the birth..... | 199 |

MEREU ÎN LUPTĂ PENTRU CAUZA MEDICINEI

Ion ABABII,
rectorul USMF Nicolae Testemițanu,
profesor universitar, academician al AȘM

„Pentru a fi ceva, pentru a fi tu însuși și întotdeauna același, trebuie să fii decis întotdeauna asupra căii de urmat și s-o urmezi deschis și neclintit.”

J.J. Rousseau

Domnul profesor universitar **Victor Pântea**, doctor habilitat în medicină, șeful Catedrei *Boli infecțioase* a Facultății *Educație Continuă în Medicină și Farmacie* (FECMF), președintele Asociației obștești a infecționiștilor din Republica Moldova, a rotunjit în miez de ianuarie respectabila vârstă de 70 de ani. Acest popas septuagenar îl găsește într-o bună formă spirituală și fizică, fapt de care ne bucurăm. La această vârstă, Domnia Sa are ce pune pe cântarul realizărilor de până acum, are cu ce se mândri, deoarece pe toată calea parcursă s-a dovedit a fi un om cu caracter, cutezător și meticulos, un adevărat luptător pentru cauza medicinei. A făcut și face știință, este un cadru didactic talentat, obține rezultate deosebite și în activitatea clinică. De aproape jumătate de secol întreține legături strânse cu Alma Mater, fiind un ostaș destoinic al cetății medicale de pe acest meridian.

Dorința de a deveni medic o are încă din adolescență, din momentul în care, după absolvirea școlii medii din satul natal, Zăicani, județul Bălți, maică-sa îl îndemna „să se facă doctor”, dorință firească a țăranului moldovean. Absolventul Victor Pântea s-a aflat un timp în dilemă, deoarece simțea atracție pentru jurnalistică. Își publicase primele probe în cotidianul *Moldova Socialistă*, fiind apreciat de redacție și obținând chiar titlul de corespondent netitular. În condițiile satului, acest fapt se considera o victorie de rang republican. Însă nu l-au măgulit acele prime succese, vorba poetului: „Ce e val, ca valul trece”.

Doleanțele și convingerile sale s-au concentrat, totuși, asupra medicinei. În scurt timp a simțit un adevărat magnetism față de această profesie umană și atât de necesară. Și-apoi îndemnul mamei. Decide să țină calea spre Școala de Medicină de Bază din Chișinău, pe care a absolvit-o cu mențiune. Ca și la școala din sat, aici continuă să practice mai multe feluri de sport, citea cu nesaț literatură de specialitate și artistică. Frecvența cu regularitate teatrele, cinematografele, concertele din capitală. După absolvirea

școlii cu diplomă de mențiune, a plecat să lucreze la Florești. Aici, după doar câteva luni de activitate, este încadrat în rândurile Armatei Sovietice, fiind repartizat ca medic-stomatolog și șef de clinică la o unitate militară. Trei ani în școala de medicină, urmați de alți trei de satisfacere a serviciului militar l-au maturizat complet: la vârsta de 22 de ani hotărăște să-și realizeze visul de a deveni medic și susține (în 1964) cu succes examenele la ISMC. Cu seriozitate maximă și cu multă râvnă asimilează cunoștințe teoretice și practice din domeniu, participă la multiple activități ale comunității studențești (a fost șef de curs, lider sindical etc.). Participă activ la cercurile științifice, manifestând curiozitate și cutezanță, îi sporește dorința de afirmare în domeniul pe care și l-a ales. A absolvit facultatea, de asemenea, cu eminență.

A dorit din tot sufletul să plece la muncă pe teren, să-și aplice cunoștințele și aptitudinea de medic la țară, era pregătit spiritual pentru aceasta. Circumstanțele, însă, au dictat un alt scenariu: profesorul Vasile Anestiadi, rectorul institutului, și decanul Gheorghe Ghidirim (actualmente, ambii academicieni), observând în el acea scânteie de a se consacra total medicinei, l-au convins să-și aprofundeze în continuare studiile la ISMC.

O fi împrumutat acea dârzenie în atingerea scopului fixat de la străbunii săi: să nu uităm că este ruda cunoscutului luptător pentru prosperarea acestui meleag, Gherman Pântea, ajuns deputat în Sfatul Țării, senator în Parlamentul României, patriot de mare calibrul, om de o rară inteligență și perseverență. În 1942, când se născu omagiatul, bunelul de pe tată ținea în proprietate un tractor (semn clar de viață decentă pe atunci), deci se profila printre oamenii înstăriți din sat. În general, Pântenii erau considerați în Zăicani buni gospodari, ctitori cu renume ai vetrei străbune.

Spiritul acela gospodăresc, dăruit de strămoși, trece ca un fir roșu prin acțiunile mari și mici ale acestui intelectual trecut prin vârtoarea vieții. La 1 septembrie 1970, a fost formată Catedra *Epidemiologie*. Aici este repartizat tânărul și mult promițătorul specialist Victor Pântea și activează cu sârguință și eficiență timp de trei ani. Pasiunea față de munca în clinică, precum și dragostea față de omul suferind l-au făcut să se consacre total scopului propus:

susține cu succes examenele în doctoratură la disciplina „Boli infecțioase”. A avut norocul să-și facă stagiul de doctorand sub îndrumarea ilustrului profesor universitar Isaak Drobinski. În cei trei ani de doctoratură a studiat în profunzime unele probleme din domeniul infectologiei, în special hepatita virală B acută.

Prima teză științifică a fost prezentată cu trei luni înainte de termenul stabilit. Ea viza problema actuală *Reacția de alergenoleucocitoliză în hepatita virală B acută* și a fost susținută la Minsk, Belarus (1978), deoarece în anul finisării doctoraturii consiliile științifice pentru susținerea tezelor de doctor din Uniunea Sovietică se aflau în reorganizare. Ulterior a activat ca medic-infecționist în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* din Chișinău. În februarie 1979, este angajat prin concurs ca asistent la Catedra *Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală*. Apoi devine conferențiar, activează ca șef de studii (11 ani) și lider sindical.

În anul 1998, este numit șef al Catedrei *Boli infecțioase* a Facultății de Perfecționare a Medicilor, actualmente FECMF, unde activează până în prezent. Țin să accentuez că Domnia Sa și-a manifestat cu mult zel harul pedagogic, a contribuit în mod direct la elaborarea noilor programe didactice și indicații metodice pentru studenți. Aname aici, unde-și perfecționează cunoștințele medicii-infecționiști din republică, a elaborat și a editat zeci de programe, fiind unul dintre autorii standardului educațional pentru rezidenții-infecționiști. A trebuit să facă foarte multe lucruri din nou și a reușit. Pentru prima dată a elaborat programe de studii pentru rezidenții de la catedrele conexe: pentru medici de familie, neurologi, epidemiologi, microbiologi, dermatologi etc.

Rezidenții care și-au făcut studiile la Catedra *Boli infecțioase* activează azi în diverse raioane ale Republicii Moldova, la Spitalul Clinic Municipal de Copii, SCBI *Toma Ciorbă*, la Catedra *Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală*. Ei îi sunt recunoscători dlui profesor pentru această muncă necesară și de valoare, deoarece se află mereu la curent cu realizările din domeniu.

Activitatea științifică din ultimii ani a Domniei Sale și a colegilor de la catedră este consacrată particularităților clinice, evolutive și tratamentului hepatitelor virale parenterale B, C și D. A publicat 297 de lucrări științifice, inclusiv: 4 monografii, 4 ghiduri practice, 14 recomandări metodice, 4 instrucțiuni de lucru; 8 inovații, 2 invenții, 3 protocoale clinice naționale. Sub conducerea nemijlocită a domnului profesor Victor Pântea au fost susținute, în ultimii ani, două teze de doctor în medicină: 1) Lilia Cojuhari. *Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epide-*

miologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie; 2) Lucia Luca. *Transmiterea materno-fetală a infecției HIV și tratamentul profilactic*. Actualmente, dl profesor este consultant la 3 teze de doctor în medicină, dintre care una este deja aprobată pentru susținere.

Rezultatele științifice obținute până în prezent de către dl profesor Victor Pântea au fost prezentate și discutate, sub formă de comunicări, rapoarte, discuții, la mese rotunde, în cadrul a 72 de foruri științifice naționale și internaționale din Rusia, România, Ucraina, Canada, Italia etc. În baza lucrărilor științifice publicate pe parcursul a peste 30 de ani, în anul 2010, omagiatul a susținut teza de doctor habilitat în medicină cu tema *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*. În baza recomandării Senatului Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Comisia de atestare a CNAA, pe data de 4 noiembrie 2010, îi conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Este de menționat că acea mică corăbioară – Catedra *Boli infecțioase* – pe care o conduce dumnealui a dezvoltat legături cu unități similare din Iași, București, Cluj-Napoca, cu centre de gastroenterologie din alte orașe universitare din România, Federația Rusă. E îmbucurător faptul că acest mic colectiv al catedrei reușește să consulte anual câte 3200-3500 de pacienți cu diverse patologii infecțioase, preponderent suferinzi de hepatite virale cronice.

Așadar, dl profesor Victor Pântea continuă să trăiască și să activeze multidimensional: aici face știință, cercetări, concomitent cu acea prodigioasă activitate didactică și clinică. Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” de peste 40 de ani îi este cu adevărat a doua casă; aici îi sunt gândurile și frământările, făcând totul ce-i stă în putință pentru a-i ajuta pe cei suferinzi. Ajuns la ora bilanțului, a determinat că are în palmares peste 600 de gărzi făcute la spital în calitate de medic-infecționist și asistent, toate realizate, mai ales, în anii pe când acumula cu nesaț cunoștințe și deprinderi în specialitate. Timp de mai mulți ani a fost consultant a două secții – cele mai dificile din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului: secția nr. 2 și secția de terapie intensivă. În cadrul Catedrei *Boli infecțioase* a FECMF, consultă în fiecare an, în secțiile nr. 4 și 5, precum și în ambulatoriu, circa 800-900 de pacienți. E o muncă concretă, realizată cu o adevărată tragere de inimă.

Domnul profesor universitar Victor Pântea este un om al dinamicii și căutărilor; nu se mulțumește doar cu rezultatele înregistrate. Aname în acest con-

text a urmat și urmează cu strictețe cursuri de perfecționare la Moscova, Sankt Petersburg (Federația Rusă), Riga (Letonia), Vilnius (Lituania), Kiev (Ucraina), Tbilisi (Georgia), Cluj-Napoca, Târgu-Mureș, București, Constanța, Craiova (România), Roma (Italia). Dacă le-am aduna, ele ar echivala cu vreo câteva facultăți absolvite: numai așa poți fi în pas cu viața!

Unde l-a aruncat destinul, acolo a reușit să se manifeste ca om disciplinat și întreprinzător, fiind responsabil de lucrul încredințat. Împreună cu studenții a activat mai multe sezoane în stepele aride din Altai, în diverse gospodării agricole din Moldova, ajutând sătenii la strânsul recoltelor. Un șir de ani a activat în Comisia de atestare a medicilor-infecționiști, a interniştilor, a medicilor de familie și a epidemiologilor. În repetate rânduri a fost ales în Comisia de admitere a Universității. Timp de 15 ani a activat în funcție de vice-decan. Împreună cu regretații profesori universitari Petru Galețchi și Nicolae Eșanu a elaborat planul de studii al Facultății de Medicină, document ce a stat la baza activității catedrelor mai mulți ani. Din 2006 și până în prezent este președinte al Consiliului de etică al universității; tot în 2006, medicii-infecționiști i-au încredințat conducerea Asociației obștești a

infecționiștilor. Și aici, ca și în alte locuri pe unde și-a purtat scânteia, dl profesor dă dovadă de adevărate capacități manageriale.

În încheiere, țin să accentuez că tot ce a izbutit să realizeze dl profesor universitar Victor Pântea până acum, nu ar fi fost posibil – e convingerea absolută a Domniei Sale – dacă nu o avea alături (și la bine, și la greu) pe consoarta sa, dna Nina Pântea, care, de asemenea, și-a clădit un nume în medicina primară din Republica Moldova. Împreună au educat doi feciori: Cornel și Vitalie, care au urmat studii în diplomatie și medicină. Mândria, bucuria și alinarea caldă a omagiatului sunt cei trei nepoți: Cezar, Luca și Beatrice – nume neaoșe frumoase, aidoma pomilor în floare. Fără îndoială, dl profesor se poate considera un om împlinit; vârsta de azi nu e un obstacol pentru atingerea unor noi culmi, plămădirea unor noi proiecte. În *Dicționarul de simboluri* e arătat că multiplii de șapte implică o idee de totalitate, iar după Biblie acest număr implică totdeauna universalitatea. Așa că facem bilanțul și mergem mai departe. Cu același ritm, cu aceeași cutezanță!

Vivat, Professore! Avanti!

DOMNULUI VICTOR PÂNTEA,
DOCTOR HABILITAT ÎN MEDICINĂ,
PROFESOR UNIVERSITAR,
ȘEF AL CATEDREI *BOLI INFECȚIOASE*

La jubileul de 70 de ani

S-a născut la 20.01.1942, luna lui ianuar,
Când vinul imediat îngheață în pahar!
Atunci barza albă în familia Pântea a adus un băiețuș
Pe nume Victoraș, Scumpul mamei odoraș!
Pruncul s-a născut în satul Zăicani, Râșcani,
Care și acuma e plin de buni gospodari!
Cu toate că Victoraș a venit pe lume în timp de război
Era unul la părinți și cam alintat, cum se mai întâmplă pe la noi.
Băiatul și părinții aproape că n-au observat,
Când acei șapte ani de acasă s-au perindat.
După absolvirea școlii medii din Zăicani cu note foarte bune,
A intrat la Școala de Medicină din Chișinău, Facultatea dentară anume,
Pe care peste 3 ani a absolvit-o cu mențiune.
Fiind ca dentist în policlinica din Florești repartizat,
Acolo numai 6 luni a activat,
Deoarece în armată pe 3 ani a fost înrolat
Și în calitate de medic-stomatolog a lucrat.
După armată actele la Institutul de Medicină le-a înaintat,
Unde concursul cu note bune l-a luat.
Îl cunosc pe domnul V. Pântea de când era student,
Fiind mare activist și eminent.
Pe parcurs la mai multe facultăți a studiat,
Însă în final Facultatea de Medicină Generală cu mențiune a finisat.
În anii 1970-1973 ca asistent la Catedra *Epidemiologie* a activat,
Însă pe parcurs s-a transferat din asistent în doctorand
Și nu la Catedra de Epidemiologie, ce călăuză era să-i fie,
Ci la Catedra *Boli infecțioase*, părăndu-i atunci mai merituoasă!

Studiile în doctorantură în 1973-1976 le-a finisat
Cu teza de doctorat gata pentru apărare,
În Republica Moldova susținerea tezelor de doctorat
Pe o perioadă de timp s-a stopat,
În legătură cu ce V. Pântea teza de doctor
La Catedra de Boli Infecțioase din Minsk a trecut-o,
Unde în anul 1978 cu succes a susținut-o.
Cu susținerea tezei, și gradul de doctor în medicină i s-a confirmat.
În 1977-1978 ca medic-infecționist la SCBI *Toma Ciorbă* a lucrat,

Iar în 1979-1988 – asistent la Catedra *Boli infecțioase* a USMF *N. Testemițanu* a fost angajat.

În 1989-1998 conferențiar și șef de studii la aceeași catedră a activat,

Unde eram colegi și mai bine l-am analizat:

Era o persoană bine educată și respectuoasă,

Cu o comportare atentă și prietenoasă.

Din 1998 până în prezent Catedra *Boli infecțioase* o dirijează

Și toate întrebările de sine stătător le soluționează.

Activitatea științifică hepatitelor virale B, C și D acute și cronice este consacrată,

Care până în prezent în 297 de lucrări științifice este publicată,

Inclusiv 3 monografii, 4 ghiduri, 13 recomandări metodice, 4 instrucțiuni de lucru,

6 inovații, 2 invenții și 3 protocoale clinice redactate.

A dirijat 2 teze de doctor în medicină, care au fost confirmate,

Și încă mai conduce trei teze de doctorat ce vor fi finisate.

În 2010, în baza lucrărilor ce s-au publicat,

Dumnealui i s-a permis să susțină teza de doctor habilitat,

Care într-un timp scurt de Comisia Superioară s-a și confirmat

În același an titlul de profesor universitar i s-a acordat,

În legătură cu ce domnul profesor nespuse de mult s-a bucurat!

Domnul V. Pântea mai multe funcții obștești a executat:

Ca vicedecan (1990-2005) la Facultatea de Medicină Generală a activat.

Din 2000 până în prezent ca vicepreședinte al Comisiei de atestare a medicilor-infecționiști s-a manifestat,

Ca membru al Seminarului științific *Patologia Infecțioasă* și al Consiliului Metodic Central a activat,

Iar din 2006 până în prezent ca președinte Consiliul de Etică al USMF a dirijat,

În funcția de președinte al Societății infecționiștilor din RM s-a evidențiat

Și ca președinte al Comisiei electorale de alegere a Senatului USMF a activat.

Dragă Victore, pentru eforturile și meritele tale

S-ar fi convenit ca autoritățile să-ți acorde o atenție mai mare,

Măcar în legătură cu susținerea tezei de doctor habilitat,

Realizată în preajma jubileului de 70 de ani, care te-a îmbrățișat.

Nemaivorbind de titlul de profesor universitar, care în același an (2010) ți s-a confirmat,

Ceea ce în USMF *N. Testemițanu* pentru prima dată s-a întâmplat!

Este necesar de mai menționat

Că domnul V. Pântea împreună cu soția doi feciori au educat,

Care cu o nepoată și doi nepoți pe bunici i-au bucurat.

Noi îți dorim ca Domnul să-ți facă mai mare dreptate,

Iar șefilor – să fie atenți pe mai departe.

Deoarece ai realizat multe de toate

Și ți-ar mai trebui o bună sănătate!

Îți dorim sănătate încă un car

În actualul centenar!

La mai mult și la mai mare, dragă frate,

Fii cel mai strălucitor Luceafăr în a ta specialitate!

20.XII.2012

Constantin ANDRIUȚĂ,
profesor universitar

OMAGIU PRIETENULUI MEU,
VICTOR PÂNTEA,
UNUL DINTRE PILONII NEAMULUI ROMÂNESC

La jubileul de 70 de ani

„Pentru a reuși în viață este foarte simplu. Lucrați tot timpul. Să nu dați niciodată atenție orei. Să nu aveți pendulă la catedră sau în laboratorul dumneavoastră. Să nu părăsiți o lucrare pe care nu ați terminat-o.”

T. A. Edison

„Trebuie să ne facem cunoscuți pe întreaga Planetă prin realizări în știință și tehnică. La români există premise istorice ale acestor domenii de viață.”

Ion Ionescu-Argeș

Pe Domnia Sa, Victor Pântea – șeful Catedrei *Boli infecțioase*, Facultatea *Educație Continuă în Medicină și Farmacie* a USMF *Nicolae Testemițanu*, președintele Asociației Obștești a Medicilor-Infecționiști din R. Moldova – îl cunosc de peste trei decenii de activitate profesională: de la asistent universitar la Catedra *Epidemiologie* a USMF *N. Testemițanu* până la profesor universitar, doctor habilitat în medicină.

Acest neobosit pilon al medicinei noastre, eminentă personalitate a renașterii naționale, este nu doar Om de omenie, medic-specialist de forță în patologia infecțioasă, ci și un savant talentat, cu o vastă erudiție și energie nesecată. De toate acestea m-am convins personal pe parcursul activității noastre de pregătire a cadrelor, de cercetare-dezvoltare și inovare. Activitatea științifică a Domniei Sale se

caracterizează prin anvergură și profesionalism, iar rezultatele obținute devin concepții, care, la rândul lor, servesc drept imbold pentru noi studii. Este un specialist polivalent, care știe să abordeze problema patologiei infecțioase de pe diferite poziții: epidemiologice, virusologice, bacteriologice și imunologice. Sunt bucuros că noi, „înrușiții” cu patologia infecțioasă, împreună cu omagiatul aducem apă și măcinăm aceeași „făină” la aceeași moară a sănătății neamului nostru.

Profesorul universitar Victor Pântea, care s-a realizat pe deplin ca medic, savant și Om cu literă mare, se bucură de o mare popularitate nu numai în R. Moldova, ci și peste hotarele țării. La prezenta omagiere, profesorul universitar Victor Pântea vine în fața pacienților, medicilor, doctoranzilor, rezidenților, studenților, discipolilor săi cu un vast bagaj de cunoștințe, pe care le valorifică necondiționat, urmărind un singur scop: fortificarea sănătății oamenilor.

Stimate domnule profesor universitar Victor Pântea, la mulți ani cu sănătate, cu noi realizări și împliniri! Dumnezeu să Vă aibă în pază.

Constantin SPĂNU, profesor universitar, dr. hab. med., Om Emerit, specialist principal în virusologie și imunologie al Ministerului Sănătății

CEL MAI COMPLICAT LUCRU
E SĂ FII OM CU VIZIUNE LARGĂ,
CU ERUDIȚIE VASTĂ

Omagiu la 70 de ani

L-am cunoscut pe domnul Victor Pântea în perioada celor mai rodnici ani de manifestare a talentului său de administrator, organizator, cercetător științific și educator al cadrelor științifice, didactice și medicale. Și-a consacrat întreaga sa viață dobândirii, sistematizării și propagării cunoștințelor medicale, în special în domeniul bolilor infecțioase. Profesionalismul înalt, sârguința, erudiția, responsabilitatea, tenacitatea sunt trăsăturile de caracter ale profesorului universitar Victor Pântea – un specialist de calificare înaltă, cu o experiență bogată de viață, înzestrat cu forțe creatoare, cu talent organizatoric, un iscusit coordonator al activității educațional-instructive și științifice, o personalitate distinsă, cu un înalt nivel intelectual, un om mărinimos și binevoitor.

Fiind o autoritate incontestabilă, demonstrând un mare curaj în acțiunile sale, în ultimii ani a exercitat o puternică influență asupra gândirii intelectuale și dezvoltării științei medicale.

Activitatea de cercetare a profesorului universitar Victor Pântea s-a soldat cu publicarea a numeroase monografii, manuale și articole științifice privind problemele sănătății omului, pregătirii cadrelor

medicale și științifice de înaltă calificare, organizării și conducerii activității manageriale, didactice și perfecționării continue.

Domnia Sa este un om admirabil, cu poziție civică fermă, prompt și hotărât în acțiunile sale, obiectiv, sincer, corect în relațiile cu colegii, prieten fidel.

Simți o mare satisfacție lucrând cu Domnia Sa, discutând diverse probleme. Caracterul generos îl face receptiv la nevoile altora, întinzându-le o mână de ajutor tuturor celor care îl solicită în rezolvarea diverselor probleme. Cunoșcându-i aceste calități, oamenii vin la el, îi cer sprijinul și sfatul.

Cu ocazia acestei frumoase aniversări, sunt nespus de bucuros să Vă doresc multă sănătate, să aveți parte de longevitate, căci, cu toate suferințele și coborâșurile ei, viața e lumină, e soare, e floare, e tot ce nu moare.

Să Vă dea Domnul prieteni buni în preajmă, să Vă vedeți realizat în nepoți, nepoțele, să aveți bucurie în familie și mari succese pe viitor, întru binele neamului pe care îl serviți cu abnegație.

Victor GHICAVĂI, profesor universitar

PRIETEN ȘI COLEG

Omagiu la 70 de ani

Să vorbești, dar mai ales să scrii despre prieteni la această etapă a vieții este ca și cum ai scrie despre tine însuși. Este incomod. Nu poți să-ți permiți divulgarea unor caracteristici personale sau activități ce ar umbri cumva prietenia. Elogiile sincere însă nu întotdeauna sunt acceptate de cititori.

Cu Victor Pântea, actualul profesor universitar, am devenit colegi din întâmplare. În 1970, grație providenței, am început activitatea ca tineri asistenți universitari la Catedra de Epidemiologie, proaspăt organizată. Exploram împreună adâncimile acestei discipline cu ardoarea unor înainte-mergători, pentru că în Moldova noi am fost printre primii care au predat acest obiect. În pofida diferenței de temperament, preferințe și pasiuni, am devenit și prieteni. Prietenia noastră a persistat. Părțile bune ale unui prieten sunt *de la mână*, adică prezente de la bun început. Prietenia începe, de fapt, atunci când accepți părțile „rele” ale celuilalt și continuă până la atingerea limitei suportabilității lor. Mi-aș dori să cred că această limită nu o vom atinge.

Cea mai impresionantă caracteristică a felului de a fi, de viață a lui Victor Pântea, care a fost și rămâne în continuare, este munca asiduă. Munca lui este transcendentă și întrece limitele realităților cotidiene, aflându-se mai presus de inteligența obișnuită. Cineva dintre iluștrii noștri înaintași se întreba, ca să ne dea și nouă de gândit: „*Dacă viața ar urma să fie de acum încolo prelungirea unei clipe, ce clipă ați alege?*”. Ei bine, pe Victor Pântea această clipă l-a găsit muncind. De cu zori și până târziu îl găsești în clinică. Tratează bolnavii, scrie cărți, monografii, manuale. Întotdeauna este serios, concentrat, atent. Toate lucrurile le face cu o meticulozitate și perseverență de invidiat, punct cu punct.

Pe Victor Pântea nu-l afectează senescența. La acești ani nu numai că își păstrează luciditatea, ci este

și creativ, activează din plin. Scrie articole științifice, protocoale medicale.

Profesor universitar de prestigiu, pedagog consacrat, valoros om de știință și cultură, Victor Pântea este și un admirabil educator, a cărui viață privată este în perfectă armonie cu cea socială. Mulți ani a activat în calitate de prodecan, învrednicindu-se de stima colegilor și de încrederea studenților.

Victor Pântea a urcat demn toate treptele ierarhiei științifico-didactice – de la asistent universitar până la șef de Catedră *Boli infecțioase*, profesor universitar la Facultatea *Educație Continuă în Medicină și Farmacie*.

Fiind înzestrat cu calități de analiză clinică, dublate de o rară pasiune de cercetare și cunoștințe vaste în domeniul infectologiei, a desfășurat o prodigioasă activitate științifică în problemele hepatitelor virale. Monografiile scrise de dumnealui sunt cărți de căpătâi și călăuză pentru medicii de familie, infecționiștii din întreaga țară.

Este un Om cu suflet mare. Întotdeauna deschis și sincer, el intervine cu o povață, un suport și rezolvă problemele simplu, direct.

La Facultatea *Educație Continuă în Medicină și Farmacie* se bucură de un respect aparte. La ședințele consiliului facultății, dumnealui este persoana care vine să clarifice o situație specială didactică, având o bogată experiență de activitate în decanat, sau să formuleze o decizie a consiliului.

Dragă Victoraș! Îți doresc să-ți continui activitatea cu sănătate și seninătate, să te bucuri de rodul muncii tale cât mai mult și să fii fericit în sânul familiei tale, la care știu cât de mult ții, dar și în sânul facultății.

La mulți ani!

Gabriel OBREJA,
conferențiar universitar

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ –
SAVANT EMERIT AL REPUBLICII MOLDOVA

Omagiu la 75 de ani

Medicul, profesorul universitar, savantul și poetul Constantin Andriuță s-a născut la 25 ianuarie 1937 în satul Măgurele, comuna Coșeni, județul Ungheni, într-o familie de țărani înstăriți. Despre satul natal profesorul universitar C. Andriuță scrie:

*„Măgurele, sat natal,
Ce se află după deal,
Între dealuri și vâcele,
Unde-s neamurile mele.
Sat cu multe mahalale,
Pe unde mergi – e bună cale,
C-o Fundătură și-un Țiglău,
Unde m-am născut și eu...”*

După absolvirea școlii primare din satul natal, în anul 1952 finisează studiile de 7 clase în satul Teșcureni, iar în 1955 – școala medie din orașelul Cornești. În același an, susține cu succes examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea *Medicină Generală*, pe care o absolveste cu mențiune în 1961.

Sprrijinul și sacrificiul părinților pentru a-și vedea feciorașul medic adevărat nu are preț și nu poate fi supus estimărilor. De aceea, Domnia sa a închinat multe versuri, ba chiar și cărți anume acestor oameni scumpi inimii sale. După absolvirea Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, tânărul doctor C. Andriuță își începe activitatea de medic-generalist în spitalul din satul Seliște, raionul Nisporeni, unde timp de 2 ani lucrează ca medic-șef, deservind de unul singur populația de 10 mii de locuitori din 6 localități.

În anul 1963, la îndrumarea Ministrului Sănătății din RM, Nicolae Testemițanu – marele patriot al neamului, care azi a devenit o legendă a medicinei basarabene – „doctorul C. Andriuță susține cu succes examenele de admitere în doctorantură la specialitatea *Boli infecțioase*, unde sub conducerea ilustrului savant în domeniul infectologiei Isak Drobinski efectuează cercetări științifice, care au fost materializate în teza de doctor în medicină cu tema *Caracteristica clinică și de laborator ale formelor atipice de hepatite virale*, fiind susținută cu succes în anul 1967.

Paralel cu munca științifică, domnul C. Andriuță a reușit să plece în timpul verii ca medic de detașament studentesc pe pământurile de țelină din Kazahstan. Deoarece mai fusese de două ori în anii de studenție în atare misiune, la urmă s-a ales, pentru merite în muncă, cu o medalie din partea Sovietului Suprem al republicii respective.

Din anul 1967 doctorul în medicină C. Andriuță activează la Catedra *Boli Infecțioase* în calitate de asistent, îmbinând munca didactică, curativă, științifică și cea obștească în cadrul Facultății *Medicină Preventivă*. Din anul 1970 până în decembrie 1984 a activat în postul de conferențiar la aceeași catedră, însă, fiind pasionat de știință, a continuat să exploreze insistent și asiduu problemele hepatitelor virale. În baza cercetărilor efectuate, în anul 1982 dnul conferențiar C. Andriuță susține teza de doctor habilitat în medicină la tema *Importanța clinică și patogenetică a izoenzimelor în hepatitele virale A și B*, devenind unul dintre specialiștii de frunte din Republica Moldova în maladiile infecțioase, inclusiv în hepatitele virale.

În decembrie 1984, prin concurs unional, dnul C. Andriuță ocupă postul de șef al Catedrei *Boli Infecțioase*, în care a activat până în luna septembrie 2007, ulterior prin contract până în prezent ocupă postul de profesor universitar la aceeași catedră. În anul 1987 i s-a conferit titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Domnul profesor C. Andriuță, fiind un specialist de talie înaltă, este recunoscut și ca un pedagog exigent și animator al căutărilor îndrăznețe în domeniul patologiei infecțioase. Dnul profesor consideră activitatea didactică o sarcină primordială, angajându-se în elaborarea și redactarea programelor de instruire, a indicațiilor metodice, ghidurilor, pentru o pregătire mai eficientă a studenților și rezidenților în domeniul patologiei infecțioase.

Pentru facilitarea instruirii medicale în limba română, profesorul C. Andriuță a alcătuit, pentru prima dată în sistemul de învățământ de la noi, un dicționar rus-român cu termeni ce țin de domeniul patologiei infecțioase, organizând totodată o slaidotecă cu diapozitive în culori pentru ameliorarea procesului

didactic. În postura de coordonator științific și-a pus umărul la traducerea din limba rusă în română a compendiului *Boli infecțioase* (autori – academicianul V. Pokrovski și profesorul C. Loban, 1993).

Sub conducerea Domniei sale, colaboratorii catedrei continuă să exploreze o temă de mare rezonanță pe teritoriul Republicii Moldova și nu numai – cea a hepatitelor virale, maladii ce se implică evident și stringent în morbiditatea populației, conducând deseori la consecințe grave, unele sfârșit tragic. Dumnealui este specialistul și savantul care în premieră a studiat foarte detaliat particularitățile clinice, epidemiologice și de laborator ale formelor atipice (fruste, anicterice, subclinice și inaparente de hepatite virale A și B; importanța clinică și patogenetică a izoenzimelor în hepatitele virale A și B). Pentru prima dată, împreună cu colaboratorii catedrei, a cercetat aspectele imunologice ale hepatitelor virale obișnuite și mixte, în diverse forme de hepatită virală delta și în hepatita virală B acută AgHBs-negativă. Elaborările mai valoroase au fost probate și implementate în serviciile acordate în Clinica de boli infecțioase, în alte unități spitalicești și sanitare din republică. Acestea sunt utilizate și în procesul didactic pentru studenți, rezidenți-infecționiști și interniști.

Dragostea de poezie l-a condus pe prof. C. Andriuță la un gând îndrăzneț: pentru prima dată a publicat în limba română, în versuri, bolile infecțioase, tropicale și parazitare. Profesorul C. Andriuță, în calitate de redactor științific principal, a participat la editarea și îngrijirea materialelor conferințelor științifico-practice ale Societății infecționiștilor din Republica Moldova pentru anii 1991, 1996, 2001 și 2006.

Persoanele versate în domeniu, în primul rând savanții și specialiștii, apreciază la justa valoare acele trei monografii, precum și manualul scris în limba română *Boli infecțioase și parazitare* (în viziune populară), cele cinci ghiduri practice, precum și cărțile scrise în versuri cu tentă didactică. Domnia sa a semnat până acum în total 12 cărți de versuri, deținând un record indiscutabil în această privință printre colegii-medici.

Profesorul C. Andriuță a fost angajat în multe colaborări cu colegii de breaslă în cercetarea aspectelor clinico-epidemiologice ale diferitelor maladii infecțioase: febra tifoidă, dizenteria, salmonelozele, yersinioza, rickettsiozele, toxoplasmoza, malaria, botulismul, trichinoza, holera, difteria, febra Q, infecția HIV/SIDA etc. Dumnealui a participat nemijlocit la descifrarea, localizarea și lichidarea focarelor epidemice de febră

tifoidă, dizenterie, toxiinfecții alimentare, holeră, hepatită virală A, antrax, botulism, difterie, infecție meningococică, gripă, leptospiroză etc.

Activând pe parcursul a 27 de ani (1979-2006) în calitate de infecționist principal netitular al Ministerului Sănătății, domnul profesor C. Andriuță a urmărit permanent și cu mare atenție sporirea calificării profesionale a detașamentului de medici-infecționiști din republică, având grijă de orientarea acestora și de analiza activității lor în lichidarea diverselor izbucniri epidemice ale maladiilor infecțioase pe teren. Împreună cu conducerea Spitalului *Toma Ciorbă* și cu colaboratorii catedrei pe care a dirijat-o 23 de ani, a inaugurat Centrul Republican de Toxoplasmoză, secțiile de terapie intensivă, baroterapie, cabinetele de examinare ultrasonografică și de dispensarizare a persoanelor care au suportat hepatite virale.

În cei 48 de ani de activitate la catedră, dnul profesor a publicat circa 545 de lucrări științifico-didactice, inclusiv: articole – 144, teze și materiale științifice – 307, indicații sau elaborări metodice – 40, inovații – 30, invenții – 2, ghiduri practice – 5, manuale – 2 (unul în traducere din limba rusă), monografii – 3, cărți de versuri – 12.

Brevetul de invenție *Produs cu acțiune antivirală de origine vegetală*, obținut de profesorii C. Spănu, C. Andriuță și coautorii, a fost apreciat cu Medalia de Aur la Salonul Internațional de Expoziție a Necesităților Tehnice din București, 1999.

De când s-au început schimbările democratice în Republica Moldova, profesorul C. Andriuță a participat la circa 285 de emisiuni la radio și televiziune, a publicat mai multe articole pe teme medicale în diverse ziare și reviste de profil. Sub dirijarea științifică a dumnealui au fost susținute 7 teze de doctor în medicină și 3 teze de doctor habilitat.

Spațiul actual nu ne permite să redăm toată activitatea prodigioasă pe tărâm obștesc a reputatului savant, punctând doar cele mai relevante funcții: infecționistul principal al MS din RM, președinte al Societății infecționiștilor din Republica Moldova, președintele Comisiei de atestare a medicilor-infecționiști, președintele Comisiei științifice în maladiile infecțioase a MS, președintele Comisiei de Concurs a corpului profesoral a USMF *Nicolae Testemițanu* (în diferiți ani); vicepreședinte, ulterior președinte al Consiliului Științific specializat pentru susținerea tezelor de doctor și de doctor habilitat în medicină, membru al Comisiei de experți a MS (în diferiți ani), membru al Comisiei republicane a MS pentru atestare a medicilor-epidemiologi, membru

al Comisiei republicane extraordinare antiepidemice guvernamentale etc.

Despre versurile profesorului C. Andriuță, regretatul profesor Vasile Melnic, fost șef de Catedră a limbii române, a menționat: „Nu e chiar atât de ușor și simplu să faci versuri sau cronici rimate, să le scrii pe înțelesul tuturor, să meditezi asupra fiecărei strofe, să urmărești o logică, un crez în gândire și expresie. Principalul e că versurile sale vin din inimă și în cunoștință de cauză”. E greu să nu cazi de acord cu atare apreciere atât de clară, sinceră și senină. După opinia altor persoane versate în materie, aceste volume de versuri ale domnului profesor C. Andriuță pot servi drept manual suplimentar pentru studenți și rezidenți.

Activitatea științifică a fostului șef de catedră Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală C. Andriuță începută încă din anii de studenție a trecut ca un fir roșu prin toate acțiunile sale profesionale, continuând fructuos și la această vârstă frumoasă de 75 de ani.

Pentru activitatea sa rodnică și merituosă, domnul profesor Constantin Andriuță a fost distins cu mai multe diplome și medalii. De asemenea, i

s-a conferit titlul onorific de *Om emerit al Republicii Moldova* și a fost decorat cu Ordinul *Gloria Muncii*. Numele domnului profesor este punctat de biblioteca din satul natal, Măgurele, dumnealui a devenit Cetățean de Onoare al acestui sat. Din anul 2006, domnul profesor a fost ales Președinte de Onoare al Societății infecționiștilor din RM, iar din 2007 a fost inclus în rândurile savanților-medici iluștri ai USMF „Nicolae Testemițanu”.

Profesorul universitar Constantin Andriuță a intrat deja în istoria medicinei naționale. Viața dumnealui este o adevărată epopee a unui om, a unui savant, a unui pedagog care a educat mii și mii de străjeri ai sănătății, a unui doctor iscusit ce a salvat mii și mii de vieți omenești, a unui compatriot român adevărat, care prin versul său apără cu demnitate valorile lăsate ca moștenire de Mihai Viteazu, Ștefan cel Mare și Sfânt, Mihai Eminescu.

Viorel Prisăcari, profesor universitar,
Savant Emerit al RM,

Victor Pântea, profesor universitar,
Tiberiu Holban, doctor habilitat în medicină,
conferențiar universitar

CONSTANTIN ANDRIUȚĂ –
BIRUITORUL INFECȚIILOR

La 75 de ani de viață
și 50 de ani de activitate în medicină

E sărbătoare-n an aniversar
A domnului Andriuță, profesor universitar,
Un pedagog și un mare savant,
O Personalitate și un Om marcant.

E primul savant al acestui stat
Ce și-a scris teza de doctor habilitat
Despre bolile infecțioase, așadar,
Devenind apoi profesor universitar.

A arat permanent cu jertfire de sine
Ogorul larg al autohtonei medicine,
Ca un plug râvnitor de recoltă bogată,
Dându-și puterile și osârdia toată.

El astăzi se simte-n puterile sale
Un luptător de elită în haine de zale,
Ca specialist de valoare cu infecții se luptă,
Din biruințe frumoase mereu se înfruptă.

Cu har pedagogic e dânsu-nzestrat
Și-n cercetări e mereu avântat.
Astăzi, ajuns în culmile științei,
Dăruie studenților din cunoștințe.

Procesul de studii îl desăvârșește,
Constant și vizibil îl îmbunătățește.
Își iubește obiectul cu dăruire
Căruia-i jurase credință, slujire.

Programe de studii a consultat,
Cu multă atenție le-a redactat.
El unda cea verde la toate le-a dat
Și indicații metodice a publicat.

Savant ce de scrieri are habar,
Primul a format un rus-român dicționar
Pentru maladii de tip infecțios,
Colegilor săi pentru a fi de folos.

În studiile ample ale Domniei sale,
Un loc principal îl au hepatitele virale

Cu forme ascunse, subclinice, fruste
Și alte probleme cu-aspecte înguste.

Activ se ocupă și de depistarea
A lor diverse de molimi focare:
Holeră, antrax, toxine alimentare,
Participând permanent la a lor lichidare.

În lunga sa viață de infecționist
Al Ministerului Sănătății a fost specialist
Și șef al Societății de profil,
Că-i omul capabil, deștept și abil.

Este o persoană înalt cultivată
Ce doru-și înșiră pe coala curată,
Mereu reușit folosește cuvântul,
Ca medic respectă mereu jurământul.

E unicul medic care-a optat
Pentru a preda în mod rimat –
În vers a redat cu rime frumoase
O sută douăzeci de boli contagioase.

Această iubire de poezie
L-a îndemnat permanent să scrie
Mai multe-ntâmplări petrecute-n popor
Pe plac, înțeles și pe gust tuturor.

De tânăr fiind, un alt har dânsul are –
Să fluiere artistic melodii populare
În Măgurele cântate, în satul din vale,
Amintindu-și de tinerețile sale.

În zi de serbare, la an aniversar,
Vă zic să rămâneți tot harnic plugar
Și al medicinei ogor să-l arați,
Mereu noi roade să recoltați.

Un secol de trai fericit să aveți,
V-ajungă putere să ne mai scrieți
Și strănepoții ai lor copii să aibă,
Iar Dumneavoastră să le fiți în preajmă.

Andrei ROȘCA, profesor universitar

DOMNULUI VICTOR DEATIȘEN –
„CIORBĂ DOI”

Omagiu la jubileul de 60 de ani

Născut în decembrie 1951, la-nceput de iarnă,
Atunci când începe a îngheța afară vinul în cană,
Ai crescut în satul Frasân un voinic stejar,
Ce se-ntâlnește azi în Moldova destul de rar!
Fiind educat într-o familie cu cinci copii,
De mic ai început a înțelege sensul vieții.
Te-ai străduit și-ai învățat,
Și zece clase cu note bune ai finisat.
Ai fost admis la Institutul de Medicină, la Curativa Facultate,
Pentru a face o mai bună carte,
Ca să devii doctorașul mamei,
Tratând pe toți, chiar și dușmanii!
După a facultății finisare,
Internatura în Boli infecțioase ți-a fost cea mai bună cale,
Apoi ai devenit medic-infecționist, șef de secție la intensiva terapie,
Făcând ca „sufletele în bolnavi să se mai ție”.
Ulterior, trei ani în Algeria – pustiul Sahara,
Unde apa fără foc fierbea și seara!
Acolo ai trecut “un adevărat botez” în maladiile infecțioase,
Care ți-au provocat multiple grimase.
Întorcându-te din Africa la vatră
Cu o experiență medicală mult mai bogată,
Ți-a fost încredințat Spitalul de Boli Infecțioase,
Care era într-o stare dezastruoasă.
În calitate de director mult te-ai strădiuit
Și criza amenințătoare ne-a ocolit,
Spitalul din ruine rapid s-a ridicat,
Iar treburile în el evident s-au activat!
Sărbătorind centenarul cu pompă și succese,
Am fost onorați de Primul Președinte și alte persoane alese,
Care pentru succesele marcante
A decorat pe mulți cu ordine, medalii și distincții înalte.
Ai fost și dumneata cu Ordinul „Gloria muncii” decorat
Pentru activitate vastă și lucrul efectuat,
Primind în plus și un nume de la noi:
Domnul director Victor Deatișen – „Ciorbă Doi”!
În ultimii ani, criza politico-economică și spitalul nostru a afectat,
Mai ales când gripa pandemică nouă populația a atacat.
Cu toate greutățile, ați depus mari eforturi și ați inaugurat
În 2010 o secție de terapie intensivă ce cu aparataj performant s-a dotat.
Deoarece la 100 ani ai spitalului numele „Ciorbă Doi” v-am dat,
S-ar cuveni să luptați mai energic pentru a-l scoate din nevoi,
Fiindcă el și acum, la 115 ani, se străduiește,
Virusurile și microbii bolnavilor energic îi nimicește!

În legătură cu intenția unor „șefușori” Spitalul *Toma Ciorbă* de al distruge,
S-ar confirma că ei nu mai au cu ce să se ocupe!
Doar Spitalul de *Toma Ciorbă* este construit
Și timp de 115 ani populația bolnavă de maladii infecțioase a servit,
Însă din el bolile contagioase nu s-au răspândit!
Credem că o adunare cu specialiști competenți trebuie de organizat
Și această problemă stringentă rapid de rezolvat,
La care șefii ministerului de invitat,
Dar și reprezentanți ai Partidului Liberal-Democrat,
Pe care comuniștii în această problemă arzătoare aprig i-au criticat!
Astfel de spital de boli infecțioase în Moldova nu mai este,
Chiar având argumente grele pentru a lui demolare,
Ar fi corect mai întâi de construit un nou spital după toate cerințele sanitare
Și să nu spitalizăm bolnavii cu hepatite virale B, C, D cronice confirmate
În secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, unde se află și alți pacienți
cu hepatite nevirale precizate!

Azi, în zi de jubileu
Dumneata arăți ca un flăcău!
Cu toate c-ai devenit bunel,
Partea feminină confirmă că încă ești tinerel!
Îți dorim mari succese și sănătate un car
În actualul centenar!

Soția să te tot iubească,
Nora, feciorul și nepoțica să te prețuiască!
La multe alte izbânzi să ne conduci pe noi,
Al nostru Victor Deatișen – *Ciorbă Doi!*
Să-ți dea Domnul încă multă, multă sănătate
Succese și iertare de păcate!

22.12.2011

Constantin ANDRIUȚĂ, profesor universitar

Victor PÂNTEA¹, Valentin CEBOTARESCU¹,
Lilia COJUHARI¹, Oleg DMITRIEV²

¹USMF N. Testemițanu

²IMSP SCBI Toma Ciorbă

MANAGEMENTUL
HEPATITEI VIRALE C ACUTE

Summary

Management in acute viral hepatitis C

The importance and necessity of the present study was imposed by the fact that a standard antiviral treatment was not elaborated in case of acute viral hepatitis C (AVHC). Taking into account the large percentage of chronicity of hepatitis with virus C, the treatment itself should be an antiviral one. To establish the efficiency of combined antiviral treatment with pegasys and copegus, 40 patients with AVHC participated in the study, 12 of which were females (30%) and 28 males (70%) of average age $43,54 \pm 1,68$ years old. To confirm the diagnosis anamnesis, clinical, epidemiological and laboratory data have been analyzed. The haemoleucogram, biochemical tests of the liver (bilirubin, ALAT, thymol test, prothrombin), the markers of the viral C hepatitis (anti-VHC IgM, anti-VHC tot9) were investigated by excluding other viral hepatitis (by determining the viral B and D hepatitis markers), the abdominal ecography and the ARN-VHC by PCR. A combined antiviral treatment was initiated with pegasys+copegus. The clinical symptomatology of the patients in the study was demonstrated by symptoms of dispeptic asthenic and arthralgic symptoms. The contamination occurred mainly paraterally. The treatment with pegasys + copegus was efficient (SVR – 100%) and can be recommended for acute forms of hepatitis C.

Key words: management, acute, viral, hepatitis C, pegasys, copegus.

Резюме

Менеджмент острого вирусного гепатита С

Актуальность проводимых исследований состоит в том, что до сих пор не разработан стандарт противовирусного лечения острого вирусного гепатита С (ОВГС).

Под наблюдением находились 40 больных с ОВГС – 12 женщины и 28 мужчин, у которых диагноз установлен на основании биохимических, серологических и молекулярно-биологических методов исследования. Было назначено комбинированное лечение пегасисом и копегусом. Пегасис – 180 мкг в неделю в.м. а копегус – в дозе 1000 – 1200 мг в день, в зависимости от веса.

Длительность лечения – от 12, 24 и 48 недель. Лечение пегасисом и копегусом было эффективным и привело к 100% выздоровлению и может быть рекомендовано для лечения острых форм гепатита С.

Ключевые слова: менеджмент, острый, вирусный гепатит С, пегасис, копегус.

Actualitate

Hepatita virală C acută (HVCA) este o problemă majoră de sănătate publică. În întreaga lume, circa 200 mil de persoane (3% din populația mondială) sunt infectate cu virusul hepatic C. Rata anuală a evoluției hepatitei cu VHC către cronicizare este de 50-90%. Cum un vaccin nu este încă disponibil, tratamentul infecției acute cu VHC este singura opțiune pentru a preveni cronicizarea procesului infecțios.

În privința tratamentului hepatitei acute cu VHC, în prezent există mai multe întrebări decât răspunsuri: Ce pacienți ar trebui tratați? Care este momentul optim de inițiere a tratamentului (imediat sau după o perioadă de așteptare, pentru a permite clearance-ul spontan)? Ce schemă de tratament trebuie utilizată și pentru ce perioadă de timp? Per ansamblu, impactul terapiei în prevenirea infecției cronice este limitat. O problemă este faptul că infecția primară cu VHC este, de obicei, asimptomatică (80%), majoritatea pacienților nu sunt depistați în stadiul timpuriu al bolii. Un alt motiv este că o parte din acești pacienți au contraindicații din punct de vedere medical pentru tratamentul cu interferoni (IFN).

În studiul nostru am vrut să răspundem la unele din întrebările existente și anume – tratamentul formelor manifeste (acute) cu VHC.

Am avut drept **obiectiv** stabilirea eficacității tratamentului antiviral combinat pegasys și copegus în HVCA.

Metodologia

În studiu am inclus 40 de pacienți cu HVCA, dintre care 12 femei (30%) și 28 de bărbați (70%) de vârstă medie – $43,54 \pm 1,68$ ani. Pentru confirmarea diagnosticului, s-au analizat datele anamnestice, clinice, epidemiologice și de laborator. S-au investigat: hemoleucograma, testele biochimice ale ficatului (bilirubina, ALAT, proba cu timol, protrombina), markerii hepatitei virale C (anti-VHC IgM, anti-VHC total), excluderea altor hepatite virale (prin determinarea markerilor hepatitelor virale B și D), ecografia abdominală și ARN-VHC prin PCR. A fost inițiat tratamentul antiviral combinat pegasys + copegus.

Rezultate

Simptomatologia clinică s-a caracterizat prin: slăbiciune generală – la 40 de bolnavi (100,0%), greață

la 20 (50,0%), vomă la 8 (25,0%), inapetență la 24 (60,0%), dureri în hipocondrul drept și epigastriu la 28 (70,0%), febră la 8 (25,0%), artralгии la 16 (40,0%), icter la 28 (70,0%), hepatomegalie la 40 (100,0%) și splenomegalie la 16 (40,0%) bolnavi.

În baza anamnezei epidemiologice s-a constatat că infectarea prin intervenții parenterale a avut loc la 24 bolnavi (60%), prin relații sexuale – la 4 (10%), transfuzii ale derivatelor de sânge – la 2 (5%), donatori de sânge – 2 (5%), pe cale habituală – 4 (10%) și la 4 (10%) nu s-au precizat modalitățile de infectare.

Debut acut al maladiei s-a înregistrat la 16 (40,0%) și lent – la 24 (60,0%) pacienți. Hiperbilirubinemia a constituit $126,5 \pm 18,2$ $\mu\text{mol/l}$, ALAT – $11,09 \pm 0,5$ mmol/l , proba cu timol – 3,8 un., indicele protrombinic – $84,3 \pm 2,1\%$. Anti-VHC IgM și anti-VHC total s-au depistat la toți 40 de pacienți, iar ARN-VHC a variat de la 800.000 copii/ml până la 3,8 mil. copii/ml. Durata spitalizării a constituit în medie $14,05 \pm 1,28$ zile.

Pegasys a fost administrat în doză de 180 micrograme s/c o dată pe săptămână, timp de 3 luni la 16 pacienți, 6 luni – la 16 și 12 luni – la 8 pacienți, plus copegus a câte 1000–1200 mg/zi. După 3 luni de tratament, ARN-VHC nu a fost depistat la nici un pacient. Decizia de a prelungi tratamentul până la 6 și 12 luni a fost luată la bolnavii cu valori crescute ale ALAT. La pacienții care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni, ARN-VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat. Peste 6 și 12 luni după finisa-

rea tratamentului, ARN-VHC a fost negativ la toți pacienții.

Concluzii

1. Simptomatologia clinică la pacienții aflați în studiu s-a manifestat prin simptome ale sindromelor dispeptic, astenic și artralгіc.
2. Infectarea a avut loc preponderent prin intervenții parenterale.
3. Tratamentul cu pegasys + copegus a fost eficient (RVS-100%) și poate fi recomandat în tratamentul formelor acute de hepatită C.

Bibliografie

1. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cronice. Actualități*, Chișinău, 2009, p. 63-82.
2. Wilgand S., *Treating acute hepatitis C. When and how hot topics in viral hepatitis*, 2010, no. 6 (16), p.7-12.
3. Deterding K., Gruner N., Wiegand S., et al., *Early versus delayed treatment of acute hepatitis C: The German HEP-NET acute HVC-III study – a randomized controlled trial* [Abstract], S. Hepatology, 2009; no. 50 (S1); p. 380.
4. Corey K E., Ross AS, Wurcell A, et al., *Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population*, Clin. Gastroenterology Hepatology, 2006; no. 4(10), p. 1279- 1282.
5. Dore G.S., Hellard M., Matthews G.V., et al., *Effective treatment of injecting drug users with recently acquired Hepatitis C virus infection*, Gastroenterology, 2010; no. 138 (1), p. 123-135.
6. Alberti A., Silvia Boccato, Vario A., et al. *Therapy of acute hepatitis C*, Hepatology, 2002, no. 36 (6), p. 1536-1540.
7. Kamal S.M., Moustofa K.N., Chen S. et al. *Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial*, Hepatology, 2006, no. 43 (5) p. 923-931.

CITOMIXUL
ÎN TRATAMENTUL
HEPATITEI VIRALE C CRONICE

Victor PÂNTEA¹, Valentin CEBOTARESCU¹,
Valentina SMEȘNOI², Lilia COJUHARI¹

¹USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP SCBI T. Ciorbă

Summary

Cytomix in Treatment of Patients with Chronic Viral Hepatitis C

The treatment with cytomix of 30 patients with chronic viral hepatitis C, for 4 months contributed to the improvement till the disappearance of clinical symptoms; the improvement of cytotoxicity syndrome indices, which indicates in favour of hepatoprotective features of the drug; a moderate decrease of anti-HVC IgM titres with a bias in 2 was found; an improvement of the immune status was seen until a normal one in 66,6% of the patients enrolled in the study, which confirms immunomodulatory properties of the drug.

Key words: Cytomix, Treatment, Chronic Viral Hepatitis C.

Резюме

Цитомикс в лечении хронического вирусного гепатита С

Под наблюдением находились 30 больных хроническим вирусным гепатитом С. Им было назначено лечение цитомиксом 2 раза в день, утром и вечером, в течение 4 месяцев. Лечение привело к улучшению общего состояния и снижению, а в некоторых случаях и к нормализации биохимических показателей функции печени, что демонстрирует гепатопротективное свойство цитомикса. Снижение титров anti-VHC IgM у некоторых больных, а также нормализация иммунологических показателей у 66,6% больных свидетельствуют об иммуномодулирующем свойстве препарата.

Ключевые слова: Цитомикс, лечение, хронический, вирусный гепатит С.

Actualitatea studiului

Hepatitele virale rămân a fi o problemă de sănătate publică mondială. După incidență ele urmează după infecțiile respiratorii acute și infecțiile intestinale acute. Importanța abordării acestei probleme se impune nu doar prin morbiditatea înaltă, ci și prin severitatea și consecințele grave cu un impact biologic și social ridicat.

Infecția cu virusul hepatic C constituie o problemă majoră de sănătate publică. Circa 3% din populația mondială sunt infectate cu virusul hepatic C, iar procentul de cronicizare este destul de mare (50-90%). Rata progresiei pacienților cu hepatită cronică virală C spre ciroză hepatică este de 5-10% într-un interval de 10 ani și de 20% după 20 de ani de evoluție, fiind mai scăzută la pacienții tineri și la femei. Riscul cancerului hepatocelular la pacienții cirofici cu VHC este de 1-2-2,6 (6,9%), conform datelor literaturii.

Au apărut noi concepții de tratament cu abordare în practica medicală și, în primul rând, tratamentul antiviral. Însă experiența clinică arată că tratamentul antiviral nu poate fi administrat în toate cazurile, având în vedere costul înalt al acestor preparate, iar în unele cazuri – efectul terapeutic incomplet (în hepatita virală cronică C – până la 50%), de aceea este necesar de a studia noi medicamente, care ar avea efecte benefice asupra funcției ficatului.

Studiul clinic a inclus utilizarea preparatului homeopatic *cytomix*.

Caracteristica preparatului: Cytomixul este un preparat combinat, pentru profilaxia și tratamentul maladiilor infecțioase bacteriene și virale. Este un remediu homeopatic în granule pentru administrare sublingvală.

Componenta: Ananassa 3x, Granulocyte colony stimulating factor 4c, 9c, 15c, 30c; Hydrocotyle asiatica 3x; Interferon gamma 4c, Interleukin I beta 5c; Interleukin II 5c; Interleukin IV 4c; Interleukin VI 7c, 9c, 15c; Lymphatic vessel porcine 4c; Medulla ossis suis 4c; Mountain cranberry 3x; Thymus gland porcine 4c; Saccharose.

Obiectivele studiului:

- Aprecierea eficienței preparatului homeopatic *cytomix* prin evaluarea parametrilor clinico-biologici la pacienții cu hepatită cronică virală C.
- Studiarea evoluției simptomatologiei clinice la pacienții cu hepatită cronică virală C.
- Evaluarea dinamicii indicilor biochimici (bilirubina, ALAT, ASAT, proba cu timol, indicele protrombinic, GGTP) la bolnavii cu hepatită virală cronică C la început de tratament, peste 2 luni și la sfârșitul tratamentului.
- Evaluarea dinamicii indicilor imunologici la pacienții cu hepatită virală cronică C la început de tratament, peste 2 luni și la sfârșitul tratamentului.
- Evaluarea dinamicii titrului de anti-HVC IgM la început de tratament și la 4 luni după tratament.
- Evaluarea dinamicii încărcăturii virale (prin PCR Real Time, test cantitativ) la început de tratament și la sfârșit de tratament.

HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CELE CRONICE

- Determinarea toleranței și efectelor adverse ale preparatului homeopatic citomix la pacienții cu hepatită virală cronică C.

Materiale și metode

Cercetările clinice au cuprins 30 de pacienți cu hepatită virală cronică C, cu vârsta cuprinsă între 21 și 71 de ani. Vârsta medie – 50,0±9,1 ani, dintre care 15 bărbați și 15 femei, din mediul urban – 20 (66,7%), din mediul rural-10 (33,3%). Durata maladiei de la 1 la 5 ani – la 15, de la 7 la 15 ani la 15 pacienți. Pacienților li s-a administrat tratament cu citomix. Schema prescrierii preparatului: câte 3 granule de două ori în zi sublingval, dimineața și seara, cu 15 minute până la mese sau cu o oră după mese, timp de 4 luni.

Metodele utilizate au fost: investigații biochimice (determinarea ALAT, ASAT, bilirubina, proba cu timol, ind. protrombinic, GGTP), investigații clinice (hemoleucograma), analize serologice (determinarea anti-HVC IgM), investigații molecular-biologice (determinarea ARN-VHC test cantitativ prin PCR Real-Time), investigații imunologice (determinarea spectrului statusului imun).

Rezultate și discuții

Examinând rezultatele obținute, la toți pacienții cărora li s-a administrat Citomix s-a constatat o evoluție favorabilă a simptomatologiei clinice (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Dinamica evoluției simptomatologiei clinice la pacienții din lotul de studiu

| Nr. d/o | Simptome | La început de tratament | Peste 2 luni | La sfârșit de tratament |
|---------|---------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | Dureri în rebordul costal drept | 3 (10,0%) | - | - |
| 2 | Astenie | 4 (13,3%) | - | - |
| 3 | Disconfort abdominal | 2 (6,6%) | - | - |
| 4 | Inapetență | 2 (6,6%) | - | - |
| 5 | Oboseală | 4 (13,3%) | - | - |
| 6 | Slăbiciune generală | 2 (6,6%) | - | - |
| 7 | Amărăciune în gură | 1 (3,3%) | - | - |
| 8 | Transpirații | 1 (3,3%) | - | - |
| 9 | Vertijuri | 3 (10,0%) | - | - |
| 10 | Ficatul 1-4 cm | 21 (70,0%) | 12 (40,0%) | 8 (26,6%) |
| 11 | Splina | 5 (16,6%) | 3 (10,0%) | 2 (6,6%) |

Analiza simptomatologiei clinice ne demonstrează că tratamentul cu citomix a contribuit la ameliorarea clinică, până la dispariția lor.

Evaluarea parametrilor biochimici la pacienții aflați în studiu, de asemenea, ne arată o evoluție favorabilă după administrarea citomixului timp de patru luni (*tabelul 2*).

Tabelul 2

Dinamica valorilor medii ale indicilor biochimici și a trombocitelor la pacienții aflați în studiu

| Nr. d/o | Indicele | Valorile normale | La început de tratament | Peste 2 luni | La sfârșit de tratament |
|---------|---------------------|-------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | ALAT | 0,1-0,68 mmol/h/l | 1,36±0,9 | 1,5±1,2 | 0,9±1,0 |
| 2 | ASAT | 0-42 UI | 85,8±47,8 | 90±50,5 | 74±45,4 |
| 3 | Bilirubina generală | 13,0-19,0 mcml/l | 18,9±8,7 | 20,0±9,6 | 17,9±8,1 |
| 4 | Proba cu timol | 0-4 Un | 5,0±4,2 | 5,2±3,7 | 4,5±3,2 |
| 5 | GGTP | 5-45 U/l | 62,8±107,8 | 56,8±96,0 | 43,9±71,2 |
| 6 | Trombocite | 120,0-320,0 | 268,8±123,8 | 255,5±110,5 | 248,0±118,4 |

Analizând parametrii biochimici, constatăm că valorile medii ale transaminazelor, atât ALAT cât și ASAT, au prezentat variații favorabile sub influența terapiei cu citomix, valorile medii constituind la început de tratament 1,36±0,9 și la sfârșit – 0,9±1,0 (p<0,05), iar cele ale ASAT-ului fiind respectiv 85,5±47,8 și 74±45,4 (p<0,05), ale probei cu timol 5,0±4,2 și 4,5±3,2 (p<0,05), GGTP 62,8±107,8 și 43,9±71,2; bilirubina generală 18,9±8,7 și 17,9±8,1 (p<0,05). Bilirubina generală cu valori crescute, constatată la unii pacienți, a fost din contul bilirubinei indirecte (neconjugate), la acești pacienți fiind stabilit diagnosticul sindromul Jilbert.

Numărul de trombocite, conform datelor din *tabelul 2*, a fost normal la început și la sfârșit de tratament. La 2 pacienți din 30, numărul de trombocite era redus la început și la sfârșit de tratament. Valorile titrelor de anti-VHC IgM și ale încărcăturii virale sunt reflectate în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Dinamica valorilor medii ale titrelor anti-VHC IgM și ale încărcăturii virale la pacienții din studiu.

| Indicele | Valorile normale | La început de tratament | La sfârșit de tratament |
|--------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Anti-VHC IgM | - | 81,8±71,1 | 70,6±75,2 |
| ARN-VHC | negativ | 5035993,6±7559378,6 | 9546417,6±1917777,9 |

Analizând indicii incluși în *tabelul 3*, constatăm o scădere moderată a titrului anti-VHC IgM de la 81,8±71,1 până la 70,6±75,2; o dinamică pozitivă a încărcăturii virale nu se observă. Dinamica valorilor statusului imun la pacienții cercetați este redată în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Statusul imun al pacienților aflați în studiu

| Indicele | Valori normale | La început de tratament | Peste 2 luni | La sfârșit de tratament |
|---------------|----------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Leucocite | 4,5-8,0 | 5,4±1,7 | 5,9±1,4 | 6,0±2,2 |
| limfocite | 1,2-2,4 | 1,9±0,5 | 2,1±0,7 | 2,2±0,9 |
| Ea-RFC | 0,3-0,7 | 0,3±0,1 | 0,4±0,5 | 0,5±0,4 |
| Ea-RFCtot | 0,9-1,5 | 0,8±0,4 | 1,0±0,5 | 0,9±0,5 |
| Ea-RFCterm | 0-0,09 | 0,0±0,1 | 0,0±0,1 | 0,0±0,1 |
| TFR-E-RFC | 0,7-1,1 | 0,5±0,3 | 0,6±0,4 | 0,7±0,4 |
| Limfocite TFS | 0,23-0,43 | 0,3±0,2 | 0,4±0,2 | 0,3±0,2 |
| EAC-RFC | 0,18-0,32 | 0,4±0,2 | 0,4±0,2 | 0,4±0,2 |
| CIC | ≤60 | 77,2±65,1 | 48,7±36,7 | 78±46,0 |
| LTL | 4,0-7,0 | 8,4±6,0 | 6,5±3,0 | 7,4±3,6 |
| T/B | 2,0-5,0 | 1,9±0,9 | 3,4±2,1 | 3,3±1,5 |
| TFR/TFS | 2,0-4,0 | 2,2±1,9 | 2,7±6,2 | 2,5±0,8 |

Din datele statusului imun constatăm o imunosupresie de gradul III la 16,5%, de gradul II la 73,3% și o limfocitoză B la 63,3% din bolnavi. La sfârșitul tratamentului s-a produs o scădere a imunosupresiei până la revenirea la limitele normale la 66,6%, cu normalizarea limfocitozei B. CIC a fost cu valori crescute la început de tratament (77,2±11,89), iar peste 2 luni de la administrarea tratamentului s-a normalizat (48,7±6,7; p<0,05), iar la sfârșit de terapie a crescut (78,23±8,39).

Concluzii

Tratamentul cu citomix aplicat pacienților cu HVC a contribuit la:

- reducerea până la dispariția simptomelor clinice;
- dimensiunile ficatului s-au normalizat la 52,4%, iar ale splinei la 6% din pacienți;
- ameliorarea indicilor sindromului de citoliză, ceea ce confirmă că preparatul posedă proprietăți hepatoprotectoare;
- s-a constatat o micșorare moderată a titrelor anti-HVC IgM cu negativare la 2;
- s-a constatat o ameliorare a statusului imun până la revenirea la normă la 66,6% din pacienții aflați în studiu, fapt ce demonstrează că preparatul posedă proprietăți imunomodulatoare;
- citomixul a fost bine tolerat, reacții adverse nu au fost determinate.

Bibliografie

1. Pânteu V., Ceboțarescu V., Smeșnoi V., *The treatment with Citomix of Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed C*. Curierul medical, nr. 6, 2010, p.51-61.
2. Pânteu V., Ceboțarescu V., Smeșnoi V., *The combined Treatment with Cytomix of Patients with Chronic Viral Hepatitis B, C and Mixed B and C with Cytomix+ Guna Liver+ Interferon Gamma*. Curierul medical, nr. 5, 2010, p. 31-38.
3. Heine H. *Homotoxicology and basic regulation: Bystander reaction therapy*. La Medicina Biologica, 2004, p. 3-12.
4. Malzac S. *Homeopathic Immunomodulators: principles and clinical cases. The informative role of cytokines in fractal dynamics*. La Medicina Biologica, 2004/1, p. 19-24
5. Pânteu V. *Acute and chronic viral hepatitis*. Chișinău, 2009, 224 p.

EFICACITATEA
TRATAMENTULUI ANTIVIRAL
ÎN HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Victor PÂNTEA¹, Lilia COJUHARI¹, Valentin
CEBOTARESCU¹, Liviu IAROVOI¹,
Paulina JÎMBEI², Valentina SMEȘNOI²

¹USMF N. Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Antiviral efficiency in acute viral hepatitis C

25 patients with acute viral hepatitis C hospitalized in Toma Ciorba IDCH were examined. These patients were treated with pegasys+copegus. The following examination result were estimated for treatment efficiency assessment: clinical, biochemical, immunological and PCR. The analysis of the obtained results show that this treatment method is efficient and can be recommended in acute viral C hepatitis treatment.

Key words: treatment, pegasys, copegus, acute viral hepatitis C.

Резюме

Эффективность противовирусной терапии при остром вирусном гепатите С

Было обследовано 25 больных острым вирусным гепатитом С, госпитализированных в РИКБ «Том Чорбэ». Эти больные прошли курс лечения препаратами пегасис+копегус. Для оценки эффективности лечения были оценены: клинические, биохимические, иммунологические и ПЦР результаты. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что использованный метод лечения эффективен в лечении острого вирусного гепатита С.

Ключевые слова: лечение, пегасис, копегус, острый вирусный гепатит С.

Actualitatea temei

Cu toate eforturile depuse de către comunitatea științifică medicală mondială, hepatita acută C virală rămâne o problemă gravă de sănătate publică, cu impact individual, social și economic.

Din datele de literatură se cunoaște că 20% din cazuri decurg sub forme acute, 70-80% - forme asimptomatice [15, 16], riscul de cronicizare fiind de 75-80% [7]. Conform datelor OMS, la scară mondială infecția virală C afectează 3% din populație [1, 8], alcătuind 10-30% din numărul total de hepatite virale [17]. Unii autori susțin că la un caz de hepatită virală C acută, forma icterică, revin nu mai puțin de 6 cazuri cu formă anicterică [18], constatându-se și forme severe, fulminante (mai rar), cu insuficiență și sfârșit letal [9, 18]. Tratamentul timpuriu antiviral al infecției acute cu VHC are scopul de a reduce riscul trecerii spre cronicizare. Luând în considerație procentul sporit de cronicizare (50-90%), tratamentul antiviral este unul de elecție. În ultimii ani, în majoritatea țărilor s-au efectuat studii asupra pacienților cu HVC acută, tratați cu interferoni, cu scopul preîntâmpinării riscului înalt de cronicizare [5].

În primele studii, de obicei, s-a administrat interferon α și β în doză de 3-4,5 mil. UI de 3 ori pe săptămână, i/m sau s/c, în timp de o lună [2, 10, 11]. În aceste studii efectul se verifica sub controlul analizelor biochimice ale sângelui (normalizarea transaminazelor la 6 luni după tratament), ceea ce constituia 50-75% [2, 10]. Astfel de schemă de tratament al hepatitei virale C acute s-a mai aplicat într-un studiu mai tardiv, însă autorii [3, 12] considerau că procesul de remisie este atunci când ALAT, ASAT sunt normale și dispăre ARN-VHC din serul bolnavului peste 6-22 de luni după tratament. Remisia avea loc între 25% și 95% cazuri [3, 12].

Tratamentul antiviral de scurtă durată a dus la apariția recăderilor, ceea ce a sugerat prelungirea tratamentului până la 3 luni. La nivel global o meta-analiză situează nivelul de răspuns complet la 73% (3 MU 3 ori/săptămână, 3 luni) față de 35% (grupul de control și nivelul prelungit la 1 an la 60% comparativ cu 33% (Poynard T.).

Pentru mărirea eficienței terapiei antivirale cu IFN-alfa s-au adoptat 3 direcții:

- mărirea duratei tratamentului cu interferon până la 6 luni cu menținerea regimului standard de tratament: 3 MU 3 ori/săptămână;
- utilizarea dozelor de 6 MU 3 ori/săptămână timp de 3-6-12 luni;
- utilizarea dozelor de inducție (3-6-10 MU) a interferonului zilnic timp de 4-8 săptămâni.

Eficacitatea tratamentului cu răspuns biochimic și virusologic favorabil varia: de la 44% până la 90% (Fukui S. et al., 1994; Quin S.W. et al., 1997; Vogel W., 1999; Sacel E. et al., 2001 au utilizat intron A în doze 5 MU zilnic, timp de 4 săptămâni, apoi 5 MU 3 ori/săptămână timp de

20 săptămâni. Răspunsul virusologic susținut la 6 luni de la sfârșitul tratamentului a constituit 98%.

Vogel W. a studiat eficacitatea interferonului alfa 2b (intron A) cu administrare zilnică în doză de 10 mil UI timp de 4-6 săptămâni. După 18 luni de la sfârșitul tratamentului, ARN-VHC a fost nedetectabil în 81% cazuri.

De Rosa și coautorii au ajuns la concluzia că răspunsul viral susținut depinde de genotipul VHC și semnifică o analiză mai variată asupra dozajului PEG-IFN. Începerea unui tratament mai timpuriu în HVC acută reduce posibilitatea apariției unei hepatite cronice, în special dacă este cauzată și de genotipul 1 [6].

Cei mai mulți autori recomandă începerea tratamentului antiviral la 2-4 luni de la debutul bolii, pentru a se evita tratarea celor care se vor debarasa de virus (până la 50% de cazuri). Vor fi tratați cei care prezintă ARN-VHC seric și valori crescute ale transaminazelor serice [4, 13, 14].

Scheme de tratament în forma acută sunt puține și cele verificate în hepatita cronică cu VHC pot fi aplicate și-n forma acută.

Scopul lucrării: a evalua eficacitatea tratamentului antiviral combinat cu pegasys și copegus în hepatita acută C virală (HAVC).

Material și metode

Au fost supravegheați 25 de bolnavi de HVC acută, internați și tratați cu pegasys și copegus în IMSP SCBI *Toma Ciorbă*. Pentru confirmarea diagnosticului s-au analizat datele anamnestice, clinice, epidemiologice și de laborator. S-au investigat: analiza generală a sângelui, probele biochimice ale ficatului (bilirubina, AIAT, proba cu timol, protrombina), markerii hepatitei virale C (anti-HCV IgM, anti-HCV sum.) și excluderea altor hepatite virale, ecografia abdominală și ARN-HVC prin PCR.

Rezultate obținute și discuții

Dintre cei 25 de bolnavi confirmați cu HVC acută, 8 (32%) erau femei și 17 (68%) bărbați, cu vârsta medie de 43,48±1,65 ani.

Icterul la internare era pronunțat la 14 bolnavi (56%), moderat – la 8(32%) și ușor – la 3(12%). La 22 (88%) icterul a fost însoțit de prurit cutanat.

Din anamneza epidemiologică s-a constatat că infectarea prin intervenții parenterale s-a produs la 16 pacienți (64%), prin relații sexuale – 3 (12%), transfuzii ale derivatelor de sânge – 1 (4%), donatori de sânge – 1 (4%), prin cale habituală – 2 (8%) și nu s-au depistat modalitățile de infectare – 2(8%). Dintre acești pacienți, la 2 virusul a fost transmis intrafamilial

(21-30 ani și 41-50 ani) și la 2 pacienți – prin droguri i/v (21-30 ani).

Simptomatologia clinică la pacienții cu HVC acută

| Nr. | Simptomele clinice | Nr. bolnavi | % |
|-----|---|-------------|-----|
| 1. | Slăbiciune generală și astenie | 25 | 100 |
| 2. | Greață | 12 | 48 |
| 3. | Vomă | 5 | 20 |
| 4. | Inapetență | 15 | 60 |
| 5. | Dureri în hipocondrul drept și regiunea epigastrică | 15 | 60 |
| 6. | Febră | 5 | 20 |
| 7. | Artralgi | 10 | 40 |
| 8. | Icter | 15 | 60 |
| 9. | Hepatomegalie | 25 | 100 |
| 10. | Splenomegalie | 10 | 40 |

Debutul acut al maladiei s-a înregistrat la 10 (40%) și lent la 15 (60%) pacienți, hiperbilirubinemie – 124,3±18,1 mcml/l, ALAT – 11,07 ± 0,6 mmol/h/l, proba cu timol – 3,6 ± 0,5 un, indicele de protrombină – 85,4 ± 2,2%, anti-HVC IgM și anti-HVC total – deceleți la toți 25 pacienți, ARN-VHC de la 800.000 copii/ml până la 4,0 copii/ml. Durata spitalizării constituie în medie: 13,08±1,25 zile.

Pegasys a fost administrat 180 micrograme s/c o dată pe săptămână 3 luni la 10 pacienți, 6 luni – la 10 și la 5 pacienți – 12 luni plus copegus 800-1000-1200 mg/zi. După 3 luni de tratament, ARN-VHC nu a fost depistat la nici un pacient. Decizia de a prelungi tratamentul până la 6 și 12 luni a fost luată la pacienții cu valori crescute ale ALAT. La cei care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni, ARN VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat. Peste 6 și 12 luni după finisarea tratamentului ARN-VHC a fost negativ la toți bolnavii.

Reacțiile adverse s-au manifestat prin sindromul febril la 20 pacienți (80%), insomnie – la 10 pacienți (40%), excitabilitate – la 5 (20%), prurit cutanat – la 2 pacienți (8%). Dintre reacțiile hematologice au fost constatate: leucopenie la 3 pacienți (12%), hemoglobinemie – 2 pacienți (8%).

Concluzii

- Calea preponderentă de infectare este: parenterală – 64% și sexuală – 12% din cazuri.
- Debut acut al maladiei s-a înregistrat la 40% și debut lent – la 60% din bolnavi.
- Răspunsul virusologic susținut la tratamentul combinat pegasys+copegus în hepatita acută virală C este evident și poate fi recomandat în terapia formelor acute.

Bibliografie

1. Anonymous. *Hepatitis C: global prevalence*. Weekly Epidemiol. Record, 1997; no., p. 72:341-344.
2. Almasio P., Mirto S., Malleo C. et al, *Recombinant interferon alpha – 2b for acute posttransfusion hepatitis in myeloid leukemia*. Haematologica, 1991, v. 76(5), p. 429-430.
3. Calleri G., Colombatto M., Gozzelini M. et al., *Natural beta interferon in acute type-C hepatitis patients: a randomized controlled trial*. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, v. 30, p. 181-184.
4. Calleri G., Cariti G., De Rosa F.R., Bargiacchi O. et.al., *A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis*. J Viral Hepat., 2007; no. 14(2), p. 116-121.
5. Cornberg M., Deterding K., Manns M.P., *Present and future therapy for hepatitis C virus*. Expert Rev. Anti Infect Ther., 2006; no. 4(5), p. 781-793.
6. De Rosa F.G., Barghiacchi O., Audagnotto S., et al., *Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C*. J. Antimicrob Chemother., 2006; no. 57(2), p. 360-363.
7. Ileana Rebedea, *Boli infecțioase* București, 2000, p. 288-293.
8. Memon M I, Memon M A., *Hepatitis: an epidemiological review*. J. Virol. Hepatitis, 2002; no. 9, p. 84-100.
9. Mircea Chiotan, *Hepatitele acute virale. Boli infecțioase*. București, Editura Medicală Națională, , 2002, p. 298-336.
10. Ohnishi K., Nomura F., Nakano M., *Interferon therapy for acute posttransfusion non-A, non-B hepatitis: response with respect to anti-hepatitis C virus antibody status*. Am. J. Gastroenterol., 1991, v. 86(8), p. 1041-1049.
11. Omata M., Yokosuka O., Takano S. et al., *Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon*. Lancet, 1991; no. 338, p. 914-915.
12. Ouzan D.: *Resque de transmission du VHC lors d'une endoscopie digestive*; Presse. Méd., 1999; no. 28, p. 1091-1094.
13. Pawlotsky J.M., Mc Hutchinson J.G., *Hepatitis C – development of new drugs and clinical trials – promises and pitfalls*. Hepatology, 2004; no. 39(2), p. 554-567.
14. Strader D, Wright T, Thomas D, Steff L., *Diagnosis, Management and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004; no. 39(4), p. 1147-1171.
15. Лучшев В.И., Чернобровкина Т.Я., Жаров С.Н., *Особенности клинического течения и антителогенеза у больных HCV-инфекцией*. Эпидемиол. и инфекц. бол., 2005, № 1, с. 34-38.
16. Т.Н. Лопаткина, *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*, 2000, с. 5-6.
17. В.В Иванов, *НС-вирусная инфекция у детей и подростков*. Учебное пособие, СПб, 2002.
18. С.Н. Соринсон, *Вирусные гепатиты*, 2-е издание, Санкт-Петербург, 1998, с. 336.

EFFECTELE ADVERSE
ALE TERAPIEI ANTIVIRALE
ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ ȘI
MANAGEMENTUL LOR

Victor PÂNTEA
USMF N. Testemițanu

Summary

The side effects of antiviral therapy in chronic viral hepatitis C and their management

Viral hepatitis C is a public health problem. Acute forms occur in 20% of cases, while the rest of them develop having asymptomatic forms. Recovery occurs in 10-30% of cases, while the rest have a chronic evolution, occurring in 50-60% of cases, developing cirrhosis in 18-20 years and hepatocarcinoma in 26-28 years. It is well known that elective therapy is the antiviral combined with interferons and ribavirin which cause adverse effects. The most frequent are: fatigue, fever, myalgias, arthralgias, and less frequent are: depression, thyroidal diseases, interstitial pneumonia, vitiligo, psoriasis, loss of hair.

As a rule, hematological side effects like anemia are a consequence of treatment with ribavirin, while neutropenia and thrombocytopenia, of interferonic therapy. Severe anemia is treated with erythropoetin, while neutropenia with filgastreme.

Our trials determined (84 patients were treated with pegasys and copegus) the following side effects: local-hypermia – 17,9%; early side effects: fever – 73,2%; headaches – 47,3%; late side effects: loss of hair – 22,4%.

Hematological side effects: anemia – 31,3% leucopenia – 35,8%; thrombocytopenia – 23,9%. Anemia was treated with medicines containing iron, while leucopenia with homeopatics – cytomix and lymphomyosot.

Key words: *Viral hepatitis C, antiviral therapy, side effects, anemia, neutropenia, erythropoetin, filgastreme.*

Резюме

Побочные эффекты противовирусной терапии при хроническом гепатите С и их менеджмент.

Вирусный гепатит С является глобальной проблемой здравоохранения. Острые формы встречаются в 20% случаев, остальные протекают бессимптомно. Выздоровление происходит в 10-30% случаев, а в остальных 50-90% – болезнь переходит в хроническую форму, прогрессирует в цирроз печени в течение 18-20, лет а в гепатокарциному – за 26-28 лет. Хорошо известно, что стандартом лечения хронического вирусного гепатита С является сочетанное лечение интерферонами и рибавирином, в результате чего могут развиваться множество побочных явлений. Наиболее часто встречаются: повышенная утомляемость, лихорадка, боли в суставах и мышцах; реже встречаются депрессия, заболевания щитовидной железы, интерстициальная пневмония, витилиго, псориаз, выпадение волос. Гематологические побочные эффекты, такие как анемия, как правило, являются следствием лечения рибавирином, а нейтропения и тромбоцитопения – лечения интерферонами. Выраженная анемия лечилась эритропоетином, а нейтропения – филгастимом.

В наших исследованиях (84 больных – лечили пегасисом и копегусом) наблюдались следующие побочные реакции: местные – гиперемия, 17,9%; ранние побочные эффекты – лихорадка, 73,2%; головная боль, 47,3%; поздние, потеря веса, 59,7%; снижение аппетита, 32,1%; выпадение волос, 22,4%. Гематологические побочные эффекты: анемия, 31,3% случаев, лейкопения – 35,8%, тромбоцитопения – 23,9%. Анемию лечили препаратами железа, а лейкопению – цитомиксом и лимфмиозотом.

Ключевые слова: *вирусный гепатит С, побочные эффекты, противовирусная терапия, анемия, нейтропения, эритропоетин, филгастим.*

Actualitate

Hepatita virală C este o problemă de sănătate publică în întreaga lume: peste 200 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația globală sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3-4 milioane reprezintă cazuri noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice cu virusul hepatic C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual.

Din 100 de persoane infectate cu virusul hepatic C, forma manifestă se constată numai în 20% din cazuri. Formele acute pot avea o dezvoltare autolimitată, cu vindecare în 10-30% din cazuri, celelalte având o evoluție spre cronicizare, care are loc în 50-90% din cazuri, cu evoluție spre ciroză în 18-20 de ani sau hepatocarcinom în 26-28 de ani.

Incidența în creștere a hepatitei cronice cu virusul hepatic C la nivel mondial reprezintă o provocare continuă pentru managementul terapeutic. Este bine cunoscut că tratamentul de elecție este cel antiviral combinat: interferoni și ribavironă. Deși noii agenți farmacologici (pegasys, peginterferon) au crescut semnificativ rata răspunsului virologic susținut, amploarea efectelor adverse secundare terapiei combinate nu diferă foarte mult de cea standard, afectând până la 80% din pacienți. Spectrul foarte variat al efectelor adverse cuprinde simptome bine cunoscute și descrise în literatura de specialitate. Una dintre primele publicații despre reacțiile în tratamentul combinat interferoni și ribavirină aparține lui McHutchison și coaut, (1998 (tabelul 1).

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

Tabelul 1

Reacțiile adverse ale tratamentului combinat IFN+ ribavirină, rata reducerilor dozei și anulării tratamentului

| Reacții adverse | IFN | | IFN+ ribavirină | |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| | 24 săptămâni (n=231) | 48 săptămâni (n=225) | IFN+ ribavirină | 48 săptămâni (n=228) |
| | % | | | |
| Sindromul pseudogripal cefalee | 63 | 67 | 63 | 66 |
| Astenie | 62 | 72 | 68 | 70 |
| Stare de rău | 7 | 5 | 4 | 11 |
| Mialgii | 57 | 63 | 61 | 64 |
| Artralgii | 27 | 36 | 30 | 33 |
| Febră | 68 | 46 | 57 | 49 |
| Semne gastrointestinale | | | | |
| Anorexia | 16 | 19 | 27 | 55 |
| Dispersie | 6 | 9 | 14 | 16 |
| Vomă | 10 | 13 | 11 | 9 |
| Grețuri | 35 | 33 | 38 | 46 |
| Dureri abdominale | 17 | 20 | 15 | 14 |
| Semne psihice | | | | |
| Anxietate | 9 | 13 | 10 | 18 |
| Depresie | 25 | 37 | 32 | 36 |
| Labilitate emoțională | 6 | 8 | 7 | 11 |
| Iritabilitate | 19 | 27 | 23 | 32 |
| Insomnie | 27 | 30 | 39 | 39 |
| Semne din partea tractului respirator | | | | |
| Dispnee | 9 | 10 | 19 | 18 |
| Faringită | 9 | 10 | 11 | 20 |
| Sinuzită | 7 | 14 | 9 | 10 |
| Semne dermatologice | | | | |
| Alopeție | 27 | 28 | 28 | 32 |
| Prurit | 9 | 8 | 21 | 19 |
| Piele uscată | 4 | 8 | 8 | 15 |
| Inflamații la locul infectării | 10 | 14 | 13 | 12 |
| Anularea terapiei din cauza oricărei reacții adverse | 8 | 14 | 8 | 21 |
| Reducerea dozei din cauza anemiei | 0 | 0 | 7 | 9 |
| Reducerea dozei din cauza altor reacții adverse | 12 | 9 | 13 | 17 |

- Sunt incluse reacții adverse care s-au întâlnit la cel puțin 10% din pacienți.
 - Doza zilnică de ribavirină a fost redusă la 600 mg pentru pacienții cu hemoglobina mai mică de 10g/dl; tratamentul cu ribavirină a fost anulat la pacienții cu hemoglobina < 8,5g/dl.
 - În cazul reacțiilor adverse la interferoni doza, a fost micșorată până la 1,5MU x3/s
- Rezultatele studiului IDEAL (Sulkowski M. și colab., 2008) sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Frecvența efectelor adverse apărute în tratamentul cu peg-IFN și ribovirină

| Simptome | Peginterferon Alfa-2a și ribavirină (%) | Peginterferon Alfa-2b și ribavirină (%) |
|-------------|--|--|
| Oboseală | 66 | 63 |
| Cefalee | 50 | 42 |
| Greață | 42 | 36 |
| Insomnie | 39 | 41 |
| Frisoane | 39 | 23 |
| Anemie | 34 | 34 |
| Mialgii | 27 | 23 |
| Neutropenie | 26 | 31 |
| Depresie | 26 | 31 |

Studiul IDEAL ne oferă o evaluare completă a celor mai frecvente efecte adverse secundare terapiei antivirale cu Peg-IF și RBV și confirmă datele publicate în studiile anterioare.

Înteruperea timpurie a tratamentului a fost necesară la 13% din pacienții tratați, iar reducerea dozelor – la 43%.

Studiile noastre asupra unui lot de 84 de pacienți care au beneficiat de tratament antiviral combinat pegasys+copegus pe o durată de 48 de săptămâni au evidențiat următoarele reacții adverse:

1. reacții adverse locale:
 - hiperemie – 17,9%
 - edem – 7,5%
 - durere – 7,5%
2. reacții adverse timpurii:
 - febră – 73,2%
 - cefalee – 47,3%
 - artralgiile – 42,6%
 - mialgiile – 41,2%
3. reacții adverse tardive:
 - scăderea ponderală – 59,7%
 - inapetență – 32,1%
 - căderea părului – 22,4%
 - insomnie – 14,8%
 - somnolență – 12,3%
4. reacții adverse hematologice:
 - anemie – 31,3%
 - leucopenie – 35,8%
 - trombocitopenie – 23,9%.

Cazuri severe, cu Hb < 8,5g/dl, nu au fost constatate. La 3% din anemiile depistate s-a micșorat doza de copegus până la 600 mg, în alte cazuri s-au administrat preparate care conțin Fe.

Neutropenie rebelă a fost depistată la 4 pacienți, la doi reducând doza la 135 mcg, iar la 2 pacienți – până la 90 mcg. Reieșind din costul mare al neupogenului, unor pacienți li s-au administrat preparate homeopatice cu acțiune imunomodulatoare: citomix și lyphomysot.

Simptomele constituționale

Oboseala, cefaleea, febra, mialgiile, artralgiile sunt cele mai comune simptome determinate de tratamentul cu interferoni și pot fi ameliorate prin administrare, înainte cu 30 minute și după doza de peg-IFN, de paracetamol 500 mg per os și hidratare corespunzătoare.

Efecte adverse hematologice.

Anemia este determinată de efectul hematopoietic supresiv al peg-IFN, dar mai importantă este anemia hemolitică produsă de RBV.

Nivelul Hb poate scădea cu până la 3g/dl, astfel încât 9% din pacienți tratați necesită o micșorare a

dozei de RBV, pentru a menține un nivel satisfăcător al Hb (>10g/dl). Anemia rebelă poate fi corectată cu eritropoetină (40.000 u. sub cut. săpt.), care influențează calitatea vieții pacienților, aderență la terapie și implicit răspunsul la terapie. În cazurile severe, cu Hb < 8,5g/dl, care nu pot fi corectate după 8 săptămâni cu eritropoetină în doza și frecvența menționate mai sus, se va mări doza până la 60.000 u. s.c./săpt., încă 4 săptămâni e necesară reducerea sau întreruperea temporară a administrării de RBV. Sulkowski și colab. [1], deși au demonstrat că reducerea dozei de RBV nu este un factor predictiv negativ al recăderilor, au confirmat importanța dozei adecvate în obținerea RVS.

Neutropenia

Ghidurile terapeutice recomandă reducerea dozelor de peg-IFN la un număr mai mic de 750 neutrofile/mm³ și stoparea sub 500 neutrofile/mm³, deși riscul infecțios maxim apare la < 100 granulocite/mm³. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați săptămânal prin hemoleucogramă și trombocite. Administrarea de filgrastim trei zile consecutiv, premergător folosirii de peg-IFN, poate fi soluția pentru prevenirea reducerii dozelor adecvate.

Trombocitopenia

Aceasta se prezintă ca o scădere cu 10-50% a numărului de trombocite, fiind atribuită blocării posttranscripționale a trombocitopeniei sau sechestrării capilare a trombocitelor. În cazurile severe, mediate imun, sunt necesare suprimarea tratamentului și administrarea de trombocite.

Simptomele neuropsihice

Ele includ tulburări de cogniție, de dispoziție și personalitate, depresie și chiar tendințe suicidale.

Depresia

Este cea mai severă dintre manifestările psihice și apare la aproximativ 20-30% din pacienții tratați cu Peg-IFN și RBV. Mecanismul depresiei, ce implică modificări în sistemele adrenergic, serotoninergic, opioid și neuroendocrin, rămâne încă speculativ. Sulkowski și colab. au raportat o rată de 59% a evenimentelor psihiatrice pe parcursul terapiei antivirale combinate cu peginterferoni și ribavirină. Depresia severă, cu risc vital, apare la 1-2% din pacienți. În privința managementului tulburărilor psihiatrice apărute pe parcursul terapiei, clasa SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) este considerată mai eficientă și mai bine tolerată decât antidepresivele triciclice, mai ales dacă ținem cont de potențarea efectelor cognitive produse de cele din urmă în timpul tratamentului cu IFN. Paroxetina, în doză de

20-50 mg/zi, poate avea un important efect anxiolitic la pacienții cu depresie.

Boala tiroidiană

Aproximativ 1-6% din pacienții tratați cu peg-IFN dezvoltă patologie tiroidiană pe parcursul terapiei. Creșterea ATPO, adesea anterioară începerii tratamentului, dar neinvestigată, pune sub semnul întrebării rolul direct al peg-IFN în declanșarea tiroiditei antiimune. Pacienții hipotiroidieni necesită însă tratament de substituție concomitent.

Efecte adverse pulmonare

Pneumonia interstițială, alveolară, sarcoidoza sau bronșiolita obliterantă sunt cazuri excepționale raportate în timpul tratamentului cu peg-IFN și RBV. Tusea seacă este însă cel mai frecvent simptom respirator produs de tratamentul cu IFN. *Sarcoidoza și pneumonia bacteriană / virală sunt contraindicații în tratamentul cu peg-IFN.*

Efecte adverse neurologice

Tulburările senzoriale, neuropatia vasculitică sau autonomă sunt dereglări neurologice rare, asociate tratamentului cu IFN.

Retinopatia

Interferonii se pot asocia cu dezvoltarea retinopatiei. Hemoragia subconjunctivală, hemoragia retiniană și scotoamele pot apărea la pacienții tratați cu peg-IFN, mai ales la cei care suferă de diabet. Prin potențarea hipertensiunii intracraniene preexistente, IFN poate contribui la apariția glaucomului.

Efecte adverse dermatologice

Hepatita virală C cronică frecvent se asociază cu manifestări extrahepatice, precum crioglobulinemia mixtă, porfirie cutană tardă sau lichenul plan. Pacienții cu astfel de manifestări clinice sunt adesea excluși din tratament ca urmare a exacerării leziunilor cutanate pe parcursul terapiei cu peg-IFN. Pot apărea în timpul tratamentului leziuni cutanate caracteristice pentru vitiligo sau psoriazis și pot fi cauza complicației scăzute la tratament.

Concluzii

- Simptomele constituționale, ca oboseala, cefaleea, febra, mialgiile, artralgiile sunt cele mai frecvente simptome determinate de tratamentul cu peg-IFN.
- Efectele adverse hematologice, precum anemia, sunt o consecință a tratamentului cu ribavirină, iar neutropenia – a peg-interferonului.
- Anemia severă a fost tratată cu eritropoetină, iar neutropenia – cu filgastrim.
- Managementul reacțiilor adverse trebuie să urmărească importanța și severitatea lor, iar tratamentul să fie întotdeauna interdisciplinar.

Bibliografie

1. Sulkowski M., Lawitz E., Shiftman M.L., et al., *Final results of the ideal (individually dosing efficacy versus flat dosing) to assess optimal pegylated interferon therapy) phase MB study* (abstract). Journal Hepatology, 2008, no. 2, p. 5370.
2. Berk D.R., Mallory S.B., Reeffe, Ahmed A., *Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy*. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007; no. 5, p. 142.
3. Afdhal N.H., Dieterich D.T., Pockros P.S., et al., *Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV- infected patients: a prospective double-blind, randomized controlled study*. Gastroenterology, 2004, no. 126, p. 1302.
4. Soza A., Everhart S.E., Ghany M.G., et al., *Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin*, 2002, no. 36, p. 1273.
5. Castera L., Zigante F., Bastic A., Buffet C., Dhumeaux D., Hardy P., *Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002, no. 35, p. 978-979.
6. Shiffman M., Salvatore S., Hubbard S. et al., *Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon ribovirin, and epoetin alfa*. Hepatology, 2007, no. 46, p. 371.

TRATAMENTUL HEPATITEI
VIRALE B CRONICE CU
BARACLUDE (ENTECAVIR)

Victor PÂNTEA
USMF N. Testemițanu

Summary

Treatment of chronic hepatitis B with Baraclude (entecavir)

At world level, the infection with hepatic virus B remains to be a major problem of public health, being a frequent cause of evolution to chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and hepatocarcinoma. It is thus evident the necessity of an efficient antiviral treatment which ideally should lead to viral clearance. We have the results of 3 trials: 027, 022 and 026, randomized studies and double blind, multicentric, international. The 027 study compares 0,5 mg of Baraclude administered once a day (325 patients) with 100 mg of lamivudine (LVD) administered once a day (313 patients), in patients with chronic hepatitis B AgHBe negative, not treated previously with nucleosides. The 022 study compares 0,5 mg of Baraclude administered once a day (354 patients) with 100 mg of lamivudine administered once a day (355) in patients with chronic hepatitis B AgHBe positive untreated previously with nucleosides. The 026 study compares 1,0 mg of Baraclude administered once a day (124) patients with 100 mg of lamivudine administered once a day (116), in patients with chronic hepatitis B resistant to LVD. The 027 study showed that the viral undetectable load in patients with AgHBe negative not treated previously with nucleosides at 48 weeks in those treated with Baraclude was at about 90% opposite to those treated with lamivudine- 72% the cumulative response rate up to 96 weeks was 94% and 77%; in 022 study the viral undetectable viral load at 48 weeks in the first lot was 67%, while in the second one 38%. In 026 study the undetectable viral load in patients resistant to lamivudine in the first lot consisted 19%, while in the second lot only 1% up to 96 weeks, the cumulative rate of undetectable viral load was 30% opposite to the second lot only 1%.

Key words: hepatic virus B, lamivudine, baraclude

Резюме

Бараклуде при лечении хронического гепатита (энтекавир)

Инфекция вирусным гепатитом В остается серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения всех стран мира, при котором часто развиваются хронические формы, переходящие в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Отсюда и необходимость в проведение противовирусной терапии, которая привела бы в идеале к клиренсу HBs Ag. В этой статье представлены результаты трех исследований: 027, 022 и 026. Исследование 027 сравнивает лечение бараклудом по 0,5 мг в день (325 больных) с лечением ламивудином по 100 мг 1 раз в день (313 пациентов) больных хроническим вирусным гепатитом HBe Ag-отрицательным, которые раньше не лечились нуклеозидами. Исследование 022 сравнивает лечение бараклудом у 354 больных с хроническим вирусным гепатитом HBe Ag-положительный 0,5 мг 1 раз в день с лечением ламивудином 100 мг в день у 355 больных, которые раньше не лечились нуклеозидами. Исследование 026 сравнивает лечение бараклудом 1,0 мг в день у 124 больных, устойчивых к ламивудину, с лечением ламивудином по 100 мг в день у 116 больных, устойчивых к ламивудину. Исследование 027 показало, что отрицательная вирусная нагрузка была у 90% больных, принимающих бараклуд, и у 72%, которые лечились ламивудином; в исследовании 022 отрицательная вирусная нагрузка у больных, леченных бараклудом, была у 67% больных, а у тех которые получали ламивудин – 38%. Исследование 026 показало, что отрицательная вирусная нагрузка у больных, устойчивых к ламивудину, выявлена у 19% пациентов, по сравнению с теми, которые получали ламивудин – только 1%.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, ламивудин, бараклуд.

Actualitate

Infecția cu virusul hepatic B (IVHB) la nivel mondial continuă să rămână o problemă majoră de sănătate publică, fiind o cauză frecventă de evoluție către hepatita cronică, ciroza hepatică și hepatocarcinom. În secolul XX, din cele 6 miliarde de locuitori ai planetei, 2 miliarde s-au infectat într-un moment al vieții cu VHB, peste 500 mil. rămânând infectați cronic. Dintre aceste persoane, 5-30% vor dezvolta în timp ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular; în fiecare an de diferite forme de infecție cu VHB mor circa 2 milioane de oameni.

Este evidentă astfel necesitatea unui tratament antiviral eficient care, în mod ideal, ar trebui să ducă la clearance viral. Aceasta ar avea drept consecință prevenirea sau reducerea leziunilor hepatice cu prevenirea sau limitarea progresiei bolii și, implicit, cu creșterea duratei de viață a pacienților.

La ora actuală, sunt aprobați pentru terapia hepatitei cronice cu VHB următorii agenți terapeutici: interferon α 2-a convențional, peginterferon α 2-a (pegasys), lamivudină (zeffix), adefovir dipivoxil (hepsera), telbivudină (sebivo), entecavir (baraclude).

Baraclude este un analog nucleozidic și este marca comercială a Companiei *Briston Myers Squibb*. Forma de prezentare: baraclude 0,5 mg comprimate filmate, baraclude 1 mg comprimate filmate. Preparatul trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi. La pacienții netratați anterior cu nucleozide doza recomandată este de 0,5 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, doza recomandată este de 1 mg în priză unică zilnică, care trebuie luată pe stomacul gol (cu mai mult de 2 ore înainte sau cu mai mult de 2 ore după masă). Baraclude nu este recomandat pentru utilizare copiilor sub vârsta de 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Pentru pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozei în conformitate cu funcția renală: clearance-ul entecavirului scade odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Ajustarea dozei este recomandată pacienților cu clearance al creatininei < 50 ml/min., inclusiv celor tratați prin hemodializă sau prin dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPG).

Doza de baraclude recomandată pacienților cu insuficiență renală

| Clearance la creatinină (ml/min.) | Pacienții netratați anterior cu nucleozide (0,5 mg) o dată pe zi | Pacienții rezistenți la lamivudină (1 mg) o dată pe zi |
|--------------------------------------|---|---|
| > 50 | 0,5 mg | 1 mg |
| 30- 49 | 0,25 mg | 0,5 mg |
| 10 – 29. | 0,15 mg | 0,3 mg |
| < 10 hemodializă sau CARD | 0,05 mg | 0,1 mg |

Ce se întâmplă atunci când virusul hepatic B replicativ se întâlnește cu baraclude?

- 67% din pacienții AgHBe-pozitivi naivi la nucleozide și, respectiv, 90% AgHBe-negativi naivi la nucleozide au prezentat încărcătură virală nedetectată la 48 de săptămâni.
- 80% din pacienții AgHBe-pozitivi naivi la nucleozide și, respectiv, 94 % pacienți AgHBe-negativi naivi la nucleozide au prezentat încărcătură virală nedetectabilă după terapia de lungă durată până la 96 de săptămâni.
- Date recente susțin că reboundul viral datorat rezistenței la baraclude rămâne < 1% și în cazul terapiei de până la 144 de săptămâni.
- Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de severitate, cel puțin posibil legate de administrarea baraclude, au fost: cefalee – 9%, fatigabilitate – 6%, amețeli – 4%, greață – 3%.

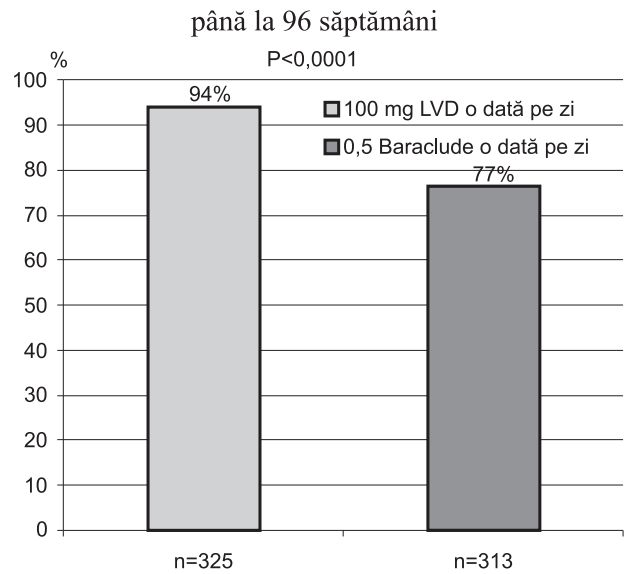
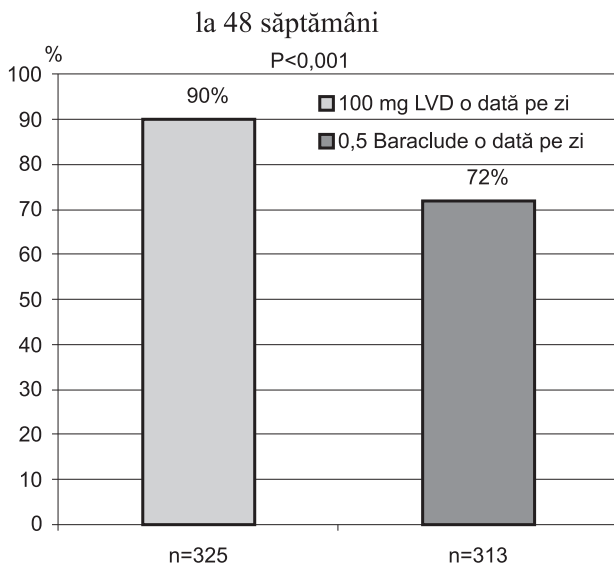
Pacienții AgHBe-negativi

Studiul 027 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric internațional, care compară 0,5 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrate o dată pe zi la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă netratați anterior cu nucleozide.

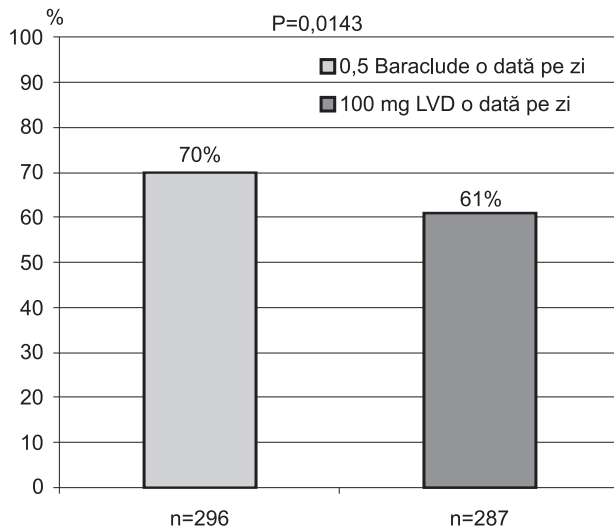
HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE

Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe negativi netratați anterior cu nucleozide Baraclude vs LV

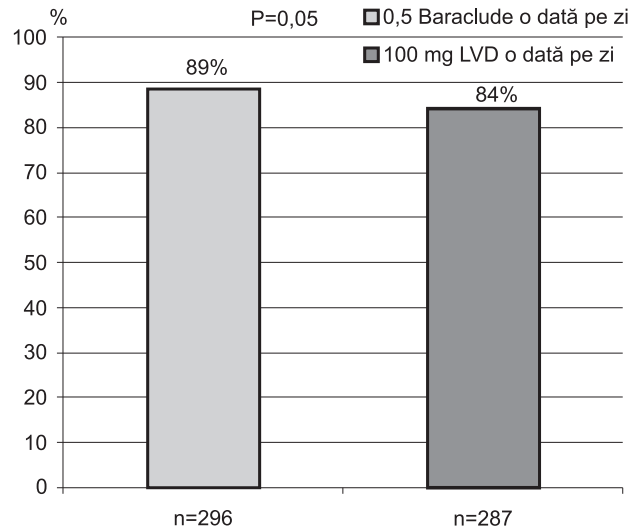
Rata de răspuns cumulativ



Îmbunătățirea histologică hepatică la 48 săptămâni la pacienții AgHBe-negativi în comparație cu lamivudina.



Normalizarea ALAT la pacienții AgHB-negativi tratați până la 96 săptămâni.



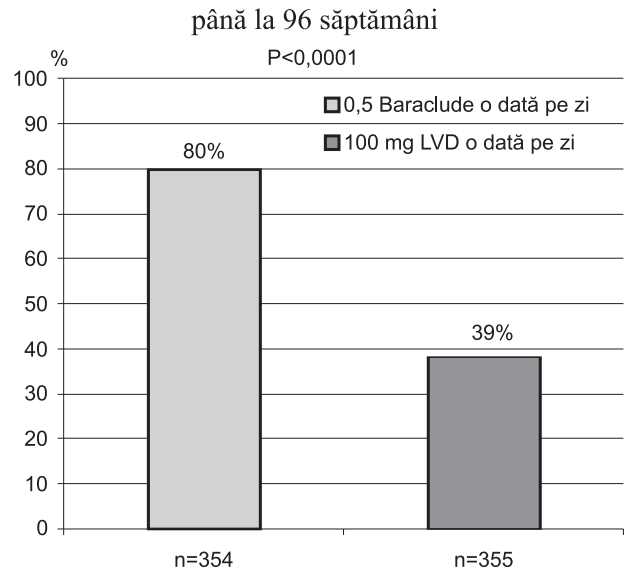
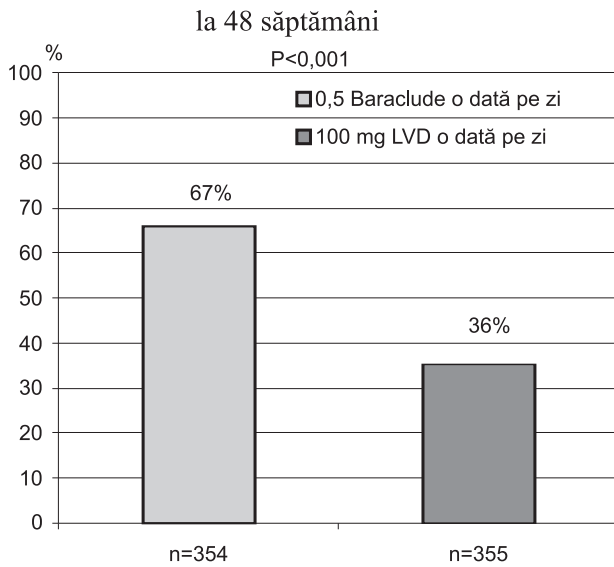
Efectul baracluide la pacienții AgHBe-pozitivi

Studiul 0,22 este unul randomizat, dublu-orb, multicentric internațional, care compară 0,5 mg baracluide, administrat o dată pe zi, cu 100 mg lamivudină (LVD), administrate o dată pe zi, pacienților cu hepatita cronică B și AgHBe pozitivi, netratați anterior cu nucleozide.

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

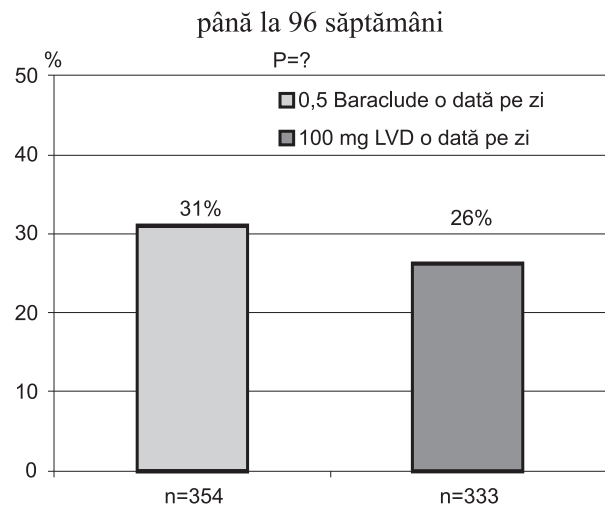
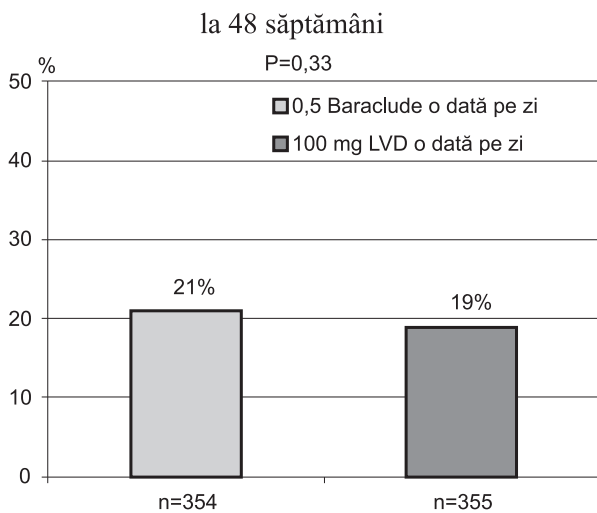
Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide. Baraclude vs LVD

Rate de răspuns cumulativ

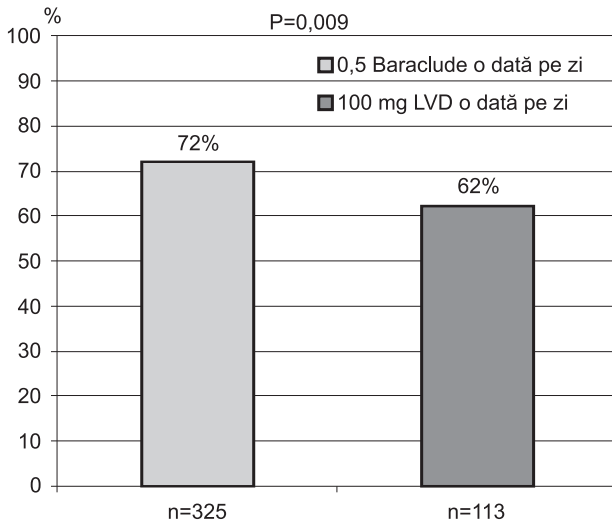


Seroconversia la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide. Baraclude vs LVD

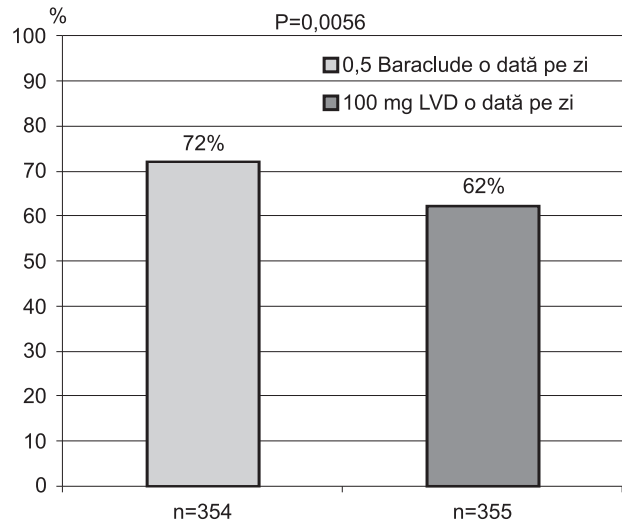
Rate de răspuns cumulativ



Îmbunătățirea histologică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe-pozitivi în comparație cu lamivudina.



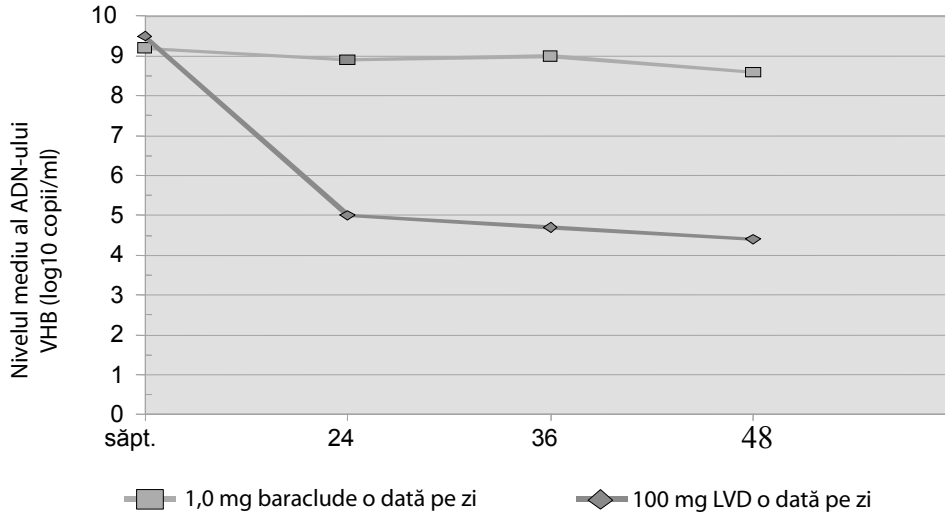
Normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-pozitivi tratați până la 96 de săptămâni.



Pacienții rezistenți la lamivudină

Studiul 026 este un studiu randomizat dublu-orb, multicentric internațional care compară 1,0 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrate o dată pe zi, la pacienții cu hepatită B cronică rezistenți la LVD (viremie în timpul tratamentului cu LVD) sau cu evidențierea rezistenței la LVD (mutații 2 LVD).

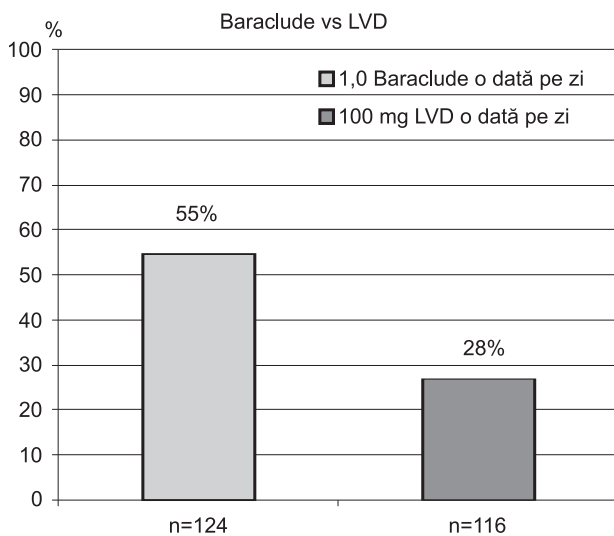
Reducerea superioară de 5.11 log₁₀ copii/ml a încărcăturii virale la 48 de săptămâni față de nivelul de bază: baraclude vs LVD^{1,2} la 48 de săptămâni



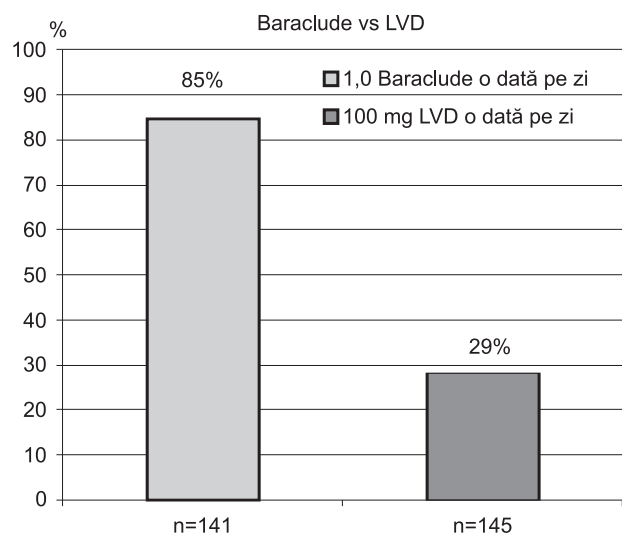
Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții rezistenți la lamivudină: baraclude vs LVD.

- La 48 de săptămâni, 19 % din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n= 141) au prezentat încărcătura virală nedetectată (vs 1% din bolnavii tratați cu LVD (n= 145; p< 0,0001).
- Până la 96 săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost de 30% la pacienții rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la cei tratați cu LVD, p< 0,0001).

Îmbunătățirea histologică hepatică la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 48 săptămâni



Normalizarea ALAT la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 96 de săptămâni



Concluzii

1. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-negativi, netratați anterior cu nucleozide:
 - la pacienții tratați cu baraclude s-a constatat la 90% dintre ei, la cei tratați cu lamivudină – la 72%;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 de săptămâni a fost de 94% la cei tratați cu baraclude și 77% la cei tratați cu lamivudină.
2. Îmbunătățirea histologică hepatică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe-negativi:
 - s-a constatat la 70% din pacienții tratați cu baraclude, iar la cei tratați cu lamivudină – la 68%;
 - normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-negativi tratați până la 96 săptămâni – s-a constatat la 89% din cei tratați cu lamivudină.
3. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide:
 - la cei tratați cu baraclude s-a determinat în 67% de cazuri, iar la cei tratați cu lamivudină – 36%;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 săptămâni a fost de 80% la bolnavii tratați cu baraclude și 39% la cei tratați cu lamivudină.
4. Seroconversia la pacienții cu AgHBe-pozitivi netratați anterior cu nucleozide:
 - la pacienții tratați cu baraclude a avut loc în 21% cazuri și 18% – la cei tratați cu lamivudină;
 - rata de răspuns cumulativ până la 96 săptămâni a ajuns respectiv la 31% și 26% din pacienții aflați în studiu.
5. Îmbunătățirea histologică la 48 de săptămâni la pacienții AgHBe pozitivi:
 - tratați cu baraclude – la 72% pacienți și tratați cu lamivudină – baraclude 62% cazuri;
 - normalizarea ALAT la pacienții AgHBe-pozitivi, tratați până la 96 săptămâni: la cei tratați cu baraclude a fost constatată în 72% cazuri, iar la cei tratați cu lamivudină la – 62%
6. Încărcătura virală nedetectabilă la pacienții rezistenți la lamivudină. baraclude vs LVD:
 - la 48 de săptămâni, 19% din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n= 141) au prezentat încărcătură virală nedetectată (vs 1% din cei tratați cu LVD, n= 145; p< 0,0001).
 - până la 96 de săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost de 30% la bolnavii rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la cei tratați cu LVD, p< 0,0001).

Bibliografie

1. *Baraclude (entecavir) Summary of Characteristics*, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, June, 2007.
2. Sherman M., Yurdaydin C., Sollano J.J. et al., *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HbeAg- positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2006; no. 130, p. 2039-2049.
3. Yurdaydin C., Sollano J., Hadyizannis S., et al., *Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HbeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg- positive chronic hepatitis B patients (ETV- 026)*. J. Hepatol., 2006; no. 44 (suppl. 2): Abstract 80.
4. Colonna R.J., Rose R.E., Pokornowski K., et al., *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir- treated nucleoside naïve patients while resistance emerges over time in lamivudine refractory patients*. Hepatology, 2006; no. 44 (suppl. 1): Abstract 110.
5. Colonna R.J., Rose R.E., Pokornowski K., et al., *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir- treated nucleoside naïve patients while resistance emerges over time in lamivudine refractory patients*. Oral presentation at the 2006 American Association for the Study of Liver Diseases.

CORELAȚIA
SUBPOPULAȚIILOR LIMFOCITARE
Th ȘI Ts ÎN HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Lilia COJUHARI
USMF N. Testemițanu

Summary

The correlation of lymphocytare subpopulation Th and Ts in acute viral hepatitis C

Viral hepatitis C represents a world problem at the social, economic and medical level. The study includes 64 patients with acute viral hepatitis C of 44,36±1,58 years. The onset period of acute C viral hepatitis includes the following characteristics: the decreased number of lymphocytes T and increased of large affinity the lymphocytes active E, E termostabile, B and IgG. These immune modifications have a normalization tendency in the 2nd and 3rd months of disease. Severe and moderate forms of acute C viral hepatitis are characterized by the same immune modification, such as easier forms, in cantitative level more increased. T cellular defficiency and immunosupresive situation in patients with acute C viral hepatitis after 3 months of disease constitutes the risk factors in the disease severity.

Key words: viral hepatitis C, lymphocytes T, lymphocytes B, IgG.

Резюме

Корреляция субпопуляций лимфоцитов Th и Ts при остром вирусном гепатите C

Вирусный гепатит C – это серьезная медицинская проблема мирового масштаба. В исследование включены 64 больных, перенесших острый вирусный гепатит C, средний возраст которых составил 44,36±1,58 года. В начальном периоде острого ВГС наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов и повышение количества Е-активных, Е-термостабильных и В-лимфоцитов, а также IgG. Эти иммунные нарушения имеют тенденцию к нормализации в течение 2-го и 3-го месяца заболевания. Тяжелые и среднетяжелые формы ВГС характеризовались теми же иммунными нарушениями, что и легкие формы, но в количественном отношении были более выраженными. Состояние Т клеточного иммунодефицита и иммуносупрессии у больных, перенесших острый вирусный гепатит C, после третьего месяца заболевания является фактором риска для хронизации процесса.

Ключевые слова: вирусный гепатит C, В-лимфоциты, IgG, Т-лимфоциты.

Actualitate

Hepatita virală C este o problemă majoră de sănătate publică. În întreaga lume, circa 170 de milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatic C (VHC), iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul hepatic C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice). S-a constatat că la 80% din cei care au contractat virusul C, maladia evoluează în formă asimptomatică (adică la 100 de persoane care au contractat virusul C forma acută se întâlnește în 20% din cazuri).

Dificultățile în studierea HVC și în elaborarea unor noi metode de tratament și imunoprofilaxie sunt legate de capacitatea hepatotrofă a VHC, de imunogenitatea lui redusă și de lipsa unei culturi adecvate de celule pentru cultivarea virusului [8].

VHC, ca și celelalte virusuri hepatice, este un virus hepatotrof, dar se poate replica și în afara ficatului – în celulele mononucleare din sânge, limfocite T și B [9, 10, 13]. El este considerat un virus care „evadează” de sub supravegherea imunologică (*immune escape virus*), iar particularitățile reacțiilor imune în HVC acută o taină nedescifrată [7, 11, 12]. Un rol important în persistența virusului în organismul-gazdă infectat îl joacă eterogenitatea înaltă a VHC. Se consideră că VHC, spre deosebire de VHB, posedă capacități hepatolitice directe, el stimulează peptidele capabile să blocheze unii receptori ai limfocitelor T, indicând astfel o „anergie a limfocitelor T”, care reduce funcțiile ajutătoare și citotoxice și favorizează cronicizarea procesului infecțios [2, 4].

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de numeroase fapte: s-au evidențiat anticorpi antinucleari (AAN), anticorpi antimitocondriali (AAM), anticorpi hepatorenali, antimicrozomali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi antifibră musculară netedă (SMA). S-au vizualizat agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B acti-

vate, înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTc restricționate HLA I față de antigenii VHC. Limfocitele T citotoxice, provenite de la bolnavii HC VHC, lizează în culturi de celule hepatocitele autologe restricționate HLA I, în timp ce hepatocitele alogene nerestricționate HLA sunt ignorate. Deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresia leziunilor hepatice datorată persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC, prin intermediul mutațiilor genomice, al particulelor virale defective, al localizărilor extrahepatice. VHC evită inducerea unui răspuns imun specific în infecția acută. Aceasta explică frecvența mare a infecțiilor clinic inaparente și duce la instalarea infecției cronice în majoritatea cazurilor. Pacienții cu infecție acută au un răspuns puternic al limfocitelor de tip Th1 [1, 3, 6]. Rata rapidă a replicării virale este un factor important care determină epuizarea limfocitelor T și moartea lor prin apoptoză în infecția acută [5].

Rezultate și discuții

În scopul determinării statusului imun, au fost luați în studiu 60 de pacienți cu HVC acută, internați în IMSP SCBI Toma Ciorbă. Investigațiile au fost efectuate în primele zile de spitalizare (perioada de stare) și la externarea din clinică (perioada de convalescență). La 10 bolnavi (15,6%) HVC acută a debutat în formă ușoară, la 46 (71,90%) – în formă moderată și la 8 (12,5%) – în formă gravă.

La internare toți bolnavii acuzau astenie fizică (100%), la 43,75% pacienți s-au constatat dereglări dispeptice, iar 39,06% acuzau dureri în hipocondrul drept. Hepatomegalie se observa la toți bolnavii (100%); splenomegalie – la 18,7%.

Investigațiile biochimice au evidențiat o activitate citolitică înaltă. La toți bolnavii s-a constatat hiper-ALAT-emie, media constituind: 11,46±0,51 mmol/l/h, proba cu timol având valoare medie de 4,22±0,38 și bilirubina fiind de 142,67±12,87 (p<0,001). La externare din staționar activitatea ALAT s-a normalizat la 28% bolnavi.

La internare bolnavii cu HVC acută aveau dereglări ale statusului imun, mai mult sau mai puțin pronunțate. Astfel, numărul de leucocite în sângele periferic avea o tendință de descreștere, s-a înregistrat o tendință de leucopenie 5,03±0,50x10⁹/l (tabelul 1). Valoarea medie absolută a numărului de limfocite nu diferă de cea normală, însă pe fondul unei reduceri neesențiale a numărului de leucocite expresia procentuală a acestui indice depășea limitele normale la mai bine de 1/3 dintre bolnavi. Numărul de limfocite

formatoare de rozete E de mare afinitate (Ea-RFC) depășea valoarea medie normală – 0,77±0,14x10⁹/l (p<0,05). Acest indice la internare era supranormal la majoritatea bolnavilor (tabelul 1). Numărul de limfocite T totale avea tendință de reducere.

Tabelul 1

Indicii statusului imun al bolnavilor de HVC acută la internare

| Indici | Valori normale | HVC acută |
|--|----------------|---------------|
| Leucocite (10 ⁹ /l) | 6,20±0,18 | 5,03±0,50* |
| Limfocite (10 ⁹ /l) | 1,84±0,07 | 1,75±0,14 |
| Limfocite (%) | 29,70±0,88 | 34,6±2,81 |
| Limfocite Ta (10 ⁹ /l) | 0,48±0,06 | 0,77±0,14* |
| Limfocite Ta (%) | 26,10±1,92 | 44,2±7,47* |
| Limfocite Ttot. (10 ⁹ /l) | 1,2±0,06 | 0,98±0,095* |
| Limfocite Ttot. (%) | 65,2±1,43 | 56,0±5,48 |
| Limfocite T term. (10 ⁹ /l) | 0,07±0,01 | 0,16±0,04* |
| Limfocite T term. (%) | 3,80±0,6 | 9,2±1,14*** |
| Limfocite TFR-E-RFC (10 ⁹ /l) | 0,89±0,03 | 0,84±0,14 |
| Limfocite TFR-E-RFC (%) | 48,4±1,55 | 48,28±8,05 |
| Limfocite TFS (10 ⁹ /l) | 0,33±0,02 | 0,19±0,075 |
| Limfocite TFS (%) | 18,0±0,4 | 10,9±4,36 |
| Limfocite EAC-RFC (10 ⁹ /l) | 0,23±0,01 | 0,69±0,01*** |
| Limfocite EAC-RFC (%) | 12,5±0,71 | 39,9±5,74*** |
| Ig M (g/l) | 1,00±0,052 | 1,85±0,42* |
| Ig G (g/l) | 10,85±0,47 | 33,12±2,09*** |
| Ig A (g/l) | 1,65±0,099 | 2,24±0,45 |
| CIC (U.E.) | 44,5±10,8 | 138,7±32,84** |
| LTL | 5,2±0,27 | 5,26±0,58 |
| Ttot/Ta | 2,5±0,19 | 1,28±0,16*** |
| T/B | 5,2±1,2 | 1,47±0,498** |
| TFR/TFS | 2,72±0,11 | 4,52±1,12 |
| N/L | 1,74±0,12 | 1,58±0,14 |
| Ig G/Ig M | 10,8±1,0 | 17,7±2,04** |

Notă: Asteriscul indică diferențe veridice față de valorile normale: *** – P<0,001; ** – P<0,01; * – P<0,05.

Procentul de limfocite formatoare de rozete E termostabile (9,2±1,14% față de 3,8±0,6% de persoane aparent sănătoase) este esențial crescut față de valorile normale (p<0,001) (tabelul 1). Creșterea numărului lor poate fi considerată caracteristică pentru această perioadă a HVC acute.

Numărul de limfocite formatoare de rozete E teofilin-rezistente (TFR-E-RFC, sau T helperi) la majoritatea bolnavilor se încadrează în limite normale, iar reducerea și depășirea lor se înregistrează la fel

Tabelul 2

Indicii statusului imun al bolnavilor cu HVC acută în perioada de convalescență

| Indicii | Valori normale (n=55) | HVC acută (n=64) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Leucocite (10 ⁹ /l) | 6,20±0,18 | 6,13±0,58 |
| Limfocite (10 ⁹ /l) | 1,84±0,07 | 2,54±0,17*** |
| Limfocite (%) | 29,70±0,88 | 41,4±3,12 |
| Ea-RFC (10 ⁹ /l) | 0,48±0,06 | 0,55±0,08 |
| Ea-RFC (%) | 26,10±1,92 | 22,1±1,35 |
| E-RFCtot (10 ⁹ /l) | 1,2±0,06 | 1,06±0,12 |
| E-RFCtot (%) | 65,2±1,43 | 41,8±0,85 |
| E-RFC term. (10 ⁹ /l) | 0,07±0,01 | 0,19±0,08 |
| E-RFC term. (%) | 3,80±0,6 | 7,5±1,02 |
| TFR-E-RFC (10 ⁹ /l) | 0,89±0,03 | 0,69±0,04*** |
| TFR-E-RFC (%) | 48,4±1,55 | 27,1±0,96 |
| Limfocite TFS (10 ⁹ /l) | 0,33±0,02 | 0,24±0,02*** |
| Limfocite TFS (%) | 18,0±0,4 | 9,6±0,2 |
| EAC-RFC (10 ⁹ /l) | 0,23±0,01 | 0,54±0,03*** |
| EAC-RFC (%) | 12,5±0,71 | 21,3±1,05 |
| Ig M (g/l) | 1,00±0,05 | 2,22±0,12*** |
| Ig G (g/l) | 10,85±0,47 | 31,4±5,6*** |
| Ig A (g/l) | 1,65±0,09 | 1,72±0,12 |
| CIC (U.E.) | 44,5±10,8 | 103,6±28,3* |
| LTL | 5,2±0,27 | 5,78±0,32 |
| Ttot/Ta | 2,5±0,19 | 1,89±0,09** |
| T/B | 5,2±1,2 | 1,96±0,15** |
| TFR/TFS | 2,72±0,11 | 2,26±0,09 |
| N/L | 1,74±0,12 | 1,65±0,09 |
| Ig G/Ig M | 10,8±1,0 | 14,14±1,12* |

*Notă: Asteriscul indică diferențe veridice față de valorile normale: *** – P<0,001; ** – P<0,01; * – P<0,05.*

Numărul de limfocite formatoare de rozete E termostabile continuă să crească și în a III-IV-a săptămână de boală, revenind la normal spre sfârșitul celei de a doua luni de boală. Celulele formatoare de rozete teofilin-rezistente revin la nivel normal în săptămânile II și IV și descresc din nou în lunile II și III de boală. Limfocitele teofilin-sensibile, reduse de două ori la început, cresc până la nivelul mediu normal, la care se mențin în continuare. Indicele de imunoreglare are o dinamică bine determinată: el descrește de la un nivel supranormal la unul subnormal, adică starea de hiposupresie moderată din primele săptămâni de boală se preschimbă în imunosupresie în a II-III-a lună.

După cum s-a menționat anterior, pentru HVC acută este caracteristică limfocitoza B, care crește până la nivel maxim, iar în cea de a III-IV-a săptămână de boală descrește treptat. Paralel cu acest indice, ce caracterizează imunitatea umorală, crește și concentrația imunoglobulinelor serice de clasele IgM și IgG.

de frecvent, din care cauză valorile medii (relative și absolute) ale acestui indice sunt identice celor normale. În același timp, valoarea numerică a limfocitelor T teofilin-sensibile (T supresoare) în 2/3 cazuri este redusă și în mai mult de 1/3 cazuri este crescut, practic neîntâlnindu-se în limite normale. Valorile medii ale acestui indice au tendință de reducere. Esențial crescut 0,54±0,03x10⁹/l (p<0,001) față de valorile normale este numărul de limfocite formatoare de rozete complementare (EAC-RFC, sau limfocite B). Concentrația de IgM (ce caracterizează răspunsul imun primar) depășește de 1,8 ori valoarea normală, pe când conținutul de IgG (specific răspunsului imun secundar) depășește valoarea normală de 3,1 ori. Deci, reiese că în HVC acută la această etapă predomină răspunsul imun secundar. Cele relatate se confirmă și prin devierea indicelui corelativ IgG/IgM, care în cazul HVC acute este de 14,14±1,12 (p<0,05), valoarea normală fiind de 10,8±1,0 (tabelul 1).

Creșterea numărului de limfocite EAC-RFC la această categorie de bolnavi a favorizat reducerea esențială (p<0,01) a indicelui corelativ dintre celulele T și B, iar reducerea sau creșterea numărului de celule TFS a dus la dereglări ale indicelui TFR/TFS (de imunoreglare), valori normale ale căruia se întâlnesc exantem de rar (tabelul 1).

Pe parcursul primelor două săptămâni de boală, s-a observat o ușoară tendință de leucopenie, care se dezvoltă pe contul leucocitelor neutrofile, numărul absolut de limfocite rămânând la nivel normal, fiind în ușoară creștere, însă, valoarea relativă a lor. De 1,5 ori era crescut numărul mediu de limfocite formatoare de rozete E de mare afinitate (0,84±0,14 x 10⁹ /l), cel al celulelor T totale fiind în ușoară scădere (1,4 ori). Această discordanță a capacității de rozetare a limfocitelor se observă la toți bolnavii de HCV acută și este cu atât mai pronunțată, cu cât mai gravă este starea bolnavului.

În perioada de stare a bolii se constată o mărire a numărului de limfocite formatoare de rozete E-termostabile și scăderea lor pe parcursul maladiei (tabelul 2), confirmată și prin micșorarea celulelor formatoare de rozete teofilin-rezistente. Starea de hiposupresie din primele săptămâni de boală s-a preschimbă în imunosupresie pe parcursul bolii (tabelele 1, 2).

Concluzii

- Maladia a evoluat preponderent în forme moderate (71,9%).
- În debut pentru HVC acută sunt caracteristice reducerea numărului de limfocite T, cu dereglări numerice ale subpopulațiilor cu funcții imunoreglatoare (TFR și TFS), și creșterea concomitentă al celui de limfocite formatoare de rozete E active, E termostabile și B, a concentrației de IgG serice. Aceste dereglări au tendință de normalizare în a II-a lună de boală și devin mai accentuate în cea de a III-a lună.
- Formele severă și moderată de HVC acută se caracterizează prin aceleași dereglări imune, ca și forma ușoară, însă în plan cantitativ sunt mai accentuate.
- Deficiența celulară T și starea de imunosupresie la bolnavii de HVC acută după a 3-a lună de boală sunt factori de risc de cronicizare a bolii.

Bibliografie

1. Alberti A., Benvegno L., *Management of hepatitis C*. J Hepatol 2003; no. 38, p. 118.
2. Alter H.I., Purcell RH., Shih J.W., et.al. *Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis*. N. Engl. J. Med. 1989; no. 321, p. 1494-1500.
3. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Mainan O.V., *The prevalence of hepatitis C virus infection in United States 1988 through 1994*; N. Engl. J. Med., 1999, no. 341, p. 556-562.
4. Abuhl P.M., Binswanger U., Renner EL.: *Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland*, Sch. Med. Woch., 2000, no. 130, p. 341-348.
5. Andriuță C., Holban T., Deatișen V. *Hepatitele virale acute la consumatorii de droguri pe cale intravenoasă*. Al VIII-lea Congres Național de Boli Infecțioase. Mangalia, 2000, p. 62-63.
6. Anouk DEV, Kezur Patel, MD; John G. McHutchison, MD. *Future Treatment of Hepatitis C: What's Around the Corner*, Infect. Med., no. 21(1), p. 28-36, Cliggett Publishing, Division of CMP Healthcare Media, Posted 03 (24) 2004.
7. Battegey M., *Immunity to hepatitis C virus. A further piece of the puzzle*. Hepatology, 1996, v. 24, no. 4, p. 961-964.
8. Major M.E., Feinstone S.M., *The molecular virology of hepatitis C*. Hepatology, 1997, v. 32, nr. 6, p. 1527-1539.
9. Neumann-Haefelin C., Blum H.E., Chisari F.V., Thimme R, *T cell response in hepatitis C virus infection*, J. Clin. Virol., 2005, no. 32(2), p. 75-85.
10. Thomas H.C., Karayiannis P., *New hepatitis viruses*. Arroyo V., Bosh J., Bruquera M., Rodes J. (edts): *Therapy in liver diseases*, Barselona, SA, Masson 1997, p. 211-217.
11. Rebedea E, *Boli infecțioase*, București, 2000, p. 289-290.
12. Urbani S., Amadei B., Cariani E., Fiscaro P., Orlandini A., A-Missale G., Ferrari C., *The impairment of CD8 responses limits the selection of escape mutations in acute hepatitis C virus infection*, J. Immunol., 2005, no. 175(11), p. 7519-7529.
13. Zignego A.L., De CARLI M., MOTI M. et al., *Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients*, J. Med. Virol., 1995, v. 47, nr. 1, p. 58-65.
14. Иванов В.В. *НС-вирусная инфекция у детей и подростков*. Учебное пособие, СПб, 2002.

NOI POSIBILITĂȚI DE DIAGNOSTIC
ÎN HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Victor PÂNTEA¹, Lilia COJUHARI¹,
Valentin CEBOTARESCU¹, Valentina SMEȘNOI²,
Lucia MORARU², Paulina JÂMBEI²

¹ USMF Nicolae Testemițanu

² IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

New possibilities for diagnosis in acute viral hepatitis C

Hepatitis C virus is a major public health problem. The study included 35 patients hospitalized with acute HCV in CHID "Toma Ciorba". The diagnosis was confirmed based on clinical, biochemical, presence of markers: IgM and antiHCV, antiHCVsum and viral markers and exclusion in HAV, HBD, HVD. In these patients were investigated anti-HCV range (anti-HCV antibodies to determine appropriate structural and nonstructural proteins) by ELISA.

Key words: acute viral hepatitis C, diagnosis.

Резюме

Новые возможности для диагностики острого вирусного гепатита С

Вирусный гепатит С является основной проблемой общественного здравоохранения. В исследование были включены 35 больных, госпитализированных с острым гепатитом С в РИКБ «Томы Чорбэ». Диагноз был подтвержден на основании клинических данных, биохимических исследований и маркеров: анти-HCV сум и анти-HCV IgM и исключения HAV, HBV, HVD. Был исследован диапазон анти-HCV (анти-HCV-антител для определения соответствующих структурных и неструктурных белков) с помощью ИФА.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит С, диагноз.

Actualitatea temei

Hepatitis virală cu virusul C este o problemă majoră de sănătate publică. S-a constatat că la 80% din cei care au contractat virusul C, maladia evoluează în formă asimptomatică, nemanifestă. Genomul VHC include ARN, proteina C, proteinele E1, E2/NS1 (ale anvelopei sau structurale) și proteinele nestruclurale: NS2, NS3, NS4 și NS5. Gena C codează capsida, iar genele E1, E2 și NS1 – învelișul lipidic al virusului. NS2 secretă proteaza, NS3 – helicaza și proteaza, iar NS5 RNA – polimeraza, DNA dependentă. Proteinele NS2-NS5 au rol în replicarea virală [2].

La ora actuală diagnosticarea HVC acute este dificilă, dat fiind faptul că formele acute au o manifestare, de cele mai dese ori, sub-clinică și mai rar și simptomatică (Consensus SUA, 10-12 iunie 2002), unul dintre indicii timpurii fiind creșterea ALAT [1, 3, 5, 8, 9]. Virusul hepatic C este predispus la persistența îndelungată în organism, ceea ce determină o evoluție cronică și asimptomatică a infecției. Zang S. și Farci P. [4] presupun că motivul acestei persistențe este variabilitatea antigenetică a virusului, în urma căreia agentul patogen evită răspunsul imunității umorale. Mai avantajoase sunt modificările epitopilor, situate în proteinele structurale, core (E1 și E2) [7].

Examenul serologic evidențiază anticorpi specifici virali, care sunt capturați pe proteinele recombinante ale VHC. Seroconversia apare după 7-31 de săptămâni de la infectarea prin transfuzii de sânge („fereastra imunologică”) sau la a 20-150-a zi (în medie a 50-a zi), anticorpii fiind depistați prin teste ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*).

Pentru monitorizarea anticorpilor anti-VHC, este necesară cunoașterea capacității imunogene a antigenelor virale. Imunogenitatea este dominată la gp 70 (produsă de E2/NS1), folosită pentru genotiparea VHC, sau este nespecifică pentru NS5 (polimeraza), gp 31(E1) și NS2.

Pentru diagnosticul formelor asimptomatice este necesară evidențierea anticorpilor față de antigenii: core (anti-HCV core IgM și IgG), nestruclurali (anti-HCV NS3, NS4, NS5) și de înveliș (anti-HCV envelope) [6].

Se consideră că mai întâi se evidențiază anticorpi față de antigenii core și NS2-NS3, anti-VHC față de antigenul NS4; în formele acute nu se detectează. Pentru evitarea unor rezultate fals-pozitive (după administrarea de sânge, care conține anticorpi anti-HCV) se efectuează testul de confirmare RIBA de generația III, cu antigeni recombițați NS3, C100 și NS5.

Până în prezent, în Republica Moldova n-au fost efectuate studii în scopul evidențierii anti-HCV față de antigenii recombițați (proteinele structurale și nestruclurale). În studiul actual noi ne-am propus să efectuăm investigațiile menționate în scopul diagnosticării timpurii și prognosticul acestei maladii.

Materiale și metode

Studiul a cuprins în total 35 de bolnavi cu HVC acută, internați în IMSP SCBI Toma Ciorbă. Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor

clinice, biochimice (bilirubina, AIAT, proba cu timol, protrombina etc.), investigate prin metode de rutină; prezența markerilor: anti-HCVsum. și anti-HCV IgM și excluderea markerilor virali la HVA, HVB, HVD. Markerii virali au fost decelați prin metoda imunoenzimatică (ELISA). La acești pacienți s-a investigat spectrul anti-HCV (determinarea anticorpilor anti-VHC corespunzători proteinelor structurale și nestructurale) prin metoda ELISA.

Rezultate și discuții

Pentru prima dată în Republica Moldova s-a determinat spectrul anti-HCV (anticorpi față de proteinele structurale și nestructurale) la pacienții cu HVC acută. S-au investigat 35 de bolnavi la spectrul anti-HCV, care confirmă hepatita virală C acută și o excludea pe cea virală C cronică.

Spectrul anti-HCV la pacienții cu HVC acută la spitalizare și peste 6 luni de la externare a convalescenților

| Spectrul anti-HCV | La spitalizare (n=35) | | | Peste 6 luni (n=35) | | |
|-------------------|-----------------------|----------------|------|---------------------|----------------|------|
| | Nr. | Densit. optică | % | Nr. | Densit. optică | % |
| E1 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,0 |
| E2(NS1) | 26 | 1,448±0,10 | 74,2 | 18 | 1,559±0,18 | 51,4 |
| NS2 | 28 | 1,422±0,09 | 80,0 | 24 | 1,541±0,15 | 68,6 |
| NS3A | 27 | 1,434±0,09 | 77,1 | 20 | 1,520±0,16 | 57,1 |
| NS3B | 22 | 1,423±0,11 | 62,8 | 12 | 1,795±0,23 | 34,3 |
| NS4A | 4 | 1,057±0,14 | 11,4 | 8 | 1,266±0,27 | 22,8 |
| NS4B | 4 | 0,784±0,12 | 11,4 | 8 | 1,172±0,25 | 22,8 |
| NS5 | 0 | 0,0 | 0,0 | 5 | 0,815±0,16 | 14,3 |

Din tabel reiese că în primele 2 săptămâni de boală (la spitalizare), la 80,0% din pacienții investigați la spectrul anti-HCV față de proteinele structurale și nestructurale (preponderent anti-NS1-NS3B), se confirmă hepatita virală C acută, iar peste 6 luni au apărut anticorpi în secvențele anti-NS4A-NS5 și a crescut titrul în secvențele NS1-NS3B, ceea ce semnifică o evoluție spre cronicizare și confirmă datele din literatură că primii anticorpi apar în secvențele NS1-NS3B, iar în NS4A-NS5 mai târziu. Tot acești pacienți au fost investigați la anti-HVC IgM, dintre care pozitiv a fost la 20(57,1%), de 1,4 ori mai rar față de spectrul anti-HCV. Anti-NS3A+B poate apărea de unul singur în infecția acută cu VHC. La pacienții la care procesul infecțios a avut o evoluție favorabilă spre vindecare anti-NS4A+B și anti-NS5 nu s-a format, iar titrul anti-NS1-NS3B a fost în descreștere sau a lipsit. Anti-NS3A+B poate apărea de unul singur în infecția acută cu VHC. Prezența anticorpilor în regiunea NS4A+B în titre mai mari peste 6 luni de la externarea convalescenților, față de titrele de la debutul maladiei, semnifică formarea unui proces

cronic infecțios (vezi tabelul). Absența anti-NS5 la debutul maladiei și prezența lui după 6 luni de la externarea convalescenților semnifică un prognostic nefavorabil, o evoluție spre cronicizare.

La pacienții cu evoluție favorabilă densitatea optică în RIE s-a micșorat sau a rămas aceeași, iar la cei cu evoluție aciclică sau nefavorabilă densitatea optică a crescut în anti-NS4A (1,266±0,27) la 28,8% și a apărut în anti-NS5 (0,815±0,16) la 14,3% pacienți. Printre cei 8 (22,8%) convalescenți cu evoluție spre cronicizare, manifestări clinice au fost prezente la 3 (8,6%) bolnavi (slăbiciune generală, oboseală), la 5 (14,3%) – hepatomegalie și la 4 (11,4%) – splenomegalie moderată, iar activitatea ALAT era crescută până la 3,5±0,40 mmol/h/l. Cei 27 (77,2%) de convalescenți cu evoluție favorabilă, peste 6 luni de la externarea din clinică nu prezentau nici o manifestare clinică, iar ALAT era în limitele normale.

Prezentăm 2 exemple care ilustrează posibilitățile aplicării practice a criteriilor de diagnostic al HVC acute.

Exemplul 1. Bolnava S.V., 55 de ani, nr. fișei 1780/4942, internată la 23.04.2005, în a 7-a zi de boală, cu diagnosticul de hepatită virală acută. S-a îmbolnăvit acut, cu astenie fizică, dureri în regiunea epigastrică și hipocondrul drept, artralgiile. La 22.04.2005 a apărut urina hiper Cromă și scaun aholic. La 23.04.2005 a observat icterul sclerotegegmentar și s-a adresat la SRCS și a fost internată cu suspectie la colecistopancreatită acută. A fost investigat ALAT-590 (N-0-42 Un), proba cu timol (2,8 Un) și îndrumată la IMSP SCBI T. Ciorbă. În octombrie-noiembrie 2004 pacienta își tratează dinții, iar în luna martie 2005 primește multiple perfuzii intravenoase, injecții intramusculare. În momentul internării: starea generală – gravă, tegumentele icterice, afebrilă; datele sistemelor respirator și cardiovascular – în limitele normei. Abdomenul moale, dureros la palpare în regiunea proiecției vezicii biliare și regiunea epigastrică. Ficatul depășea rebordul costal cu 2-3 cm, sensibil la palpare. Splina –1 cm. La a 9-a zi de boală: bilirubina totală – 86,4 mkmol/l (directă – 67,2 mkmol/l), ALAT – 8,95 mmol/l/h, proba cu timol – 5,1 Un, indicele protrombinic – 80%. La a 18-a zi de boală icterul a crescut: bilirubina totală – 158,4 mkmol/l (directă – 112,8 mkmol/l), a apărut pruritul cutanat. Examenul serologic: anti-HCVsumar – negativ, anti-HCV IgM – negativ, PCR ARN-HCV – pozitiv (16.05.2005), HBsAg – negativ, anti-HBc sum. – negativ, anti-HBc IgM – negativ, anti-HAV IgM – negativ. În spectrul anti-HCV: E1 – negativ; E2(NS1) – pozitiv (0,680/0,310); NS2 – pozitiv (0,600/0,310); NS3A – pozitiv (1,20/0,320); NS3B – pozitiv (1,00/0,320); NS4A – negativ; NS4B – negativ; NS5 – negativ. În baza date-

lor clinice, epidemiologice și de laborator am stabilit diagnosticul: *hepatită virală C acută, forma icterică, gravă*. Tratamentul a inclus respectarea regimului dietetic, perfuzii i/v cu sol. NaCl 0,9%; sol. glucosae 5%, sol. hepasol A, vit. C 10%, riboxină 2%. Starea pacientei s-a ameliorat puțin. De pe 23.05.2005 i se administrează pegasys 180 mcg/săptămână și tab. copegus 600 mg X 2 ori/zi timp de 3 luni.

La externare starea pacientei era satisfăcătoare, hepatomegalie (+2 cm), bilirubina totală – 38,4 mkmol/l, ALAT – 2,18 mmol/l/h, proba cu timol – 4,4 Un. La examinarea ulterioară peste 3 luni de la externare: starea generală – satisfăcătoare, bilirubina totală – 19,2 mkmol/l, ALAT – 0,23 mmol/l/h, proba cu timol – 2,8 Un, PCR ARN-HCV – negativ. La examinare peste 6 luni după externare: starea generală – satisfăcătoare, ficatul la nivelul rebordului costal, bilirubina totală – 16,8 mkmol/l; ALAT – 0,35 mmol/h/l, proba cu timol – 4,8 Un, PCR ARN-VHC – negativ, anti-HCV sumar – suspect; anti-HCV IgM – negativ; spectrul anti-HCV: totul negativ. La examinare peste 1 an: starea generală – satisfăcătoare, ficatul și splina nu se palpează, bilirubina totală – 12,6 mkmol/l; ALAT – 0,28 mmol/h/l, proba cu timol – 2,6 U; ARN-VHC – negativ.

Exemplul 2. Pacientul T.S., 44 de ani, nr. fișei 531/1506, internat la 03.02.2005, în a 14-a zi de boală, cu diagnostic de hepatită virală C acută. S-a îmbolnăvit lent, cu astenie fizică, fatigabilitate, inapetență, tuse uscată, dureri în hipocondrul drept, prurit cutanat. Pe 1.02.05 a apărut urina hiper Cromă, pe 2.02.05 a observat icterul tegumentelor, a apărut pruritul cutanat. În luna decembrie s-a tratat în SCR nr. 1 cu d-cul *bronșită obstructivă*, unde a primit multiple injecții. Mama a decedat de ciroză hepatică, dar nu cunoaște etiologia. În momentul internării: starea generală – gravitate medie, tegumentele icterice, afebril. Din partea sistemului respirator – în plămâni se auscultă respirație aspră, raluri nu se aud. Sistemul cardiovascular – în limite normale. Abdomenul moale, sensibil la palpație în regiunea hipocondrului drept. Ficatul depășea rebordul costal cu +4-6 cm, semidur, sensibil, suprafața netedă. La a 15-a zi de boală: bilirubina totală – 100,8 mkmol/l, ALAT – 7,87 mmol/l/h, proba cu timol – 6,8 Un, indicele protrombinc – 84,2%. Examenul serologic: HBsAg – negativ, antiHCV sum. – pozitiv. Spectrul anti-HCV: E1 – negativ; E2 (NS1) – pozitiv (1,058/0,310); NS2 – pozitiv (1,00/0,310); NS3A – pozitiv (1,385/0,320); NS3B – pozitiv (1,200/0,320); NS4A – negativ; NS4B – negativ; NS5 – negativ. În baza datelor clinice, epidemiologice și de laborator s-a stabilit diagnosticul de: *hepatită virală C acută, forma icterică, semigravă*. Tratamentul administrat: sol. NaCl 0,9%, sol. Glucosae 5%, sol. riboxină 2%, revit, tab. ascorutină,

vitamine din grupul B. La externare: starea generală – satisfăcătoare, hepatomegalia – 3,5-4,0 cm, splina la nivelul rebordului costal, bilirubina totală – 36,0 mkmol/l, ALAT – 1,30 mmol/l/h. La 3 luni de la externare: starea generală – satisfăcătoare, ficatul depășea rebordul costal +3,0 cm, splina nu se palpa, ALAT – 1,50 mmol/l/h. Peste 6 luni de la externare: starea generală – satisfăcătoare, ficatul – +3,0 cm și splina +1 cm. ALAT – 2,18 mmol/l/h, proba cu timol – 6,0 un. PCR ARN-HCV – pozitiv; spectrul anti-HCV: E1 – negativ; E2(NS1) – pozitiv (2,020/0,260); NS2 – pozitiv (2,00/0,260); NS3A – pozitiv (2,628/0,270); NS3B – pozitiv (2,600/0,270); NS4A – pozitiv (2,266/0,280); NS4B – pozitiv (2,200/0,280); NS5 – pozitiv (0,879/0,290).

Concluzii

1. Evoluția favorabilă a HVC acute la pacienții supravegheați peste 6 luni de la externarea din clinică a fost confirmată prin absența ARN-VHC în serul sangvin la 75% și lipsa anticorpilor NS4A-NS5 la 77% din bolnavi.
2. La pacienta din exemplul 1 pronosticul a fost favorabil, cu evoluție spre vindecare, iar în exemplul 2 – pronostic nefavorabil cu evoluție spre cronicizare.
3. Determinarea spectrului anti-HCV și, în special, anti NS4 și anti-NS5 are importanță atât în diagnosticul hepatitei virale C, cât și pentru prognostic (evoluție spre cronicizare).

Bibliografie

1. Alter H.G., Mast E.E., Mayer L.A., et. al., *Hepatitis C*, Inf. Dis. Clin. North. Am., 1998; no. 12, p. 13-26
2. Cârstea D., Ciutică I. *Infecția cu virusuri hepatice. Modalități evolutive și posibilități terapeutice*. Cluj-Napoca, 2002, p.104-118.
3. Delic D., Nesic Z., Prostran M., Simonovic J., Svrtlih N. *Treatment of anicteric acute hepatitis C with peginterferon alpha-2a plus ribavirin*. Vojnosanit Pregl. 2005; no. 62(11), p. 865-868.
4. Farci P., Schimoda A., Coiana A. et al. *The outcome of acute hepatitis C predicted by evolution of the viral quasispecies*. Science, 2000; no. 288, p. 339-344.
5. Peters L., Lindhardt B.O., *Acute hepatitis C virus infection-clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Ugeskr Laeger. 2006; no. 168(42), p. 3601-3604.
6. Welbourn S., Pause A. *The hepatitis C virus NS2/3 protease*. Curr Issues Biol., 2007; no. 9(1), p. 63-69.
7. Yuki N., Hayashi N., Moribe T. et al., *Relation of disease activity during chronic hepatitis C infection to complexity of hypervariable region 1 quasispecies*. Hepatology, 1997; no. 25, p. 439-446.
8. *Гепатит С: консенсус 2002. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы*. Информационный бюллетень №2(15), 2002, С. 3-11.
9. Лобзин Ю.В. *Гепатит С. Руководство по инфекционным болезням*, Санкт-Петербург, Фолиант, 2000, с. 337-340.

PACOVIRINA – O ALTERNATIVĂ ÎN
TRATAMENTUL COMPLEX AL
HEPATITEI VIRALE C ACUTE

Lilia COJUHARI
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Pacovirine – an alternative to the complex treatment of acute viral hepatitis C

There were examined 64 patients with viral acute hepatitis C hospitalized in Toma Ciorba IDCH. These patients were divided into two groups: the first one (based) was treated with Pacovirine and the second (control), with Placebo. For treatment efficiency assessment were estimated the following examination results: clinical, biochemical and immunological. The obtained results analysis show that this treatment method is efficient. Adverse reactions during and after treatment weren't observed.

Key words: *treatment, Pacovirine, CVH acute.*

Резюме

Паковирин – альтернатива в комплексном лечении острого вирусного гепатита С

Были исследованы 64 больных с острым вирусным гепатитом С (ВГС острый), интернированные в РИГБ «Том Чорбэ». Эти пациенты были разделены на 2 группы: I группа (основная), получавшая паковирин, и II (контроль), обработанные плацебо. Эффективность была оценена результатами следующих исследований: клинические, биохимические и иммунологические. Анализ результатов показал, что этот метод лечения является эффективным. Побочных эффектов во время и после лечения не наблюдалось.

Ключевые слова: *лечение, паковирин, ВГС острый.*

Actualitate

Cu toate eforturile depuse de către comunitatea științifică medicală mondială, hepatita virală C acută (HCV) rămâne a fi o problemă gravă de sănătate publică, cu impact individual, social și economic. Studiile efectuate în ultimul deceniu asupra VHC determină existența a 3% din populație (circa 200 mil. de persoane) infectate cu acest virus. Anual în lume se înregistrează 3-4 mil. cazuri noi de boală [3], constituind de la 10% la 30%, în funcție de zona geografică, din numărul total de hepatite virale [8]. În același timp, cronicizarea HVC acute variază între 50% și 90%. Principalele cauze care duc la cronicizarea maladiei sunt vârsta (infecția la vârsta tânără se cronicizează mai rar), sexul (sexul feminin are un efect protector), modalitatea de transmitere (mai frecvent cea posttransfuzională) și prezența unor cofactori (consumul de alcool, starea imună a gazdei etc.).

Dintre toate problemele ce țin de hepatită virală C acută, mai puțin rezolvate sunt cele legate de tratament – insuficiența preparatelor etiotrope efective și ineficiența metodelor patogenetice au dus la existența unui număr mare de recomandări terapeutice. Deși în multe cazuri este posibilă o autovindecare a bolnavilor, fiind folosit doar tratamentul igienic-dietetic, rezultatele nu sunt întotdeauna favorabile. Pe lângă tratamentul igienic-dietetic în terapia bolnavilor, în caz de necesitate, se aplică terapia de dezintoxicare. Se folosesc preparate simptomatice, vitaminoterapia și un număr mare de preparate hepatoprotectoare (carsil, esențiale, riboxină, trofopar ș.a.). Reieșind din concepția viroimunogenetică a patogeniei hepatitei virale C acute, s-a conturat o direcție promițătoare pentru rezolvarea problemelor terapeutice, care constă în explorarea de noi preparate antivirale și imunomodulatoare. Eficacitatea diferitelor preparate antivirale – aciclovir, virazol, foscarnet – și imunomodulatoare – levamizol, timalin, T-activin, nucleinat de sodiu și altele – rămâne încă incertă [9].

Preparatele (analogi nucleozidici, IFN) actuale utilizate în tratamentul hepatitelor virale au drept scop: oprirea replicării virale, manifestată prin dispariția ARN VHC. De mai multe ori însă aceste circumstanțe pot determina o agravare a hepatopatiei, ceea ce contraindică tratamentul antiviral [1, 2, 4, 5].

Tratamentul de consens modern al HVC acute constă în aplicarea unei terapii combinate, ce include: interferon (pegIntron, pegasys) și ribavirină. Dezavantajele acestei metode: sunt foarte costisitoare și nu sunt incluse în Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală, ce le face inaccesibile pentru majoritatea pacienților. Tratamentul antiviral se aplică numai persoanelor care nu au contraindicații la acest tratament, iar la unele persoane poate determina diferite reacții adverse, ceea ce limitează aplicarea lui în practică.

Tabelul 1

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină

| Semne clinice | Lotul experimental n=32 | | Lotul-martor n=32 | |
|---|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | Inițierea tratam. (bolnavi) | După tratam. (bolnavi) | Inițierea trat. (boln.) | După trat. (boln.) |
| Slăbiciune generală | 30 | 2 | 30 | 15 |
| Grețuri | 24 | 0 | 22 | 6 |
| Dureri, senzație de greutate în rebordul costal drept | 20 | 5 | 20 | 10 |
| Inapetență | 22 | 0 | 20 | 5 |
| Icter scleral | 21 | 2 | 21 | 10 |
| Hepatomegalie: | | | | |
| 1-3 cm | 22 | 12 | 21 | 18 |
| >3 cm | 10 | 2 | 11 | 7 |

Sarcina este de a spori eficacitatea tratamentului HVC acute, a accelera dispariția manifestărilor clinice, normalizarea indicilor biochimici și imunologici pentru un pronostic favorabil în contextul minimizării riscului de cronicizare a maladiei și eliminării virusului hepatitei C din organism, marcate prin dispariția ARH-HCV din serul bolnavului, precum și micșorării perioadei de spitalizare. Faptul că tratamentul antiviral este costisitor și nu este accesibil tuturor solicitanților ne-a sugerat ideea administrării unui produs de origine naturală, sub denumirea de *pacovirină*, elaborat și patentat de profesorul universitar, dr. hab. în med. C. Spânu și dr. hab. în chimie, profesorul P. Chintea [6]. Pacovirina posedă acțiune antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxică, este bine tolerată și lipsită de reacții adverse [7].

Material și metode

Toți pacienții au fost investigați după același plan, care a inclus: examinarea clinică, probele hepatice funcționale (bilirubina, ALAT, indicele protrombinic, proba cu timol etc.), analiza generală a sângelui, statusul imun și prezența markerilor: anti HCV sum., anti HVC IgM și excluderea markerilor virali la HVA, HVB și HVD.

Astfel, au fost selectați experimental 32 de bolnavi cu HVC acută, cu vârstele cuprinse între 18 și 60 de ani, care nu suferă de alte boli cronice importante. Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul de bază, care includea: regimul nr. 2, dieta nr. 5, polivitamine, sol. glucoză 5% – 500 ml+sol acid ascorbinic 10% – 5 ml, sol. NaCl 0,9%-500 ml+sol. riboxină 2% – 10 ml și pacovirină 50 mg în pastile, de 3 ori/zi, cu 30 min. înainte de masă, timp de 10 zile. În lotul-martor (32 bolnavi) pacovirina a fost substituită cu placebo, aplicat după aceeași schemă, în rest tratamentul a fost identic cu cel din lotul experimental. S-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda dublu-orb randomizată, pentru aprecierea eficacității variantei noi de tratament, în IMS SP SCBI *Toma Ciorbă* al MS din Republica Moldova.

Rezultate obținute și discuții

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină, este prezentată în *tabelul 1*.

Conform analizei și evaluării datelor prezentate în *tabelul 1*, preparatul pacovirină a avut o acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după tratament. În lotul-martor evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți.

Durata spitalizării bolnavilor tratați cu pacovirină este de $16,08 \pm 1,32$ zile, a celor cărora li s-a administrat placebo – $22,12 \pm 2,25$ zile. Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu HVC acută tratați cu pacovirină este reprezentată în *tabelul 2*:

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină

| Indicii | Până la trat. | După trat. | Până la trat. | După trat. | T |
|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------|
| Bilirubina totală, mkmol/l | $136,5 \pm 19,2$ | $23,4 \pm 8,6$ | $149,1 \pm 20,3$ | $56,4 \pm 10,8$ | 2.4 |
| ALAT, mmol/h/l | $11,08 \pm 0,5$ | $2,51 \pm 0,82$ | $10,9 \pm 0,8$ | $5,8 \pm 0,7$ | 3.09 |
| Proba cu timol, Un | $4,5 \pm 0,6$ | $3,6 \pm 0,2$ | $4,7 \pm 0,9$ | $4,2 \pm 0,82$ | 0,71 |

Administrarea preparatului pacovirină a dus la o normalizare mai rapidă a indicilor biochimici în lotul experimental, în comparație cu lotul-martor, cu tratament tradițional. Astfel, dacă în ambele loturi analizate nivelul ALAT înainte de inițierea tratamentului nu se deosebea semnificativ, atunci la sfârșitul tratamentului în lotul de bolnavi cărora li s-a administrat pacovirină nivelul mediu a fost de $2,51 \pm 0,82$ mmol/h/l, în comparație cu $5,8 \pm 0,7$ mmol/h/l în lotul cu placebo ($p < 0,01$).

Se înregistrează o dinamică analogică în scăderea valorii bilirubinei totale în sânge, la începutul și la sfârșitul tratamentului fiind de $23,4 \pm 8,6$ mkmol/l și $56,4 \pm 10,8$ mkmol/l respectiv ($p < 0,05$).

Rezultatele efectuării probei cu timol ne arată că acest indice biochimic în hepatita virală C acută practic nu se modifică, ceea ce corespunde datelor din literatură.

La bolnavii cărora li s-a administrat pacovirină după 6 luni ARN-HCV a fost negativ în 85%, iar la cei tratați cu placebo – în 15% cazuri.

Diferența depistată în dinamica indicilor clinici și paraclinici în loturile de bolnavi analizate este condiționată de schimbările statusului imunologic.

În loturile analizate se înregistrează o deosebire substanțială în dinamica indicilor imunologici (tabelul 3).

Tabelul 3

Evaluarea indicilor imunologici la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină

| Indicii imunologici | Lotul experimental n=32 | | Lotul-martor n=32 | | t |
|----------------------------|----------------------------|---------------|----------------------|---------------|------|
| | Până la trat. | După trat. | Până la trat. | După trat. | |
| Limfocite (T-totale) | 1,1± 0,09 | 2,1± 0,17 | 0,98± 0,07 | 1,2± 0,16 | 3,9 |
| T-helperi | 0,82± 0,03 | 1,05± 0,12 | 0,78± 0,02 | 0,90± 0,04 | 3,75 |
| T-supresori | 0,16± 0,02 | 0,39± 0,02 | 0,13± 0,01 | 0,18± 0,01 | 10,5 |
| Indicele helperi/supresori | 12,5± 4,25 | 3,07± 0,52 | 7,3± 1,5 | 6,7± 1,01 | 3,21 |

Analiza concentrației și raportul subclaselor de T-limfocite –T-helperi/T-supresori, ce determină statusul procesului imun, indică că în lotul de bolnavi tratați cu pacovirină concentrația de T-helperi în sângele periferic după tratament era mult mai înaltă ($p < 0,001$) decât în lotul de bolnavi cărora li s-a administrat placebo.

Nivelul celulelor T-supresoare în sângele periferic la pacienții din ambele loturi la spitalizare era același ($p > 0,001$). În lotul experimental, cu administrarea de pacovirină, după tratament a atins valorile normale; în lotul-martor, unde s-a administrat placebo, nivelul celulelor T-supresoare la sfârșitul tratamentului era mai mic ($p < 0,001$), decât în lotul cu pacovirină.

Modificările depistate în subpopulația de T-limfocite (T-helperi și T-supresori) în sângele pacienților din ambele loturi erau exprimate prin devierea valorii indicelui imunoreglator (T-helperi și T-supresori). Astfel, la spitalizare, el a fost mai înalt în lotul experimental, comparativ cu lotul-martor. În lotul de bolnavi cu placebo indexul T-helperi/T-supresori a deviat nesemnificativ. În lotul de bolnavi tratați cu pacovirină el a scăzut considerabil, la sfârșitul tratamentului atingând valori normale ($p < 0,01$).

În lotul experimental se manifestă o tendință pronunțată de eliminare a virusului din organismul bolnavului, ceea ce poate fi un rezultat al acțiunii antivirale și imunomodulatoare a pacovirinei, și poate

determina un pronostic mai favorabil al maladiei în privința micșorării cronicizării.

Rezultatul obținut constă în reducerea duratei manifestărilor clinice și duratei de spitalizare a pacienților cu HVC acută, are loc normalizarea mai rapidă a indicilor biochimici (bilirubină, ALAT) și eliminarea mai frecventă a virusului din organism.

Concluzii

Administrarea preparatului pacovirină în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional în lotul experimental, în comparație cu lotul-martor, a dus la:

- dispariția rapidă a simptomelor clinice
- normalizarea indicilor biochimici și imunologici
- normalizarea dimensiunilor ficatului la pacienți
- micșorarea termenului de spitalizare a bolnavilor
- dispariția ARN-VHC la 27 de pacienți după 6 luni de observație.

Bibliografie

1. Cojuhari L., *Particularitățile clinice, imunologia și optimizarea tratamentului în hepatita virală C acută la persoanele de vârstă tânără și medie*. Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2007, 22 p.
2. Ciufecu E.S., *Virusologia medicală*. București: Editura medicală națională, 2003, p. 897-926.
3. EASL *International Consensus Conference on Hepatitis C*. Paris, 26-28 February 1999, Consensus statement. European Association for the Study of the Liver, J. Hepatol., 1999; no. 30, p. 956-961.
4. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cronice*. Curs postuniversitar. Prelegeri, Prelegeri. Prelegeri. Chișinău: Tipografia Sirius, 2009, 222 p.
5. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L., Cebotarescu V., *Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie*, Chișinău: Tipografia Sirius, 2009, p. 80-88.
6. Spânu C., Chintea P., *Procedeu de obținere a 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil(1/2)- β -D-glucopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozid (pacovirinei)*. Brevet de invenție MD 2700 C2 2005.02.28. BOPI nr. 2/2005.
7. Spânu C., Stovbun A., Holban T., Spânu I., Magdei M., Bârca L. *Remediu cu acțiune interferonogenă*. Brevet de invenție MD 2053 C2 – 2002.12.31. BOPI nr. 12/2002.
8. Иванов В.В., *НС-вирусная инфекция у детей и подростков*. Учебное пособие, СПб, 2002.
9. Соринсон С.Н., *Вирусные гепатиты*. Санкт-Петербург, 1998, с. 64-112.

NEAMON-HEPA
ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE
CRONICE ȘI AL CIROZEI HEPATICE

Victor PÂNTEA¹, Valentin CEBOTARESCU¹, Lilia
COJUHARI¹, Sergiu PARIÎ²,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Elina BERLIBAI, Adela
ȚURCANU¹, Vladimir VALICA²

¹USMF Nicolae Testemițanu

²Centrul Științific în Domeniul Medicamentului

Summary

Neamon-hepa in treatment of chronic viral hepatitis and cirrhosis

Introduction of the medical practice of the latest achievements of medical science is an important task in the treatment of viral hepatitis and liver cirrhosis. The search for new methods and ways of treatment of viral hepatitis led to the development of drugs Neamon-hepa. Combination drug Neamon-hepa contains the following active ingredients: Arginine aspartate, BioR and spironolactone. The drug Neamon-hepa was introduced into medical practice as a result of extensive research, including clinical studies in 55 patients with chronic viral hepatitis B, C and D, as well as with liver cirrhosis of viral etiology in the stage of Child A. As a result, clinical trials show hepatoprotective effect of the drug Neamon-hepa, which led to the improvement of the functional state of hepatocytes, as well as to reducing portal hypertension in patients with liver cirrhosis.

Key words: Neamon-hepa, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

Резюме

Neamon-hepa в лечении хронических вирусных гепатитов и цирроза печени

Внедрение в медицинскую практику новейших достижений медицинской науки является актуальной задачей в лечении вирусных гепатитов и цирроза печени. Поиск новых методов и способов лечения вирусных гепатитов привело к созданию медикаментозного препарата Neamon-hepa. Комбинированный препарат Neamon-hepa содержит следующие активные компоненты: аспарат аргинина, BioR и спиронолактон. Препарат Neamon-hepa внедрен в медицинскую практику в результате всесторонних исследований, в том числе клинические исследования на 55 пациентов с хроническими вирусными гепатитами B, C, D, а также с циррозом печени вирусной этиологии в стадии Child A. В результате исследований доказано гепатопротективное действие препарата Neamon-hepa, который привел к улучшению функционального состояния гепаатоцитов, а также к снижению уровня портальной гипертензии у больных с циррозом печени.

Ключевые слова: Neamon-hepa, хронический вирусный гепатит, цирроз печени.

Actualitatea studiului

Deși incidența hepatitelor virale în RM a scăzut considerabil în bună parte datorită implementării Programelor Naționale [1], totuși în ultimii ani se atestă o creștere succesivă a morbidității cauzate de ciroza hepatică, care depășește indicii similari din țările vecine. Prin urmare, introducerea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice este de o actualitate deosebită.

Hepatitele virale rămân a fi o problemă de sănătate publică globală. După incidență ele urmează după infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile intestinale acute. Dar importanța abordării acestei probleme se impune nu doar prin morbiditatea înaltă, ci și prin severitatea și consecințele lor, cu un impact biologic-social ridicat. Infecția cu hepatita virală B (VHB) este responsabilă de peste 1 milion de decese pe an în lume și de 5-10% din totalul transplanturilor de ficat. Riscul cirozei hepatice (CH) și al cancerului hepatic (CCH) rămâne ridicat, incidența cumulativă la 5 ani a CH este de 8-20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este de 2,5%. Impactul biologic și social al hepatitei determinate de virusul hepatic D (VHD) nu este mai puțin important. De menționat că cronicizarea după suprainfecție este extrem de înaltă 70-98%[2]. La moment nu este elaborat un vaccin eficient contra hepatitei virale C (VHC) și aici procentul de cronicizare este destul de mare (50-90%).

Au apărut noi concepții de tratament cu abordare în practica medicală și, în primul rând, tratamentul antiviral. Însă experiența clinică arată că tratamentul antiviral nu poate fi administrat în toate cazurile, având în vedere costul înalt al acestor preparate, iar în unele cazuri – efectul terapeutic incomplet sau reacțiile adverse, de aceea sunt necesare preparate medicamentoase care ar stopa evoluția progresivă a afecțiunii hepatice prin reglarea abilității virale pentru replicare în organism, precum și prin stabilizarea membranei hepatocelulare, reducerea hipertensiunii portale.

În terapia și reabilitarea complexă a cirozei hepatice și a hepatitelor cronice sunt valorificați compuși chimici ai bioelementelor sau suplimentele lor ce conțin vitamine, aminoacizi și oligopeptide. Numărul

de surse vegetale cu proprietăți polivalente, concomitent și stimulente, este însă redus. Interacțiunile concurente dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare a lor în cazul suplimentelor cu conținut de acestea sunt printre cauzele eficienței reduse a utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice. Întru soluționarea problemei în cauză, drept oportună poate fi considerată utilizarea medicamentelor polifuncționale, obținute din preparate cu eficiență clinică și inofensivitate bine demonstrate cu efecte polivalente [3].

Preparatele medicamentoase combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Ele acționează asupra mecanismelor ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit, prin acțiune aditivă sau sinergică. Reducerea efectelor secundare prin utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, crește tolerabilitatea medicației și complianța pacienților la tratament [3].

Preparatul medicamentos combinat **Neamon-hepa**, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al USMF *Nicolae Testemițanu*, conține următoarele principii active: aspartatul de arginină, BioR și spironolactona, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații fixe de medicamente.

Aspartatul de arginină stimulează metabolismul celular, metabolismul ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, stimulează eliminarea hormonului de creștere din hipofiză, reglează nivelul zahărului în sânge și reduce acidoza lactică determinată de efortul muscular, transferă metabolismul pe calea aerobă. La fel, manifestă acțiune nootropă și anti-amnezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea unui șir de proteine în SNC. Componentul aspartat normalizează procesele reglării nervoase. Arginina se folosește în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice, cauzate de surplusul de amoniac în creier [4, 5].

BioR este un preparat indigen obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinii algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. A fost elaborat de către academicianul Valeriu Rudic, director al Institutului Național de Microbiologie al AȘM. Posedă un spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerant, hepatoprotector, antiinflamator, hipolipemiant, imunomodulator, antiviral. Manifestă

acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutationului și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și umorale [6].

Spironolactona reprezintă un produs medicamentos diuretic, ce economisește potasiul. Este un antagonist specific al aldosteronului, legându-se competitiv cu receptorii acestuia la nivelul tubilor contorți distali. Stimulează excreția ionilor de sodiu și apă în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen. Are efect diuretic și antihipertensiv. Spironolactona este unul dintre cele mai eficiente diuretice ce mențin ionii de kaliu în celule [4].

Eficacitatea și inofensivitatea produsului a fost demonstrată inițial prin experimente preclinice pe un lot de 56 de șoareci de laborator (linia C57/Bl6) prin determinarea toxicității acute și toxicității cronice și modelarea hepatitei toxice induse cu CCl₄ (tetraclorură de carbon). Rezultatele indică faptul că la animalele cu afectarea cronică a ficatului s-a redus semnificativ declinul masei corporale, s-a diminuat hepatomegalia și s-a ameliorat starea funcțională a ficatului, exprimată prin reducerea bilirubinei totale, AIAT, AsAT, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric [7]. CCl₄ micșorează activitatea superoxid-dismutazei (SOD), catalazei, glutationperoxidazei cu 40-60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori. S-a constatat că preparatul Neamon-hepa preîntâmpină modificările acestor indici pe fondal de intoxicație prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidazei și prin diminuarea reactivității acidului tiobarbituric. Astfel, s-a determinat un efect antioxidant la administrarea preparatului propus care poate preveni stările extreme ale organismului [8].

Rezultatele satisfăcătoare ale studiilor preclinice au constituit un reper pentru desfășurarea cercetărilor clinice ulterioare.

Asupra preparatului medicamentos Neamon-hepa, în lunile iunie-noiembrie 2010, s-a desfășurat un studiu clinic în IMSP Spitalul Clinic Republican, *Catedra Medicină Internă nr. 4* (investigator principal – prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava, investigatori – Adela Țutcanu, Elina Berliba) și IMSP Spitalul Republican de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*, *Catedra Boli Infecțioase FECMF* (investigator principal – prof.

univ Victor Pântea, investigator – conf. Valentin Cebotarescu). Studiul clinic a fost aprobat de către Agenția Medicamentului (Aviz nr. 02-0074 din 02.02.2010), Comisia Națională de Etică (Aviz nr. 305 din 22.04.2010) și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (Ordin nr. 322 din 12.05.2010). Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului *Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor* al CȘDM.

Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ în scris al pacienților.

Scopul studiului clinic: evaluarea eficienței preparatului medicamentos propus sub forma de capsule în tratamentul hepatitelor cronice și al cirozei hepatice, comparativ cu tratamentul maladiilor respective conform standardelor.

Sarcinile studiului:

1. Studiarea evoluției simptomelor și sindroamelor clinice de bază (asteno-vegetativ, dispeptic, algic, colestatic) la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală B, C, D și ciroză hepatică de etiologie virală tip B și D, care au primit tratament de bază în asociere cu preparatul Neamon-hepa.
2. Evaluarea dinamicii indicilor esențiali de citoliză, colestază la bolnavii cu hepatite virale B, C și D cronice.
3. Aprecierea parametrilor instrumentali (ecografici) la pacienții cu hepatite cronice virale B, C și D, care au primit tratament de bază în asociere cu Neamon-hepa.
4. Determinarea toleranței și a efectelor adverse a preparatului Neamon-hepa la pacienții cu hepatite virale B, C și D cronice.

Studiul clinic a fost efectuat pe un lot de 55 de pacienți cu hepatită cronică și ciroză hepatică.

Metodele de cercetare

Pacienții au fost supuși unui examen clinic, instrumental și de laborator: determinarea evoluției sindroamelor clinice hepatice, semnelor de hipertensiune portală, a indicilor biochimici de citoliză, colestază și hepatopriv, monitorizarea ecografică a dimensiunilor ficatului, splinei, venei porte, venei lienalis, și a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor pe parcursul tratamentului.

Schema prescrierii preparatului medicamentos

În conformitate cu protocolul studiului clinic, pacienții din grupul de studiu au primit tratament de bază în asociere cu preparatul medicamentos, a

cîte 1 capsulă (834 mg) o dată în zi, dimineața, timp de 30 de zile. Bolnavii din lotul-martor au primit doar terapia de bază (vitamine grupul B, C, riboxină, pentoxifilină, dezintoxicante etc.).

La **SCR** au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 de pacienți de ambele sexe (vârsta cuprinsă între 31 și 65 ani) cu hepatita cronică virală B și D, cu semne de hipertensiune portală (grupul I), cărora li s-a administrat tratament de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat, și la 10 pacienți, cu aceeași diagnoză, care au primit tratamentul de bază conform standardelor terapeutice (grupul II). De asemenea, au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 bolnavi de ambele sexe (vârsta medie – 49,5±4,0 ani) cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Chail A, care au primit tratamentul de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat (grupul III), și la 15 pacienți, cu același diagnostic, care au primit numai tratamentul de bază (grupul IV).

Rezultate și discuții

Simptomele clinice în grupurile I și II au evoluat diferit. După o lună de tratament, s-a constatat că în grupul I sindromul astenic, fiind prezent inițial la 20 pacienți, s-a redus la 12 (60%), iar în grupul II – de la 10 (100%) pacienți s-a redus la 5 (50%). Prezența sindromului dolic a fost depistată la toți cei 20 (100%) de bolnavi din grupul I anterior tratamentului, iar după terapie s-a evidențiat numai la 14 (70 %). În grupul II durerea a fost prezentă la 10 bolnavi (100%), după tratament s-a înregistrat la 8 (80%) pacienți. O evoluție semnificativă a sindromului edematos s-a înregistrat la 12 bolnavi din grupul I și la 6 din grupul II, care după terapia de bază s-a redus numai la 2 bolnavi, iar la pacienții care au folosit preparatul medicamentos studiat – la 8. De asemenea, la pacienții din grupul I s-a redus semnificativ cefaleea, astfel, din cei 10 bolnavi (15%) din grupul I, după tratament s-a înregistrat numai la 3 (15%), pe când în grupul II cefaleea a fost evidențiată la 5 bolnavi și s-a menținut la 4.

Evaluarea sindroamelor de laborator după terapia aplicată în cele două grupuri

Indicii sindromului citolitic, apreciați la pacienții din grupul I, au dovedit diminuarea activității AIAT de la 84,9 ± 11,4 U/l la 54,7 ± 5,3 U/l. În grupul II AIAT s-a redus de la 79,7 ± 10,6 U/l la 77,4 ± 6,33 U/l. Activitatea AsAT, de asemenea, a variat în funcție de terapia aplicată. Astfel, inițial valoarea acetui indice fiind de 63,02 ± 7,1 U/l în grupul I și 56,7 ± 8,05 U/l în grupul II, după tratament s-a redus pînă la 46,05 ± 4,21 U/l

(grupul I) și a sporit la $61,1 \pm 5,19$ U/l în grupul II. Valoarea gamma-glutamiltanspeptidazei (GGTP) indică faptul că preparatul nu posedă acțiune toxică (inițial – $41,8 \pm 6,1$, după tratament – $43,4 \pm 5,25$).

Rezultatele de testare a indicilor ce reflectă sindromul hepatodepresiv la bolnavii din grupul I și grupul II evidențiază dinamica de sporire a proteinei totale și a nivelului de protrombină: protrombina (grupul I – de la $80,48 \pm 2,4\%$ până la $79,01 \pm 1,6\%$; grupul II – de la $78,7 \pm 4,8\%$ până la $79,6 \pm 2,6\%$), proteina totală (grupul I – de la $77,84 \pm 2,04$ g/l până la $78,00 \pm 2,71$ g/l; grupul II – de la $80,46 \pm 3,7$ până la $80,9 \pm 3,16$). Indicii colesterolului au evoluat: grupul I – de la $4,43 \pm 0,12$ mmol/l până la $4,12 \pm 0,5$ mmol/l; grupul II – de la $3,9 \pm 0,76$ până la $4,02 \pm 1,3$ mmol/l; bilirubina: grupul I – de la $18,4 \pm 1,04$ mcmol/l până la $17,12 \pm 0,71$ mcmol/l; grupul II – de la $19,8 \pm 1,66$ până la $18,9 \pm 1,56$ mcmol/l)

Analizând parametrii ecografici, observăm la pacienții din ambele grupuri prezența semnelor de hipertensiune portală, inițial prin creșterea venei porte și venei lienale. După tratament s-a determinat o diminuare a dimensiunilor splinei, venei porte și venei lienale. Dinamica este următoarea: în grupul I s-a determinat o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept – de la $13,5 \pm 0,18$ cm la $13,4 \pm 1,34$ cm, lobul stâng de la – $7,77 \pm 0,19$ la $7,62 \pm 0,25$ cm, vena portă – de la $1,24 \pm 0,04$ la $1,21 \pm 0,06$ cm și vena splenică (lienales) – de la $0,82 \pm 0,35$ la $0,75 \pm 0,04$ cm. Dimensiunile splinei au evoluat de la $13,2 \pm 4,2$ la $13,3 \pm 4,4$ cm. În grupul II rezultatele sunt următoarele: lobul drept – de la $14,2 \pm 2,3$ cm la $14,3 \pm 3,2$ cm, lobul stâng – de la $7,8 \pm 2,4$ la $7,8 \pm 1,21$ cm, splina – de la $13,8 \pm 3,3$ la $13,9 \pm 3,9$ cm, v. portă de la $1,30 \pm 0,1$ până la $1,31 \pm 0,2$ cm și v. lienales – de la $0,81 \pm 0,2$ la $0,80 \pm 0,3$ cm.

Rezultatele studiului clinic la pacienții cu ciroză hepatică

La toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Chail A, cărora li sa administrat preparatul studiat, s-a constatat o evoluție pozitivă a sindroamelor clinice, în comparație cu grupul-martor. S-a ameliorat sindromul edematos (grupul III: inițial au fost prezente la 98% pacienți, după tratament – la 10%; grupul IV: inițial au fost prezente la 80% pacienți, după tratament – la 30%), sindromul ascitic (grupul III: inițial ascita a fost constatată la 20% pacienți, după tratament – la 10%; grupul IV: inițial-25% pacienți, după tratament – la 25%); s-a diminuat sindromul astenic (grupul III: inițial s-a determinat la

100% pacienți, după tratament – la 50%, grupul IV: inițial – 100%, după tratament – la 65%).

În grupul III a avut loc o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept – de la $14,2 \pm 0,45$ cm la $13,3 \pm 0,37$ cm, lobul stâng – de la $8,64 \pm 0,3$ la $7,8 \pm 0,21$ cm; s-a constatat diminuarea splinei de la $16,0 \pm 0,85$ la $14,3 \pm 0,81$ cm, a venei porte de la $1,27 \pm 0,06$ la $1,12 \pm 0,06$ cm și a venei splenice (lienales) de la $1,1 \pm 0,08$ la $0,87 \pm 0,07$ cm. În grupul IV rezultatele sunt următoarele: lobul drept – de la $14,2 \pm 2,3$ cm la $13,9 \pm 2,1$ cm, lobul stâng – de la $7,9 \pm 2,4$ la $7,6 \pm 0,98$ cm; s-a constatat micșorarea splinei de la $16,2 \pm 0,75$ la $14,6 \pm 0,71$ cm, a venei porte – de la $1,26 \pm 0,10$ până la $1,21 \pm 0,08$ cm și a venei splenice – de la $1,14 \pm 0,02$ la $0,98 \pm 0,03$ cm.

Tratamentul administrat a influențat benefic și evoluția indicilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică. S-a apreciat scăderea indicilor sindromului citolitic prin micșorarea activității ALAT de la $69,0 \pm 13,9$ până la $52,5 \pm 6,42$ U/l (grupul IV – de la $69,7 \pm 11,6$ până la $62,4 \pm 5,99$), a AsAT de la $85,08 \pm 14,4$ până la $54,2 \pm 5,9$ U/l (grupul IV – de la $79,8 \pm 9,5$ până la $68,7 \pm 5,2$). S-a ameliorat sindromul hepatodepresiv: indicele protrombinic s-a majorat de la $70,5 \pm 2,5\%$ până la $76,4\% \pm 2,5\%$ (grupul IV – de la $71,7 \pm 4,8$ până la $74,6 \pm 2,7$), s-a constatat o tendință de creștere a proteinei totale de la $72,4 \pm 2,9$ până la $76,4 \pm 2,1$ g/l (grupul IV – de la $70,5 \pm 4,2$ până la $74,9 \pm 3,80$) și a albuminelor – de la $35,8 \pm 2,6$ la $39,2 \pm 1,28$ g/l.

În urma terapiei efectuate s-au îmbunătățit parametrii sindromului colestatic: bilirubina s-a micșorat de la $20,9 \pm 2,7$ până la $19,5 \pm 2,1$ mcmol/l (grupul IV – de la $19,9 \pm 1,7$ până la $19,3 \pm 2,99$), fosfataza alcalină a scăzut de la $121,6 \pm 11,3$ până la $105,5 \pm 6,83$ U/l (grupul IV – de la $3,9 \pm 0,7$ până la $4,02 \pm 1,3$), gamma-glutamiltanspeptidaza s-a redus de la $56,2 \pm 9,2$ la $45,51 \pm 6$ U/l (grupul IV – de la $53,9 \pm 6,5$ până la $49,5 \pm 5,69$); colesterolul: grupul III – de la $3,3 \pm 0,3$ mmol/l până la $4,1 \pm 0,4$ mmol/l; grupul IV – de la $3,8 \pm 0,74$ până la $4,02 \pm 1,3$ mmol/l).

Rezultatele ne demonstrează că la pacienții din lotul-martor, care au primit numai terapia de bază, evoluția pozitivă a manifestărilor clinice și a indicilor de laborator nu este atât de sugestivă, îndeosebi a indicilor de hipertensiune portală și a sindromului de citoliză, ca în cazul pacienților din grupul III.

În **SCBI Toma Ciorbă** cercetările clinice au fost efectuate la 17 pacienți cu hepatită cronică virală B, C și D, cu vârsta cuprinsă între 18 și 61 ani, cărora li s-a administrat tratament de bază în combinație cu Neamon-hepa (grupul V). Lotul-martor (grupul VI)

a fost constituit din 10 pacienți cu hepatită B, C sau D cronică, care au primit doar terapia de bază, fără Neamon-hepa.

Tabelul 1

Dinamica simptomatologiei clinice în lotul experimental și în lotul-martor pe fundal de terapie (SBI T.Ciorbă)

| Parametri | Lot experimental (nr. 17) | | Lot-martor (nr. 10) | |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | Început de tratamen | Sfârșit de tratament | Început de trat. | Sfârșit de tratament |
| Sindrom asteno-vegetativ | 17 (100%) | 7 (41%) | 10 (100%) | 5 (50%) |
| Sindrom dispeptic | 15 (88%) | 3 (17,6%) | 10 (100%) | 3 (30%) |
| Sindrom dolic (hipocondrul drept) | 14 (82%) | 2 (11,7%) | 8 (80%) | 2 (20%) |
| Sindrom icteric | 1 (5,8%) | 0 | 1 (10%) | 0 |
| Hepatomegalie | 17 (100%) | 17 (100%) | 10 (100%) | 10 (100%) |
| Splenomegalie | 15 (88%) | 15 (88%) | 10 (100%) | 10 (100%) |

O analiză comparativă a simptomatologiei clinice în lotul experimental și lotul-martor (tabelul 1) ne demonstrează că la sfârșit de tratament în lotul experimental a fost constatată o scădere considerabilă a frecvenței manifestărilor clinice. Astfel, sindromul asteno-vegetativ, prezent la majoritatea pacienților până la inițierea tratamentului, s-a redus cu 59% în lotul experimental și cu 50% în lotul-martor; sindromul dispeptic, prezent la 88% până la tratamentul, s-a redus până la 17,6% la cei tratați cu Neamon-hepa, persistând la 30% dintre pacienții care au primit terapia de bază. Sindromul dolic, manifestat prin senzații de dureri sau disconfort în hipocondrul drept, prezent inițial la 82% pacienți din lotul experimental, s-a redus considerabil, fiind atestat doar la 11% după tratament, pe când la pacienții din lotul-martor acest sindrom a persistat la 20% după tratament. Icterul prezent la câte un bolnav din fiecare lot a regresat, cu dispariția lui după 1 lună de tratament în ambele loturi.

Evaluarea parametrilor biologici în cele două loturi, de asemenea, demonstrează o evoluție favorabilă după administrarea tratamentului, în special la cei din lotul experimental (tabelul 2).

Analizând parametrii biologici, s-a constatat că valorile transaminazelor, atât AIAT, cât și AsAT, au prezentat variații favorabile sub influența tratamentului în ambele loturi, însă a fost mai evidentă scăderea valorii ALAT în lotul experimental – de la 147,02±0,32 la 86,45±0,26 U/l, dar fără diferență

statistic veridică ($p > 0,05$), pe când valorile AsAT-ului în lotul experimental au înregistrat o descreștere de la 102±8,58 până la 51,3±6,59 ($p > 0,05$). Valorile GGTP nu au crescut în urma tratamentului, ceea ce demonstrează absența efectului toxic; dimpotrivă, acest indice este în scădere după cura de tratament în ambele loturi, însă fără diferențe statistic veridice. Bilirubinemia, inițial ușor crescută în ambele loturi, respectiv 22,9±3,09 mcmol/l în grupul V și 21,25±2,68 mcmol/l în grupul VI, în urma tratamentului s-a normalizat la majoritatea pacienților.

Tabelul 2.

Evaluarea parametrilor biologici în lotul experimental și în lotul-martor pe fundal de terapie (SBI „T.Ciorbă”)

| Parametri | Lot experimental (nr. 17) | | Lot martor (Nr 10) | |
|---------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Început de tratament | Sfârșit de tratament | Început de tratament | Sfârșit de tratament |
| AIAT U/l | 147±0,32 | 86±0,26 | 138±0,36 | 105±0,25 |
| AsAT U/l | 102±8,58 | 51,3±6,59 | 97,4±7,63 | 58,7±8,58 |
| GGTP U/l | 56,6±5,38 | 42,5±4,42 | 55,4±6,1 | 43,4±5,25 |
| Bilirubina, mcmol/l | 22,9±3,09 | 17,0±183 | 21,25±2,68 | 16,09±0,1 |
| Colesterol, mmol/l | 5,0±1,69 | 4,2±0,94 | 5,2±1,05 | 4,3±1,03 |

Referitor la datele ecografiei, atât la pacienții din lotul experimental, cât și la cei din lotul-martor se determină îmbunătățirea indicilor de hepato-splenomegalie, la unii dintre bolnavi cu semne ecografice de hipertensiune portală.

De asemenea, la 30 pacienți din grupurile care au folosit Neamon-hepa și la 15 din loturile-martor, atât în IMSP SCR, cât și în IMSP SBI T.Ciorbă au fost efectuate cercetările de laborator ale indicilor sistemului antioxidant (Laboratorul de Biochimie al USMF Nicolae Testemițanu, șef laborator – prof.univ Valentin Gudumac). S-a confirmat și efectul antioxidant al preparatului Neamon-hepa, stabilit și în cazul cercetărilor preclinice. Indici sporțiți au fost determinați, în special, în grupul căruia i s-a administrat preparatul, manifestându-se prin sporirea activității SOD, catalazei, glutatationperoxidazei, prin micșorarea nivelului de acid tiobarbituric etc.

Toleranța preparatului

În studiul realizat nu s-a constatat nici un caz de manifestare a reacțiilor adverse la pacienți în urma administrării preparatului medicamentos Neamon-hepa.

Datele obținute în acest studiu arată că în tratamentul hepatitelor cronice de origine virală B și D

și în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală B și D, stadiul Chail, A este indicat preparatul medicamentos Neamon-hepa, caracterizat prin proprietatea sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și prin reducerea nivelului de hipertensiune portală.

Rezultatele administrării preparatului medicamentos Neamon-hepa combinat cu terapia-standard sunt superioare administrării numai a tratamentului de bază. Acest fapt este benefic atât din punct de vedere clinic (doze mai mici și numărul redus de substanțe medicamentoase administrate, lipsa efectelor adverse, efect sinergic și aditiv al preparatului medicamentos combinat), cât și economic.

Preparatul combinat indigen Neamon-hepa a fost conceput ca un medicament cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat, în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Produsul policomponent cu un spectru de acțiune multidirecționat este destinat să asigure un efect terapeutic complex.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatite virale B, C și D cronice s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindroamelor clinice de bază: asteno-vegetativ, dispeptic, dolic.
2. S-au ameliorat parametrii biologici, cu micșorarea intensității sindromului citolitic, colestatic.
3. Reacții alergice, efecte adverse și complicații pe durata studiului la pacienții tratați cu Neamon-hepa nu s-au constatat. Toți pacienții au finalizat folosirea preparatului cercetat conform protocolului clinic, compatibilitatea și toleranța tratamentului fiind înalte.

4. Preparatul Neamon-hepa poate fi utilizat pentru tratamentul hepatitelor virale B, C și D cronice și este recomandat în calitate de hepatoprotector, antioxidant în tratamentul complex al hepatitelor virale B, C și D cronice.

Recomandări: majorarea dozei până la 1-2 capsule în zi timp de o lună, cu repetarea cursului de tratament la recomandarea medicului.

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa, capsule 834 mg nr. 30, producător SA Eurofarmaco, a fost autorizat în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Spânu C., Iarvoi P., Vrânceanu-Beneș A., Isac M., *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova*. Revista Akademos, 2009; nr. 1(12), p. 76-80.
2. Palmer M., *Guide to hepatitis and liver disease*. New-York, 2004, p. 470-472.
3. Белоусов В.М., Леонова М.Ю.. *Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии*. Москва, 2002, 375 с.
4. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. *Ghid farmacoterapeutic*. Chișinău, 2006, 1157 p.
5. Chrzanowska A., Gajewska B., Barańczyk-Kuźma A., *Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver*. Acta Biochim. Pol., 2009; nr. 56(3), p. 465-469.
6. Rudic V. *Bio R: Studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007, 375 p.
7. Parii B., Todiraș M., Parii S., Rusnac L., Golovin P., Valica V., *Efectele protectoare ale remediului autohton Neamon-hepa în hepatita toxică indusă cu tetraclorură de carbon*. Curierul Medical, 2010; nr. 2, p. 31-35.
8. Todiraș M., Rudic V., Parii S., Gudumac V., Rusnac Liliana, Golovin P., Chiriac Tatiana, Valica, V. *Neamon-hepa on Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Antioxidant properties*. Curierul Medical, 2010; nr. 4, p. 3-6.

HEPATITELE
VIRALE B, C ȘI D LA COPII.
ASPECTE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE
ȘI DE EVOLUȚIE

Ludmila SERBENCO¹, Eugenia FOCA²,
Ina POIANĂ², Victor PÂNTEA¹

¹Catedra Boli Infecțioase FECMF,
USMF N. Testemițanu

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase la Copii

Summary

Clinical, epidemiological and evolutionary aspects of hepatitis B, C and D in children

Viral hepatitis B, C and D in children are a global problem, despite the introduction of the vaccine against viral hepatitis B. Our study evaluated 40 children diagnosed with hepatitis B, C and D, establishing the most frequent transmission routes to be parenteral, perinatal and habitual. In 45 % of the cases the clinical signs were polymorphic, which lead to difficulties in establishing the diagnosis. The clinical diagnosis was confirmed using blood tests for hepatitis B surface antigen, hepatitis B antigen, antibody to hepatitis B core antigen IgM/IgG, antibody to hepatitis C IgM/IgG, antibody to hepatitis D IgM/IgG, and by determining HBV-DNA, HDV/HCV-RNA via PCR.

Key words: hepatitis viralis B, C, D; pregnancy; clinical management; mother-to-child transmission; follow-up; diagnosis.

Резюме

Вирусные гепатиты В, С и D у детей. Клиника, эпидемиология и течение

Вирусные гепатиты В, С и D у детей являются серьезной глобальной проблемой, вопреки введению программы вакцинации против вирусного гепатита В. Наше исследование включило 40 детей с установленным клиническим диагнозом вирусного гепатита В, С и D, с выявлением путей заражения, чаще всего парентерального, перинатального и бытового. В 45% случаев, у больных была выражена полиморфическая симптоматология, что представило трудности в установлении клинического диагноза. Клинический диагноз был подтвержден методом тестирования маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, IgM/IgG анти-HBc, IgM/IgG анти-HVC, IgM/IgG анти-HVD) и выявления DNA-HVB, RNA-HVC/HVD методом ПЦР.

Ключевые слова: вирусные гепатиты В, С и D; беременность; клинический менеджмент; перинатальное заражение; наблюдение; диагноз.

Scopul studiului: determinarea aspectelor clinice, epidemiologice, de diagnostic, evolutive și de tratament ale hepatitelor virale B, C și D la copii.

Actualitatea temei

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este o problemă de sănătate publică serioasă la nivel mondial și o cauză majoră a hepatitelor cronice, cirozei și carcinomului hepatocelular (HCC). În ciuda implementării unui vaccin efektiv, HVB rămâne în continuare o cauză importantă de hepatită virală cronică în lume, estimându-se că cca 400 mil. de oameni sunt infectați cu HVB, iar transmiterea perinatală duce la 40%-50% persoane noi infectate [10]. După criteriul prevalenței hepatitei cronice B, distingem zone cu prevalență înaltă ($\geq 8\%$), intermediară (2%-7%) și joasă ($\leq 2\%$) [22], Republica Moldova fiind o țară cu enedemicitate înaltă. Modul predominant de transmitere a hepatitei B în zonele cu prevalență înaltă este cel perinatal. Când mama este purtătoare de HBsAg și cu ser pozitiv pentru ADN-ul viral, riscul ca copilul să devină purtător cronic este de 80-90% [21], și invers, dacă serul mamei este negativ pentru ADN-ul viral, rata de transmitere este de doar 10-30% [31]. Există trei posibilități de transmitere a VHB de la mamele infectate la copii: transplacentar (intrauterin), intranatal în timpul nașterii și în timpul îngrijirilor postnatale ale copilului, inclusiv alimentarea la sân [38, 41].

Este pe larg acceptat faptul că, în mare parte, transmiterea perinatală a HVB apare la – sau aproape de – momentul nașterii, dovadă fiind prevenirea infecției nou-născuților în circa 80-95% cazuri prin intermediul vaccinării neonatale [20]. Mecanismele transmiterii VHB pe această cale includ transfuzia sângelui matern la făt în timpul contracțiilor uterine, infecția după ruptura membranelor și contactul direct al fătului cu secrețiile infectate sau cu sângele din tractul genital matern. Transmiterea HVB in utero este considerată una dintre principalele cauze ale eșecului imunoprofilaxiei [34]. În ciuda imunizării active și pasive adecvate, aproximativ 10%-20% copii născuți din mame HVB purtătoare, în special cele HBeAg- pozitive, devin HBsAg purtători [14]. O potențială cale de transmitere perinatală a HVB este posibila transmitere verticală de la tată la făt. Wang și col. (2003), analizând gena S451 și gena C2022, au demonstrat transmiterea de la tată la copil. Deși acest mod de transmitere este scăzut, el poate fi unul dintre motivele eșecului imunoprofilaxiei la naștere [35]. Căii intrauterine de transmitere i se incriminează o minoritate de cazuri de HVB, care nu este prevenită prin imunizarea activă și pasivă la naștere. Principalii factori de risc pentru infecția

HVB intrauterină sunt: serul matern HBeAg pozitiv, antecedentele de travaliu prematur și prezența HVB în placentă, în special în endoteliul capilarelor vilozităților. Rata transmiterii intrauterine crește liniar cu titrele materne de HBsAg și concentrația de HVB-AND [37]. Un risc mărit pentru transmiterea intrauterină a fost notat la pacienții care au avut un polimorfism al genelor α -TNF și γ -IFN [39]. Deși AgHBs a fost detectat în laptele matern, alăptarea nu este contraindicată în cazurile de infecție cu VHB maternă, atât timp cât copilul primește imunoprofilaxie adecvată. Transmiterea orizontală a VHB de la membrii familiei infectate poate să apară, de asemenea, în timpul copilăriei [10].

Infecția HVB acută la copii poate fi simptomatică sau asimptomatică, aceasta din urmă fiind mai frecventă la sugari și copiii mici. Infecția acută este autolimitată, recuperarea fiind marcată de apariția anti-HBs (seroconversie) [19]. Evoluția naturală a infecției cu VHB depinde de vârstă și de momentul achiziției virale. Peste 90% din sugarii și copiii infectați la o vârstă fragedă vor dezvolta infecția cronică cu VHB, comparativ cu doar 5-10% persoane care au achiziționat VHB în adolescență sau la vârsta adultă [9]. Remisia spontană a HVB, cu inhibiția replicării virusului, reflectată prin seroconversia HBeAg/anti HBe este rară printre copii, fiind observată în 8-19 cazuri [12]. Copiii infectați perinatal cu VHB au un risc înalt de dezvoltare a sechelelor pe termen lung. Aproximativ un sfert dintre copiii infectați timpuriu cu VHB vor dezvolta ciroză sau HCC, de obicei peste 25-30 de ani după achiziția virală [23]. Riscul de a dezvolta ciroza ficatului se mărește odată cu durata infecției, aproximativ 10 ani în mediu [2]. Sunt cazuri de ciroză hepatică diagnosticate la copii de 3-6 ani sau chiar la sugari [5]. Recuperarea completă, cu eliminarea tuturor antigenilor virali și prezența anti-HBs este înregistrată mai degrabă sporadic, la aproximativ 2% din copiii cu HVB cronică [17].

Terapia are ca scop eliminarea completă a virusului și dezvoltarea imunității la reinfecție. Practic, acest efect poate fi obținut foarte rar [33]. Medicamentele utilizate asigură doar inhibarea replicării HVB, prezentată prin remisia clinică, biochimică și histologică a bolii. Până acum interferonul- α (INF- α) este terapia de primă linie pentru copiii cu HVB cronice. Tratamentul cu INF- α accelerează clearance-ul HVB-ADN și seroconversia HBeAg/anti-Hbe [18].

Genotipurile predominante de HCV la copiii din Europa și SUA sunt 1a și 1b (70%), deși în ultimii ani, luând în considerație copiii infectați vertical, procentul infectării cu genotipul 1 a scăzut la 54%, cu o creștere a genotipurilor 3 (23%) și 4 (7%) [7]. Înainte de anul 1990, căile de infectare cu VHC erau transfuziile de sânge și derivatele lui. Screeningul drastic al acestora pentru VHC în ultimii 10 ani a

scăzut substanțial această cale de transmitere. După 1990, calea principală de transmitere a VHC la copil se consideră de la mama cu hepatită cronică C [6]. Global, riscul transmiterii HCV de la mama infectată la nou-născut este de numai 5%. Cu toate acestea, mai mult de o femeie din fiecare 100 de femei aflate în perioada fertilă pot fi infectate cu HCV. Prin urmare, calea mamă – copil poate contribui la numărul substanțial de infecții noi de HCV la copii în lumea întreagă [1]. Mamele cu VHC sunt de obicei anti-HCV pozitive și frecvent transmit acești anticorpi copiilor lor. Cu toate acestea, majoritatea nou-născuților anti-HCV pozitivi nu sunt, de fapt, infectați cu virusul HCV. Aceștia nu sunt decât anticorpii trecuți de la mamă la făt antenatal. Majoritatea anticorpilor materni dispar pe la vârsta de 18 luni; dacă aceștia mai persistă încă la vârsta de 18 luni, probabilitatea ca copilul să fie infectat cu virusul hepatitei C este înaltă [29].

Momentul exact al transmiterii perinatale a VHC este necunoscut. Factorul de risc principal pentru transmiterea perinatală de VHC este nivelul ARN-HCV matern la naștere: o încărcătură virală înaltă cu HCV la mamă crește riscul transmiterii HCV [26], deși transmiterea perinatală a fost raportată și la femei cu ARN-VHC nedetectabil [24]. Cu toate acestea, cezariana electivă nu este recomandată femeilor cu HCV cronică [28]. Riscul transmiterii HCV prin această cale depinde și de factorii materni, socioeconomici și geografici. Un studiu recent, care a inclus mame infectate cu HCV, a demonstrat că rata transmiterii infecției de la mamele cu HCV și HIV a fost de 25,0% versus 3,8% pentru mamele care nu au HIV. Genotipul VHC nu influențează transmiterea verticală [32]. Deși HCV poate fi detectat în laptele matern, nu există rapoarte de transmitere a VHC prin alăptare. Cu toate acestea, alăptarea trebuie evitată în cazul în care mameloanele sunt fisurate sau sângerează [16].

Studiile demonstrează că clinica HCV este mai moderată și asimptomatică la copiii infectați. Rata afectării hepatice variază în funcție de calea infectării copilului (de la mamă sau transfuzional). La copiii cu dereglări hematopoietice (hemofilie, talasemie, leucemie), infectați prin transfuzii, clinica diferă în funcție de boala de bază. Dacă infecția este contractată de la mamă, majoritatea copiilor prezintă semne moderate de afectare hepatică în primele două decade ale vieții [29]. Aproximativ o treime dintre copiii infectați perinatal vor avea o viremie persistentă, simptome cum ar fi hepatomegalie sau splenomegalie și ALT înalt. Evoluția naturală a infecției perinatale cu VHC este în mare măsură necunoscută. Clearance-ul spontan al ARN-VHC apare la 20% din copiii infectați, de obicei, până la trei ani [11], fiind mai specific copiilor decât adulților [29], iar 50-80% din copiii infectați vor dezvolta infecția

cronică VHC [8]. Cei mai mulți din acești copii devin VHC-ARN-pozitivi în primele trei luni de la naștere [32]. Afecțiunile hepatice severe ca ciroza, cancerul hepatic și/sau rețelul de transplant hepatic apar rar la copii. Cei infectați cu HCV au probabil anumiți factori de risc pentru dezvoltarea acestor afecțiuni la vârsta adultă, însă la momentul actual acești factori nu au fost identificați [29].

Utilizarea tratamentului combinat cu interferon alfa pegylat și ribavirină a schimbat prognosticul pentru această boală, aproximativ 60% din copii realizând un clearance viral susținut. Cu toate acestea, terapia combinată nu este ideală pentru copii, deoarece interferonul pegylat este administrat subcutanat, afectând viteza de creștere, și atât interferonul, cât și ribavirina au efecte adverse semnificative afectând astfel complianța. În plus, 50% din copiii infectați cu genotipul 1 nu răspund la tratament [36]. Copiii până la 3 ani nu sunt eligibili pentru acest tratament, deoarece este posibilă remisia spontană a infecției HCV, iar cazuri de diplegie spastică au fost raportate la copii cu hemangiomi tratați cu IFN- α [3]. Astfel, sunt necesare opțiuni suplimentare de tratament, inclusiv îmbunătățirea administrării, reducerea duratei tratamentului și evaluarea unor noi medicamente, cum ar fi inhibitorii de protează, care ar putea fi eficiente și pentru pacienții infectați cu genotipul 1 [36]. Prevenirea VHC este problematică, în prezent nu există nici un vaccin eficient, iar administrarea de imunoglobulină după expunere nu are nici un beneficiu. Screeningul pentru infecția cu VHC include grupele de risc: copii născuți din mame infectate și din zonele cu endemicitate crescută pentru VHC, condițiile asociate cu HIV, utilizatori de droguri intravenoase [15].

Incidența VHD la copii a scăzut odată cu aplicarea programelor de vaccinare universală contra VHB. Cu toate acestea, continuă să existe focare raportate de hepatită B la copii în zonele hiperendemice ale lumii [4], precum și procentul de seroprevalență mare ce ajung până la 9% [25]. Transmiterea verticală este rară, deoarece mamele VHB/VHD-infectate sunt, de obicei, anti-HBe pozitive și, astfel, au niveluri mai scăzute ale viremiei VHB. Transmiterea perinatală are loc în condiții cum ar fi antigenemia înaltă de HBe matern și viremia VHB-ADN înaltă [40]. Testarea pentru HDV ar trebui să fie efectuată oricărui pacient cu hepatită severă sau inexplicabilă, pacientului cu factori de risc ce predispon la achiziționarea hepatitei infectioase: antecedente de abuz de droguri intravenoase, practici sexuale promiscue, expunerea la produsele de sânge, membrii familiei cu VHB sau HDV [29]. Infecția delta suprapusă modifică evoluția naturală a HVB cronice la copii, transformând-o într-o hepatită severă cu o tendință la progresie [13]. Coinfecția cu HDV este mai frecventă în Euro-

pa Mediteraneană, dar au fost raportate cazuri și din alte regiuni. Cazurile severe de hepatită la copii au fost cauzate de suprainfecția cu HDV. În aceste serii a existat o incidență mai mare de insuficiență hepatică fulminantă la copiii mici [42]. Nu există nici un tratament stabilit pentru HVD cronică. Deși interferonul alfa (INF-a) a fost folosit pentru prima dată în tratamentul cronic HDV acum 25 de ani, ea rămâne singura terapie aprobată astăzi pentru HDV [27]. Singurele măsuri eficiente pentru a controla răspândirea infecției HDV sunt consilierea comportamentelor în rândul persoanelor cu infecție HVB cronică și vaccinarea universală cu vaccinul hepatic B [30]. La copii, vaccinarea universală rămâne piatra de temelie a profilaxiei.

Material și metode de cercetare

S-a efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor de observație a 40 de copii (22 fete și 18 băieți) cu diagnosticul clinic de hepatită de etiologie virală B, C sau D, tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii, Chișinău, în perioada anilor 2001-2011. Diagnosticul a fost confirmat prin metode clinice și explorative complexe: examen clinic cu colectarea datelor anamnestice și epidemiologice, semnele clinice de debut, investigațiile de laborator. Diagnosticul hepatitelor virale B, C și D, acute și cronice, a fost confirmat prin testarea markerilor serologici specifici: AgHBs, AgHBe, anti-HBcor IgM/IgG, anti-HVC IgM/IgG, anti-HVD IgM/IgG; determinarea ADN-HVB, ARN-HVC/HVD test cantitativ cu utilizarea testului PCR; a indicilor biochimici: transaminazele hepatice, bilirubina totală, liberă și legată, protrombina, fosfataza alcalină, proba cu timol, precum și ai ecografiei organelor abdominale.

Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților a constituit $10,4 \pm 5,1$ ani, variind în limitele dintre 2 luni și 17 ani. Prin repartizarea pacienților pe grupe de vârstă s-a observat că incidența maximă a hepatitelor parenterale a fost între 10 și 16 ani (50%).

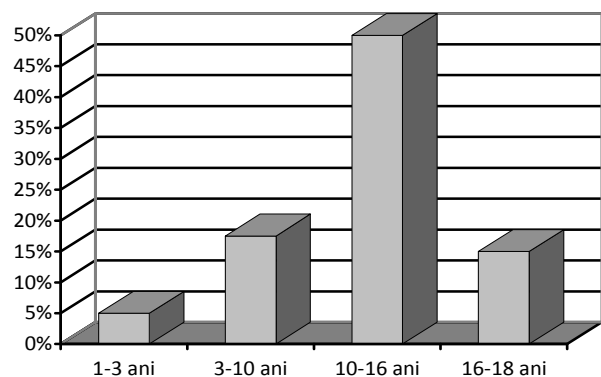


Figura 1. Repartizarea pacienților cu hepatite virale B, C și D pe grupe de vârstă

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

Diagnosticul de trimitere a fost de hepatită virală neidentificată în 15 (37,5%) cazuri, HVA – 12 (30%) cazuri, HVB – 8 (20%), HVC – 3 (7,5%) cazuri, toxicoinfecție alimentară – 2 (5%) cazuri. În funcție de etiologie, diagnosticul clinic de hepatită virală B a fost stabilit în 28 (70%) de cazuri, hepatita virală C – 8 (20%) cazuri și hepatită virală D – 4 (10%) cazuri, respectiv. Forma tipică (icterică) a fost determinată la 22 (55%) copii, iar forma atipică – la 18 (45%) copii din lotul de studiu cercetat. După evoluție au fost determinate următoarele forme de hepatită virală: acută – în 24 (60%) cazuri, trenantă – 4 (10%) și cronică – în 12 (30%) cazuri. După gravitate s-a stabilit: gravitate ușoară în 2 (5%) cazuri, gravitate medie – 27 (67,5%) și severă – în 11 (27,5%) cazuri.

Complicații ale diagnosticului de bază au fost stabilite la 10 (25%) copii, dintre care 4 au dezvoltat pancreatită reactivă, 4 – dischinezia vezicii biliare și 2 – colecistită cronică. Patologii concomitente au fost depistate la 25 (62,5%) copii: anemie feriprivă – la 8, parazitoze intestinale – la 6, IRVA – la 6, dismicrobism intestinal – la 5 copii, infecția tractului urinar – la 4 copii, infecție cu CMV – la 2, HIV/SIDA, hemofilie, periarterită nodoasă, astm bronșic, epilepsie – a câte un copil, respectiv. S-a observat că, la mai mult de jumătate din pacienții studiați, hepatita virală a fost însoțită de patologii concomitente specifice copiilor, ceea ce a determinat evoluția mai îndelungată a maladiei de bază, precum și o stare generală agravată a pacienților.

Durata medie a spitalizării a constituit 18 ± 3 zile. Patru (10%) copii din lotul general de studiu au necesitat internare repetată la interval de o lună: 3 copii – o reinternare și un copil – 2 reinternări.

Anamneza epidemiologică a evidențiat următoarele date: din 16 copii născuți după implementarea vaccinului contra hepatitei virale B în RM, 2 (12,5%) au fost vaccinați incomplet și 1 copil a fost nevaccinat. Copiii vaccinați incomplet au avut contraindicații la momentul vaccinării: icter neonatal mai mult de 3 săptămâni la un pacient și afecțiune neurologică la alt pacient. Bolnavul nevaccinat a fost născut prematur, cu spitalizări frecvente ulterior. Ancheta epidemiologică în contextul transmiterii materno-fetale și în focarul familial a fost relevantă la 12 (30%) copii (vezi tabelul).

Corelația dintre anamneza epidemiologică și hepatita virală dezvoltată

| Antecedente epidemiologice în focarul familial | Vârsta/sexul copilului | Modul de vaccinare a copilului | Hepatita virală dezvoltată |
|--|------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| mama – purtător de AgHBs | 6 luni (m) | incomplet | HVB trenantă, icterică, medie |

| | | | |
|--|------------|-----------|---|
| mama – neexaminată, fratele – decedat de HVB+D | 12 ani (m) | complet | HVB cronică, icterică, gravă |
| mama – purtător de AgHBs | 3 luni (f) | incomplet | HVB acută, icterică, gravă |
| Mama – neexaminată, fratele – HVB cronică, AgHBs + | 14 ani (f) | complet | HVB cronică, icterică, gravă |
| mama – purtător de AgHBs | 8 ani (m) | complet | HVB cronică, anicterică, medie |
| mama – purtător de AgHBs | 4 luni (f) | incomplet | HVB acută, anicterică, medie |
| mama – HVB cronică | 12 ani (m) | complet | HVB trenantă, anicterică, medie |
| tata – HVB unchiul – HVB+HVD | 4 ani (f) | complet | HVB acută, icterică, medie |
| tata – HVB | 16 ani (f) | complet | HVB acută, anicterică, medie |
| mama – HIV/SIDA + HVB | 1 an (f) | complet | HVC cronică, anicterică, medie |
| mama – purtător de AgHBs | 9 ani (f) | complet | HVB cronică + HVD coinfecție, anicterică, medie |
| mama și frații – HVB cronică | 11 ani (f) | complet | HVB acută + HVD suprainfecție, icterică, medie |

La copiii născuți din mame purtătoare de AgHBs, cu vaccinare incompletă s-au dezvoltat mai des forme icterice, grave sau medii de hepatită. Vaccinarea completă a dus la dezvoltarea unor forme atipice, de gravitate medie ale hepatitei. Într-un studiu, Andriuță A. și col. (1992) au constatat că la gravidele AgHBs pozitive, anti-HVD sumar se depistează în 25% din cazuri, R. Moldova fiind o zonă cu endemicitate înaltă a HVD. În studiul efectuat de Pântea V. (2010) s-a demonstrat prezența mecanismului de transmitere materno-fetal și că acest pericol de infectare este mai mare în cazul mamelor pozitive cu virusul B în raport cu virusul D.

Din 37 de copii cu vârsta mai mare de 6 luni, 8 (21,6%) au în anamneză prezența intervențiilor chirurgicale, consultații stomatologice, transfuzii de plasmă pe durata ultimelor 6 luni anterior momentului internării; la 2 adolescenți – relații sexuale cu mai mulți parteneri.

Datele din figura 2 demonstrează că circa 82,5% din copii au prezentat acuze la internare, în timp ce 17,5% care nu au prezentat acuze au fost spitalizați în baza modificărilor la examenul obiectiv și a parametrilor biochimici, determinați ocazional.

Mai mult de jumătate din pacienți (55%) au prezentat sindromul icteric (icterul tegumentelor și sclerelor, urină întunecată, acolie), precum și o gamă variată de acuze nespecifice, cauzate de comorbidițiile depistate. Din 22 (55%) de pacienți cu dureri

abdominale, 20 (55%) din ei nu au putut localiza sediul durerii, în timp ce doar 2 (5%) pacienți au prezentat dureri abdominale în epigastru. Palparea abdomenului a determinat prezența sindromului algic în epigastru la 7 (50%) bolnavi, în hipocondrul drept și epigastru – la 4 (28,5%) pacienți și în hipocondrul drept – la 3 (21,5%) pacienți, respectiv. La percuția și palparea ficatului s-a determinat mărirea dimensiunilor la toți copiii, iar splenomegalia a fost depistată la 10 (25%) dintre ei.

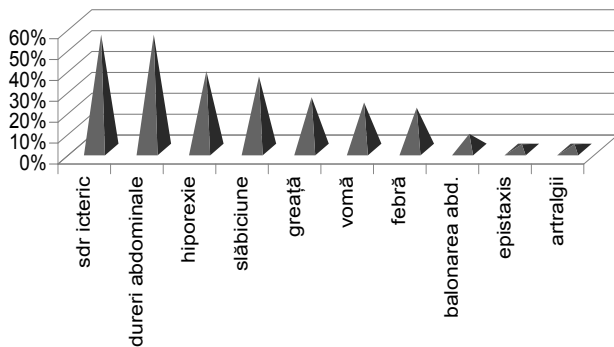


Figura 2. Acușele pacienților cu hepatite B, C și D prezente la internare.

Au fost analizați următorii parametri paraclinici: protrombina, bilirubina totală, ALAT. Protrombina s-a micșorat de: 1,1 ori – 1 copil; 1,2 ori – 1; 1,3 ori – 7; 1,4 ori – 5; 1,5 ori – 12; 1,6 ori – 3; 1,8 ori – 1; 1,9 ori – 1; 2 ori – 2 copii, respectiv. Valorile bilirubinei totale au fost mărite la pacienții cu forme icterice de hepatită virală, în timp ce ALAT-ul a fost mărit la 31 de pacienți (figura 3).

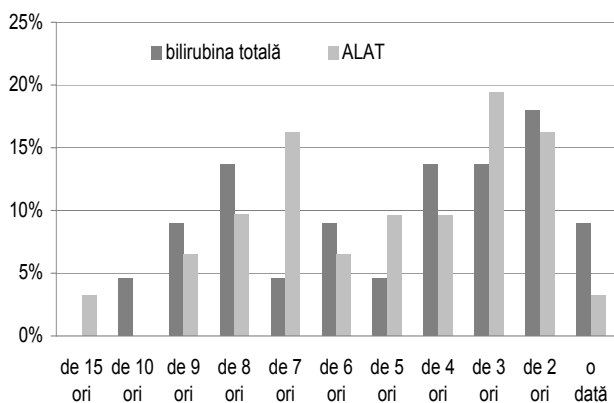


Figura 3. Creșterea valorilor bilirubinei totale și ALAT-ului la pacienții cu hepatite virale B, C și D la momentul internării.

Tratamentul a fost efectuat conform protocoalelor clinice naționale pentru hepatitele virale. Tratament etiologic-antiviral au primit 12 (30%) pacienți cu suzitorii Viferon după schemă. Dintre aceștia, 8 copii suportau HVB, 2 – HVC, 2 copii –

HVD, respectiv. Tratament patogenetic au urmat toți pacienții: terapie de dezintoxicare (lichide per os și perfuzii endovenoase), hemostatice, hepatoprotectoare, antioxidante, coleretice, spasmolitice, vitaminoterapie. Din numărul total de copii cu hepatite parenterale spitalizați în această perioadă, 11 (27,5%) au necesitat tratament în serviciul de terapie intensivă. Starea lor a fost catalogată ca extrem de gravă în baza examenului obiectiv și a parametrilor paraclinici: valorile protrombinei, bilirubinei și ale transaminazelor. Durata medie a spitalizării în serviciul de terapie intensivă a fost de 12 zile. Pacienții care au prezentat comorbidități au fost tratați corespunzător: antibioterapie, antiparazitare, antivirale, imunomodulatoare, glucocorticosteroizi. În urma tratamentului etiologic și patogenetic, la pacienții incluși în studiu s-a observat o atât ameliorare a stării generale, cât și normalizarea indicilor de laborator. Majoritatea pacienților au fost externați cu starea generală satisfăcătoare.

Concluzii

1. Vaccinarea contra hepatitei virale B a dus la o micșorare vădită a morbidității prin această maladie, totuși cazuri noi de HVB continuă să se înregistreze.
2. Ancheta epidemiologică a stabilit transmiterea hepatitei virale la copii mai frecvent pe căile parenterală, perinatală și habituală.
3. Simptomatologia polimorfă la 45% din pacienții din studiul nostru a creat dificultăți în stabilirea diagnosticului clinic de hepatită virală.
4. Atât femeile gravide, cât și membrii familiei din focar trebuie investigați nu doar la AgHBs, ci și la prezența markerilor serologici hepatici: anti-HB cor. sumar, anti-HVD sumar și anti-HCV sumar.

Bibliografie

1. Alter M.J., Kruszon-Moran, D., *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994*. N. England J. Med., 1999; vol. 341, nr. 8, p. 556-562.
2. *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update*. Liver Int. 2005; vol. 25, nr. 3, p. 472-489.
3. Barlow C.F., Priebe C.J., Mulliken J.B. și col., *Spastic diplegia as a complication of interferon α -2a treatment of hemangiomas of infancy*. J. Pediatr., 1998; vol. 132, p. 527-530.
4. Borresen M.L., Olsen O.R., Ladefoged K., *Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland*. J. Viral Hepat., 2010, vol.17, p. 162-170.
5. Bortolotti F., Calzia R., Vegnente A., Cadrobbi P., Rugge M., Armigliato M., Marazzi M.G., Iorio R., Crivellaro C., Piscopo R., *Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease*. Gut, 1988, vol. 29, nr. 5, p. 659-664.
6. Bortolotti, F., Resti M., *Changing epidemiologic pattern*

- of chronic hepatitis C virus infection in Italian children.* J. Pediatr., 1998, vol.133, nr. 3, p. 378-381.
7. Bortolotti F., Resti M., Marcellini M., *The Italian Observatory for Hepatitis C in children. HCV genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome.* 2005; vol. 54, p. 852-857.
 8. Burns D.N., Minkoff H., *Hepatitis C: Screening in Pregnancy, Obstet Gynecol*, 1999; vol. 94, p. 1044-1048.
 9. Karayiannis P., Fowler M.J., *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in aiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum, Hepatology*, 1985; vol. 5, nr. 3, p. 431-434.
 10. Elisofon S.A., Jonas M.M., *Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies, Clin. Liver Dis.*, 2006; vol. 10, nr. 1, pag. 133-148.
 11. *European Paediatric Hepatitis C Virus Network, Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection, Clin. Infect. Dis.*, 2005; vol.41, nr.1, pag. 45-51.
 12. Evans A.A., Fine M., London W.T. *Spontaneous seroconversion in hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B: Implications for interferon therapy. J. Infect. Dis.* 1997; vol.176, pag. 845-850.
 13. Farci P., Barbera C., Navone C., et. al., *Infection with the delta agent in children.* 1985; vol. 26, nr. 1, pag. 4-7.
 14. Gambarin-Gelwan M. *Hepatitis B in pregnancy. Clin. Liver Dis.*, 2007; vol.11, nr.4, pag. 945
 15. *Hepatitis C. In: Red Book; 2009; pag. 357-360.*
 16. *Hepatitis C. In: Pickering LK, Red Book: 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases, ed. 27, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; pag. 355-359.*
 17. Hsu H.Y., Chang M.H., Lee C.Y., Chen J.S., Hsu H.C., Chen D.S., et. al. *Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology*, 1992; vol.15, pag. 382-386.
 18. Jara P., Bortolotti F. *Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 1999; vol. 29, nr. 2, pag. 163-170.
 19. Jonas M.M. *Viral Hepatitis in children. Unique Features and Opportunities.* Springer. Humana Press, 2010, pag. 94-95.
 20. Jonas M.M. *Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int.* 2009; vol. 29, pag. 133-139.
 21. Lee C., Gong Y., Brok J., Boxall E.H., Gluud C., *Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis, B. M. J.*, 2006; vol. 332, nr. 7537, pag. 328-336.
 22. Lok A.S., McMahon B.J. *Chronic hepatitis B. Hepatology* 2007; vol. 45, pag. 507-539.
 23. Mahoney F.J., *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infections, Clin. Microbiol Rev.*, 1999; vol. 12, pag. 351-366.
 24. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., *Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy, J. Infect. Dis.*, 2005; vol. 192, nr.11, pag. 1880-1889.
 25. Morcos M.M., Mikhail T.H., Hanna W.M., Abdel-Fattah S., El-Rasad M.M., Wassef E.L. *The prevalence of delta virus infection in chronic liver disease in Egyptian children in comparison with some other countries. Panminerva Med.*, 2000; vol. 42, nr. 2, pag. 97-100.
 26. Newell M.L., Pembrey L. *Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. Drugs Today (Barc).* 2002; vol. 38, nr. 5, pag. 321-337.
 27. Rizzetto M., Rosina F., Saracco G., *Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. J. Hepatol.*, 1986; vol. 3, supl. 2, pag. 229-233.
 28. Roberts E.A., Yeung L. *Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology.* 2002; vol. 36, nr. 5, supl. 1, pag. 106-113.
 29. Roy A., Schwartz K., *Hepatitis C in children. Hepatitis C Choises*, ediția a 4-a, 2008, cap. 19, pag. 1-2.
 30. Samuel D., Muller R., Alexander G., *Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N. Engl. J. Med.*, 1993; vol. 329, nr. 25, pag. 1842-1847.
 31. Schaefer E., Koeppen H., Wirth S., *Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers. Eur. J. Pediatr.*, 1993; vol. 152, nr. 7, pag. 581-584.
 32. Shiraki K., Ohto H., Inaba N., *Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants, Pediatrics International*, 2008; vol. 50, pag. 138-140.
 33. Torre D., Tambini R. *Interferon-a therapy for chronic hepatitis B in children: A meta-analysis. Clin. Infect. Dis.*, 1996; vol. 23, pag. 131-137.
 34. Wang J.S., Chen H., Zhu Q.R. *Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. World J. Gastroenterol*, 2005; vol. 11, nr. 23, pag. 3582- 3585.
 35. Wang S., Peng G., Li M., Xiao H., Jiang P., Zeng N., Wang Z. *Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2003; vol. 34, nr. 1, pag. 106-113.
 36. Wirth S., Kelly D., Sokal E., Socha P., Mieli-Vergani Gi-orgina, Dhawan Anil, Lacaille Florence, Agnes Saint Raymond, Olivier Sophie, Taminau Jan. *Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. J.P.G.N.*, 2011; vol. 52, pag. 233-237.
 37. Xu D.Z., Yan Y.P., Choi B.C., Xu J.Q., Men K., Zhang J.X., Liu Z.H., Wang F.S. *Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J. Med Virol.*, 2002; vol. 67, nr. 1, pag. 20-26.
 38. Yang X., Cui M.X., Liu B.G. *Breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1994, vol. 29, pag. 586-588.
 39. Yu H., Zhu Q.R., Gu S.Q., Fei L.E. *Relationship between IFN-gamma gene polymorphism and susceptibility to intrauterine HBV infection. World J. Gastroenterol.*, 2006; vol. 12, nr. 18, pag. 2928-2931.
 40. Zanetti A.R., Ferroni P., Magliano E.M., *Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy. J. Med. Virol.*, 1982; vol. 9, nr. 2, pag. 139-148.
 41. Zhang S.L., Yue Y.F., Bai G.Q., Shi L., Jiang H. *Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J. Gastroenterol.*, 2004; vol. 10, pag. 437-438.
 42. Zuckerman A.J. *Prevention of primary liver cancer by immunization. N. Engl J. Med.*, 1997; vol. 336, nr. 26, pag. 1906-1907.

V. PÂNTEA¹, Lilia COJUHARI¹,
V. CEBOTARESCU¹, Dina RUȘECU², L. IAROVOI³

¹Catedra *Boli Infecțioase* FECMF,
USMF N. Testemițanu

²IMSP AMT Centru,

³Catedra *Boli Infecțioase
tropicale și parazitologie medicală*

TRANSPLANT HEPATIC.
CAZ CLINIC

Summary

Liver transplant. Presentation of clinical case

Liver transplant is potentially applicable to any acute or chronic condition resulting in irreversible liver dysfunction, provided that the recipient does not have other conditions that will preclude a successful transplant. A clinical case presented by us is an eloquent example of the need for pre-transplant and post-transplant monitoring.

Key words: liver transplant, viral hepatitis.

Резюме

Трансплантация печени. Клинический случай

Трансплантация печени является потенциально применимой к любому острому или хроническому состоянию в результате необратимой дисфункции печени, при условии, что получатель не имеет другие условия, которые препятствуют успешной трансплантации. Клинический случай, представленный нами – это красноречивый пример необходимости мониторинга до трансплантации и после трансплантации.

Ключевые слова: трансплант печени, вирусный гепатит.

Actualitatea temei

Transplantul de organe și țesuturi este rezultatul unui secol de eforturi și progres al medicinei. În prezent este o metodă terapeutică acceptată, cu rezultate care au convins atât lumea medicală, cât și opinia publică, reușind să salveze vieți care se îndreptau inevitabil spre deces. Apariția transplantului de organe și țesuturi a schimbat în mod radical fața medicinei moderne, volumul de cunoștințe acumulate în medicină, în general, provenind din domeniul transplantului, fiind cu adevărat uriaș.

Thomas Starzl a efectuat primul transplant de ficat la om în anul 1963, fara supraviețuirea bolnavului, iar în 1967 efectuează primul transplant cu supraviețuirea pacientului. Cu introducerea ciclosporinei în 1980, rezultatele s-au îmbunătățit spectaculos. La conferința de consens de la Bethesda, Maryland (1983), transplantul de ficat a fost acceptat ca metodă terapeutică.

Transplantul de organe și țesuturi în Republica Moldova la moment nu se efectuează. În șase țări europene (Austria, Belgia, Germania, Olanda, Luxemburg și Slovenia) este coordonat de o singură agenție, care se numește *Eurotransplant*.

În România transplantul de ficat se efectuează la Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic Fundeni, sub conducerea profesorului universitar Irinel Popescu. Până în prezent au fost efectuate 200 de transplanturi hepatice. Transplantul de ficat prevede transferul unei părți sau a totalității ficatului de la un donator la un bolnav primitor. Grefa de ficat se practică în caz de boală hepatică congenitală sau de ciroză; alte indicații potențiale ale sale, ca tumorile hepatice, sunt încă discutate. La copil, se poate ajunge să se practice, din motive de dimensiune, o grefă redusă (nu se grefează decât o parte din ficatul unuia adult, prea voluminos pentru un copil). Numărul mic de ficiți disponibili duce la elaborarea de noi soluții: grefa partajată (doi bolnavi primesc fiecare câte o parte de ficat), prelevarea unui fragment de ficat de la un donator viu. Mortalitatea operatorie este în jur de 5% până la 10%. Actualmente, procentajul de supraviețuire până la 2 ani este de aproximativ 70%. Primele șase luni sunt cele mai expuse complicațiilor. Un tratament imunosupresor pe viață este indispensabil, precum și o supraveghere regulată.

Ficatul parțial de la adult la copil este utilizat în cazul copiilor sub doi ani, la care șansa de a găsi un donator decedat de vârsta lor este foarte mică. Transplantul de ficat parțial de la adult la adult este folosit mai ales în cazul bolnavilor de cancer hepatic, care nu beneficiază, în condiții normale de un ficat de la donator decedat. Ficatul împărțit și ficatul redus au fost utilizate pentru copiii care nu aveau un părinte care să doneze. Transplantul „domino” a fost folosit la o pacientă cu hipercolesterolemie familială, careia i s-a transplantat un ficat normal,

dar al cărui ficat a fost transplantat, la rândul lui, unei bolnave cu ciroză și cancer.

Cercetătorii britanici au dezvoltat o nouă metodă prin care transformă celulele stem în celule hepatice funcționale, o tehnică ce ar putea înlocui procedurile scumpe și riscante de transplant de ficat.

O echipă de la Institutul Sanger, Universitatea Cambridge, a folosit metode de ultimă oră pentru a corecta o mutație genetică a celulelor stem, derivate dintr-o biopsie de piele a pacientului, și le-a dezvoltat în celule hepatice funcționale. Celulele stem sunt celulele-sursă ale corpului, din ele dezvoltându-se toate celelalte celule ale organismului.

Principii de bază ale transplantării: o cât mai mare compatibilitate genetică, tehnică de prelevare și transplantare perfectă, îngrijire postoperatorie atentă.

Profilaxia rejetului: a) *pretransplant* – evaluarea compatibilității ABO, evaluarea compatibilității HLA, cross-match test (evaluarea anticorpilor preformați); b) *intra- și posttransplant* – imunosupresia, ciclosporină, tacrolimus, micofenolat (mofetil, sodic), corticosteroizi, anticorpii monoclonali, globulinele antilimfocitare/timocitare, sirolimus, ciclofosfamidă, azatioprină.

Indicații: insuficiența hepatică acută, hepatite virale, boala Wilson, boli hepatice în stadiu terminal, ciroze, colangită scleroasă primitivă, hepatită autoimună, afecțiuni metabolice, cancerul hepatic, hepatocarcinomul pe ciroză – criteriile Milano, metastazele din tumori neuroendocrine (carcinoidul).

Tehnici de transplant hepatic: cu ficat întreg, cu ficat redus, cu ficat împărțit, de la donator viu, domino, auxiliar.

Prezentare de caz

Pacientul V., anul nașterii 1960, cetățean al R. Moldova, a fost depistat primar cu hepatită cronică B+D în anul 1991, ulterior cu evoluție în ciroză hepatică confirmată în anul 1995. La 13.10.2000, la Clinica Medicală din Centrul Regional al Bolilor Ficatului al Universității din Padova, Italia, a fost efectuat transplant de ficat. Procesul postoperatoriu s-a complicat prin tromboză totală a venei porte, care a cerut executarea trombectomiei și stabilirea unei terapii anticoagulante cu warfarin, administrat până în anul 2011, cu creșterea indicilor de colestază în a cincea zi, din care motiv s-a efectuat o biopsie hepatică ce a confirmat prezența unei respingeri de gradul II. Pacientul a fost tratat ulterior cu terapie imunosupresoare și corticosteroizi în doze înalte (trei doze de metilprednisolon). Ținând cont de

neresolvarea imediată a respingerii, s-a mărit doza cu tacrolimus. După transplant de ficat, pacientul a făcut recidivă a hepatitei cu VHB mutant. Pe parcursul anilor 2000-2009, pacientul a folosit preparatul zeffix în doză de 0,1 g pe zi, iar din anul 2007 – zeffix combinat cu hepsera 0,01g pe zi.

Conexiune anamnezică. Se prezintă în condiții generale bune, cu excepția apariției nodulilor subcutanați dorsali dureroși, persistă leziuni dureroase în cavitatea bucală. Greutate corporală stabilă – 81 kg, înălțimea – 174 cm. Se depistează prezența modificării în câmpul ocular (suprafețe oarbe), asociate cu dureri de cap care trec în 20 de minute.

Obiectiv. Starea generală a pacientului este satisfăcătoare. Cutia toracică – scolioză marcată pe dreapta, convexă la nivel dorsal-lombar, cu asimetrie toracică. Sunt prezenți noduli subcutanați bilaterali compatibili cu lipomi. Zgomotele cardiace ritmice, clare. TA-110/80 mm col. Hg, FC – 68 bătăi pe minut. Abdomenul – cicatrice chirurgicale în Y inversată, indolor la palpate. Ficatul – la nivelul rebordului costal. Splina depășește rebordul costal, edeme periferice lipsesc. Testele serologice au confirmat prezența AgHBs, anti-HBcor sum., anti-CMV IgG, anti-EBV Ig G; AgHBe și anti-HBe – negative.

Hemoleucograma: Er – 4.990.000, Hb – 15,5 g/d, Ht – 43,8%, sideremia în normă (18,9 umol/l), feritinemia în normă (190 μg/L). Semne de hipersplenism (leuc. – 3,580/mm³, tromb. – 73.000 mm³)

Analiza biochimică a sângelui: bilirubina totală – 15,7 mmoli/l, bilirubina directă – 5,2 mmoli/l, albumina – 45 g/l, proteine totale – 69,0 g/l, AST – 12 UI, ALT – 14 UI, ureea – 60 mmoli/l, creatinina – 75 mmoli/l, glucoza – 5,1 mmoli/l. Determinarea electroliților de sodiu și potasiu în normă. Profil lipidic – în normă. Dozajul hematic al FK echivalează cu 3,78 mg/l.

Markerii oncologici – AFP; PSA; CEA; CA – 19.9, NSE – în normă. CYFRA – 21, se depistează o ușoară majorare, în test repetat – norma.

Ecodopplerul visceral a evidențiat ficatul de dimensiuni normale, ecogenitate normală, ecostuctura regulată, margini regulate. Vena portă de 15 mm în diametru, cu flux ortodrom și viteza normală, la stânga cu flux ortodrom. Calibrul venelor suprahepatice în normă, cu profil de flux bifazic. Colecist ectomizat, căile biliare regulate. Splina de dimensiuni 17/8 cm, fără ascită și circuli colaterali. Pelvis cu flux regulat.

FEFGDS a semnalat prezența varicelor esofagului F 1 albe distale (un singur cordon), incontinență cardială, gastrită cu disfuncție de grad mediu și difuz.

În prezent i se administrează următorul tratament: preparat antiviral viread 245 mg în capsule, 1 capsulă pe zi; prograf în capsule de 1 mg – 1 mg + 1 mg; sucralfin în capsule de 1 g – 1 capsulă de 3 ori pe zi; antra în capsule de 20 mg – 1 capsulă pe zi.

Concluzii

- Transplantul hepatic realizat la timp are șansă de reușită.
- Pacienții necesită monitorizare clinică, biochimică, instrumentală, pentru depistarea complicațiilor timpurii și tardive.
- Monitorizarea tratamentului cu imunosupresoare și cu antivirale.

Bibliografie

1. Adam R., McMaster P., O'Grady J.G., Castaing D., Klempnauer J.L. et al., *Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry*; 2003, *Liver Transpl.*, no. 9 (12), p. 1231-1243.
2. Reddy S., Zilvetti M., Brockmann J., McLaren A., Friend P., *Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects*, *Liver Transpl*, 2004, no. 10 (10), p. 1223–1232.
3. Tuttle-Newhall J.E., Collins B.H., Desai D.M., Kuo P.C., Heneghan M.A. *The current status of living donor liver transplantation*. 2005, *Curr. Probl. Surg.* no. 42 (3), p. 144–183.
4. Martinez O.M., Rosen H.R. 2005, *Basic concepts in transplant immunology*, *Liver Transpl*, no. 11 (4), p. 370–381.
5. Krahn L.E., DiMartini A. , *Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplantation*, 2005, *Liver Transpl*, no. 11 (10); p. 1157–1168.
6. Nadalin S., Malagò M. et al., *Current trends in live liver donation*. 2007, *Transpl. Int.*, no. 20 (4), p. 312–330.
7. Vohra V. *Liver transplantation in India*. 2006, *Int Anesthesiol Clin.*, no. 44 (4), p. 137–149.
8. Strong R.W. *Living-donor liver transplantation: an overview*. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.*, 2006, no. 13 (5), p. 370–377.
9. Fan S.T. *Live donor liver transplantation in adults*, *Transplantation*, 2006, no. 82 (6), p. 723–732.

PARTICULARITĂȚILE
EPIDEMIOLOGICE ALE HEPATITEI VIRALE C
ÎN GRUPELE CU RISC SPORIT DE INFECTARE.
MĂSURI DE SUPRAVEGHERE ȘI RĂSPUNS

Constantin SPĂNU, Octavian SAJEN,
Marina ISAC, Vladimir GURIEV
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Epidemiological particularities of viral hepatitis C in groups at high risk of infection. Surveillance and response measures

This article makes a review of literature related to epidemiological features of viral hepatitis C in populations with high risk of infection. The article presents the morbidity of viral hepatitis C in Republic of Moldova and in other states, and also presents the level of morbidity of viral hepatitis C in groups with high risk of infection. It presents percentage of different groups with high risk of infection in morbidity of hepatitis C. It is a review of literature regarding the correlation between different ways of transmission of hepatitis C and the genotype of hepatitis C virus.

Key words: *viral hepatitis C, morbidity, groups with high risk of infection, genotype.*

Резюме

Эпидемиологические особенности вирусного гепатита С в группах высокого риска инфицирования. Меры эпиднадзора

Статья является обзором литературы об эпидемиологических особенностях вирусного гепатита С в группах высокого риска инфицирования. В статье представлена заболеваемость гепатитом С среди населения Республики Молдова, а также заболеваемость в группах повышенного риска инфицирования вирусным гепатитом С. Представлена доля заболеваемости различных групп высокого риска инфицирования в структуре общей заболеваемости гепатитом С. Также представлен обзор данных современной литературы о корреляции различных способов передачи вируса гепатита С с генотипом вируса.

Ключевые слова: *вирусный гепатит С, заболеваемость, группы высокого риска инфицирования, генотип.*

Actualitatea temei

Hepatita virală C este o problemă importantă de sănătate publică. În întreaga lume, circa 170 de milioane de persoane – aproximativ 3% din populația mondială – sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Este estimat că până în anul 2030, în țările dezvoltate HVC va provoca mai multă morbiditate și mortalitate decât HIV/SIDA [17]. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul hepatic C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual [15]. La concret, incidența hepatitei virale C în unele țări a fost: în Austria – 1,10 o/oooo, Bulgaria – 1,22 o/oooo, România – 0,30 o/oooo, Polonia – 5,08 o/oooo, Lituania – 1,40 o/oooo, Ungaria – 0,31 o/oooo, Cipru – 3,39 o/oooo (anul 2009) [7]. În SUA, în funcție de stat, incidența HVC în anul 2009 a variat între 0 și 2 o/oooo [5]. În Republica Moldova, incidența HVC în anul 2010 a fost de 2,42 o/oooo. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare, majoritatea cazurilor (circa 80%) fiind asimptomatice [15].

În Uniunea Europeană prevalența HVC în rândurile populației generale variază foarte mult de la o țară la alta, de la 0,4% în Suedia, Germania și țările de Jos la peste 20% în unele regiuni ale Italiei [8]. În general, țările din sudul Europei au o prevalență mai înaltă a HVC, în comparație cu țările din nordul sau vestul Uniunii Europene. În Republica Moldova, prevalența infecției cu virusul HVC în populație se estimează a fi de circa 5,0% [13].

Hepatita virală C este o infecție hemotransmisibilă, în transmiterea căreia prevalează căile artificiale (>80%), rolul căilor naturale fiind minor [4]. Pentru hepatita virală C au fost delimitate mai multe contingente de populație cu risc sporit de infectare. La moment se consideră că cei mai supuși riscului de infectare sunt utilizatorii de droguri intravenos, cu folosirea repetată sau în colectiv a aceluiași ace și seringi, această modalitate reprezentând cea mai importantă cale de transmitere a HVC în țările dezvoltate, acestei căi revinându-i cea mai mare pondere în transmiterea HVC (28-70%).

Un alt contingent cu risc sporit de infectare este populația infectată cu HIV, în țările din vestul Europei în rândurile acestui contingent HVC se întâlnește în aproximativ 25% cazuri [16]. În Republica Moldova, conform datelor de ultimă oră, acest procent este semnificativ mai înalt – 54,3% [10].

Un alt contingent important supus riscului sporit de infectare este reprezentat de persoanele cu dializă iterativă, la care au fost semnalate valori de prevalență ridicate ale anticorpilor anti-HCV (5-90%) [3, 14]. Nu mai puțin interes prezintă persoanele care primesc transfuzii de sânge, astfel că infecția posttransfuzională HVC în trecut era evaluată la 80-95% din totalul hepatitei posttransfuzionale, incidența acesteia scăzând simțitor după aplicarea metodelor de securizare a sângelui.

Actualmente, riscul rezidual de transmitere post-transfuzională a VHC este estimat la 1 caz la 3000-6000 unități de sânge transfuzat [4, 14]. În această ordine de idei, este necesar de menționat că HVC se poate transmite și prin organele transplantate. Astfel, 85-100% din recipienții unui organ ARN VHC pozitiv transplantat fac infecția VHC.

Un contingent aparte sunt lucrătorii medicali, supuși posibilei infectări profesionale cu VHC (1-5%), aceasta fiind frecventă la cei care profesază specialități medicale în care se vine în contact cu sângele pacienților, în special în timpul realizării manoperelor stomatologice și chirurgicale. Un studiu realizat în SUA a relevat o prevalență înaltă a HVC în rândurile medicilor-stomatologi chirurghi, care a variat de la 2,0 % până la 9,3% [1].

O cale de transmitere a HVC, ce nu poate fi neglijată, este cea habituală. Aceasta se poate realiza prin infectarea intrafamilială de la persoana bolnavă sau purtătoare de VHC, prin folosirea în comun a aparatului de ras, a periștelor de dinți, a seringilor și a acelor, a truselor de manichiură sau a oricăror obiecte tăioase. O deosebită atenție în cazul căii habituale trebuie acordată infectării prin intermediul instrumentarului contaminat, insuficient sterilizat în instituțiile de deservire socială (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje etc.). În ultimul timp, un risc sporit de infectare apare la efectuarea tatuajelor, în special odată cu creșterea modei acestora în rândurile populației tinere.

Un factor de risc mai mic în cazul infectării cu HVC este contractarea acesteia pe cale sexuală. Astfel, spre deosebire de hepatita virală B, căii de transmitere sexuale îi revine un rol minor în transmiterea VHC, datorită nivelului redus al VHC în spermă și în secreția vaginală. Un studiu prospectiv pe termen lung, efectuat pe 895 de persoane heterosexuale monogame, cu o perioadă totală de supraveghere de mai mult de 8000 persoane-ani, a decelat un risc extrem de mic de transmitere [18]. Conform datelor literaturii, riscul transmiterii VHC în acest caz este de 5-10%. În timp ce prevalența anticorpilor anti-HCV la partenerii sexuali ai persoanelor cu markeri pentru VHC variază între 5 % și 11%. În contrast cu heterosexualii, în rândurile bărbaților care practică sex cu bărbații (BSB) se observă o creștere a morbidității prin HVC printre aceste populații în SUA și Europa. Riscul transmiterii printre BSB este corelat cu numărul de parteneri, cu practicile sexuale ce prezintă risc sporit și cu utilizarea de droguri intravenos [6]. Alți factori care trebuie să alarmeze asupra posibilei infectări cu HVC în cazul transmiterii sexuale sunt: prezența altor boli transmisibile sexual, cum ar fi: trihomoniaza,

HIV/SIDA, chlamidia și sifilisul; folosirea rară a prezervativelor și experiențele sexuale traumatice.

Pentru infecția cu HVC riscul transmiterii perinatale de la mame pozitive la ARN HCV constituie până la 10% [13, 24, 25, 26]. Cu toate că genomul viral a fost detectat în laptele matern, alimentația naturală nu s-a corelat cu transmiterea virusului [14]. În 20-40% din cazuri calea de transmitere a infecției VHC rămâne necunoscută.

Un rol important în elucidarea particularităților epidemiologice ale hepatitei virale C în grupele cu risc sporit de infectare îi revine stabilirii genotipului viral. Astfel, în urma unor studii efectuate s-au stabilit unele corelații între genotipul VHC și calea de transmitere a acestuia. Astfel, în Portugalia s-a stabilit că genotipul 3a este predominant la UDI, iar genotipul 5a a fost incriminat într-o erupție de HVC la hemodializați, în timp ce creșterea ponderii genotipului 4 este cauzată de importarea acestuia de către imigranți [23]. Această situație este confirmată de studii efectuate în alte țări (Olanda, Franța, Grecia, Italia), unde printre UDI predomină genotipul 3a, în timp ce genotipul 1b este asociat cu infectarea nosocomială [19, 20, 21, 22].

Un subiect aparte ce ține de HVC este profilaxia specifică a acesteia. În literatura de profil sunt expuse unele rezultate preliminare, privind studierea eficacității unor loturi experimentale de vaccinuri contra hepatitei virale C [2, 9, 12]. Sigur că necesitatea pentru un vaccin profilactic poate fi supusă discuției, atâta timp cât printr-o schimbare a obiceiurilor sociale și culturale, cum ar fi prevenirea drogării intravenoase, screeningul eficient al produselor sangvine și dezinfectarea instrumentarului medical, pot fi prevenite majoritatea cazurilor noi de infecție cu HVC. Cu toate acestea, în practică eradicarea HVC prin schimbarea mentalității poate fi de neatins, deoarece în 20% sursa de infecție rămâne neclară, în timp ce până în prezent prevenirea utilizării de droguri intravenos nu a fost posibilă. Totodată, HVC rămânând a fi mai răspândită în țările sărace, care sunt limitate în capacitatea financiară necesară pentru reducerea transmiterii.

Studiile efectuate au relevat că un vaccin de succes va fi nevoit să exploateze și să consolideze mecanismele naturale de apărare ale sistemului imun. La moment în studiu fiind noi tipuri de vaccinuri, inclusiv peptidice, recombinant proteice, ADN și vaccinuri pe bază de vectori, acestea au ajuns la fazele I și II de studii clinice la om. Unele dintre aceste tehnologii au generat o imunitate antivirală solidă la voluntarii sănătoși și la pacienții infectați. La etapa actuală provocarea este de a merge mai departe cu testarea acestor vaccinuri la populații mai mari supu-

se riscului sau infectării, pentru testarea cu adevărat a eficacității acestora.

Concluzii

Vaccinurile elaborate în viitor vor trebui să întrunească trei proprietăți de bază:

- Să acopere nivelurile înalte de variabilitate genetică virală, deci vor fi necesare vaccinuri care vor viza regiunile relativ constante ale virusului;
- După aplicarea vaccinului va fi necesar să fie obținut un răspuns solid din partea celulelor T și din partea imunității umorale;
- Pentru a fi sigur, un vaccin de succes va trebui să eradicheze HVC, fără a induce reacții imunopatologice în ficat. Studiile efectuate la moment sugerează că acest lucru este realizabil [11].

Bibliografie

1. Albeldawi M., Ruiz-Rodriguez Er., Carey W.I.D., *Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2010, vol. 77, nr. 9, p. 616-626.
2. Alvarez-Lajonchere L., Shoukry NH., Grà B., et. al. *Immunogenicity of C1GB-230, a therapeutic DNA vaccine preparation, in HCV-chronically infected individuals in a Phase I clinical trial*, J. Viral Hepat., 2009, nr. 16 (3), p. 156-167.
3. Ambuhl P.M., Binswanger U., Renner E.L., *Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland*. Sch. Med. Woch., 2000, nr. 130, p. 341-348.
4. Aurel Ivan, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisebile*, 2002, p. 286-293.
5. CDC: *Viral Hepatitis Statistics & Surveillance*, accesat la 25.01.2012 la adresa: <http://cdc.gov/hepatitis/Statistics/2009Surveillance/Table4.1.htm>
6. Danta M., Brown D., Bhagani S. et al., *Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours*. AIDS, 2007, nr. 21, p. 983-991.
7. ECDC. Annual epidemiological report. *Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data*, 2011, p. 51-52, accesat la 27.01.2012, adresa: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
8. ECDC. Technical report. *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies*, 2010, p. 23, accesat la 27.01.2012, adresa: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf
9. Firbas C., Jilma B., Tauber E., et. al., *Immunogenicity and safety of a novel therapeutic hepatitis C virus (HCV) peptide vaccine: a randomized, placebo controlled trial for dose optimization in 128 healthy subjects*, J., vaccine, 2006 ; nr. 24 (20), p. 4343-4353.
10. Guriev Vladimir, *Aspecte epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008, nr. 3 (17), p. 156-163.
11. Halliday J., Klennerman P., Barnes E.I. *Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target*, Expert Rev. Vaccines, 2011, nr. 10 (5), p. 659-672.
12. Leroux-Roels G., Depla E., Hulstaert F., et. al., *A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers*. J., 2004, nr. 22 (23-24), p. 3080-3086.
13. Pântea V, *Hepatitele virale acute și cronice*. Actualități, Chișinău, 2009, p. 227.
14. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L., ș. a., *Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie*, Chișinău, 2009, p. 10-12.
15. Protocol Clinic Național: *Hepatita virală C acută la adult*, Chișinău, 2008, p. 8-9.
16. Sherman K.E., Rouster S.D., Chung R.T., Rajcic N., *Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group*. Clin. Infect. Dis., 2002; nr. 34, p. 831-837.
17. Thomson B. J., *Hepatitis C virus: the growing challenge*, British Medical Bulletin, 2009; nr. 89, p. 153-167.
18. Vandelli C., Renzo F., Romano L. et al., *Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study*. Am. J. Gastroenterol., 2005, nr. 99, p. 855-859.
19. *Viral hepatitis*, August 2003, Volume 11, Number 2, p. 12-14.
20. *Viral hepatitis*, March 2005, Volume 13, Number 2, p. 9-11.
21. *Viral hepatitis*, April 2008, Volume 16, Number 2, p. 15-16.
22. *Viral hepatitis*, June 2009, Volume 17, Number 2, p. 9-11.
23. *Viral hepatitis*, June 2011, Volume 19, Number 2, p. 6-9.
24. Учайкин В.Ф., Носевич Н.И., Чередниченко Т.В., *Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей*, Москва, 2003, с. 189-210.
25. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г., *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)*. Москва, 2003; с. 171-236.
26. Шувалова Е.П., *Инфекционные болезни*, Москва: Медицина, 2005, с. 159-163.

STUDIUL NIVELULUI DE INFECTARE
AL PACIENȚILOR HEMODIALIZAȚI
ȘI A PERSONALULUI DIN SECȚIA DE
HEMODIALIZĂ CU VIRUSUL HEPATIC C

Marina ISAC¹, Constantin SPĂNU¹,
Vladimir GURIEV¹, Octavian SAJEN¹,
Petru IAROVOI¹, Igor SPĂNU¹, Dumitru MASTAC²

¹Centrul Național de Sănătate Publică,

²Centrul Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență

Summary

Study of the level of infection with hepatitis C virus in patients on hemodialysis and personal of hemodialysis department

Viral hepatitis C is a significant problem for patients on hemodialysis. According to the literature in Romania, in 174 studied patients 39,2% were positive for anti-HCV antibodies, in Macedonia – 24.2%, in Turkey – 20.2%, respectively. The study of the level of infection with viral hepatitis C in hemodialysed patients from Republic of Moldova have shown that 40,7% were positive to anti-HCV antibodies and in 79.2% of those positive patients were detected IgM anti-HCV. Thus, hemodialysis patients represent one of the groups at high risk of infection with viral hepatitis C.

Key words: viral hepatitis C, hemodialysed patients, anti/ HCV antibodies.

Резюме

Уровень инфицированности вирусом гепатита С у пациентов на гемодиализе и сотрудников отдела гемодиализа.

Вирусный гепатит С представляет значительную проблему для пациентов, находящихся на гемодиализе. По данным литературы, в Румынии из 174 обследованных пациентов у 39,2% выявлены anti-HCV, в Македонии – у 24,2%, в Турции – у 20,2%. Результаты исследований показали, что у 40,7% пациентов секции гемодиализа выявлены anti-HCV и у 79,2% позитивных на anti-HCV обнаружены IgM anti-HCV. Так, пациенты секции гемодиализа представляют одну из групп высокого риска инфицирования вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, пациент, гемодиализ, антитела anti-HCV.

Actualitatea temei

Hepatita virală C este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândurile pacienților aflați la tratament cu hemodializă. Astfel, această grupă de bolnavi este supusă unui risc sporit de infectare cu această infecție. Elucidarea aspectelor epidemiologice ale acestui fenomen este de un interes major pentru prestatorii de servicii medicale din acest domeniu, pentru autoritățile din sănătatea publică și, nu în ultimul rând, pentru pacienți.

Studiile efectuate în mai multe țări relevă la persoanele supuse tratamentului de dializă o prevalență și o seroconversie a hepatitelor virale parenterale net superioare față de populația generală. Astfel, un studiu efectuat în România pe 174 de pacienți hemodializați a demonstrat o seroprevență a HVC de 39,22%, ARN VHC fiind detectat în 20,69% cazuri [4]. Un alt studiu efectuat pe 178 de pacienți din două unități de hemodializă din Skopje (Macedonia), în vârstă de 31-77 de ani (vârsta medie – 54 ani) și care au primit dializă în ultimii 5 ani, a relevat la aceștia markerii detectabili ai HVC (HCV Ab și/sau HCV RNA) la 57 pacienți (32.02%); la 39 (21.91%) a fost detectat ARN VHC. Numărul total de pacienți cu anti-HCV pozitivi a fost de 56 (31.46%) [2]. O situație similară a fost înregistrată și în Turcia, unde un studiu pe 188 de pacienți supuși dializei iterative a relevat că 38 (20.2%) dintre ei erau infectați cu VHC [5].

Trebuie de remarcat faptul că riscul de infectare este mai înalt în cazul hemodializei față de dializa peritoneală. Astfel, un studiu efectuat în Elveția pe un lot de 1713 pacienți hemodializați și 226 cu dializă peritoneală (ceea ce reprezenta 92% și 65% din respectivele populații dializate din Elveția) a relevat că din toți pacienții (hemodializați și cei cu dializă peritoneală), 5.05% aveau HVC. La pacienții hemodializați prevalența era clar mai mare, 5.72% aveau HVC în comparație cu pacienții care efectuau dializă peritoneală – 3.09% [1].

Un interes deosebit îl prezintă mecanismul și factorii care au dus la infectare. O varietate de date epidemiologice oferă dovezi cu privire la transmiterea hepatitelor virale parenterale la pacienții hemodializați. Cel mai important factor implicat în transmiterea între pacienții tratați în aceeași unitate de dializă este contaminarea încrucișată de la echipament și suprafețe, ca urmare a nerespectării de către personal a măsurilor de control al acestor infecții. Un studiu interesant în acest sens a fost efectuat în Italia, în care a fost studiat nivelul de infectare cu virusul hepatic C (ARN VHC) a instalațiilor de dializă, pentru a defini mai bine rolul mediului de dializă și al aparatelor în transmiterea nosocomială a virusurilor hepatice. Posibila contaminare cu VHC a fost studiată prin colectarea probelor de mediu din trei unități de dializă din Roma. Probele au fost testate la ARN VHC prin testul de amplificare a transcrierii mediate calitativ. ARN VHC a fost detectat în una din cele

64 (1,6%) de probe colectate. Această probă de ARN VHC pozitivă a fost găsită într-o unitate de dializă pe suprafața exterioară a dializatului – conectorul de ieșire-intrare de la un aparat de dializat folosit pentru pacienții HCV negativi [3].

Cele expuse mai sus, precum și faptul că Republica Moldova reprezintă o zonă hiperendemică pentru hepatitele virale parenterale, au impus necesitatea efectuării unui studiu care ar reflecta situația epidemiologică prin hepatita virală C în rândurile pacienților aflați la tratament de hemodializă. Pentru evaluare au fost propuse următoarele obiective: studierea și evaluarea nivelului de detectare a markerului anti-HCV printre pacienții secției de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă; stabilirea nivelului de infectare cu HVC dependență de grupa de vârstă, mediul de trai, sex și perioada aflării sub tratament a pacienților secției de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă; studierea nivelului de infectare cu HVC a personalului medical din secția de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă.

Material și metode

Pentru atingerea obiectivului propus, au fost colectate probe de sânge de la 59 de pacienți din secția de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă, mun. Chișinău, pentru determinarea prezenței markerului anti-HCV. Investigațiile la prezența markerului anti-HCV au fost efectuate prin metoda imunoenzimatică ELISA, utilizând teste cu specificitate și sensibilitate de 99,5% (Compania italiană DIA.PRO).

Rezultatele obținute

Rezultatele investigațiilor privind prezența markerului anti-HCV la cei 59 de pacienți cercetați au relevat că la 24 a fost detectat markerul anti-HCV, ceea ce constituie o pondere de 40,7% (figura 1).

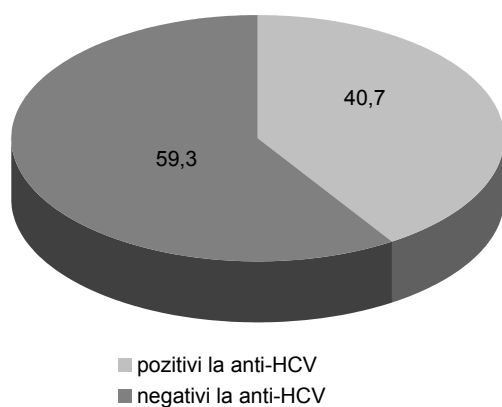


Figura 1. Rezultatele investigației la markerul anti-HCV a pacienților din secția de hemodializă.

Toți pacienții pozitivi la anti-HCV au fost supuși investigației suplimentare la anti-HCV IgM, dintre

care 19 au fost pozitivi (79,2%). Aceste rezultate (figura 2) ne arată că 19 pacienți la momentul investigării aveau forma acută a hepatitei virale C sau se aflau în stadiul de acutizare a hepatitei virale C cronice. Mai mult, identificarea markerului anti-HCV Ig M la o parte semnificativă de pacienți infectați cu HVC ne vorbește nu numai de o acutizare a hepatitei virale C cronice la unii bolnavi, ci și despre o posibilă infectare recentă (proaspătă) a unor pacienți aflați la tratament de hemodializă. Probabil acest fenomen s-a realizat pe parcursul ultimelor 1-6 luni din data inițierii tratamentului de hemodializă. Aceste circumstanțe ne sugerează ideea că, posibil, măsurile de biosiguranță realizate în secția de hemodializă sunt parțiale sau insuficiente, ceea ce impune necesitatea activităților de hemovigilență în subdiviziunea nominalizată.

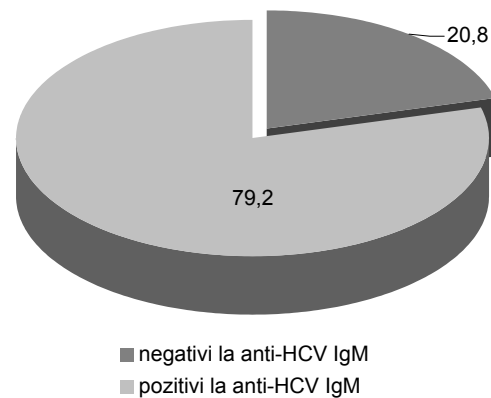


Figura 2. Ponderea pacienților pozitivi la anti-HCV IgM din cei pozitivi la anti-HCV în secția de hemodializă.

Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților (tabelul 1) supuși testării a fost următoarea: în segmentul de vârstă 20-40 de ani au fost investigați 17 pacienți, dintre ei pozitivi la anti-HCV au fost 2 (11,7%); 41-50 ani – 15 pacienți, pozitivi 8 (53,3%); 51-60 ani – 19 bolnavi, pozitivi 8 (42,1%), mai mult de 60 ani – 8 pacienți, pozitivi 6 (75,0%).

Tabelul 1

Rezultatele investigației la markerul anti-HCV pe grupe de vârstă a bolnavilor aflați la tratamentul de hemodializă

| Nr. d/o | Grupa de vârstă | Total | Pozitivi la anti-HCV, abs. | Seroprevalența Anti HCV, % |
|---------|-----------------|-------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 20-40 ani | 17 | 2 | 11,7 |
| 2 | 41-50 ani | 15 | 8 | 53,3 |
| 3 | 51-60 ani | 19 | 8 | 42,1 |
| 4 | >60 ani | 8 | 6 | 75,0 |
| | Total | 59 | 24 | 40,7 |

Astfel, putem conchide că cele mai multe cazuri de depistare a anti-HCV în rândurile pacienților

secției de hemodializă au fost depistate în grupa de vârstă 40-70 de ani (91,7%).

Din totalul pacienților investigați la anti-HCV, 16 au fost din mediul rural, dintre ei pozitivi la anti-HCV au fost 9 pacienți (56,3%), ceilalți 43 pacienți au fost din mediul urban, dintre ei pozitivi la anti-HCV au fost 15 (34,9%) (figura 3).

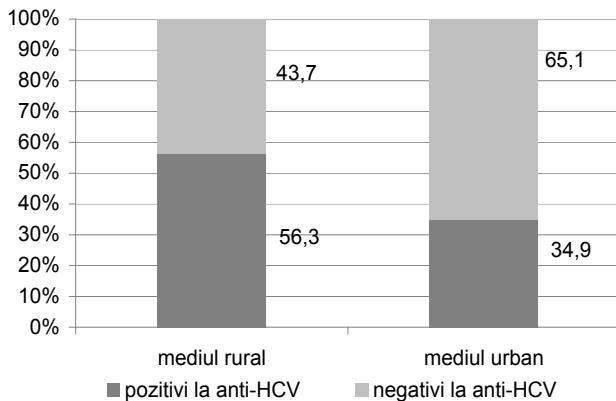


Figura 3. Ponderele cazurilor pozitive la markerul anti-HCV în funcție de mediul de trai al pacienților

Din cei 59 pacienți investigați la markerul anti-HCV, 26 au fost femei, dintre ele 8 pozitive (30,8%), bărbați investigați la anti-HCV au fost 33, dintre ei 16 pozitivi (48,5%). Totodată, din totalul de 24 de bolnavi pozitivi la anti-HCV bărbații au constituit 66,7%, în timp ce femeile – 33,3% (figura 4).

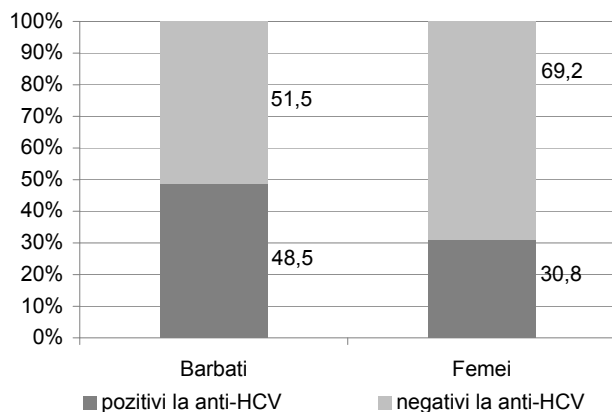


Figura 4. Ponderele cazurilor pozitive la markerul anti-HCV în funcție de sexul persoanelor investigate.

A fost studiată distribuția depistării markerului anti-HCV în funcție de perioada aflării la dializă (tabelul 2, figura 5). Astfel, au fost supuși dializei pe o perioadă de 0-5 ani 37 persoane, dintre care pozitive la anti-HCV 12 (32,4%), 6-10 ani – 10 persoane, pozitive la anti-HCV 2 (20,0%), mai mult de 10 ani – 12 bolnavi, pozitivi la anti-HCV 10 (83,3%).

Rezultatele determinării celor pozitivi la markerul anti-HCV în rândurile pacienților din secția de hemodializă în funcție de perioada aflării la dializă au demonstrat că 50% din cei pozitivi s-au aflat sub

tratament de hemodializă o perioadă de 0-5 ani, 8,3% au făcut hemodializă 6-10 ani și 41,7% s-au aflat sub tratament de hemodializă mai mult de 10 ani.

Tabelul 2

Rezultatele investigării la markerul anti-HCV al bolnavilor în funcție de perioada aflării la tratament de hemodializă

| Nr. d/o | Grupa de vârstă | Total | Pozitivi la anti-HCV | % |
|---------|-----------------|-------|----------------------|------|
| 1 | 0-5 ani | 37 | 12 | 32,4 |
| 2 | 6-10 ani | 10 | 2 | 20,0 |
| 3 | >10 ani | 12 | 10 | 83,3 |
| | Total | 59 | 24 | 40,7 |

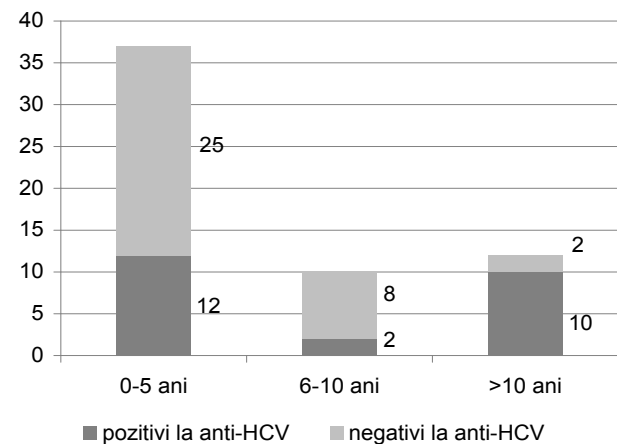


Figura 5. Rata depistării markerului anti-HCV la pacienți în funcție de perioada aflării la tratamentul de hemodializă (cazuri absolute).

Al doilea grup de investigați l-au constituit lucrătorii medicali din secția de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă. Au fost investigați 17 persoane. Din totalul probelor colectate de la lucrătorii medicali supuse testării la markerul anti-HCV nici o probă nu a fost diagnosticată pozitiv, ceea ce confirmă respectarea regulilor de securitate personală.

Așadar, rezultatele investigațiilor la prezența markerului anti-HCV la pacienții din secția de hemodializă au demonstrat că nivelul de infectare cu virusul hepatic C (VHC) a fost de 40,7%, acest indice fiind semnificativ mai înalt față de cel similar din țările europene. Astfel, riscul de infectare este sporit pentru această categorie de pacienți. Cu scop proflactic, pentru a preveni infectarea cu hepatită virală C în rândurile pacienților hemodializați, este recomandată efectuarea izolată a procedurilor pentru cei deja infectați cu VHC, utilizarea aparte a utilajului și ustensilelor medicale pentru ei, spre a-i proteja pe cei neinfecțați.

Concluzii

- Rezultatele investigării pacienților din secția de hemodializă a Centrului Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență au demonstrat

că nivelul infectării cu HCV în rândurile lor este 40,7%, din aceștia 79,2% erau pozitivi la IgM HCV. Astfel, această grupă de pacienți este supusă unui risc sporit de infectare cu hepatită virală C.

- Cele mai multe cazuri de infectare cu HCV printre pacienții din secția de hemodializă au fost depistate în grupa de vârstă 40-70 de ani (91,7%), aceștia au provenit preponderent din mediul urban de trai – 62,5%; cei mai afectați au fost bărbații, care aveau o pondere de 66,7% în structura morbidității pe sexe.
- Analiza rezultatelor investigațiilor la markerul anti-HCV în secția de hemodializă, în funcție de perioada aflării sub tratament, a demonstrat că 50% din cei pozitivi s-au aflat sub tratament de hemodializă o perioadă de 0-5 ani, 8,3% au făcut hemodializă 6-10 ani și 41,7% s-au aflat sub tratament de hemodializă mai mult de 10 ani.
- În rândurile personalului medical din secția de hemodializă a CNȘP de Medicină Urgentă nu a fost depistat nici un caz de infectare cu HVC. Pentru excluderea riscului de infectare

cu virusul hepatitei virale B și C a lucrătorilor medicali din secția de hemodializă se cer studii suplimentare.

Bibliografie

1. Ambühl P.M., Binswanger U., Renner E.L. et. al., *Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland*, *Schweiz Med. Wochenschr*, 2000, nr. 11, p. 130(10):341-8.
2. Bosevska G., Kuzmanovska G., Sikole A. et. al., *Screening for hepatitis B, C and HIV infection among patients on haemodialysis (cross sectional analysis among patients from two dialysis units in the period January to July 2005)*. Prilozi, 2009; nr. 30 (2), p. 159-174.
3. Froio N., Nicastrì E., Comandini U.V. et. al., *Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting*, *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, nr. 42 (3), p. 546-550.
4. Voiculescu M., Iliescu L., Ionescu C. et.al., *A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania*.
5. Yakaryilmaz F., Gurbuz O.A., Guliter S. et. al., *Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients*, *Ren. Fail.* 2006; nr. 28(8), p. 729-735.

INFECȚIA
CU VIRUSUL HEPATITIC E

Dumitru CARSTINA
Cluj-Napoca, România

Hepatita E

A fost definită ca o infecție virală acută achiziționată pe cale orală (transmisie fecal-orală), care se manifestă clinic asemănător hepatitei A, cu evoluție autolimitată, dar particular evoluție gravă și mortalitate crescută la gravide (20–28%) și fără cronicizare.

Datorită acumulărilor de date din ultimii ani, au survenit modificări în toate compartimentele enunțate mai sus.

Istoric

- În iarna 1955-1956, o mare epidemie de hepatită acută a apărut la New Delhi (India), inițial considerată ca hepatită A.
- Testarea retrospectivă a serurilor stocate a arătat că a fost vorba de un alt agent etiologic și boala a fost denumită ca o hepatită enterică non-A, non-B (ET-NANBH).
- Alte epidemii: în Asia de Sud-Vest, 1991, 1999; 2004-2005 – în Ciad, la refugiații sudanezi, cu aproximativ 100 de decese.

Virusul hepatitic E (HEV)

Acest virus a fost identificat în 1983 electrono-microscopic, iar în 1990 a fost analizat molecular și a fost clasificat în familia *Calici-virusurilor*. În 1997 a fost identificat virusul hepatitic E porcin, care este în relație strânsă antigenic cu HEV uman. În același timp s-a constatat că porcinele din ferme de profil erau seropozitive în procent mare în SUA și ulterior același lucru s-a constatat în întreaga lume.

S-au descris în continuare HEV:

- la porcul sălbatic (mistreț);
- la căprioară (99,7%), identic cu cel al mistrețului;
- în 1999 s-a identificat HEV avian, asociat cu hepatosplenomegalie, denumit BLS (*big liver and spleen*) în Australia;
- HL (*hepatitis splenomegaly*) în SUA.

Virusuri cu structura apropiată (60–90%) au fost identificate la: mangustă, rozătoare, bovine, caprine, ovine, iepuri.

În prezent, virusul HEV este clasificat în familia *Hepeviridae*:

- mamalian – 4 genotipuri;
- avian – 3 genotipuri;

- HEV mamalian: genotipul 1 asiatic, genotipul 2 mexican.

Acest virus cauzează infecții în principal la om. Genotipurile 3 și 4 cauzează infecții în principal la animale, dar și la om. Genotipul avian se pare că nu infectează primatele (experimental la maimuță).

Virusul HEV se elimină inclusiv pe cale salivară, narinară, fecală. Excretele ajung pe sol, în apă (apa stătătoare), virusul întâlnindu-se pe o rază mare – apele ajung în final în râuri, la coasta marină putând infecta viețuitoarele marine.

Genotipul 3 HEV-RNA a fost găsit în gunoiul de grajd (în statul Iowa, SUA), în apele de canal. Virusul HEV a fost evidențiat la moluște (scoici).

Epidemiologia infecției se manifestă:

- de manieră clasică, cunoscută ca hidrică (transmitere fecal-orală), cu număr mare de cazuri;
- în focare mici sau individual – contact cu animale și dejectele lor;
- focare familiale sau individual, ca urmare a consumului de produse din carne provenită de la animale infectate aparent sănătoase.

HEV este răspândit în toată lumea. Rezervorul animal viu este dovedit și extrem de numeros, și poate elimina/transmite virusul prin:

- dejecte;
- produsele de carne (viscere) în care virusul se menține viabil mult timp și e transmis la distanță prin comercializare.

Acest lucru a dus la schimbări în epidemiologia bolii și la diseminarea/implementarea virusului practic în toate zonele lumii.

Dimensiunea fenomenului. Rezervorul animal și prevalența infecției

Porcul domestic și mistrețul sunt principalele rezervoare pentru genotipurile 3 și 4. Anticorpi help s-au întâlnit și la căprioare, rozătoare, câini, pisici, vaci, oi, capre, cal, iepuri, păsări etc. A fost identificat HEV-RNA prin RT-PCR în serul animalelor, în ficatul de porc stocat în depozite și comercializat, precum și în fecalele animalelor.

La animal seroprevalența s-a întâlnit:

- 56% în Japonia,
- 23% în Argentina,
- 15 – 100% în Brazilia.

Seroprevalența la porc apare la vârsta de 2–4 luni.

Anticorpi Ac IgG – HEV au fost găsiți în procente foarte mari la îngrijitorii de porci:

- până la 100% în SUA și Mexic,
- până la 98% în Spania,
- la 58% în Argentina,
- până la 51% în Moldova, față de 25% la cei fără această ocupație.

Seroprevalența la mistert și la căprioară:

- Ac HEV la mistreț 9–71%,
- Ac HEV la căprioară 2–35%,
- HEV-RNA (genotip 3) 12% la mistreț, 34% la căprioară (ficat etc.).

Seroprevalența la rozătoare: IgG HEV – 77% Mariland, – 91% Hawaii, – 44% Louisiana.

IgG HEV s-a mai întâlnit la câini în Vietnam, India; la vaci în India, Ucraina, Tadjikistan; la oi, capre în Turkmenistan.

Hepatita E în Anglia

În Anglia a fost depistat un caz autohton în 1999; 186 cazuri (17 autohtone) între 1996 și 2003; 10 cazuri autohtone – 2006; 24 cazuri autohtone spitalizate în Spitalul South Wales în 25 de luni; 13 cazuri confirmate în South Hampshire în 13 luni (2005–2006).

Hepatita E a fost manifestată clinic și confirmată etiologic la 4 pasageri dintr-o croazieră în jurul lumii. 33 pasageri (din 789 examinați) aveau IgM HEV pozitiv, confirmând infecția recentă (2008); 180 cazuri, din care doar 22 au călătorit în afara Angliei (2009).

Seroprevalența IgG HEV pozitiv în Anglia:

- 16% donatori de sânge,
- 13% pacienți cu boli cronice hepatice,
- 25% persoane peste 60 de ani în sud-vestul Angliei.

Hepatita E în SUA

Seroprevalența IGG HEV la om: 21% la americani neinstituționalizați; 15% boschetari (Los Angeles, 2000); 2,1% donatori de sânge (1992); 29,3% pacienți cu boli cronice hepatice; 23–26% la veterinari care tratează porcine; 10,9% la lucrători în ferme de porci.

Seroprevalența la animal: 77% la șoarecii silvatici în Mariland; 73% „șoareci comunitari” în Baltimore; 44% „șoareci comunitari” în Louisiana; 90% „șoareci comunitari” în Hawaii.

Infecția la animale

La animale infecția este asimptomatică în majoritatea cazurilor. Este manifestă (probabil) la păsări, care dezvoltă un sindrom hepatosplenomegalic. În rândul păsărilor s-au observat productivitate scăzută,

mortalitate mai crescută. Virusul HEV a fost evidențiat în ou. El se transmite între specii.

Primatele nonumane (Rhesus) au fost infectate experimental, realizându-se boala asemănătoare cu cea de la om, cu apariția virusului în scaun, viremie, creșterea transaminazelor și apariția de anticorpi. În schimb genotipurile 1 și 2 (umane) nu produc infecții la porc, dar produc boala la oaie și la șoarecele wistar. Genotipurile 1 și 4 produc infecții la iepure. HEV avian nu produce infecții la primate și se pare că păsările încă nu sunt un rezervor pentru HEV.

Organele-țintă ale virusului. Principalul organ în infecția naturală și experimentală la animal (porcul) este ficatul, unde se realizează leziuni inflamatoare medii. Alte localizări: colon, noduli limfatici mezenterici, splină, stomac, intestin subțire, rinichi (eliminare urinară, glande salivare, amigdale, plămân), mușchi (longissimus, biceps, ileopsoas).

Infecția la om

Incubație: 2 săptămâni – 2 luni;

Tablou clinic: asemănător cu hepatita A;

Evoluție: autolimitată în majoritatea cazurilor;

Forme intense: 8 cazuri în Japonia;

Forme fulminante: întâlnite la gravide în nordul Indiei și în Pakistan, nu și în Egipt.

Virusul este prezent în fecale cu aproximativ 5 zile înainte de icter sau alte simptome și regresează în 2–3 săptămâni de la vârful bolii. Viremia apare în prodrom și este maximă în vârful bolii în paralel cu citoliza maximă.

Manifestări extrahepatice: pancreatită 14 cazuri raportate în literatură; manifestări neurologice

Kamar, analizând 126 pacienți cu infecție HEV acută sau cronică genotip 3, a raportat complicații neurologice la 7 (5,5%), dintre care 4 cu status imunodeficient și 3 cu status imunitar normal.

Complicațiile neurologice au fost: poliradiculopatii – 3, sindrom Guillain-Barre – 1, nevrită brahială bilaterală – 1, encefalită – 1, ataxie – 1. HEV-RNA a fost detectată în LCR la 4 pacienți cu infecție cronică (probabil, cei 4 cu imunodeficiență) și nu a fost găsită la cei cu infecție acută.

Evoluție: 3 bolnavi vindecați, 3 ameliorați, 1 fără ameliorare.

Diagnosticul s-a bazat pe date clinice și epidemiologice, pe excluderea celorlalte hepatite (A, B, C, E-B, CMV), pe markerii IgM HEV IgG HEV (apar devreme); HEV-RNA – ser (bolnav), fecale (bolnav), la animal (contact).

Transmitere prin contact direct cu animalul

Caz clinic din Franța: bărbat 41 ani, locuiește singur în zona urbană (nu a călătorit în afara Franței). Prezintă timp de 1 lună o stare de oboseală (20

septembrie – 20 octombrie 2005). La 21 oct. ALAT = 1211 U/L; ASAT = 393 U/L. Teste pentru hepatita A, B, C, E-B, CMV – negative; AC IgM HEV – pozitiv; RNA HEV – pozitiv, genotip 3. Se confirmă diagnosticul de hepatită acută E.

Întrebare: *De unde a provenit virusul?*

Cu 8 săptămâni înainte pacientul a primit în dar un porc vietnamez (născut în Franța), care urina și se defeca în gospodăria pacientului, dar și intra frecvent în casă. Proprietarul făcea curățenie intrând în contact cu urina și fecalele animalului.

La două săptămâni de la consultul pacientului este examinat și animalul, care era clinic sănătos. IgG HEV – negativ, dar HEV-RNA pozitiv, același genotip 3 ca și la pacient. Cele două probe izolate de la pacient și porc au fost omologe: 92% pentru nucleotide; 98% aminoacizi în zona ORF 2 gene (posibile *Quasispecii*).

Transmisia pe cale alimentară

Organele contaminate ale animalului sunt sursa infecției. În organe s-au evidențiat secvențe virale identice cu cele de la pacienți. Ficatul crud sau incomplet prăjit este sursa majoră.

În Franța (2010), 7 din 13 indivizi care au mâncat „figateli pig liver sousage” s-au infectat. 7 din 12 ficatși achiziționați din supermarket au fost pozitivi pentru HEV, genotipul 3. În Japonia un bărbat de 53 de ani a făcut hepatita E forma severa după consum de carne de porc sălbatic. 1 bărbat de 70 de ani, care a consumat din aceeași sursă, a făcut forma fulminantă cu deces.

Transmiterea HEV prin consum de preparate animale poate fi exemplificată prin două cazuri confirmate în Japonia: 1 – după consum de sushi (Sika deer), cu simptomatologie după 40 de zile; 2 – după consum de carne de mistreț cu simptomatologie apărută după 60 de zile. În ambele cazuri s-a evidențiat HEV-RNA identic în probele de la pacienți și din carnea congelată.

Detecția HEV-RNA în ficatul comercializat: 1,9% în Japonia – genotipurile 3, 4; 6,5% în Olanda – genotipul 3; 10,8% în Coreea; 11% în SUA. Acest lucru favorizează transmiterea HEV la om prin consum de preparate de porc, mai ales cele incomplet pregătite.

În Japonia au fost înregistrate 4 cazuri de hepatită E după consum de carne de căprioară. În toate cazurile virusul decelat la pacient și din produsele consumate a fost identic. Cazuri de hepatită E după consum de moluște au fost constatate în Anglia.

Cronicizarea hepatitei E

Studii recente au arătat că virusul HEV poate să persiste în organism în anumite condiții (în special, de imunosupresie). Kamar a analizat 14 HEV acute la 14 transplantați și a constatat cronicizarea la 8, documentată prin creșterea transaminazelor, detecția HEV-RNA în ser și leziuni microscopice.

1 caz cu transplant hepatic, pozitiv HEV-RNA, genotip 3 la 3 săptămâni, dezvoltă hepatita la 2 luni după transplant, cu evoluție cronică, – ciroză și necesită retransplant după 7 ani. 1 caz cu evoluție asemănătoare a necesitat retransplant după 5 ani. 1 caz cu transplant de rinichi și pancreas dezvoltă HEV acută după 60 de luni (5 ani), cu evoluție cronică în continuare. Alt caz cu transplant renal dezvoltă hepatită după 36 de luni (3 ani), cu HEV-RNA pozitiv.

Alte situații: evoluție cronică după transfuzie la un bolnav cu limfom sub chimioterapie. La 170 de zile de la transfuzie – HEV-RNA pozitiv în ser, identic cu cel izolat de la donator. Reactivare HEV la un pacient cu leucemie acută limfoblastică. În toate aceste cazuri a fost vorba de stări de imunosupresie medicamentoasă pre- și post transplant.

Tratament cu ribavirină în hepatita cronică E

Exemple: 1 caz cu hepatită cronică la un dublu transplant de rinichi și pancreas, tratat cu ribavirină 400 mg x 2ori/zi; 1 caz de hepatită cronică la un pacient cu deficit imunologic celular (limfocitopenie CD4 idiopatică) și deficit IgG. Acesta consumase în noiembrie 2008 „pig liver sousage”. În aprilie 2009 avea în ser HEV-RNA, iar în decembrie 2009 – hepatită cronică confirmată bioptic. A primit tratament cu ribavirină 600 mg x 2ori/zi. După 2 săptămâni de tratament testele functionale hepatice (TGP) au fost normalizate la ambii. După 4 săptămâni HEV-RNA s-a negativat la ambii, rămânând nedetectabil după 2 și, respectiv, 3 luni.

Vaccinul HEV

Vaccinul în caz de infecție este HEV 239 recombinant, produs de XIAMEN INNOVAX BIOTECH, China. Se administrează 3 doze: I – ziua 1; II – după o lună; III – după 6 luni. După 1 an, pe un tral cu 97 356 incluși în rândurile celor vaccinați nu s-a dezvoltat nici o infecție HEV, în timp ce în rândul celor cu placebo au apărut 15 infectați. Nu au apărut efecte secundare, vaccinul este promițător.

Alte măsuri profilactice sunt cele de igienă și alimentație corectă (alimente bine pregătite termic).

EFICACITATEA
TERAPEUTICĂ A COMBINAȚIEI
PREPARATELOR HEPAPHYL ȘI MEKOMORIVITAL F
ÎN TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU HEPATITE CRONICE

Igor LICHII¹, Ludmila LEAH²,
Ludmila CETVERTAKOVA¹, Elena CUZIMINA³
¹CMF nr. 6, or. Chișinău,
²Spitalul raional central, or. Drochia,
³CCD AMT Buiucani, or. Chișinău

Summary

Therapeutic efficacy of combined medications HEPAPHYL and MEKOMORIVITAL in treatment of patients with chronic hepatitis.

We verified the therapeutic efficacy of combined medications "Hepaphyl" and "Mekomorivital F" in the treatment of patients with chronic hepatitis. In comparative research, 63 patients diagnosed with chronic viral hepatitis: basic group patients (32 men) were treated with «Hepaphyl» and «Mekomorivital F» – therapeutic doses within 24 days, and the comparative group patients (31 men) underwent clinical and laboratory observation. Efficacy was checked in the dynamics of clinical laboratory liver basic syndromes. In the treatment during 4 weeks with «Hepaphyl» and «Mekomorivital» of patients with chronic hepatitis was observed clinical and biochemical improvement.

Key words: «Hepaphyl», «Mekomorivital», hepatoprotective, chronic viral hepatitis.

Резюме

Терапевтическая эффективность комбинации препаратов «HEPAPHYL» и «MEKOMORIVITAL F» в лечении пациентов с хроническим гепатитом

Проведена оценка терапевтической эффективности комбинации препаратов, «Hepaphyl» и «Mekomorivital F» в лечении пациентов с хроническим гепатитом. В исследовании включены 63 пациента с хроническими вирусными гепатитами: основная группа пациентов (32 пациента) получали препараты «Hepaphyl» и «Mekomorivital F» – в терапевтических дозах в течение 24 дней, и сравнительная группа (31 пациент). Все пациенты прошли клиническое и лабораторное обследование. Эффективность была проверена в динамике на основании клиническо-лабораторных данных. Лечение в течение 4-х недель препаратами «Hepaphyl» и «F Mekomorivital» у пациентов с хроническим гепатитом привело к клиническому и биохимическому улучшению.

Ключевые слова: «Hepaphyl», «Mekomorivital F», гепатопротекторы, хронический вирусный гепатит.

Introducerea extinsă a metodelor moderne de tratare a hepatitei virale cronice cu preparate antivirale în Republica Moldova este o sarcină grea pentru sistemul național de sănătate. Complexitatea situației este cauzată de un număr de factori obiectivi, care nu permit să fie acoperite necesitățile terapiei în cauză. În plus, gama largă de contraindicații și reacții adverse în timpul tratamentului antiviral, eficiența scăzută impun medicii-practicieni să caute algoritmi de alternativă pentru tratamentul hepatitei cronice, folosind o gamă largă de medicamente.

În arsenalul de medicamente utilizate în tratamentul bolilor hepatice cronice, medicii-infecționisti care activează în ambulatoriu includ un grup mare de medicamente hepatoprotectoare. Hepatoprotectoarele vegetale au fost utilizate în mod activ în tratamentul hepatitei cronice de diferite etiologii [1]. Ele reprezintă până la 54% din numărul total de hepatoprotectoare „adevărate”; în același timp, partea preparatelor cu vitamine și a celor cu aminoacizi este de 30% [2]. Efectul terapeutic al acestui grup de medicamente se bazează, mai întâi de toate, pe stimularea mecanismelor antioxidante de protejare a celulelor hepatice prin activarea enzimelor antioxidante și prevenirea lansării premature a mecanismelor de apoptoză a hepatocitelor [7, 8].

În opinia noastră, în tratamentul hepatitei cronice merită o atenție deosebită folosirea sistemului combinat, cu utilizare de vitamine, medicamente care conțin aminoacizi și hepatoprotectoare vegetale. Astfel, noi am folosit preparatul *Mekomorivital F*, un medicament care conține un amestec echilibrat de vitamine și aminoacizi. Am ales hepatoprotectorul vegetal *Hepafil*, pentru că acest preparat conține două componente cu potențial terapeutic – *Phyllanthus amarus* și *Curcuma longa* [3-6].

Scopul studiului: evaluarea eficacității terapeutice de combinare a preparatului hepatoprotector *Hepafil* și preparatului cu vitamine *Mekomorivital F* în tratamentul pacienților cu hepatită virală cronică.

Materiale și metode

Studiul a inclus 63 de pacienți, bărbați și femei în vârstă de 29-67 de ani (vârsta medie – $48,14 \pm 9,11$ ani), cu diagnosticul de hepatită virală cronică. La toți pacienții la momentul includerii în studiu au fost definite semne clinice și de laborator de severitate a bolii și a fost confirmat factorul etiologic. Numărul de bolnavi diagnosticați cu hepatită virală cronică a fost de 25 de persoane, cu hepatita C cronică

au fost diagnosticate 27 de persoane, cu hepatita B+C – 11 persoane. Studiul nu a inclus pacienți cu afecțiuni severe concomitente și pacienți ce consumă alcool.

Pacienților le-a fost recomandat un regim obișnuit, fără eliberarea de la locul de muncă, și întrebunțarea produselor alimentare recomandate de dieta nr. 5.

Grupului principal (32 de pacienți) i s-a administrat preparatul hepatoprotector *Hepaphyl*, o doză zilnică de 1320 mg (2 capsule de 3 ori pe zi), și preparatul cu vitamine *Mekomorivital F* într-o doză terapeutică (1x2 capsulă de două ori pe zi), timp de patru săptămâni. Grupul de control (31 de pacienți), a fost supus observațiilor clinice și de laborator în perioada de studiu.

Grupurile de comparație au fost alcătuite în funcție de vârstă, sex, termenul presupus de boală și factorii etiologici. Diferențele dintre grupuri nu au atins semnificația statistică (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția numărului de pacienți în grupul de observație

| Indicatori | I grup, n=32 | II grup, n=31 | Semnificație |
|---------------------|--------------|---------------|--------------|
| Vârsta, ani (M±SD) | 50±8,76 | 46,03±9,12 | p>0,05 |
| Sex, masc./fem. | 15/17 | 18/13 | p>0,05 |
| Termen boală (M±SD) | 5,69±1,40 | 5,68±1,49 | p>0,05 |
| HC B, N (%) | 11 (34,38) | 14 (38,71) | p>0,05 |
| HC C, N (%) | 14 (43,75) | 13 (41,94) | p>0,05 |
| HC B+C, N (%) | 7 (21,87) | 4 (19,35) | p>0,05 |

La baza analizei de eficacitate terapeutică a combinației celor două preparate au fost puse schimbarea stării sănătății pacienților și indicatorii de sindrom clinic și de laborator înainte de tratament și după finalizarea acestuia.

Pentru prelucrarea datelor s-au utilizat metode de statistică descriptivă. Probele pentru distribuirea normală au fost verificate cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov. Compararea a fost efectuată prin testul t-Student, U-testul Mann-Whitney și testul Wilcoxon. Pentru a analiza diferențele dintre caracteristicile de frecvență în grupurile independente s-a folosit Yeitsa chi-pătrat ajustat. Rolul unor factori în variabilele dependențe a fost identificat prin analiza de covarianță ANCOVA. Numărarea odds ratio (OR) și a intervalului de încredere (CI) a fost realizată prin compararea frecvență a caracterului binar în grupuri cu ajutorul tabelelor cvadripolare.

Rezultate și discuții

Treizeci și doi de pacienți din grupul principal au fost supuși tratamentului combinat cu aceste 2 medicamente. În timpul tratamentului nu s-au depis-

tat cazuri de intoleranță individuală a preparatelor și reacții adverse la nici unul dintre pacienți.

În prima săptămână am analizat prevalența simptomelor astenovegetative, dispeptice și artralgetice în grupurile supuse examinărilor. Numărul de pacienți care se plângeau de slăbiciune, oboseală, greutate în cadranul superior drept, grețuri și dureri în articulații a fost similar în grupuri și nu era diferit statistic (tabelul 2).

Tabelul 2

Prevalența simptomelor clinice la pacienți

| Indicator | Înainte de tratament | | După tratament | |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | I grup ^A | II grup ^B | I grup ^C | II grup ^D |
| Slăbiciune, N (%) ¹ | 21 (65,63) | 27 (87,09) | 14 (43,75) | 26 (83,87) |
| Oboseală, N (%) ² | 27 (84,38) | 30 (96,77) | 19 (59,38) | 30 (96,77) |
| Greutate în hipocondrul drept, N (%) ³ | 26 (81,25) | 28 (90,32) | 20 (62,50) | 29 (93,55) |
| Greață, N (%) ⁴ | 15 (46,88) | 17 (54,84) | 12 (37,50) | 16 (51,61) |
| Dureri în articulații, N (%) ⁵ | 25 (78,13) | 24 (77,49) | 25 (78,13) | 24 (77,42) |

Au fost semnificative statistic: (p<0,05): 1 (BvsC; CvsD), 2 (AvsC; BvsC; CvsD); 3 (BvsC; CvsD).

După 4 săptămâni de tratament s-a schimbat proporția de pacienți în lotul I. Ei s-au plâns de următoarele simptome: slăbiciune (de la 65,63% la 43,75%), oboseală (de la 84,38% la 59,38%), greutate în hipocondrul drept (de la 81,25% la 62,50%), greață (de la 46,88% la 37,50%). Procentul de bolnavi care aveau dureri în articulații a rămas neschimbat (78,13%). Prevalența simptomelor clinice în rândul pacienților din lotul II în perioada de studiu a rămas la același nivel. Diferențe statistice între grupuri la sfârșitul observării au fost identificate în prevalența simptomelor, cum ar fi slăbiciune, oboseală și greutate în hipocondrul drept.

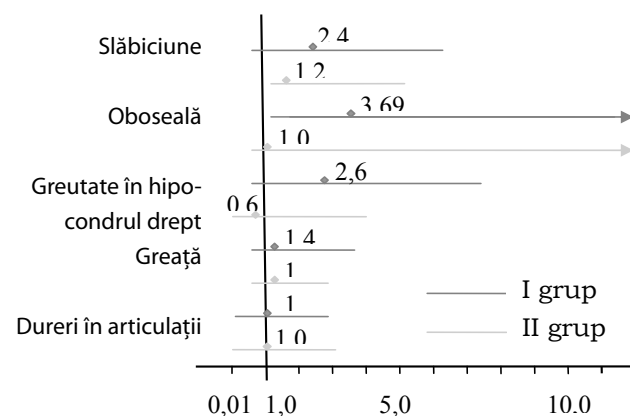
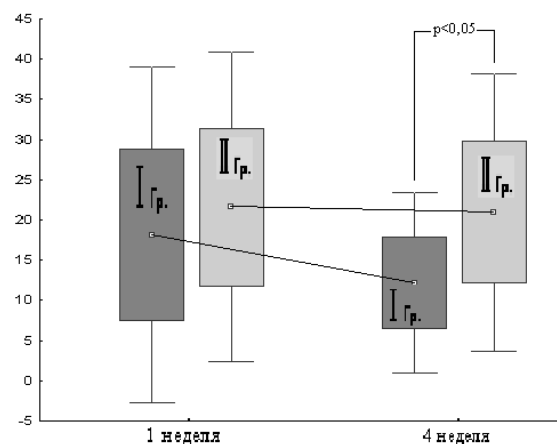
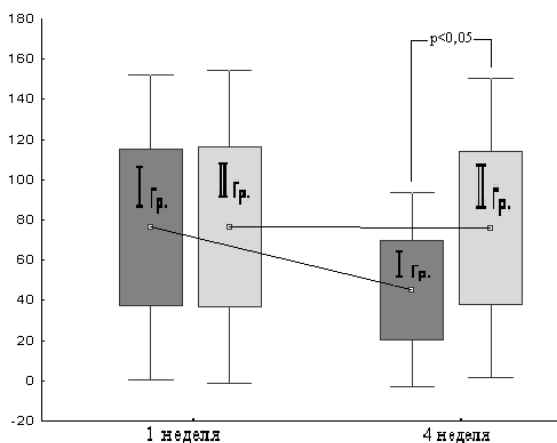


Figura 1. Evaluarea șanselor de a îmbunătăți starea pacienților.

Analiza de evaluare a șanselor de îmbunătățire în perspectiva stării sănătății pacienților a arătat că, având simptome de slăbiciune, oboseală, greutate în hipocondrul drept, ameliorarea stării pacienților din grupul de studiu a fost de două ori mai mare ca urmare a tratamentului, decât în grupul de control. Cu toate acestea, în caz de simptome de greață și dureri în articulații, șansa de a îmbunătăți starea sănătății pacienților din ambele grupuri au fost aproape identice (figura 1). Aceste rezultate arată că unul dintre indicatorii eficacității terapeutice a combinării *Hepaphyl* și *Mekomorivital F* este îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților.



ALT, bilirubina

Figura 2. Dinamica indicilor nivelului ALT și bilirubinei obținut în cursul studiului.

Valorile medii ale majorității indicatorilor de sindrom clinic și de laborator în grupurile supuse comparării înainte de a lua medicamente nu au avut diferențe statistice semnificative. Compararea indicatorilor de laborator din grupurile I și II în săptămâna a 4-a a arătat diferențe semnificative de ALT (I gr. – $44,63 \pm 24,65$ U/L; gr. II – $75,43 \pm 37,97$ U/L), AST (I gr. – $41,23 \pm 22,31$ U/L; gr. II – $56,14 \pm 31,01$ U/L) și bilirubină (I gr. – $12,28 \pm 5,52$ mm/l; gr. II – $21,11 \pm 8,82$ mm/l). Dinamica și diferențele intervalelor

interquartile sunt prezentate grafic în figura 2.

Destul de ilustrativ este rezultatul analizei evoluției și șanselor de normalizare a raportului dintre parametrii biochimici în grupuri și între ele, care a demonstrat că probabilitatea normalizării indicatorilor individuali în grupul I sunt de la 2,48 până la 14,41 ori mai mare decât la pacienții grupei a II (tabelul 3). Deci, șansele de normalizare a markerului principal de citoliză de ALT la pacienții din grupul I sunt de 5,87 ori mai mari decât ale celor din grupul II. A fost, de asemenea, mult mai mare șansa de normalizare a probei timol (de 14,41 ori), a indicelui bilirubinei (de 4,84 ori), indexului de protrombină (de 4,39 ori), AST (de 2,48 ori).

Tabelul 3

Evaluarea și raportul de normalizare a unor indicatori biochimici

| Indicator | OR (CI 95%) | | OR/OR ₂ |
|---------------|---------------------|------------------|--------------------|
| | I grup | II grup | |
| ALT | 6,81 (2,24-20,71) | 1,16 (0,40-3,31) | 5,87 |
| AST | 3,67 (1,30-10,32) | 1,48 (0,54-4,07) | 2,48 |
| Bilirubină | 10,33 (1,21-88,37) | 2,13 (0,62-7,29) | 4,84 |
| Test cu timol | 33,00 (5,56-165,89) | 2,29 (0,72-7,28) | 14,41 |
| IP | 4,39 (1,08-17,89) | 1 (0,36-2,74) | 4,39 |

Rezultatele de mai sus demonstrează că terapia combinată utilizată influențează în mod eficient markerii sindroamelor citolitice și de colestază clinice și de laborator, reducând valoarea lor.

Astfel, rezultatele studiului nostru au demonstrat eficacitatea combinării de medicamente prescrise spre îmbunătățirea stării sănătății pacienților care suferă de hepatită virală cronică prin normalizarea indicatorilor sindroamelor clinice și de laborator citolitic și de colestază.

Influența factorului etiologic asupra dinamicii de normalizare a parametrilor biochimici în timpul tratamentului a fost cercetată folosind analiza de covarianță ANCOVA. Predictor principal a fost considerat un factor etiologic (VHB, VHC, VHB + VHC), ca al doilea predictor a fost ales sexul pacientului. Variabila dependentă este diferența dintre valorile indicatorilor de laborator înainte și după prescrierea terapiei.

Tabelul 4

Influența factorului etiologic al bolii asupra dinamicii indicatorilor

| Indicatori | ALT | AST | Bilirubină | FA | Test cu timol | IP |
|------------|------|------|------------|------|---------------|------|
| Factorul F | 1,61 | 1,95 | 1,62 | 1,05 | 0,15 | 1,67 |
| Nivelul p | 0,21 | 0,15 | 0,21 | 0,38 | 1,89 | 0,34 |

O importanță semnificativă statistic în calculul factorului F nu a fost atinsă (tabelul 4), ceea ce indică un impact redus al factorilor luați în considerație asupra dinamicii de normalizare a parametrilor bi-ochimici în timpul tratamentului. Aceasta, la rândul său, sugerează aproape aceeași eficacitate terapeutică a combinației de *Hepaphyl* și *Mekomorivital-F* la pacienții cu hepatită cronică provocată de fiecare factor etiologic.

Concluzii

1. Combinarea medicamentelor *Hepaphyl* și *Mekomorivital F* este sigură și eficientă în tratamentul hepatitei virale cronice.
2. Cursul terapeutic timp de patru săptămâni duce la ameliorarea stării sănătății pacienților și la îmbunătățirea parametrilor sindroamelor clinice și de laborator citolitic și colestatic.
3. Combinarea medicamentelor *Hepaphyl* și *Mekomorivital F* este recomandată pentru tratamentul bolii hepatice virale cronice, indiferent de tipul de virus hepatotrop care provoacă această boală.

Bibliografie

1. Тельных Ю.В., Маевская М.В., Глушенков Д.В., *Применение гепатопротектора «Liver Pro» в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом* С. Д.В. Глушенков, М.В.

- Маевская, Ю.В. Тельных, Клиническая медицина, 2008, т. 86, № 11, с. 60-62.
2. Ткач С.М., *Эффективность и безопасность гепатопротекторов восточнокитайского происхождения доказательной медицины*. Здоров'я України, 2009, № 6/1 (211), с. 7-10.
3. Faremi T.Y., Suru S.M., Fafunso M.A. et. al., *Hepatoprotective potentials of Phyllanthus amarus against ethanol-induced oxidative stress in rats*, Food Chem. Toxicol., 2008, vol. 46, № 8, p. 2658-2664.
4. Graham A., *Curcumin adds spice to the debate: lipid metabolism in liver disease*, Br. J. Pharmacol, 2009, vol. 157, nr. 8, p. 1352-1353.
5. Naaz F., Javed S., Abdin M.Z., *Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Phyllanthus amarus Schum. et Thonn. on aflatoxin B1-induced liver damage in mice*, J. Ethnopharmacol, 2007, vol. 113, nr. 3, p. 503-509.
6. Ott M., Thyagarajan S.P., Gupta S., *Phyllanthus amarus suppresses hepatitis B virus by interrupting interactions between HBV enhancer I and cellular transcription factors*, European Journal of Clinical Investigation, 1997, vol. 27, nr. 11, p. 908-915.
7. Troncoso L., Guija E., *Efecto antioxidante y hepatoprotector del Petroselinum sativum (perejil) en ratas, con intoxicación inducida por paracetamol*, An. Fac. med., 2007, vol. 68, nr. 4, p. 333-343.
8. Xia D., Wang M.Y., Yao Y.X., *Protective effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed Fructus Corni on human hepatocyte L02 injured by hydrogen peroxide and its mechanism*, J. Ethnopharmacol, 2010, vol. 128, nr. 2, p.373-376.

V. PÂNTEA¹, V. RUDIC²,
C. SPÂNU³, V. CEBOTARESCU,
Lilia COJUHARI¹, Paulina JÂMBE⁴, V. DEATISEN⁴,
¹Catedra Boli infecțioase, FECMF,
²Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie, FM,
USMF Nicolae Testemițanu,
³Centrul Național de Sănătate Publică, ⁴IMSP SCBI T. Ciorbă

TAMIFLU ȘI BIOR ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU GRIPA A (H1N1)

Summary

Tamiflu and BioR in treatment of patients with influenza A (H1N1)

A comparative study of combined Tamiflu and BioR treatment was performed in 22 patients with H1N1 influenza (an experimental lot) and 17 patients (control lot) in which was administered Tamiflu only. The diagnosis of A (H1N1) influenza was confirmed by PCR. The Tamiflu and BioR combined treatment, opposite the monotherapy with Tamiflu, contributed to the decreasing of clinical symptomatology length, the admission length of patients with A (H1N1) influenza and the decreasing of hospitalization length of patients with bronchopneumonia.

Key words: A (H1N1) influenza, Tamiflu, BioR, treatment.

Резюме

Тамифлу и БиоР в лечении больных гриппом А (H1N1)

Под наблюдением находились 22 больных с гриппом А (H1N1), экспериментальная группа, и 17 больных с тем же диагнозом, контрольная группа. В первой группе было назначено лечение Тамифлу и БиоР, а во второй группе – только Тамифлу. Диагноз гриппа А (H1N1) был подтвержден молекулярно-биологическим методом (ПЦР). У больных, которые получали лечение Тамифлу и БиоР-ом (первая группа) длительность клинической симптоматики и пребывания в стационаре были в 2 раза меньше чем у больных второй группы, которые принимали только Тамифлу. Также уменьшилась длительность пребывания больных бронхоневмонией: в первой группе составила 5,2 дней, а во второй – 7 дней.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), Тамифлу, БиоР, лечение.

Actualitate

În aprilie 2009, în SUA (California de Sud și Tehas), au fost înregistrate cazuri de boală respiratorie acută, extrem de contagioasă, cauzată de virusul gripal de tip nou A (H1N1), neîntâlnită anterior în populația umană. Virusul de tip nou a apărut brusc, fiind detectat concomitent în alte 2 țări – Mexic și Canada.

Situația prin infecția cu virusul gripal nou A (H1N1) a evoluat foarte rapid, afectând într-un timp scurt un număr mare de oameni pe toate continentele. Aceste evenimente au impus Organizația Mondială a Sănătății să ridice, la 11 iunie 2009, nivelul de alertă pandemică de la faza 5 la faza 6, ceea ce a însemnat începutul primei pandemii de gripă din secolul XXI. Această pandemie a afectat și populația Republicii Moldova.

Gripa și afecțiunile respiratorii generează anual importante pierderi economice. Costul asociat al gripei se referă în special la costul îngrijirilor medicale și pierderea capacității temporare de muncă, pe perioada îmbolnăvirii, a persoanei adulte sau pentru îngrijirea copilului bolnav. Cea mai mare parte a costurilor de îngrijire medicală o constituie costurile de spitalizare. Pentru tratarea gripei și a complicațiilor ei, în fiecare an, în lume se cheltuiesc aproximativ 14,6 miliarde de dolari SUA. Fiecare persoană, la rândul său, din cauza infecției gripale poate cheltui echivalentul de la 30 până la 100 \$ doar pentru acoperirea tratamentului infecției gripale și a complicațiilor postgripale, care ridică costul gripei la sute de dolari SUA.

Reieșind din cele expuse, tratamentul trebuie început cât de repede posibil – în decurs de 2 zile de la instalarea primelor simptome de gripă. Cel mai eficient s-a dovedit a fi preparatul Tamiflu (oseltamivir), care reduce cu 55% rata complicațiilor, inhibând neuraminidaza și fixând virusul de celula-gazdă. Acțiunea toxică a virusului gripal inhibă imunitatea celulară și umorală, ducând la diminuarea rezistenței.

Un interes deosebit îl prezintă în ultimii ani preparatele autohtone, ca BioR, care are un spectru larg de acțiune imunomodulator, imunostimulator, antiviral, citoprotector și regenerant.

Din aceste considerente, s-a inițiat studiul cu BioR, care ar diminua inhibarea imunității celulare și celei umorale.

Obiectivele lucrării:

- Studierea evoluției simptomatologiei clinice la pacienții cu gripă A (H1N1), în funcție de tratamentul aplicat.
- Evaluarea dinamicii indicilor hematologici la pacienții cu gripă A (H1N1) în ambele loturi.
- Evaluarea duratei de spitalizare a pacienților cu gripa A (H1N1) în funcție de tratamentul aplicat.

Materiale și metode

În studiu clinic controlat s-au aflat 22 de pacienți (lotul experimental), cu vârsta de la 19 până la 68 de ani (vârsta medie – 33,6±0.9 ani), bărbați – 10 (45.5%), femei – 12 (54.5%); din mediul urban 12 (54.5%) și din mediul rural 10 (45.5%). La medicul de familie și asistența medicală de urgență s-au adresat câte 12 pacienți de sine stătător în secția de internare a IMSP SCBI T. Ciorbă – 10. În primele 2 zile de boală s-au adresat 8 pacienți, la a 3-5 zi – 11, la a 7-8 zi – 2 și la a 13 zi – un pacient. Durata spitalizării a fost de 5 zile la 20, de 8 zile la 1 și 9 zile la un pacient (durata medie – 5,09±0.01 zile).

În lotul-martor au fost incluși 17 bolnavi cu vârsta de la 19 până la 51 ani (vârsta medie – 25,6±1.2 ani), bărbați – 8 (47.1%), femei – 9 (52.9%); din mediul urban – 8 (47.1%), din cel rural – 9 (52.9%) pacienți (p>0.05). La medicul de familie s-au adresat 4 persoane, la asistența medicală de urgență – 9 pacienți, de sine stătător la secția de internare – 5 pacienți. În primele zile de boală s-au adresat 12 pacienți, la 3-5 zi – 4 și la a 10-a zi – un pacient. Durata spitalizării a fost 5 zile la 9 pacienți, 6 – la 2, 7 – la 4, 9 zile – la 1 și 10 zile – la 1 pacient (durata medie de spitalizare a fost de 6,1 zile).

Diagnosticul de gripă A(H1N1) a fost confirmat prin PCR la toți pacienții din lotul experimental (în prima zi de boală la 1 pacient, în a 2-a zi – la 4, în a 3-a – la 4, în a 7-a – la 5, în a 6-a – la 2, în a 9 zi de boală – la 1 pacient). În lotul-martor diagnosticul de gripă A(H1N1) a fost confirmat la toți 17 pacienți (în 1-a zi – la 1, în a 2-a – la 4, în a 3-a – la 3, în a 4-a – la 5, în a 6-a – la 5, în a 7-a – la 2 și în a 9-a zi de boală – la 1 pacient).

Rezultate și discuții

Studiul efectuat a demonstrat că simptomatologia clinică la pacienții aflați în studiu a fost bogată și sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Simptomatologia clinică la pacienții cu gripa A(H1N1) din lotul experimental și lotul-martor

| Simptome | Lotul experimental (n ₁ =22) | | | Lotul-martor (n ₂ =17) | | | χ ² | p |
|------------------------------|---|---------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------|------|
| | abs. | P ₁ ±Es ₁ | Durata simptomelor | abs. | P ₂ ±Es ₂ | Durata simptomelor | | |
| cefalee | 18 | 81,8±8,2 | 4,5 | 11 | 64,7±11,6 | 6,4 | 4,53 | ** |
| dureri oculare | 6 | 27,3±9,5 | 3,7 | 3 | 17,6±9,2 | 4,2 | 5,25 | ** |
| mialgii | 13 | 59,1±10,5 | 5,0 | 7 | 41,2±11,9 | 5,6 | 7,79 | *** |
| artralгии | 8 | 36,4±10,3 | 4,2 | 4 | 23,5±10,3 | 4,8 | 7,00 | *** |
| astenie | 10 | 45,5±10,6 | 6,8 | 14 | 82,4±9,2 | 7,7 | 16,53 | **** |
| frisoane | 8 | 36,4±10,3 | 3,4 | 5 | 29,4±11,1 | 3,2 | 1,64 | * |
| febră <38°C | 9 | 40,9±10,5 | 7,6 | 6 | 35,3±11,6 | 7,5 | 0,89 | * |
| febră >38°C | 13 | 59,1±10,5 | 5,0 | 11 | 64,7±11,6 | 6,2 | 0,49 | * |
| congestie nazală cu coriză | 3 | 13,6±7,3 | 4,3 | 8 | 47,1±12,1 | 5,2 | 23,74 | **** |
| dureri în gât | 16 | 72,7±9,5 | 4,2 | 12 | 70,6±11,1 | 4,8 | 0,06 | * |
| fascies tumefiat | 1 | 4,5±4,4 | 1,0 | 5 | 29,4±11,1 | 4,8 | 21,02 | **** |
| fascies congestionat | 8 | 36,4±10,3 | 3,2 | 7 | 41,2±11,9 | 4,0 | 0,56 | * |
| sclere injectate | 2 | 9,1±6,1 | 4,5 | 5 | 29,4±11,1 | 4,8 | 14,04 | **** |
| lacrimații | 2 | 9,1±6,1 | 3,5 | 6 | 35,3±11,6 | 4,6 | 19,45 | **** |
| fotofobie | 1 | 4,5±4,4 | 3,0 | 2 | 11,8±7,8 | 3,5 | 4,43 | ** |
| hiperemia istmului faringian | 20 | 90,9±6,1 | 5,9 | 17 | 100,0±0,0 | 6,2 | 0,83 | * |
| dureri toracice | 10 | 45,5±10,6 | 3,0 | 2 | 11,8±7,8 | 4,0 | 96,48 | **** |
| dispnee | 3 | 13,6±7,3 | 6,2 | 17 | 100,0±0,0 | 8,6 | 74,59 | **** |
| raluri uscate | 6 | 27,3±9,5 | 4,2 | 5 | 29,4±11,1 | 6,8 | 0,16 | * |
| raluri umede | 4 | 18,2±8,2 | 8,0 | 2 | 11,8±7,8 | 8,0 | 3,50 | * |
| raluri crepitante | 3 | 13,6±7,3 | 3,3 | 1 | 5,9±5,7 | 6,0 | 10,22 | *** |
| respirație aspră | 17 | 77,3±8,9 | 5,7 | 10 | 58,8±11,9 | 6,6 | 5,79 | ** |
| respirație atenuată | 3 | 13,6±7,3 | 3,0 | 1 | 5,9±5,7 | 4,0 | 10,22 | *** |
| greață | 4 | 18,2±8,2 | 2,5 | 5 | 29,4±11,1 | 2,6 | 4,29 | ** |
| vomă | 5 | 22,7±8,9 | 2,0 | 4 | 23,5±10,3 | 2,7 | 0,03 | * |
| scaun lichid | 1 | 4,5±4,4 | 1,0 | 3 | 17,6±9,2 | 1,5 | 9,73 | *** |
| tahicardie | 5 | 22,7±8,9 | 3,5 | 3 | 17,6±9,2 | 4,3 | 1,46 | * |
| bronhopneumonie | 5 | 22,7±8,9 | 6,2 | 5 | 29,4±11,1 | 6,6 | 1,52 | * |
| bronșită | 18 | 81,8±8,2 | - | 4 | 23,5±10,3 | - | 144,40 | **** |
| modificările ECG | 4 | 18,2±8,2 | - | 1 | 5,9±5,7 | - | 25,72 | **** |

Notă: * – p>0,05; ** – p<0,05; *** – p<0,01; **** – p<0,001.

Reieșind din datele *tabelului 1*, constatăm că simptomele clinice în ambele loturi au fost multiple, cu afectarea sistemelor nervos central, respirator și cardiovascular. Cele mai frecvente simptome au fost febra (100% în primul lot și 88,1% în al 2-lea lot), dureri în gât (72,7% și 70,5%), astenie (45,5% și 82,3%), mialgii (59,0% și 41,4%), hiperemia istmului faringian (90,9% și 100%), tuse uscată (95,4% și 100,0%), respirație aspră (77,2% și 58,8%), frisoane (36,6% și 29,4%), fascies congestionat (36,6% și 41,1%). Comparând durata simptomelor clinice în lotul de studiu și cel de control, concluzionăm că durata simptomelor care reflectă afectarea sistemului nervos central în lotul de studiu a fost în medie de 5,0 zile, iar în lotul de control – 6,6 zile; durata simptomelor de afectare a sistemului respirator: în lotul de studiu – 3,8 zile, în lotul-martor – 5,3 zile.

Bronhopneumonia a fost depistată cu aceeași frecvență în ambele loturi – la 5 pacienți. Durata spitalizării pacienților cu bronhopneumonie din lotul experimental a fost în medie 5,2 zile, iar în lotul martor – 7 zile. Modificările în leucogramă sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Modificările în leucogramă la pacienții cu gripa nouă A(H1N1), lotul experimental și cel martor

| Leucograma | Lotul experimental (n ₁ =22) | | | Lotul-martor (n ₂ =17) | | | χ ² | p |
|-------------------|---|---------------------------------|-------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|----------------|------|
| | abs. | P ₁ ±Es ₁ | media | abs. | P ₂ ±Es ₂ | media | | |
| leucopenie | 5 | 22,7±8,9 | 3,1 | 1 | 5,9±5,7 | 3,9 | 48,24 | **** |
| leucocitoză | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0,0 | 0 | - | - |
| normocitoză | 17 | 77,3±8,9 | 5,9 | 16 | 94,1±5,7 | 5,6 | 3,01 | * |
| deviere în stânga | 21 | 95,5±4,4 | 22,0 | 13 | 76,5±10,3 | 19,6 | 4,71 | ** |
| limfocitoză | 5 | 22,7±8,9 | 42,5 | 5 | 29,4±11,1 | 56,8 | 1,52 | * |
| limfopenie | 5 | 22,7±8,9 | 11,5 | 0 | 0,0 | 0 | - | - |
| monocitoză | 10 | 45,5±10,6 | 16,1 | 8 | 47,1±12,1 | 17,3 | 0,05 | * |
| VSH crescută | 7 | 31,8±9,9 | 30,4 | 7 | 41,2±11,9 | 24,2 | 2,13 | * |

Notă: * – p>0,05; ** – p<0,05; **** – p<0,001.

Conform datelor din *tabelul 2*, modificările hemoleucogramei nu au fost caracteristice pentru infecțiile virale, leucopenie depistându-se numai la 5 pacienți din lotul-experimental și la 1 din lotul-martor. Mai frecvent a fost depistată normocitoză (77,3% și 94,1%) deviere în stânga (95,4% și 76,4%) și monocitoză (45,4% și 47,1%).

Tratamentul. La pacienții din lotul experimental s-a aplicat tratament antiviral cu Tamiflu și imunomodulator cu BioR, la cei din lotul-matur – numai cu Tamiflu. Tamiflu s-a administrat în doze de 75 mg p.o. în 2 prize, dimineața și seara, după mese. Durata tratamentului a fost de 5 zile la 15 pacienți, 6 – la 5, 9 – la 1 și 10 zile – la 3 pacienți, media constituind 5,0 zile.

BioR s-a administrat 5 mg p.o. în 2 prize, dimineața și seara, la 16 pacienți și 1,0 ml i:m de 2 ori timp de 5 zile – la 6 pacienți. Pacienții din lotul-martor au primit numai Tamiflu în doze de 75 mg p.o. de 2 ori în zi dimineața și seara. Durata tratamentului a fost de 5 zile la 9 pacienți, 6 zile – la 4, 7 zile – la 2 și 10 zile la 1 pacient, media constituind 6,0 zile.

Reieșind din faptul că acțiunea toxică a virusului gripal inhibă imunitatea celulară și cea umorală, ducând la atenuarea rezistenței locale, care favorizează activarea florei bacteriene saprofite din căile respiratorii cu formarea focarelor bacteriene în trahee, bronhii și pulmonii, a fost indicat tratament cu antibiotice, care este prezentat în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Tratamentul cu antibiotice în lotul de studiu și lotul-martor de pacienți cu gripa A (H1N1)

| Antibiotice | Lotul experimental | | | Lotul-martor | | |
|--------------|--------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| | Nr. de pacienți | Doza | Durață tratament | Nr. de pacienți | Doza | Durață tratament |
| Cefazolină | 4 | 1,0x2 ori zi | 3,5 zile | 3 | 1,0x3 ori zi | 5,6 zile |
| Ceftriaxină | 4 | 1,0x3 ori i.m.zi | 7,5 zile | 1 | 0,25x2 ori | 2,0 |
| Cefexim | 1 | 1,0x2ori zi | 4,0 zile | - | - | - |
| Cepin | 2 | 1,0x2 ori zi | 4,5 zile | - | - | - |
| Azitromicină | 4 | 500,0x1 dată zi | 3,0 zile | - | - | - |
| Ampicilină | 3 | 1,0x3ori zi | 6,0 zile | 1 | 150 mgx3ori | 4,0 |
| Amoxicilină | 5 | 1,0x2ori zi | 4,5 zile | 10 | 1,0x3ori | 4,0 |
| Augmetin | 2 | 1,2x2ori | 4,5 zile | - | - | - |
| Ciprinol | 1 | 400 mgx2 ori zi | 4,0 zile | - | - | - |
| Oxacilină | - | - | - | 1 | 0,4x4 ori zi i.m. | 5,0 |

Analizând *tabelul 3* care reflectă antibioterapia utilizată în tratamentul pacienților cu gripa nouă, conchidem că au fost utilizate cefalosporine de generațiile I, II, III și IV, macrolitide, β -lactamice și flurochinolone. La 4 pacienți din lotul experimental a fost utilizate câte 2 antibiotice: inițial cefalosporine de generațiile I și II, apoi macrolide (azitromicină), durata tratamentului în medie fiind de 8,7 zile. Din lotul-martor numai unui pacient nu i-a fost indicat tratament cu antibiotice. Durata tratamentului cu antibiotice în lotul experimental a fost de 4,5, iar în lotul-martor – de 4,1 zile.

Tratamentul patogenetic și simptomatic. În ambele loturi au fost indicate: terapie de detoxifiere la 9 pacienți, care a inclus glucoză 5%, ser fiziologic 0,9%, hemodeză și arginină la câte un pacient, antipiretice – la 15 pacienți, vitamine (ascorutină) – la 29; desensibilizante – la 15; expectorante – la 6, bronholitice – la 7, antitusive – la 8, analeptici respiratorii – la 6, decongestionate vasoconstrictoare – la 8, diuretice și corticosteroizi – la un pacient, cu durata de o zi.

Concluzii

Tratamentul cu Tamiflu și Bio-R al pacienților cu gripa A(H1N1) a fost benefic și a contribuit la:

- micșorarea duratei simptomelor de afectare a sistemului nervos central la pacienții din lotul de studiu, care a fost de 5,0 zile comparativ cu lotul de control – 6 zile;
- reducerea duratei simptomelor de afectare a sistemului respirator (în lotul de studiu a fost de 3,8 zile, în lotul-martor – 5,3 zile);
- micșorarea duratei de spitalizare a bolnavilor cu grupa A(H1N1) (în lotul de studiu a fost de 5,09 zile, în lotul-martor – 6,1 zile);
- micșorarea duratei de spitalizare a pacienților cu bronhopneumonie în lotul de bază, care a fost de 5,2 zile, comparativ cu 7,0 zile în lotul-martor.

Bibliografie

1. Spânu C., Scoferța P. și alții, *Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice clinice de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic 1. Chișinău, 2009, p. 99.
2. Spânu C., Scoferța P. și alții, *Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic 2. Chișinău, 2009, p. 91.
3. Jhung M., Swerdlow D., Olsen S. et al., *Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) în the United States*. Clin. Infect. Dis., 2011; nr. 52 (Suppl. 1), p. S13-26.
4. CDC. *Behavioral Risk Factor Surveillance System operational and user's guide*. 2006, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at <ftp://ftp.cdc.gov/pub/data/brfss/userguide.pdf>.
5. Belongia E.A., Irving S.A., Waring S.C. et al., *Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections*. JAMA, 2010; nr. 304(10), p. 1091-1098.
6. Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L. et al., *Characteristics of Patients with Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009, United States*, Emerg. Infect. Dis., 2011; nr. 17(2), p. 255-257.
7. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M. et al., *Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women în the United States*, JAMA, 2010, nr. 303(15), p. 1517-1525.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE TRATAMENT ALE GRIPEI NOI A (H1N1)

Victor PÂNTEA¹, Constantin SPÂNU²,
Valentin CEBOTARESCU¹, Lilia COJUHARI¹
Paulina JÂMBEȘ³, Lucia MORARU³

¹Catedra Boli Infecțioase, FECMF, USMF N. Testemițanu,
²Centrul Național de Sănătate Publică, ³IMSP SCBI T. Ciorbă

Summary

The clinical and treatment particularities of new influenza A(H1N1)

The importance and necessity of the given study was dictated by the fact that Republic of Moldova was involved in the epidemic process of the new A (H1N1) pandemic influenza. To study clinical features and the antiviral efficiency treatment, 39 patients from 19 to 68 years old were included in the study (the overage age was 33,6), men – 18; women – 21, from urban – 18, from rural area – 21 patients. To confirm the diagnosis we analyzed the anamnestic, clinical, epidemiological and the laboratory data. Haematoleucograma and biomolecular test – detected by PCR of the viral A (H1N1) ARN. The antiviral treatment with tamiflu was initiated, antibacterian, the pathogenic and symptomatic treatment.

Antiviral treatment. Tamiflu in the dose of 75 mg was administered orally twice a day in the morning and in the evening after meals. The length of treatment was 5 days in 24 patients; 6 days – in 7; 7 days – in 2; 9 days – in 1 and 10 days – in 5 patients. The average length of antiviral treatment was 6 days. The most frequent symptoms were: fever, faryngian congestion, dry cough and pains in the throat; face tumefaction, injection of the sclerae, lacrimation, pains in ocular globes were seldom. Normocytosis of leucogramme is characterized by left deviation of leucocyte formula, leucopenia being seldom constant.

Treatment with Tamiflu was benefic, contributing to the cure of patients.

Key words: A (H1N1), Tamiflu, treatment.

Резюме

Особенности клиники и лечения гриппа А(H1N1)

Актуальность изучения состоит в том, что Республика Молдова была вовлечена в эпидемический процесс пандемии нового гриппа А (H1N1). Задача настоящего исследования – это изучение особенностей клинического течения и эффективности противовирусной терапии. Под наблюдением находились 39 больных в возрасте от 19 до 68 лет, мужчин – 18, женщин – 21. Диагноз был поставлен на основании анамнеза, клиники, эпидемиологического анамнеза и подтвержден молекулярно-биологическим методом ПЦР, обнаружением РНК вируса гриппа А (H1N1). Противовирусное лечение проводилось Тамифлу в дозе 75 мг 2 раза в день, утром и вечером после еды. Длительность была 5 дней у 24 больных, 6 дней – у 7, 7 дней – у 2, 9 дней – у одного, 10 дней – у 5 больных. Самые частные клинические симптомы были: лихорадка, гиперемия зева, сухой кашель и боли в горле. Такие симптомы, как одутловатость лица, склерит, боли в глазных яблоках встречались редко. Лечение Тамифлу привело к выздоровлению больных.

Ключевые слова: А (H1N1), Тамифлу, лечение.

Actualitate

În pofida faptului că există preparate medicamentoase specifice și vaccin contra gripei, variația antigenică a virusului gripal reușește să fie, totuși, cel mai periculos și imprezibil agent patogen, oamenii de știință neputând să-l supună unui control riguros și permanent. Evenimentele din ultimii ani, prin apariția și răspândirea persistentă a variației gripale A (H5N1) și A (H1N1), determină că virusurile gripale să rămână în continuare o problemă permanentă de sănătate publică pentru toate țările, inclusiv pentru Republica Moldova. Actualitatea și necesitatea acestui studiu au fost dictate de faptul că R. Moldova a fost antrenată în procesul epidemic al pandemiei de gripă nouă A (H1N1).

Obiectiv: studierea particularităților clinice și a eficacității tratamentului antiviral.

Metodologie

În studiu s-au aflat 39 de pacienți cu vârsta între 19 și 68 de ani (vârsta medie a constituit 33,6 ani), bărbați – 18, femei – 21; din mediul urban – 18, din mediul rural – 21 pacienți. Pentru confirmarea diagnosticului s-au analizat datele anamnestic, clinice, epidemiologice și de laborator. S-au investigat hemoleucograma și testul biomolecular – decelarea prin PCR a ARN viral A (H1N1). A fost inițiat tratamentul antiviral cu Tamiflu, antibacterian, tratamentul patogen și simptomatic.

Rezultate

Simptomatologia s-a caracterizat printr-o gamă largă de simptome, cele mai frecvente fiind: febra (100%), tusea seacă (95,6%), congestia faringiană (93%), cefaleea (73,8%), durerile în gât (71,8%), respirația aspră (69%), astenia (61,5%); în același timp, așa simptome ca tume-

facția feței, injectarea sclerelor, lacrimații, fotofobia, durerile în globii oculari s-au întâlnit cu o frecvență mai mică.

Comparând durata simptomelor clinice, concluzionăm că cel mai mult au persistat ralurile umede (8 zile), tusea seacă (7,4 zile), astenia (7,2 zile), congestia faringiană și febra (6,5 zile), cefaleea (6,1 zile).

Diagnosticul de gripă A (H1N1) a fost confirmat prin PCR la toți pacienții: în prima zi de boală la 2 pacienți, în a 2-a zi – la 8, în a 3-a zi – la 7, în a 4-a – la 8 pacienți, în a 6-a zi – la 9, în a 7-a zi – la 3 și în a 9-a zi de boală – la 2 bolnavi.

Caracteristica hemoleucogramei: deviere la stânga a formulei leucocitare a fost constatată în 34 (87,1%) cazuri, normocitoză – 33 (84,6%), monocitoză – 18 (46,1%) cazuri, leucopenia s-a întâlnit doar în 6 (15,4%) cazuri.

Tratamentul antiviral: S-a administrat Tamiflu în doze de 75 mg per oral, în 2 prize, dimineața și seara după mese. Durata tratamentului a fost de 5 zile la 24 pacienți, de 6 zile – la 7, de 7 zile – la 2, de 9 zile – la 1 și de 10 zile – la 5 pacienți. În medie durata tratamentului antiviral a fost de 6 zile.

Antibiotice au fost indicate la 38 (95,6%) de bolnavi, fiind utilizată o gamă largă de antibiotice: cefalosporine de generațiile I-IV, macrolide, aminopeniciline și fluorochinolone.

Tratamentul patogenic și simptomatic. S-a indicat terapia de detoxifiere, antipiretice, ascorutina, antihistaminice, expectorante, bronholitice, antitusive, analeptice respiratorii, decongestionante vasoconstrictoare.

Concluzii

- Cele mai frecvente simptome au fost febra, congestia faringiană, tusea seacă și durerile în gât.
- Simptome ca: tumefacția feței, injectarea sclerelor, lacrimații, dureri în globii oculari s-au întâlnit rar.
- Pentru leucogramă a fost caracteristică normocitoza și devierea la stânga a formulei leucocitare, leucopenia fiind constatată rar.
- Tratamentul cu Tamiflu a fost benefic, contribuind la vindecarea pacienților.

Bibliografie

1. Spânu C., Scoferța P., Romanenco E., Spânu G., L. Bârcă, Cojocaru R., Gheorghiu S., Cojocaru S., Iarvoi L., Ursu A., *Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie.*
2. Shung M., Swerdlow D., Olsen S. et al., *Epidemiology of pandemic influenza A (H1N1) in the United States.* Clin. Infect. Dis., 2011; nr. 52 (Suppl. 1), p. S 13-526.

PARTICULARITĂȚILE GRIPEI A(H1N1)

Valentina POTÂNG-RAȘCOV, Tiberiu HOLBAN,
Irina RUSU, Stela COJOCARU, Liviu IAROVOI¹,
Raisa POPOVICI², Svetlana MALCOCI², Olesia POPOVICI²
Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu, ²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Actualitatea temei

Gripa este o infecție respiratorie acută virală foarte contagioasă, determinată de diverse virusuri gripale, cu fenomene de afectare generală și sindrom cataral, cu apariție sporadică, epidemică sau chiar pandemică. Există foarte multe tipuri și serotipuri de virusuri, care se schimbă de-a lungul timpului. În fiecare an, cercetătorii încearcă să descopere tulpina virusului care va provoca epidemie, cu scopul de a întreprinde măsuri profilactice.

Gripa A(H1N1) este o infecție printr-un virus diferit de virusul de gripă sezonieră, de origine umană, care circulă de obicei. Nici o țară și nici un continent nu s-a dovedit a fi la adăpost de „atacul” virusului gripei A (H1N1). Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 214 țări și teritorii administrative din lume au raportat cazuri confirmate de gripă pandemică, care au provocat aproximativ 18.500 de decese în lume, de la descoperirea ei în aprilie 2009.

În bolile infecțioase există fenomenul de „aisberg”, adică cazurile manifeste clinic constituie doar o parte, mai mică sau mai mare. Se estimează că la 20-30% din populația infectată cu noul virus gripal maladia evoluează în forme subclinice, ceea ce prezintă un pericol epidemic important.

Reieșind din cele menționate, considerăm necesare analiza experienței acumulate și aprecierea particularităților evolutive ale gripei A (H1N1), pentru a fi pregătiți pentru o altă inevitabilă epidemie.

Obiectivele lucrării

Scopul studiului a fost de a analiza în detalii, de a evalua anumite aspecte clinice, epidemiologice, de diagnostic ale gripei A (H1N1) în perioada epidemică și de a aprecia posibilitățile și corectitudinea tratamentului aplicat.

Materiale și metode

Au fost analizate 143 de cazuri aflate la tratament în IMSP SCBI Toma Ciorbă în anii 2009-2010. Diagnosticul de gripă A (H1N1) a fost stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice, fiind confirmat în toate cazurile prin determinarea ARN specific în testul PCR.

Rezultate obținute și discuții

Perioada în care a fost înregistrat cel mai mare număr de pacienți au fost lunile octombrie-noiembrie ale anului 2009, în coincidență cu ascensiunea pandemiei acestei infecții și cu respectiva efectuare mai pe larg a investigațiilor specifice. Toamna înlesnește răspândirea gripei în rândul populației, ajungându-se la epidemii. Frigul și vremea umeză îi determină pe oameni să se adune în locurile publice, care pot constitui adevărate focare de infecție și devin locații perfecte pentru răspândirea gripei. Un alt factor este temperatura rece, cu aer uscat ce

Summary

Particularities of influenza A (H1N1)

This article elucidated the clinical, epidemiological and laboratory features of influenza A(H1N1) in 143 patients treated in the Toma Ciorbă Clinical Infectious Diseases Hospital during the spike period of the current pandemics.

Резюме

Особенности гриппа А H1N1

В статье отражены клинические, эпидемиологические и лабораторные особенности гриппа А (H1N1) у больных, получивших лечение в ИКБ «Тома Чорбэ» в периоде пандемии.

deshidratează mucoasa căilor respiratorii, cu favorizarea expectorării particulelor virale.

Doar în 21% din cazuri a fost stabilit un contact epidemiologic nemijlocit cu persoane bolnave. Posibila infectare a avut loc în perioada de 3-10 zile până la apariția primelor semne clinice. În ancheta epidemiologică a primelor cazuri de gripă A (H1N1) o atenție deosebită se atribuia sosirii în Moldova a persoanelor din țările cu cazuri de infecții înregistrate oficial.

Tabelul 1

Numărul pacienților cu gripă, înregistrați în perioada 2009-2011 în IMSP SCBI „Toma Ciorbă” și în Republica Moldova

| Numărul de cazuri | | 2009 | | | | | 2010 | | | | | 2011 | | |
|-------------------|------------|--------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|--------|-----|-----------|----------|-----------|--------|
| Luna | vârsta | august | septembrie | octombrie | noiembrie | decembrie | ianuarie | februarie | martie | mai | noiembrie | ianuarie | februarie | martie |
| H1N1 | adulți | 3 | 5 | 2 | 193 | 55 | 12 | 3 | 13 | 1 | 1 | 7 | 36 | 31 |
| | copii | 4 | 1 | 36 | 66 | | 2 | 4 | | | | | | |
| | total | 7 | 6 | 38 | 259 | 55 | 14 | 7 | 13 | 1 | 1 | 7 | 36 | 31 |
| | | 365 | | | | | 36 | | | | | 74 | | |
| Gripa | Total SCBI | 1195 | | | | | 388 | | | | | 684 | | |
| | Moldova | 17.938 | | | | | 12.509 | | | | | 4.568 | | |

Toate grupele de vârstă sunt la fel de expuse riscului de contaminare cu virusul A(H1N1). Conform datelor obținute în urma acestui studiu, a fost stabilit că vârsta celor afectați a variat de la 18 la 85 de ani. Numărul cel mai mare de pacienți a fost din grupa de vârstă 21-50 de ani.

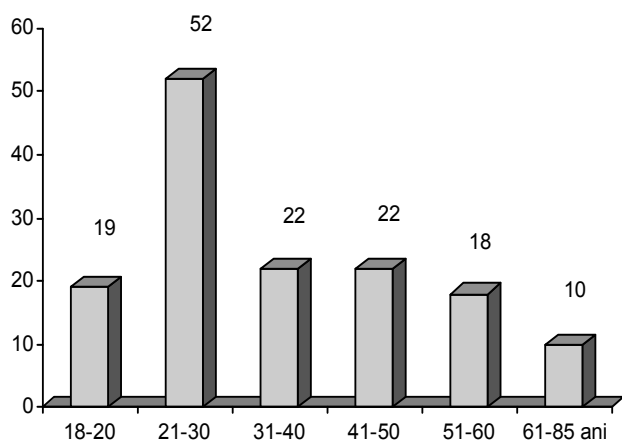


Figura 1. Repartizarea pacienților conform vârstei.

Ponderea persoanelor de sex masculin – 79 (55,2%) – a prevalat neesențial asupra celor de sex feminin, 64 (44,8%).

Simptomele noii gripe A(H1N1) au fost, în majoritatea cazurilor, aceleași ca și în gripa sezonieră. De obicei, simptomele au apărut brusc și s-au dezvoltat extrem de rapid cu febră, care poate varia larg printre pacienți; frisoane; cefalee frontală și retroorbitală; simptome oculare ce includ fotofobie, senzație de arsură, durere la mișcare; mialgii frecvente și variate – de la ușoare la moderate; stare generală alterată, care interfera cu activitățile normale zilnice ale pacientului. Evoluția a fost dominată de simptome generale toxice, nu de catarul respirator. Totuși, tuse

și alte simptome respiratorii, fiind inițial minime, frecvent au progresat pe măsură ce infecția evolua, cu dezvoltarea durerilor retrosternale pronunțate și a dispneei. Unele persoane infectate au prezentat stări de vomă, dureri abdominale și diaree.

Tabelul 2

Frecvența semnelor clinice la pacienții cu gripă A (H1N1)

| | | Numărul pacienților | % |
|----------------------------|----------------|--------------------------|-------|
| Frecvența semnelor clinice | de intoxicație | Anorexie | 3,49 |
| | | Durere în globii oculari | 8,39 |
| | | Artralgiile difuze | 16,08 |
| | | Somnolență | 28,2 |
| | | Mialgii | 41,25 |
| | | Cefalee intensă | 61,53 |
| | | Astenie pronunțată | 79,02 |
| | catarale | Rinită | 9,8 |
| | | Dureri retrosternale | 16,1 |
| | | Dispnee | 16,8 |
| | | Dureri în gât | 51,7 |
| | | Tuse seacă | 84,6 |
| | dispeptice | Diaree | 3,49 |
| | | Grețuri | 4,19 |
| | | Vome repetate | 6,99 |
| Durere în abdomen | | 7,96 | |

Manifestările clinice pot varia de la o boală nonfebrilă, cu sindrom cataral ușor pronunțat, la o infecție asemănătoare cu gripa sezonieră, până la o pneumonie virală rapid progresivă, cu instalarea sindromului de detresă respiratorie acută.

Din datele obiective merită o deosebită atenție următoarele modificări, care de altfel nu sunt specifice și pot fi determinate atât în gripa A (H1N1), cât și în alte infecții respiratorii virale acute.

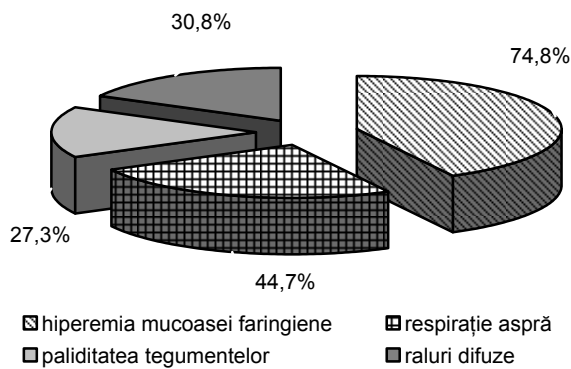


Figura 2. Datele clinice obiective la pacienții cu gripa A (H1N1).

Infecția gripală poate afecta orice persoană, însă riscul de a dezvolta forme clinice mai severe și riscul de apariție a complicațiilor variază de la caz la caz, în funcție de următorii factori:

- ✓ starea generală a organismului (regimul alimentar, starea psihoemoțională, suprarăcirea, vârsta);
- ✓ prezența unor afecțiuni cronice (cardiovasculare, bronhopulmonare, renale; diabet, anemii, obezitate);
- ✓ sarcina (sporește riscul de avort și naștere prematură, dar și riscul matern pentru formele grave);
- ✓ tratamente imunosupresoare (corticoterapie, radioterapie, chimioterapie) sau infecția HIV.

În grupul supravegheat, prezența la 28 (39,4%) pacienți a patologieilor cronice și la 1 (1,4%) a infecției HIV/SIDA a condiționat o evoluție severă a gripei. Gradul de severitate a bolii a fost stabilit luând în considerație acuzele, datele clinice și de laborator. Ca indicatori ai gravității au servit: hipertermia, pierderea conștiinței, prezența sindromului convulsiv și a vomelor, dereglările severe ale somnului, insuficiența respiratorie, apariția erupțiilor hemoragice. La pacienții supravegheați infecția gripală a avut o evoluție ușoară – 19 (13,3%), medie – 95 (66,4%), gravă – 29 (20,3%) cazuri.

Pneumonia a fost una dintre complicațiile frecvente în gripa A (H1N1). Fiind suspectată la o examinare clinică primară la 41 din pacienți, a fost confirmată radiologic la 34 dintre ei, ce au alcătuit 23,78%. Pneumonia în gripă de genă virală s-a caracterizat prin agravarea stării generale în a 3-5-a zi de la debutul maladiei, elementele timpurii ale radiografiei cuprinzând infiltrate interstițiale simetrice, cu progresare în 24 de ore și cu evoluție rapidă spre detresă respiratorie acută. Sindromul de detresă respiratorie a adultului este insuficiența respiratorie acută cu edem pulmonar acut necardiogen, cauzat de creșterea permeabilității alveolo-capilare prin

mecanism lezional și care evoluează cu hipoxemie severă și transsudat alveolar și s-a dezvoltat la 3 pacienți. Principalele criterii în stabilirea acestui sindrom au fost:

- ✓ tahipnee mai mult de 30 r/min;
- ✓ saturația O₂ mai mică de 90%;
- ✓ opacități pulmonare în 2 cadrane și mai mult;
- ✓ rezistență la oxigenoterapie.

Analiza generală a sângelui periferic în forma comună de gripă s-a caracterizat prin leucopenie cu neutropenie (2,5-3,5 mii) la 20 (13,98%) pacienți și limfocitoză moderată (38-68%) la 27 (18,8%). În formele severe s-a instalat rapid leucocitoza cu neutrofilie (9,4–18,2 mii) la 15 (10,48%) și valori VSH crescute (20-50 mm/oră) – la 92 (64,3%) pacienți.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) a fost testul de laborator disponibil pentru confirmarea infecției cu virusul gripal tip A (H1N1) în toate cazurile și a permis diferențierea diagnosticului cu unele cazuri de gripă sezonieră.

Pulsoximetria a fost utilizată pentru evaluarea inițială a pacienților cu insuficiență respiratorie la momentul prezentării și pentru monitorizarea saturației cu oxigen pe parcurs.

Tuturor pacienților li s-a administrat tratamentele: igienă-dietetic (izolare și repaus la pat până la normalizarea temperaturii corpului și 2-3 zile de apirexie; alimentația calorică, suficientă conform vârstei, bogată în vitamine; aport sporit de lichide în corespundere cu vârsta și toleranța) și patogenetic (remedii antipiretice-analgezice; antitusive și expectorante; decongestionante nazale; antihistaminice și remedii imunomodulatoare).

Tratamentul antiviral a constat în administrarea preparatului oseltamivir, un inhibitor de neuraminidază, eficient în tratamentul gripei de tip A și B. Astfel, doza de 75 mg a fost administrată la 106 (74,1%) pacienți, iar 150 mg (recomandată în cazurile severe) – la 31 (21,7%) pacienți. Nu în toate cazurile tratamentul etiotrop a fost inițiat în primele 48 de ore de la apariția primelor semne clinice, ceea ce se explică prin adresarea tardivă a pacienților. Durata recomandată a tratamentului de 5 zile a fost respectată de majoritatea pacienților. Numai 31 din pacienți au beneficiat de acest tratament timp de 10 zile, datorită evoluției severe a maladiei și lipsei efectului terapeutic.

În cazurile medii și severe s-au administrat antibiotice. Cele mai solicitate au fost preparatele: amoxicilina, ceftriaxona, cepima și azitromicina (atât în terapie unică, cât și combinată). Oxigenarea sângelui arterial a fost menținută, în cazurile grave, la nivelul de peste 90%.

Durata aflării în staționar pentru 90 (62,9%) de pacienți a constituit 5-7 zile, confirmând faptul că în majoritatea cazurilor gripa durează o săptămână. În celelalte situații perioada aflării în staționar s-a prelungit la 12 zile, fiind condiționată de dezvoltarea complicațiilor. Decese în lotul supravegheat nu au fost înregistrate.

Concluzii

1. Gripa A (H1N1) este o problemă importantă de sănătate prin nivelul înalt al morbidității; pierderile economice importante și pierderea temporară a capacității de muncă a unui număr mare de populație.
2. Conform repartizării pe vârste, predomină morbiditatea mai înaltă în rândul persoanelor de vârstă tânără, care au și făcut cazuri severe de boală pe fondul reactivității mai sporite a sistemului imun.
3. Gripa A (H1N1) la pacienții incluși în studiu s-a prezentat prin complexitatea manifestărilor clinice caracterizându-se prin 2 sindroame de bază: toxico-infecțios și cataral, în unele cazuri a fost prezent și cel disepetic.
4. Prezența unor afecțiuni cronice, obezitatea, sarcina, tratamentele imunosupresoare și infecția HIV au cauzat o evoluție severă, prin dezvoltarea pneumoniei și sindromul de detresă respiratorie.
5. Pentru confirmarea infecției virale și a severității ei s-au dovedit a fi informative: hemoleucograma, care a evidențiat prezența leucopeniei, limfocitozei, VSH-ului accelerat într-un număr mare de cazuri, și a leucocitozei, în cazurile în care s-a asociat infecția bacteriană secundară; radiografia pulmonară; pulsoximetria și reacția de polimerizare în lanț pentru identificarea tipului și subtipului de virus gripal.
6. Majoritatea pacienților au fost tratați cu Tamiflu în doze corespunzătoare vârstei și severității maladiei.

Bibliografie

1. Anexa nr. 1 la Ordinul MS RM nr. 119 din 30.04.2009 *Recomandări provizorii privind infecția cu virusul gripal nou A(H1N1): etiologia, epidemiologia, tabloul clinic, definiția de caz-standard, diagnosticul, tratamentul și profilaxia.*
2. Beyer W.E., *Heterogeneity of case definitions used in vaccine effectiveness studies—and its impact on meta-analysis*, Vaccine, 2006, nr. 24(44-46), p. 6602-6604.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May-August 2009*, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2009; nr. 58(38), p. 1071-1074.
4. CDC. *Swine Influenza (Flu)*. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed April 28, 2009.
5. Chris Ayres, *Mexico outbreak traced to 'manure lagoons' at pig farm*, The Times, 28 april, 2009.
6. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Gravenstein S., Hayden F.G. et al., *Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*, *Clin. Infect. Dis.*, 2009, nr. 48 (8), p. 1003-1032.
7. *Info'pandémie grippale*: par le site interministériel français et raitant des menaces pandémiques grippales
8. From MedscapeCME Infectious Diseases Treatment: An Expert Interview With Anne Moscona, MD CME/CE Posted: 03/22/2010.
9. McNeil D.G. Jr. *Declares Public Health Emergency Over Swine Flu*, New York Times, April 27, 2009.
10. *Recommandation de l'Afset pour les entreprises*, 11 juin 2009.
11. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al., *H1N1 Semicicuc Working Group Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain*, September 11, 2009, *Crit Care*, 2009; nr. 13(5).
12. Rodriguez W.J., Schwartz R.H., Thorne M.M., *Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002, nr. 21(3), p. 193-196.
13. Rothberg M., Bellantonio S., Rose D., *Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy*, *Ann. Intern. Med.*, 2003, nr. 139 (5 Pt 1), p. 321-329.
14. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B., *Complications of viral influenza*, *Am. J. Med.*, 2008; nr. 121(4), p. 258-264.
15. Seth J. Sullivan, Robert M. Jacobson, Walter R. Dowdle, Gregory A. Poland., *2009 H1N1 Influenza*, *Mayo Clin. Proc.*, 2010; nr. 85(1), p. 64-76.
16. Treanor J.J., Influenza virus. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. editors., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, p. 2060-2085.
17. *UAE bans import and sale of pork 'as a precaution against swine flu'*, Gulf News.
18. World Health Organization. *Influenza-like illness in the United States and Mexico*. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response. Accessed April 27, 2009.
19. WHO. *Swine Influenza Frequently Asked Questions*. World Health Organization. Accessed April 27, 2009.
20. WHO Clinical Management Guidelines for Human infection with Pandemic (H1N1), 2009.
21. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses.

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A VARICELEI LA ADULȚI ȘI LA COPII

Olga VACARCIUC¹, Iulita BOTEZATU², Lilia BABA³
¹Catedra Boli Infecțioase FECME, USMF N. Testemițanu,
²Catedra Boli Infecțioase Tropicale și Parazitologie
 Medicală, USMF N. Testemițanu, ³IMSP SCBI T. Ciorbă

Summary

The comparative characteristic of chickenpox at adults and children

The clinical study shows epidemiological, laboratory results, indicated in 2 groups of sick people (65 – adults and 66 – children). The majority of patients were about 19-25 years, and including a group of children aged 15-18.

A part of people were hospitalized in stationary with the correct established diagnosis (adults – 98,4%, children – 95,4). All the patients had eruptions when they were hospitalized. Besides the affectation of teguments, was affected the conjunctiva (adults – 9,2%, children – 13,6%), buccal mucosa (adults – 3,2, children – 10,6%), genital impaired mucosa (adults – 16,9, children – 10,6). All the patients were discharged on the second day of hospitalization.

Key words: chickenpox, adults, children.

Резюме

Сравнительная характеристика ветряной оспы у взрослых и детей.

Изучены клинические, эпидемиологические и лабораторные показатели у 2-х групп больных: 1 – 65 взрослых, 2 – 66 детей. Большинство больных были в возрасте 19-25 лет среди взрослых и 15-18 лет среди детей. Большинство больных поступили в стационар с правильно установленным диагнозом (у взрослых – в 98,4% и у детей – в 95,4% случаев). При поступлении у всех больных была сыпь. Кроме кожных покровов были поражены конъюнктивы (у 9,2% взрослых и у 13,6% детей), слизистая полости рта (у 32,2% взрослых и у 10,6% детей) и слизистая генитальной сферы (у взрослых – в 16,9% и у детей – в 10,6%). Все больные были выписаны в среднем на 7-ой день госпитализации.

Ключевые слова: ветряная оспа, взрослые, дети.

Actualitatea temei

Varicela este o maladie antroponozică acută, caracterizată prin semne de intoxicație, febră înaltă, acoperirea pielii și a mucoaselor cu erupții veziculoase cu lichid clar, mai rar are loc afectarea organelor interne. După evoluție se determină forme tipice (ușoare, medii și grave) și forme atipice (rudimentare, pustuloase, hemoragice), generalizate și reziduale, cu formarea de cruste. Maladia afectează mai des copiii, dar se pot îmbolnăvi și persoanele mature. Molipsirea are loc prin contact direct sau pe cale respiratorie. Receptivitatea la această maladie este înaltă, se îmbolnăvesc toți acei care au fost în contact direct sau indirect. Mai des maladia apare la copiii până la 5 ani. Receptivitate scăzută au copiii până la 6 luni. Rar se îmbolnăvesc copiii peste 15 ani. Varicela este extrem de periculoasă pentru imunodeprimați, evoluând grav, cu complicații. După varicela suportată la majoritatea persoanelor se dezvoltă imunitate pe toată viața. Caracteristica comparativă a varicelei la adulți și copii este puțin elucidată [2, 3].

Obiectivele lucrării

Noi am prelucrat 131 foi de observație ale bolnavilor cu varicelă, spitalizați în SCBI T. Ciorbă, în anii 2005-2009. Cea mai mare parte au fost spitalizați în anul 2007 (44 bolnavi) și 2008 (35 bolnavi), ceea ce reflectă incidența înaltă de varicelă în acești ani în Republica Moldova (8126-7031 cazuri).

Materiale și metode de examinare

Studiul a inclus examenul comparativ al varicelei la 65 de bolnavi adulți și la 66 copii după datele clinice, epidemiologice și de laborator.

Rezultatele obținute și interpretarea lor

Dintre bolnavii examinați, adulți (lotul 1) au fost 65 (49,6%) și copii (lotul 2) – 66 (50,4%); bărbați au fost 35 (53,8%) în lotul 1 și 36 (54,5%) în lotul 2; femei – din lotul 1 erau 31 (47,7%) și 30 (45,4%) în lotul 2; din mediul urban erau 57 (87,7%) în lotul 1 și 40 (60,6%) în lotul 2.

În lotul 1 vârsta celor afectați era de 19-25 ani – 51 (78,5%); de 26-35 ani – 13 (20%), mai mare de 35 ani – 1 (1,5%). Bolnavii din lotul 2: în vârstă până la 2 ani erau 13 (19,7%) pacienți, de 3-7 ani – 16 (24,2%), de 8-14 ani – 8 (12,1%), de 15-18 ani – 29 (43,9%). Deci, vârsta cea mai afectată printre adulți era de 19-25 ani (78,4%), printre copii – de 15-18 ani (43,9%).

Calea de molipsire a putut fi stabilită la 33 pacienți (50,7%) din lotul 1 și la 32 (48,5%) din lotul 2. Majoritatea bolnavilor au fost din focare stabilite, repartizarea lor era aproape uniformă conform anotimpurilor atât la adulți, cât și la copii. În anotimpul de iarnă au fost spitalizați în total 35 (26,7%) bolnavi cu varicelă, primăvara – 36 (27,8%) și vara – 31 (23,6%), toamna – 29 (22,1%). Iarna și primăvara numărul de pacienți era mai mic în lotul 1 (31 sau 47,7%) față de lotul 2 (38 sau 57,6%). Diagnosticul de trimitere în staționar a adulților și copiilor este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

Diagnosticul de trimitere în staționar al pacienților adulți și al copiilor

| Diagnosticul | lotul 1 | | lotul 2 | |
|----------------------|---------|------|---------|------|
| | nr. | % | nr. | % |
| Varicelă | 50 | 76,9 | 49 | 74,2 |
| Infecție eruptivă | - | - | 2 | 3,0 |
| Infecție intestinală | - | - | 2 | 3,0 |
| Oreion | 1 | 1,5 | 2 | 3,0 |
| Limfadenită | 1 | 1,5 | - | - |
| Fără diagnostic | 13 | 2,0 | 11 | 16,6 |

Așadar, diagnosticul eronat de trimitere în staționar a fost stabilit la bolnavii adulți în 23,1%, la copii – în 25,7% cazuri. La spitalizarea bolnavilor diagnosticul de varicelă a fost stabilit la 64 (98,5%) persoane din lotul 1 și la 63 (95,5%) din lotul 2. Frecvența semnelor clinice prezente la bolnavii de varicelă este oglindită în tabelul 2.

Tabelul 2

Simptomele clinice la bolnavii cu varicelă din loturile 1 și 2

| Simptome | Lotul 1 | | Lotul 2 | |
|---------------|---------|-------|---------|-------|
| | nr. | % | nr. | % |
| Erupții | 65 | 100,0 | 66 | 100,0 |
| Astenie | 57 | 87,7 | 31 | 46,6 |
| Cefalee | 45 | 69,2 | 9 | 13,6 |
| Prurit | 39 | 60,0 | 29 | 43,9 |
| Inapetență | 28 | 43,1 | 19 | 28,8 |
| Dureri în gât | 21 | 32,3 | 7 | 10,6 |
| Frison | 11 | 16,9 | 3 | 4,5 |
| Vomă | - | - | 9 | 13,6 |

Am constatat că erupțiile la spitalizare erau prezente la toți bolnavii. Erupțiile primare au apărut în prima zi la 46,1% bolnavi din lotul 1 și la 56,1% din lotul 2; în ziua a 2-a – la 32,3% din lotul 1 și la 22,7% din lotul 2; în ziua a 3-a – la 13,8% din lotul 1 și la 18,2% din lotul 2; în ziua a 4-a – la 3,1% pacienți din lotul 1 și la 3% din lotul 2. Reapariția suplimentară a erupțiilor (tabelul 3) în timpul staționării bolnavilor era în ziua a 2-a a maladiei în lotul 1 la 6,1% pacienți, în lotul 2 – la 7,6%; în ziua a 3-a – la 9,2% în lotul 1 și la 22,7% în lotul 2; în ziua a 4-a – la 29,2% în lotul 1 și la 27,3% în lotul 2; în ziua a 5-a – la 27,7% în lotul 1 și la 16,6% bolnavi în lotul 2; în ziua a 6-a – la 10,7% în lotul 1 și la 12,1% în lotul 2; în ziua a 7-a – la 3,1% în lotul 1 și la 4,5% în lotul 2; în ziua a 8-a – la 7,6% persoane în lotul 1.

Tabelul 3

Recidivarea erupțiilor în timpul spitalizării

| Ziua maladiei | lotul 1 | | lotul 2 | |
|------------------|---------|------|---------|------|
| | nr. | % | nr. | % |
| 2 – 3 | 10 | 15,4 | 20 | 30,3 |
| 4 – 5 | 37 | 56,9 | 39 | 59,1 |
| 6 – 8 | 14 | 21,5 | 11 | 16,6 |

Bolnavii au fost spitalizați cu erupție sub formă de pete, papule, vezicule la toți adulții și copiii. Pusulizarea a avut loc la 34 (52,3%) bolnavi din lotul 1 și la 11 (16,6%) din lotul 2.

Afectarea conjunctivei a fost depistată la 6 (9,2%) pacienți din lotul 1 și la 9 (13,6%) din lotul 2. Mucoasa bucală era afectată la 21 (32,2%) din lotul 1 și 7 (10,6%) din lotul 2; mucoasa genitală – la 11 (16,9%) din lotul 1 și la 7 (10,6%) din lotul 2.

Analiza generală a sângelui a stabilit hemoconcentrație la 34 de pacienți (52,3%) din lotul 1 și la 10 (15,1%) din lotul 2. Leucopenia era depistată la 17 (26,1%) pacienți din lotul 1 și 37 (56,1%) din lotul 2, neutropenia – la 60 (92,3%) din lotul 1 și 57 (86,3%) din lotul 2. Devierea neutrofilelor spre stânga era constatată la 43 bolnavi (66,1%) din lotul 1 și 57 (86,3%) din lotul 2. Limfocitoza era semnalată la 40 (61,5%) bolnavi din lotul 1 și 32 (48,5%) din lotul 2. VSH era accelerată la 40 (61,5%) bolnavi din lotul 1 și 52 (78,8%) din lotul 2.

Tratamentul efectuat era simptomatic la toți pacienții, preparate antivirale au primit 12 (18,4%) bolnavi din lotul 1 și 6 (9,1%) din lotul 2. Antibiotice au fost administrate la 19 (29,2%) din lotul 1 și 30 (45,4%) din lotul 2.

Durata spitalizării era de 5-10 zile în ambele loturi în medie 7,5 zile-pat la bolnavii din lotul 1 și 7 zile în lotul 2. Toți bolnavii au fost internați în medie timp de 7,3 zile-pat.

Concluzii

1. Repartizarea pacienților după sex și sezonali-tate a fost uniformă, predominau pacienții din localitățile urbane.
2. Majoritatea (78,4%) din cei spitalizați printre adulți erau în vârstă de 19-25 ani, printre copii (43,9%) – în vârstă de 15-18 ani.
3. Numai la jumătate din pacienți – adulți și copii – a putut fi determinată sursa de infecție.
4. Diagnosticul de varicelă la trimiterea în staționar era suspectat la 76,9% din adulți și la 74,2% din copii, la spitalizare – în 98,4% cazuri la adulți și în 95,4% la copii.
5. Evoluția varicelei la adulți era în 73,8% cazuri în forme medii și câte 6,1% în forme ușoare și grave. Printre copii forma gravă era constatată la 1,5% pacienți, medie – la 89,4% și ușoară – la 9,1%. Pusulizarea erupțiilor la adulți a fost de 3 ori mai frecventă decât la copii.
6. În tratamentul bolnavilor mai frecvent au fost folosite antivirale la adulți, iar antibioticele – la copii. Durata medie de internare a alcătuit 7,3 zile-pat.

Bibliografie

1. Rusu G.I., *Boli infecțioase la copii*, Chișinău, 2000.
2. Rebedea L., *Boli infecțioase*, București, 2000.
3. Voiculescu M., *Boli infecțioase*, București, 1990.
4. Покровский В. и др., *Инфекционные болезни и эпидемиология*, Москва, 2008.
5. Тимченко В.Н. и др., *Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций*, СПб, 2007.

MONITORIZAREA VIRUSOLOGICĂ
ȘI CARACTERISTICA ANTIGENICĂ
ȘI FILOGENETICĂ A TULPINILOR GRIPALE
IZOLATE ÎN PERIOADA POSTPANDEMICĂ

Veronica DUBALARI, Petru SCOFERȚA,
Radu COJOCARU, Victoria GHIDIRIM, Igor SPĂNU,
Mariana APOSTOL, Marina VLAS, Constantin SPĂNU
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Virological monitoring of the antigenic and phylogenetic characteristics of influenza strains isolated in the postpandemic period

Continuous monitoring of influenza morbidity by clinical-epidemiological and virological surveillance elements allows to control the epidemiological situation in the country. Thus, monitoring of influenza viral strains in the postpandemic period (epidemic season 2010-2011) has shown the circulation of influenza type A viruses with H1N1, H3N2 subtypes and type B viruses. Also, were carried out antigenic, sequence and phylogenetic analyses of part of the positive samples.

Key words: influenza, viral strains, antigenic, sequence and phylogenetic analyses.

Резюме

Вирусологический мониторинг, антигенная и филогенетическая характеристика штаммов гриппа, выделенных в постпандемический период

Непрерывный мониторинг заболеваемости гриппом элементами клинико-эпидемиологического и вирусологического надзора позволяет контролировать эпидемиологическую ситуацию в стране. Таким образом, мониторинг вирусных штаммов гриппа в постпандемический период (эпидемический сезон 2010-2011 гг.) выявил циркуляцию вирусов гриппа типа А с подтипами H1N1, H3N2 и вирусов типа В. Кроме того, были проведены антигенный анализ, секвенирование и филогенетический анализ части положительных проб.

Ключевые слова: грипп, вирусные штаммы, антигенный анализ, секвенирование и филогенетический анализы.

Monitorizarea permanentă a morbidității prin gripă prin elemente de supraveghere clinico-epidemiologică și virusologică asigură controlul situației epidemiologice din țară. Astfel, monitorizarea virusologică a tulpinilor gripale în perioada postpandemică (sezonul epidemic 2010-2011) a pus în evidență circulația virusurilor gripale de tip A cu subtipurile H1N1 și H3N2 și de tip B.

Materiale și metode

Lavajele nazofaringiene au fost colectate de la pacienții cu forme clinice severe, copii cu vârsta până la 5 ani, gravide, primele cazuri suspecte din localitățile în care nu au fost înregistrate cazuri de gripă, cazurile inițiale la copiii instituționalizați și la lucrătorii medicali, conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 399 din 16.11.2009, fiind transportate cu asigurarea lanțului de frig (4-8°C) către laboratorul *Epidemiologia infecțiilor respiratorii virale* al CNSP.

Materialul recoltat a fost supus investigațiilor de laborator prin tehnici de biologie moleculară (*Real Time RT-PCR*), utilizând echipamentul *Real Time System CFX 96* (Bio-Rad) cu truse de amplificare *Real Time RT-PCR*, elaborate de CDC (Atlanta, SUA) și recomandate de OMS pentru laboratoarele de referință din lume [1]. De asemenea, pentru decelarea tulpinilor de virus gripal din materialul patogen s-a folosit metoda de izolare a virusurilor gripale pe culturi celulare MDCK [2].

Analiza antigenică a virusurilor gripale izolate s-a efectuat în reacția de hemaglutino-inhibare (HAI) în Institutul de Cercetări în Medicină din Londra, Laboratorul de Referință al OMS, conform metodei descrise [2]. În baza datelor investigațiilor de laborator s-a determinat evoluția sezonului epidemic 2010-2011, fiind evidențiate virusurile gripale circulante.

Rezultate

Diagnosticul de laborator este o verigă importantă în supravegherea infecției gripale în sezonul rece al anului. Diagnosticul rapid și precis al infecției gripale facilitează gestionarea medicală prin administrarea tratamentului antiviral la timp, implementarea strategiilor corespunzătoare de control și profilaxie a infecției gripale.

Astfel, prin tehnici de biologie moleculară RT-PCR, în perioada ianuarie-martie 2011 au fost investigate 1045 de probe de la persoanele suspecte de gripă. În 611 probe (58,4%) examinate au fost depistate virusurile gripale, inclusiv virusul gripal B – în 163 cazuri, virusul gripal A(H1N1) 2009 – în 360 și A(H3N2) – în 88 de cazuri, iar în 4 cazuri s-au depistat virusurile gripale B+A(H1N1) 2009.

Așadar, gripa în anul 2011 a fost cauzată de trei tipuri de virusuri gripale, cu predominarea virusului A(H1N1) 2009, cu o pondere de 34,4%, virusului gripal de tip B – 15,6%, virusului gripal de tip A cu subtipul H3N2 îi revin 8%, iar cea mai mică pondere a fost stabilită în cazul coinfecției cu virusurile gripale de tip A(H1N1) 2009 și de tip

B – doar 0,4% (tabelul 1). O situație similară în perioada postpandemică s-a atestat în majoritatea țărilor din Europa.

Tabelul 1

Rezultatele identificării subtipurilor de virusuri gripale A și B în probe biologice recoltate de la pacienții cu gripă și alte infecții respiratorii virale acute în anul 2011 în R. Moldova

| Nr. probe | Total probe pozitive | | Ponderea subtipurilor de virus gripal identificate prin RT-PCR în timp real | | | | | | | |
|-----------|----------------------|------|---|------|---------|---|------|------|--------------|-----|
| | | | A(H1N1)v | | A(H3N2) | | B | | A(H1N1)v + B | |
| | abs. | % | abs. | % | abs. | % | abs. | % | abs. | % |
| 1045 | 611 | 58,4 | 360 | 34,4 | 88 | 8 | 163 | 15,6 | 4 | 0,4 |

Din cele 611 probe detectate ca pozitive la diferite tipuri/subtipuri ale virusurilor gripale prin metoda molecular-biologică RT-PCR, au fost investigate 127 de probe pe culturi celulare MDCK. Din ele au fost izolate 5 tulpini de virusuri gripale, care în testul de hemaglutino-inhibare au fost identificate ca virusuri gripale A(H1N1) (1 tulpină) și B (4 tulpini).

În adresa Laboratorului de Referință pentru Gripă al OMS din Londra au fost expediate 93 de specimene clinice pozitive la prezența ARN virusurilor gripale determinate în Laboratorul *Epidemiologia infecțiilor respiratorii virale* din cadrul CNSP. Au fost izolate 9 tulpini de virus gripal A(H1N1)2009, 15 tulpini de virus gripal A(H3N2) și 2 tulpini de virus gripal tip B.

Virusul gripal pandemic A(H1N1). În tabelul 2 se poate observa că toate virusurile au reacționat bine cu un panel de seruri, deși tulpina virală A/Moldova/448/2011 a prezentat o activitate ușor redusă în testul HAI efectuat.

Rezultatele obținute în cadrul Laboratorului de Referință din Londra în baza tulpinilor și serurilor de referință demonstrează că izolatele din Republica Moldova reacționează totalmente cu serurile-standard (A/Cal 7/09 F05/10, A/Eng 195/09 F06/10, A/Auck 3/09 F17/09, A/Bayern 69/09 C4/33/09, A/Lviv N6/2009 C4/34/09, A/HK 2212/2010 F21/10 Egg, A/C'church 16/2010 F30/10), ceea ce reprezintă o caracteristică fenotipică comparabilă cu tulpinile din alte țări.

Face excepție diferența nesemnificativă în titrele evidențiate caracteristice pentru unele devieri antigenice ale tulpinilor izolate, care nu se încadrează în noțiunea-standard de subtip „nou” al virusului gripal cercetat.

Tabelul 2

Analiza antigenică a virusurilor gripale pandemice A(H1N1)

| Virusuri | Data | Istoricul pasajelor | Titru de inhibare a hemaglutinării | | | | | | |
|------------------------------|------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | Seruri de referință | | | | | | |
| | | | A/Cal 7/09 F05/10 | A/Eng 195/09 F06/10 | A/Auck 3/09 F17/09 | A/Bayern 69/09 C4/33/09 | A/Lviv N6/2009 C4/34/09 | A/HK 2212/2010 F21/10 Egg | A/C'church 16/2010 F30/10 |
| Virusuri de referință | | | | | | | | | |
| A/California/7/2009 | 4/9/2009 | E2/E4 | 5120 | 2560 | 5120 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/England/195/2009 | 4/28/2009 | MDCK1/MDCK2 | 2560 | 2560 | 2560 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/Auckland/3/2009 | 4/25/2009 | Ex/E3 | 2560 | 2560 | 5120 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/Bayern/69/2009 | 7/1/2009 | MDCK4/MDCK1 | 320 | 160 | 80 | 640 | 320 | 160 | 160 |
| A/Lviv/N6/2009 | 10/27/2009 | MDCK5 | 1280 | 160 | 160 | 2560 | 2560 | 640 | 640 |
| A/HK/2212/2010 | 7/16/2010 | E3 | 5120 | 5120 | 5120 | 2560 | 5120 | 5120 | 5120 |
| A/Christchurch/16/2010 | 7/12/2010 | E2/E1 | 5120 | 5120 | 5120 | 2560 | 5120 | 5120 | 5120 |
| Virusuri testate | | | | | | | | | |
| A/Moldova/124/2011 | 1/24/2011 | MDCK3 | 2560 | 2560 | 2560 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/Moldova/291/2011 | 2/2/2011 | MDCK3 | 2560 | 2560 | 1280 | 640 | 1280 | 2560 | 1280 |
| A/Moldova/338/2011 | 2/3/2011 | MDCK3 | 2560 | 2560 | 1280 | 640 | 1280 | 2560 | 1280 |
| A/Moldova/366/2011 | 2/7/2011 | MDCK3 | 1280 | 1280 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 | 640 |
| A/Moldova/399/2011 | 2/9/2011 | MDCK3 | 1280 | 1280 | 1280 | 320 | 1280 | 1280 | 640 |
| A/Moldova/414/2011 | 2/7/2011 | MDCK2 | 1280 | 1280 | 1280 | 320 | 1280 | 1280 | 640 |
| A/Moldova/448/2011 | 2/7/2011 | MDCK2 | 640 | 1280 | 320 | 640 | 1280 | 1280 | 640 |
| A/Moldova/74/2011 | 1/19/2011 | MDCK2 | 1280 | 2560 | 2560 | 1280 | 1280 | 2560 | 1280 |
| A/Moldova/114/2011 | 1/24/2011 | MDCK2 | 1280 | 1280 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 | 640 |

Notă: 1 <= 40

Secvențierea genelor HA și NA s-a efectuat pentru virusurile gripale pandemice A(H1N1) izolate și a atestat că două virusuri s-au atribuit diferit clusterelor în analiza filogenetică a fiecărei gene. Pentru gena HA un virus a fost în subgrupe genetice definite de substituția aminoacizilor S185T și D97N, pe când alt virus – într-un subgrup definit de aminoacizii A134T și S183P. Recent au fost recunoscute cinci clase genetice emergente (nou formate) ale genei HA de virusuri H1N1: 1) grupul Emisferei Sudice (SH) (modificările-cheie N125D, altele cu V250A etc.); 2) grupul Hong Kong (modificările-cheie S128P, V199A, I295V etc. – K163T și P271S), 3) un grup definit de aminoacizii A134T, S183P, observat în cel puțin în șase țări; 4) un grup definit de aminoacizii R205K, I216V, V249L, observat în cel puțin trei țări; 5) S185T – grupul cu cea mai mare expansiune și răspândire geografică, multe cu substituție D97N [3]. Virusurile în fiecare grup genetic sunt considerate similare antigenic.

Inițial modificările genotipice evidențiate pentru virusurile gripale izolate în Republica Moldova au fost apreciate ca posibil „spontane”, dar pentru clarificare definitivă se cer studii suplimentare.

Virusul gripal A(H3N2). În tabelul 3 se poate observa că toate virusurile prezintă un model foarte asemănător de reactivitate. Este important faptul că ele au reacționat bine cu serurile specifice față de tulpinile virale A/Wisconsin/15/2009, A/Alabama/5/2010 și A/Perth/10/2010 și oarecum au fost reduse cu ser specific față de virusul de vaccin A/Perth/16/2009, dar aceste variații sunt neesențiale, necaracteristice pentru un „nou” subtip de virus gripal A(H3N2). În testul de hemaglutino-inhibare au fost identificate 15 izolate de virus gripal A(H3N2).

Tabelul 3

Analiza antigenică a virusurilor gripale A(H3N2)*

| Virusuri | Data | Istoricul pasajelor | Titrul de inhibare a hemaglutinării ¹ | | | | | | | |
|------------------------------|------------|---------------------|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | | | Seruri de referință | | | | | | | |
| | | | A/Wis 67/05 F18/08 | A/ Bris10/07 F29/09 | A/ Perth16/09 F30/09 | A/Wis 15/09 F24/09 | A/Vic 208/09 F7/10 | A/Vic 210/09 F11/10 | A/Ala 5/10 F27/10 | A/C' church 16/2010 F30/10 |
| Virusuri de referință | | | | | | | | | | |
| A/Wisconsin/67/2005 | 2005-08-31 | SpfCk3E3/E11 | 1280 | 640 | < | < | 160 | < | < | 80 |
| A/Brisbane/10/2007 | 2007-02-06 | E2/E4 | 5120 | 5120 | 40 | 40 | 320 | 160 | 40 | 160 |
| A/Perth/16/2009 | 2009-07-04 | E3/E3 | 40 | 80 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 | 640 | 2560 |
| A/Wisconsin/15/2009 | 2009-07-06 | E2/E3 | 40 | < | 640 | 320 | 40 | 160 | 640 | 320 |
| A/Victoria/208/2009 | 2009-06-02 | E3/E2 | 160 | 160 | 640 | 640 | 5120 | 5120 | 1280 | 2560 |
| A/Victoria/210/2009 | 2009-06-02 | E2/E3 | 160 | 320 | 1280 | 1280 | 2560 | 5120 | 320 | 2560 |
| A/Alabama/5/2010 | 2010-07-13 | MK1/M2/S3 | < | < | 80 | 40 | 40 | 40 | 160 | 320 |
| A/Perth/10/2010 | 2010-05-25 | E2/E2 | < | < | 160 | 40 | 40 | 40 | 160 | 320 |
| Virusuri testate | | | | | | | | | | |
| A/Moldova/96/2011 | 1/21/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/145/2011 | 1/24/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 160 | 320 | 320 | 320 | 640 |
| A/Moldova/161/2011 | 1/25/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 640 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/176/2011 | 1/26/2011 | SIAT2 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/176/2011 | 1/26/2011 | SIAT3 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/214/2011 | 1/28/2011 | SIAT2 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/214/2011 | 1/28/2011 | SIAT3 | 40 | 40 | 320 | 320 | 160 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/224/2011 | 1/28/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/225/2011 | 1/28/2011 | SIAT2 | 40 | 40 | 320 | 320 | 160 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/225/2011 | 1/28/2011 | SIAT3 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/252/2011 | 1/31/2011 | SIAT4 | 80 | 40 | 640 | 640 | 320 | 320 | 1280 | 1280 |
| A/Moldova/317/2011 | 2/4/2011 | SIAT3 | 40 | 80 | 320 | 640 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/278/2011 | 2/2/2011 | SIAT4 | 40 | 80 | 640 | 640 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/375/2011 | 2/7/2011 | SIAT4 | 40 | 80 | 640 | 640 | 320 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/378/2011 | 2/8/2011 | SIAT3 | 40 | 80 | 320 | 320 | 320 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/113/2011 | 1/23/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 320 | 160 | 320 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/594/2011 | 2/18/2011 | SIAT4 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 160 | 640 | 1280 |
| A/Moldova/601/2011 | 2/18/2011 | SIAT3 | 40 | 40 | 320 | 320 | 320 | 320 | 640 | 1280 |

Notă: 1 <=<40.

*Au fost efectuate 18 testări HI a 15 virusuri, deoarece din ele 3 virusuri (A/Moldova/176/2011, A/Moldova/214/2011, A/Moldova/225/2011) au fost analizate la diferit număr de pasaje.

Pentru virusurile gripale A(H3N2) analiza secvențelor nucleotidice a genelor HA și NA a demonstrat apartenența genei HA la clasa genetică A/Victoria/208/2009 sau virusurile au fost atribuite în subgrupa genetică componentă a acestei clase. Această subgrupă este definită de aminoacizii cu substituțiile D53N, Y94H, I230V și E280A. Tulpinile de referință A/Alabama/5/2010 și A/Perth/10/2010 se încadrează în această subgrupă. Rezultă că nici o subgrupă genetică menționată nu se deosebește semnificativ antigenic de virusul A/Perth/16/2009.

Virusul gripal de tip B.

În reacția de hemaglutino-inhibare au fost identificate 2 izolate de virus gripal B. Tulpinile virale au arătat același model general de reactivitate: fiecare dintre ele a prezentat reactivitate scăzută cu serul specific față de tulpina vaccinală B/Brisbane/60/2008 cultivate pe ouă embrionate, însă au arătat o reactivitate bună cu serurile specifice față de virusurile strâns legate genetic de această tulpină vaccinală cultivată pe culturi celulare. În tabelul 4 sunt prezentate rezultatele acestui studiu. Posibil aceste devieri nesemnificative pot fi considerate o urmare a unor diferențe de reproducere a virusului gripal B în culturi celulare și ouă embrionate.

Tabelul 4

Analiza antigenică a virusului gripal de tip B

| Virusuri | Data | Istoricul pasajelor | Titrul de inhibare a hemaglutinării ¹ | | | | | | |
|------------------------------|------------|---------------------|--|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | | | Seruri de referință | | | | | | |
| | | | B/Bris 60/08 Sh 524 | B/Mal 2506/04 F28/05 | B/ England 393/08 F31/08 | B/Bris 60/08 F25/10 | B/Paris 1762/08 F11/09 | B/HK 514/09 F13/10 | B/Odessa 3886/10 F17/10 |
| Virusuri de referință | | | | | | | | | |
| B/Malaysia/2506/2004 | 2004-12-06 | E3/E3 | 640 | 640 | 160 | 80 | < | < | < |
| B/England/393/2008 | 2008-08-29 | E1/E6 | 640 | 160 | 320 | 320 | 40 | 40 | 40 |
| B/Brisbane/60/2008 | 2008-08-04 | E4/E4 | 640 | 160 | 160 | 320 | 40 | 20 | 40 |
| B/Paris/1762/2008 | 2009-02-09 | C2/MDCK4 | 640 | 10 | < | 20 | 80 | 160 | 80 |
| B/Hong Kong/514/2009 | 2009-10-11 | MDCK1/ MDCK1 | 640 | < | < | 20 | 80 | 160 | 80 |
| B/Odessa/3886/2010 | 2010-03-19 | C2/MDCK3 | 640 | 10 | < | 40 | 80 | 320 | 160 |
| Virusuri testate | | | | | | | | | |
| B/Moldova/141/2011 | 2011-01-25 | MDCK2 | 640 | 20 | < | 40 | 160 | 320 | 160 |
| B/Moldova/284/2011 | 2011-02-02 | MDCK3 | 640 | 10 | < | 40 | 160 | 160 | 160 |

Notă: ¹<=<10; ² ser hiperimun de oaie.

Analiza de secvențiere a fost efectuată pentru genele HA și NA doar pentru unul dintre izolate – B/Moldova/284/2011. Virusul analizat se referă la clasa genetică B/Brisbane/60/2008 pentru ambele gene. Comparativ cu tulpina vaccinală B/Brisbane/60/2008, tulpina virală B/Moldova/284/2011 se atribuie subgrupeii genetice definite de substituțiile aminoacizilor I146V și L58P.

Analiza sensibilității la antivirale

Au fost analizate virusurile cu un nivel suficient de activitate a sialidazei, întru determinarea rezistenței la preparatele antivirale de ultimă generație – oseltamivir și zanamivir – în testul de inhibare a sialidazei. Virusurile cercetate (2 tulpini de virus gripal B, 9 tulpini de virus gripal A(H3N2) și 9 tulpini de virusul gripal pandemic H1N1) au fost toate sensibile la ambii inhibitori.

Concluzii

Așadar, a fost stabilit etiologic că gripa în anul 2011 a fost cauzată de trei virusuri gripale – A(H1N1)

2009, A(H3N2) și B – cu predominarea virusului gripal A(H1N1) 2009, o situație similară fiind atestată și în Europa. Analiza arborelui filogenetic al tulpinilor virale izolate în Republica Moldova a prezentat substituiri de aminoacizi în HA și NA, fenomen stabilit și la alte virusuri gripale izolate în țările europene. Toate tulpinile de virus gripal investigate, caracterizate ca posibil spontane, au fost sensibile la remediile antivirale oseltamivir și zanamivir. În ansamblu, caracteristica tulpinilor de virus gripal izolate în anul 2011 demonstrează o coincidență comparabilă (feno- și genotipică) cu tulpinile de virusuri incluse în vaccinul gripal recomandat de OMS pentru sezonul rece 2011-2012.

Bibliografie

1. CDC Real-Time RT-PCR Protocol for detection and characterization of swine influenza (version 2009).
2. Influenza Laboratory Course Atlanta, Georgia, USA, May 5-9, 2003, 939 p.
3. Influenza virus characterization, Summary Europe, July 2011 (technical document).

ASPECTELE CLINICE ȘI DE LABORATOR
ALE MENINGITELOR MENINGOCOCICE
LA COPII ȘI LA ADULȚI

Stela SEMENIUC¹, Petru PAVELIUC²,
Olga VACARCIUC², Viorica SARJAN², Alina ZUBRIȚCHI²,
Tatiana BUJOR², Mirabela UNGUREANU², Vasile BUJOR²

¹Spitalul Clinic de Boli infecțioase T. Ciorbă

²Catedra Boli Infecțioase FECMF, USMF N. Testemițanu

Summary

Clinical and laboratory features of meningococcal meningitis in children and adults

We have performed an analysis of the medical history of 84 patients with meningococcal meningitis in the Public Health Care Setting, Clinical Hospital of Infectious Diseases „T. Ciorbă”. Among them were 49 (58.3%) children, 35 (41.7%) adults. In most cases (55.1%) the disease was revealed in children under 3 years old with a predominance of children under one year 32.7%. Among adult patients there was recorded a predominance among patients aged 19-30 years old, but after 50 years, meningococcal meningitis was observed in 25.7% of patients. In both children and adults, meningococcal meningitis was accompanied by meningococemia (87.8% and 60% respectively) and in most cases a severe form (81.6% and 65.7% respectively). The disease diagnosis was confirmed by bacterioscopical and bacteriological methods in 69.4% of children and 88.6% of adults. Favorable course of convalescence was noted in 98% of children and 94.3% of adults.

Резюме

Клинические и лабораторные аспекты менингококкового менингита у детей и взрослых

Нами был произведен анализ историй болезни 84-х больных с менингококковым менингитом в Государственном Медико-Санитарном Учреждении Инфекционной клинической больницы «Т. Чорбэ». Из них детей было 49 (58,3%), взрослых – 35 (41,7%). В большинстве случаев (55,1%) болели дети до 3-х лет, с преобладанием детей до одного года (32,7%). Среди взрослых преобладали больные в возрасте 19-30 лет, однако и после 50-и лет менингококковый менингит отмечался у 25,7% больных. Как у детей, так и у взрослых менингококковый менингит протекал в сочетании с менингококцемией (87,8% и 60% соот.) и в большинстве случаев в тяжёлой форме (81,6% и 65,7% соот.). Диагноз болезни был подтверждён бактериоскопическим и бактериологическим методами у 69,4% детей и 88,6% взрослых. Благоприятное течение с выздоровлением отмечалось у 98% детей и 94,3% взрослых.

Actualitatea temei

Meningita meningococică este una dintre cele mai frecvente și grave forme ale infecției meningococice, care în 60-70% din cazuri evoluează mixt cu meningocemie [4, 5, 7]. Meningita meningococică afectează toate vârstele, atât copiii, cât și adulții, apare sporadic sau în epidemie [1, 9]. Probleme deosebite ne pune meningita meningococică la sugari. La această vârstă confuzia diagnosticului este cauzată de dificultatea aprecierii semnelor meningiene clasice și interpretării lor. Meningita la ei decurge atipic, adeseori este însoțită de tulburări digestive și respiratorii [2, 8, 9]. Meningita la copiii mici se caracterizează prin semne meningiene slab-pozitive, disociate, care uneori pot lipsi. La sugari meningita se caracterizează prin țipătul encefalic, bombarea fontaneli sau încordarea și pulsația ei [5, 6, 8]; decurge furtunos, cu simptome de intoxicație, convulsii, dereglări de conștiință [5, 6, 8]. La copiii mici meningita meningococică poate evolua în lipsa semnelor meningiene cardinale, dar în prezența erupțiilor hemoragice, mai frecvent localizate pe membrele inferioare și fese, ca un semn caracteristic pentru infecția meningococică. La pacienții mici o valoare mare prezintă semnul Lesage [5, 6, 9].

La copiii mari și la adulți tineri semnele meningiene sunt bine exprimate [3, 5, 7]. La sugari evoluția meningitei meningococice are un caracter lent, normalizarea LCR și ameliorarea stării generale se produce mai târziu decât la adulți [8, 9]. La adulți în formele severe debutul poate fi apoplectiv, cu intrarea rapidă în comă, fiind confundat cu un accident vascular cerebral [4]. Meningita la bătrâni are de asemenea unele particularități, fiind dificilă aprecierea semnelor de iritație meningiană din cauza rigidității coloanei vertebrale, sunt mai frecvente semnele encefalice, obnubilare, dezorientare, tulburări de personalitate. Febra poate lipsi. Evoluția meningitei meningococice sub tratament este favorabilă în 85% cazuri [2, 5, 7].

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 84 de pacienți cu meningită meningococică, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă, în anii 2001-2011. Bolnavii au fost supuși examene clinice și de laborator: examinările citologice, biochimice, bacterioscopice și bacteriologice ale lichidului cefalorahidian (LCR), sângelui, elementelor eruptive, secre-

țiilor rinofaringiene, analiza de sânge și urină. În unele cazuri s-a apelat la consultația medicului-neurolog, otorinolaringolog, la ECG și EEG.

Rezultatele obținute

Din numărul total de pacienți, copiii au fost 49 (58,3%), adulții – 35 (41,7%). Conform vârstei, pacienții au fost repartizați în felul următor (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform vârstei

| Vârsta pacienților (ani) | Copii – 49 cazuri | | | | | Adulți – 35 cazuri | | | | |
|--------------------------|-------------------|------|------|------|-------|--------------------|-------|-------|-------|-----|
| | 0-1 | 1-3 | 4-7 | 8-14 | 15-18 | 19-30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | >60 |
| Numărul absolut | 16 | 11 | 6 | 8 | 8 | 15 | 5 | 6 | 7 | 2 |
| % | 32,7 | 22,4 | 12,3 | 16,3 | 16,3 | 42,9 | 14,3 | 17,1 | 20 | 5,7 |

Din datele tabelului 1 se constată că meningita meningococică s-a înregistrat mai frecvent la copiii mici sub 3 ani (27 cazuri, 55,1%), cu predominarea la sugari (16 cazuri, 32,7%). La adulți cea mai afectată a fost vârsta de 19-30 ani (15 cazuri, 42,9%), însă și după 50 de ani meningita meningococică a fost constatată la 9 (25,7%) pacienți. Atât la copii, cât și la adulți a predominat sexul masculin (57,7% și 57,1% corespunzător).

La îndreptarea în spital diagnosticul de meningită a fost stabilit la 8 (16,3%) copii și 14 (40%) adulți. Însă la copii predomina diagnosticul de infecție meningococică, meningococemie – 33 (67,3%) față de adulți – 11 (34,3%). Diagnostic greșite au fost: infecție respiratorie virală acută 8 (9,5%), infecție enterovirală – 6 (7,1%), gastroenterită și toxiinfecție alimentară – 4 (4,8%). Astfel, în 18 (21,4%) cazuri medicii de familie și de urgență nu au recunoscut infecția meningococică și meningita meningococică.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu meningită meningococică după zilele de boală la internare

| Zile de boală | 1 zi | 2 zile | 3 zile | 4 zile | 5-7 zile | >7 zile |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Copii (n=49) | 17 (34,7%) | 16 (32,6%) | 6 (12,2%) | 4 (8,2%) | 4 (8,2%) | 2 (4,1%) |
| Adulți (n=35) | 5 (14,3%) | 7 (20%) | 8 (22,9%) | 6 (17,1%) | 6 (17,1%) | 3 (8,6%) |
| Total (n=84) | 22 (26,2%) | 23 (27,4%) | 14 (16,7%) | 10 (11,9%) | 10 (11,9%) | 5 (5,9%) |

Din tabelul 2 se observă că în primele 2 zile de boală au fost internați 67,3% copii și 34,3% adulți, în a 3-7-a zi de boală și mai târziu s-au internat 32,7% copii și 65,7% adulți. Astfel, majoritatea copiilor au fost internați în primele 2 zile de boală, pe când majoritatea adulților – în a 3-7-a zi de boală și mai târziu.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor cu meningită meningococică conform formelor clinice

| | Meningită | | Meningită + meningococemie | | Forma de gravitate medie | | Forma gravă | | Forma fulminantă | |
|-------------|-----------|------|----------------------------|------|--------------------------|------|-------------|------|------------------|-----|
| | nr. | % | nr. | % | nr. | % | nr. | % | nr. | % |
| Copii n=49 | 6 | 12,2 | 43 | 87,8 | 8 | 16,3 | 40 | 81,6 | 1 | 2 |
| Adulți n=35 | 14 | 40 | 21 | 60 | 10 | 28,6 | 23 | 65,7 | 2 | 5,7 |
| Total n=84 | 20 | 23,8 | 64 | 76,2 | 18 | 21,4 | 63 | 75 | 3 | 3,6 |

Din tabelul 3 se constată că atât la copii, cât și la adulți predomină meningita meningococică mixtă (meningită + meningococemie) (43 sau 87,8% și 21 sau 60% corespunzător), cu predominarea la copii. Meningita neasociată a predominat la adulți (40%) comparativ cu copiii (12,2%). Meningita meningococică în majoritatea cazurilor a evoluat în forma gravă – la 81,6% copii și la 65,7% adulți, în forma medie – 16,3% și 28,6% corespunzător. Forma fulminantă a fost constatată în meningita asociată cu meningococemie la 1 copil (2,0%) și 2 adulți (5,7%). Deci, formele grave de meningită meningococică predominau la copii, iar formele medii – la adulți.

Boala s-a manifestat clinic prin debut acut brusc, cu febră 38-40°C, cu aceeași frecvență la 40 (81,6%) copii și la 30 (85,7%) adulți, febra nu a depășit 38°C la 9 (18,4%) copii și 5 (14,3%) adulți. La copii durata fe-

brei de 2-4 zile s-a constatat în 22 (44,9%) cazuri, 5-7 zile – la 20 (40,8%) și mai mult de 7 zile – la 7 (14,3%) copii. La adulți febra mai frecvent – 22 (62,9%) – s-a menținut până la 7 zile, 7-10 zile și mai mult – la 13 (37,1%) pacienți. Așadar, febra după 7 zile mai des s-a menținut la adulți (37,1%) decât la copii (14,3%).

Vome repetate de tip central s-au înregistrat la 40 (81,6%) copii și la 25 (71,4%) adulți. Cefaleea pronunțată a fost prezentă la 24 (49%) copii și 28 (80%) adulți; tulburări de conștiență (inclusiv obnubilare) au fost prezente la 17 (34,7%) copii și la 11 (31,4%) adulți, coma – la 3 (6,1%) copii și 5 (14,3%) adulți. Tegumente marmorate, acrocianoză cu erupții hemoragice (punctiforme, echimoze, cu necroze dermale) s-au constatat la 43 (87,8%) copii și la 21 (60%) adulți.

Semnele meningiene au fost bine exprimate la copiii mari și adulți. Redoarea de ceafă a fost exprimată la 39 (79,6%) copii și 35 (100%) adulți, semnul Kernig – la 28 (57,1%) și 31 (88,6%), semnul Brudzinski – la 24 (49%) și 25 (71,4%) corespunzător. S-a mai depistat poziția în "cocoș de pușcă" la 8 (16,3%) copii și 6 (17,1%) adulți. La copiii mici nu toate semnele meningiene au fost manifestate, însă regiditatea mușchilor occipitali a fost pozitivă la 17 (63%), semnul Kernig – la 7 (25,9%) copii. La cei 16 sugari maladia s-a manifestat încă prin țipăt encefalic (10 copii), excitabilitate cu tremorul mânilor (11), convulsii (3), bombarea sau tensionarea și pulsarea fontanelei mari (9), somnolență (6), semne de edem cerebral (5), de șoc toxiinfecțios gradele I-II (10), gradele III-IV (1), rigiditatea mușchilor occipitali (12), scaune lichide (6). La 5 (10,2%) copii cu semne meningiene negative diagnosticul de meningită mixtă s-a constatat după modificările LCR și prezența exantemului hemoragic, patognomic pentru infecția meningococică.

Semnele meningiene au persistat timp de 5-7 zile la 30 (61,2%) copii și la 17 (48,6%) adulți, 8-10 zile – la 10 (20,4%) versus 12 (34,3%), mai mult de 10 zile – la 4 (8,2%) și 6 (17,1%) corespunzător.

În primele zile de boală, la pacienții examinați s-au declanșat stări urgente ca: edem cerebral gradele I-II – la 13 (26,5%) copii și 8 (22,9%) adulți; șoc toxiinfecțios gradele I-II – la 20 (40,8%) copii și 7 (20%) adulți, de gradele III-IV – la 1 (2%) și 2 (5,7%) corespunzător.

Cazurile letale s-au înregistrat la 1 (2%) copil și 2 (5,7%) adulți cu infecția meningococică generalizată, meningită + meningococemie, forma fulminantă cu sindromul Waterhouse-Friderichsen, șoc toxiinfecțios gradele III-IV, SCID.

Diagnosticul de meningită meningococică a fost confirmat prin examenul LCR. Puncția lombară

s-a efectuat la toți pacienții. LCR a fost tulbure la 46 (93,8%) copii și 33 (94,3%) adulți. Reacția Pandy a fost pozitivă +/+++ la 18 (36,7%) copii și 6 (17,1%) adulți, +++/++++ la 31 (63,3%) și 29 (82,9%) corespunzător. Proteinerahia până la 1,5 g/l a fost constatăată la 20 (40,8%) copii versus de 8 (22%) adulți, de 1,6 – 6 g/l – la copii și adulți a fost apreciată aproape cu aceeași frecvență – 18 (36,7%) și 12 (34,2%) corespunzător. Proteinerahia 6,1–9 g/l și mai mare s-a constatat mai frecvent la adulți 15 (42,8%) decât la copii – 11 (22,5%). Citorahia varia de la 30-100 cel./mm³, s-a constatat la 6 (12,2%) copii și 2 (5,7%) adulți, 101-1000 cel./mm³ – la 17 (34,7%) copii și 9 (25,7%) adulți, 1001-10000 cel./mm³ – 17 (34,7) copii și 16 (45,7%) adulți, 10001-42000 cel./mm³ și mai mare a fost la 9 (18,4%) copii și 8 (22,9%) adulți. Astfel, analizând rezultatele LCR, se constată că proteinerahia 6,1–9 g/l și mai mare s-a atestat de 2 ori mai frecven la adulți (42,8%) decât la copii (22,5%), pe când proteinerahia până la 3 g/l mai frecvent la copii (61,2%) decât la adulți (40%), ceea ce corespunde frecvenței mai mari a citorahiei mai mult de 1000 cel./mm³ la adulți (68,6%), comparativ cu cea la copii (53,1%). Neutrofilele predominau între 70-100% în majoritatea cazurilor – 79 (94,0%).

Diagnosticul etiologic al meningitei meningococice s-a confirmat prin metoda bacterioscopică a LCR la 16 (32,6%) copii și 21 (60%) adulți, a picăturii groase – la 8 (16,3%) și 7 (20%), din elementul eruptiv – la 3 (6,1%) și 5 (14,3%) corespunzător. Prin examinarea bacteriologică a LCR s-a confirmat diagnosticul la 5 (10,2%) copii și 5 (14,3%) adulți, a sângelui – la 3 (6,1%) și 3 (8%), a secretului nazofaringian – la 4 (8,2%) și 4 (11,4%) corespunzător. Prin metoda bacterioscopică diagnosticul a fost confirmat la 25 (51,0%) copii și la 31 (88,6%) adulți, prin metoda bacteriologică diagnosticul s-a confirmat la 11 (22,5%) și 12 (34,3%) corespunzător.

Analizând datele examinărilor paraclinice, diagnosticul de meningită meningococică a fost confirmat bacterioscopic și/sau bacteriologic la 34 (69,4%) copii și la 32 (91,4%) adulți. La pacienții cu analizele bacterioscopice și bacteriologice negative diagnosticul de meningită meningococică s-a confirmat luând în considerație asocierea cu meningococemia tipică.

Terapia etiotropă s-a efectuat în primele 1-2 zile cu cloramfenicol în meningita asociată cu meningococemie, apoi cu penicilină. La 12 (14,3%) bolnavi s-a indicat ceftriaxonă. În stările de urgență tratamentul etiotrop s-a combinat cu corticosteroizi, terapia de echilibrare electrolitică, detoxicare și deshidratare.

Evoluția bolii a fost favorabilă în 98% cazuri la copii și în 94,3% la adulți.

Concluzii

1. Problema diagnosticului timpuriu al meningitei meningococice, atât la copii, cât și la adulți rămâne a fi actuală, având în vedere particularitățile clinice la copiii mici și la adulții vârstnici, care a dus la 21,9% din cazuri de nerecunoaștere a acestei maladii de către medicii de familie și cei de urgență, și la spitalizarea tardivă a pacienților cu întârzierea terapiei antibacteriene.
2. S-a constatat că mai frecvent au fost afectați de meningita meningococică copiii mici (55,1%), cu predominarea sugarilor (32,7%), și adulții tineri de 19-30 ani (42,9%).
3. Meningita meningococică, atât la copii (87,8%), cât și la adulți (60%), a fost în majoritatea cazurilor însoțită de meningococemie și a evoluat cu predominarea formelor grave (81,6% și 65,7% corespunzător). Forma fulminantă s-a constatat la 3,6% bolnavi.
4. Meningita meningococică s-a manifestat tipic prin semnele meningiene clasice la copiii mari și la adulți, pe când la copiii mici și sugari – prin vome repetate, țipătul meningian, bombarea, încordarea și pulsația fontanelii și în 62,9% – prin redoarea de ceafă.
5. Diagnosticul etiologic a fost stabilit la 69,4% copii și 88,6% adulți prin depistarea agentului cauzal în LCR și/sau sânge, secreții rinofaringiene și elementul eruptiv prin metodele bacterioscopică și bacteriologică.
6. Meningita meningococică a evoluat favorabil, cu vindecarea completă la 98% copii și 94,3% adulți. Decesele au survenit în formele fulminante, prin dezvoltarea sindromului Waterhouse-Friderichsen, SCID, șoc toxiinfecțios gr. III-IV la 2% copii și 5,7% adulți.

Bibliografie

1. Chiotan M., *Boli infecțioase*. București, 1999, p. 414-424.
2. Cupșa August, *Boli infecțioase transmisibile*. Ediția medicală universitară, 2007, p. 11.16-11.18.
3. Mihnevici Elena, Andriuță C., Popovici Raisa și coaut. *Particularitățile formelor generalizate mixte ale infecției meningococice în ultimii ani*. Coferința a VI-a a infecționiștilor din RM. Actualități în patologia infecțioasă și parazitărilor. Chișinău, 2006, p. 161-166.
4. Pilly E., *Maladies infectieuses fies et torpicalis*. 20 edition. CMIT, 2006.
5. Rebedea Ileana, *Boli infecțioase*. București, 2000, p. 304-309.
6. Serbenco Liudmila, Rusu Galina, Popovici Parascovia și coaut., *Infecția meningococică la copii. Aspecte clinico-evolutive*. Conferința a V-a a infecționiștilor din RM. Probleme actuale în patologia infecțioasă. Chișinău, 2001, p. 168-170.
7. Voiculescu M., *Boli infecțioase*. Vol. II, București, 1990, p. 254-265.
8. Иванова В.В., *Инфекционные болезни у детей*. Санкт Петербург, 2002, с. 135-144.
9. Учайкин В.Ф., *Руководство по инфекционным болезням у детей*. Москва, 1998, с. 509-527.

PARTICULARITĂȚILE
CLINICE ALE FORMELOR GENERALIZATE ALE
INFECȚIEI MENINGOCOCICE LA COPII ȘI ADULȚI

Stela SEMENIUC¹,
Victor DEATIȘEN¹, Ludmila SIMONOV¹,
Galina CHIRIACOV¹, Ana EVTODIEVA², Tatiana ȘTIRBU²
¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase T. Ciorbă
²Catedra Boli Infecțioase, FECMF

Summary

Clinical features of generalized forms of meningococcal infection in adults and children

A retrospective analysis of the medical histories of 94 patients with generalized forms of meningococcal infection was carried out. These were recorded in 58.5% of children and 41.5% adults respectively. In most cases, children under the age of 3 years suffered (60%) with prevalence in children under 1 year old (34.5%). Among adult patients, the prevalence was revealed in those aged 19-40 years (76.9%). In both children and adults meningococcal infection proceeded in the combined form (meningitis + meningococemia) – 78.2% and 53.8% respectively, mainly in severe form (74.5% and 64.1% respectively). The diagnosis of disease was confirmed bacterioscopically and / or bacteriologically in 76.6% of patients. The favorable outcome with convalescence was observed in 96.4% of children and 87.2% of adults.

Резюме

Клинические особенности генерализованных форм менингококковой инфекции у детей и взрослых

Был произведен ретроспективный анализ историй болезни 94-х больных с генерализованными формами менингококковой инфекции. Из них дети составили 58,5%, взрослые – 41,5%. В большинстве случаев болели дети в возрасте до 3-х лет (60%), с преобладанием детей в возрасте до 1-го года (34,5%). Среди взрослых преобладали пациенты в возрасте 19-40 лет (76,9%). Как у детей, так и у взрослых менингококковая инфекция протекала в сочетанной форме (менингит + менингококцемия) – 78,2% и 53,8% соответственно, преимущественно в тяжёлой форме (74,5% и 64,1% соответственно). Диагноз болезни был подтверждён бактериологически и/или бактериоскопически у 76,6% больных. Благоприятное течение с выздоровлением отмечалось у 96,4% детей и 87,2% взрослых.

Actualitatea temei

Infecția meningococică (IM) rămâne una dintre cele mai răspândite și periculoase patologii în lume. În prezent, în Republica Moldova s-a înregistrat o perioadă interepidemică, cu o morbiditate de 1,4-2,47 cazuri la 100000 populație din 2000 până în 2007 inclusiv [4]. În ultimii ani, s-a atestat o frecvență înaltă a formelor severe de îmblonăvire și a tulpinelor de meningococ rezistente la penicilină [1, 5]. Manifestările clinice ale IM sunt variabile. Pondere cea mai mare (60-80%) a acestei infecții o reprezintă forma generalizată mixtă: meningita + meningococemia [2, 3, 6]. Receptivitatea și morbiditatea în IM este mai mare la copii și scade odată cu vârsta [7]. IM se întâlnește mai frecvent la copiii sub 3 ani (60-70%), la adulți – în vârsta de 19-45 (50-60%) ani [1, 8, 9]. La copiii mici bolnavi de IM în 7-8% cazuri pot fi exprimate semnele dispeptice [8, 9]. În majoritatea cazurilor (60-70%), IM evoluează în formele grave, iar în 8-10% - în forme fulminante cu sindromul Waterhouse-Friderichsen (SWF). Acest sindrom se întâlnește frecvent în forma de meningococemie sau în meningita asociată cu meningococemie [1, 5, 7]. Printre persoanele adulte letalitatea este de 8,6%, la copii – 12,2%, cea mai mare fiind în formele fulminante (50-70%) [1, 3]. Deși se aplică tratamentul adecvat, letalitatea în aceste cazuri în prezent constituie 1-10% [4, 3, 9]. La reducerea morbidității și letalității în IM contribuie diagnosticarea timpurie (în primele ore de boală), asistența prespitalicească corectă, spitalizarea urgentă și terapia intensivă adecvată în secțiile de reanimare ale spitalelor de boli infecțioase [4].

Materiale și metode

Studiul s-a realizat pe un lot de 94 de pacienți cu IM, internați în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă, pe parcursul anilor 2000-2011. Bolnavii au fost supuși examinărilor clinice și paraclinice. Metodele paraclinice au inclus: examinările citologice, biochimice, bacteriologice și bacterioscopice ale lichidului cefalorahidian (LCR), sângelui, elementelor hemoragice cutanate, secrețiilor rinofaringiene, analiza generală de sânge și urină. La necesitate s-a efectuat radiografia cutiei toracice, ECG, consultația medicului-neurolog, otorinolaringolog, oftalmolog.

Rezultatele obținute

Cazurile mai frecvente de IM au fost înregistrate în lunile noiembrie – aprilie, atât la copii – 35 (63,0%), cât și la adulți – 24 (61,5%). Din numărul total de bolnavi incluși în studiu copii au fost 55 (58,5%), adulți – 39 (41,5%).

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu IM conform vârstei

| Ani | Copii (n = 55) | | | | | Adulți (n = 39) | | | | |
|-----|----------------|------|------|------|-------|-----------------|-------|-------|-------|-----|
| | 0-1 | 1-3 | 4-7 | 8-14 | 15-18 | 19-30 | 31-40 | 41-50 | 50-60 | <60 |
| Nr. | 19 | 14 | 6 | 8 | 8 | 16 | 6 | 8 | 7 | 2 |
| % | 34,5 | 25,5 | 10,9 | 14,5 | 14,5 | 41 | 15,4 | 20,5 | 18 | 5,1 |

Din datele tabelului 1 reiese că IM a afectat mai frecvent copiii până la 3 ani – 33 (60%), dintre care sugari erau 19 (34,5%). La copiii de vârstă școlară (8-18 ani), maladia s-a diagnosticat în 16 (29%) cazuri. Dintre adulți IM mai frecvent au suportat pacienții în vârstă de 19-30 de ani – 16 (41,0%) și 41-50 ani – 8 (20,5%). Din tabel reiese că la adulți IM a afectat mai frecvent pacienții cu vârsta de 19-40 ani – 22 (56,4%), însă a fost înregistrată și după 50 ani la 9 (23,1%) pacienți. Sexul masculin a predominat atât la copii – 31 (56,4%), cât și la adulți – 15 (58,9%).

Diagnosticul de trimitere în spital cu IM a fost stabilit la 36 (65,5%) copii, pe când la adulți – numai 14 (35,9%) cazuri. La adulți diagnosticul de trimitere mai frecvent a fost „Meningita” – 15 (38,5%) de copii – 10 (18,2%). Diagnosticul inițial greșit (ca infecție enterovirală, IRVA, toxiiinfecție alimentară, gastroenterocolita acută etc.) s-a înregistrat la 9 (16,3%) copii și 10 (25,6%) adulți. La internarea bolnavilor în spital diagnosticul de IM s-a stabilit la 96,4% copii și 92,3% adulți, diagnosticul greșit a rămas la 2 (3,6%) copii și 2 (7,6%) adulți.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu IM după zilele de boală la internarea în spital

| Zi de boală | 1-a zi | a 2-a zi | a 3-a zi | a 4-a zi | a 5-7-a zi | >a 7-a zi |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Copii n=55 (%) | 19 (34,5) | 17 (30,9) | 7 (12,7) | 5 (9,1) | 5 (9,1) | 2 (3,6) |
| Adulți n=39 (%) | 6 (15,4) | 8 (20,5) | 8 (20,5) | 6 (15,4) | 7 (17,9) | 4 (10,3) |
| Total n=94 (%) | 25 (26,6) | 25 (26,6) | 15 (16,0) | 11 (11,7) | 12 (12,8) | 6 (6,4) |

S-a constatat că în primele 2 zile de boală au fost internați 36 (65,5%) copii și 14 (35,9%) adulți, în a 3-4 zi de boală predominau adulții – 14 (35,9%) versus 12 copii (21,8%), la 5-7 zi de boală – 5 (9,1%) copii și 7 (17,9%) adulți, după a 7-a zi de boală – 2 (3,6%) și 4 (10,3%) corespunzător. Deci, majoritatea copiilor 43 (78,2%) s-au internat în primele 3 zile de boală, adulții – în a 3-7-a zi de boală și mai târziu – 25 (64,1%).

În baza datelor clinice și de laborator au fost stabilite următoarele forme clinice ale IM (tabelul 3).

Tabelul 3

Formele clinice ale IM la copii și la adulți

| Forme clinice | Meningococemia | Menigita | Mening. + Meningococemia | Medie | Gravă | Fulminante |
|-----------------|----------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------|------------|
| Copii n=55 (%) | 6 (10,9) | 6 (9,1) | 43 (78,2) | 12 (21,8) | 41 (74,5) | 2 (3,6) |
| Adulți n=39 (%) | 4 (10,3) | 14 (35,9) | 21 (53,8) | 10 (25,6) | 25 (64,1) | 5 (12,8) |
| Total n=94 (%) | 10 (10,6) | 20 (21,3) | 64 (68,1) | 22 (23,4) | 66 (70,2) | 7 (7,4) |

Din datele tabelului 3 reiese că atât la copii, cât și la adulți predomină forma mixtă de IM (meningita + meningococemie) – 43 (78,2%) și 21 (53,8%) cazuri corespunzător, cu o frecvență mai mare la copii. Meningococemia a fost stabilită cu aceeași frecvență la copii – 6 (10,9%) și la adulți – 4 (10,3%). Meningita meningococică s-a înregistrat mult mai frecvent la adulți – în 14 (35,9%) din cazuri versus copiii – 6 (9,1%). IM a evoluat în forma gravă la 41 (74,5%) copii și 25 (64,1%) adulți. Forma fulminantă a fost constatată la 2 (3,6%) copii și 5 (12,8%) adulți.

Analiza semnelor clinice la pacienții aflați în studiu a demonstrat că debutul bolii a fost acut, cu febră din prima zi de boală la toți pacienții (100%). Febra în limitele 39,5-40°C s-a constatat la 28 (50,9%) copii și 17 (30,9%) adulți; 38-39°C – la 18 (32,7%) copii și la 15 (38,5%) adulți; sub 38°C – la 9 (16,4%) și 6 (15,4%) corespunzător. Durata febrei până la 3 zile s-a menținut la 32 (58,2%) copii și la 11 (28,2%) adulți; timp de 4-7 zile s-a observat numai la 15 (23,6%) copii și la 16 (41,1%) adulți. Mai mult de 7 zile febra mai frecvent s-a menținut la adulți – 12 (30,8%) decât la copii 8 (14,9%). IM s-a manifestat prin cefalee la 34 (61,8%) copii și 36 (92,3%) adulți; vomă unice sau repetate au fost la 42 (76,4%) copii și 29 (74,4%) adulți; semne catarale – 11 (20%) copii și 10 (25,6%) adulți, hiperexcitabilitate psihomotorie – la 11 (20%) copii și 5 (12,8%) adulți, tulburări de conștiință (obnubilare) – la 14 (25,5%) copii și 8 (20,5%) adulți; comă – la 3 (5,5%) copii și 5 (12,8%) adulți, edem cerebral de gradele I-II – 13 (23,6%) și 7 (17,9%), șoc toxiiinfecțios gr. I-II – la 20 (36,4%) copii și la 9 (23,1%) adulți, de gr. III-IV – la 2 (3,6%) și 5 (12,8%) corespunzător. Artrita sau artalgia s-au constatat la 5 (9,1%) copii și 4 (10,3%) adulți. Mucoasele nazofaringiene erau hiperemiate la 23 (41,8%) copii și 13 (33,3%) adulți.

Tegumente palide s-au determinat la toți pacienții, însă paliditatea cu acrocianoză, mâinile și picioarele reci – la 42 (76,4%) copii și 19 (48,7%) adulți, herpes labial s-a constatat la 5 (9,1%) copii și 3 (10,3%) adulți. Manifestări cutanate în forma de erupții hemoragice punctiforme și/sau echimoze au fost observate la 49 (89,1%) copii și la 25 (64,1%) adulți, dintre care cu necroze dermale extinse de

diferite dimensiuni s-au observat la 28 (50,9%) copii și 10 (25,6%) adulți. În majoritatea cazurilor, exantemul a apărut în primele 2 zile de boală la 82 (86,2%) bolnavi și prefera membrele inferioare și feșele. În formele grave exantemul s-a extins pe trunchi, membrele superioare, față și aveau caracter de purpură necrotică. La un adult de 29 de ani exantemul hemoragic a avut un caracter de purpură necrotică și a fost însoțit de gangrena falangelor degetelor la mâini și piciorul stâng. Pacientul a fost transferat în secția de chirurgie. La 2 copii de 4 luni purpura necrotică s-a extins pe tot corpul și mucoasele bucale cu predilecție pe extremitățile inferioare. La ei boala a evoluat în forma fulminantă cu SWF.

La sugari IM s-au manifestat unele particularități. Debut acut cu febră înaltă (38-40°C) din primele ore a fost înregistrat la toți copiii (19). Maladia s-a exprimat prin sindromul respirator (9), sindromul diareic (6), sindromul convulsiv (3). Sindromul meningian a fost exprimat prin bombarea sau tensionarea și pulsarea fontanelor mari (9), țipăt encefalic (10), excitabilitate cu tremurul mâinilor (11). Semne meningiene au fost slab pronunțate sau lipseau, însă cel mai frecvent simptom meningian a fost rigiditatea mușchilor occipitali (12 cazuri). La 5 sugari semnele meningiene au fost negative, însă diagnosticul de meningită meningococică s-a stabilit conform LCR modificat și exantemului hemoragic. IM a evoluat cu semne de șoc toxiinfecțios gr. I-II (10), gr. III-IV (2), edem cerebral (5 cazuri).

La copiii mari și adulți semnele meningiene au fost bine exprimate. Din numărul total de pacienți redoarea de ceafă a fost exprimată la 39 (70,9%) copii și 35 (89,7%) adulți, semnul Kernig – la 28 (50,9%) și 31 (79,5%), semnul Brudzinski – la 24 (43,6%) și 25 (64,1%) corespunzător.

Diagnosticul de meningită meningococică a fost confirmat prin modificări citologice în LCR la 84 (89,4%) de persoane, dintre care 49 (58,3%) copii și 35 (41,7%) adulți. LCR a fost tulbure în 79 (94,1%) cazuri, opalescent – la 5 (5,9%) bolnavi. Citorahia în primele zile de spitalizare a variat între 30-100 cel/mm³ la 8 (9,5%), 101-1000 cel/mm³ la 26 (30,9%) bolnavi, 1001-5000 cel/mm³ la 25 (29,8%), 5001-10000 cel/mm³ la 18 (21,4%), 10001-42000 și mai mult cel/mm³ la 17 (20,2%) pacienți. Neutrofilele au predominat între 70% și 100% la 79 (94,0%).

Agentul etiologic *Neisseria meningitidis* a fost depistat la examenul bacterioscopic în LCR la 37 (44,1%) bolnavi, în sânge – la 15 (17,8%), în elementele eruptive – la 11 (13,1%). Prin examinarea bacteriologică meningococul a fost depistat în LCR la 10 (11,9%), sânge – la 7 (8,3%), din nazofaringe – la 8 (9,5%) bolnavi.

Analizând rezultatele investigațiilor efectuate, s-a stabilit că IM a fost confirmată paraclinic la 67 (71,3%) bolnavi. La ceilalți, pentru confirmarea diagnosticului s-au luat în considerație manifestările clinice însoțite de exantemul hemoragic patognomic pentru IM.

Tratamentul etiologic a fost efectuat cu penicilină la 79 (84,1%) bolnavi sau/și cu cloramfenicol, cu cefalosporine la 11 (11,7%), cu penicilină + gentamicină la 3 (3,2%) bolnavi. Corticoterapia de scurtă durată, asociată cu terapia de reechilibrare electrolitică, detoxicare și deshidratare, s-a aplicat în 74 (78,7%) din cazuri. Evoluția bolii a fost favorabilă la 53 (96,4%) copii și la 34 (87,2%) adulți. Cazuri letale: la 2 (3,6%) copii și 5 (12,8%) adulți cu formele fulminante de IM cu SWF, șoc toxiinfecțios gr. III-IV, SCID.

Concluzii

1. Infecția meningococică rămâne a fi o problemă actuală atât la copii, cât și la adulți. Necunoașterea unor particularități clinice la copiii mici, sugari, precum și la adulți de către medicii de familie și urgența medicală a dus la erori în diagnosticul de trimitere în staționar în 20,2% cazuri, ceea ce a dus la spitalizarea tardivă a pacienților.
2. Formele generalizate ale IM s-au înregistrat mai frecvent la copiii până la 3 ani (60%), cu predominare la sugari – 34,5%. La adulți cea mai afectată vârstă a fost cea de 19-40 ani – 56,4%.
3. IM a evoluat mai frecvent în forma mixtă (meningită+meningococemie), atât la copii (78,2%), cât și la adulți (53,8%), cu predominarea formelor grave – 74,5% și 64,1% corespunzător. Forma fulminantă s-a stabilit la 3,6% copii și 12,8% adulți.
4. Diagnosticul formelor generalizate de IM s-a confirmat prin metodele bacterioscopică și bacteriologică a LCR, sângelui, secrețiilor rino-faringiene, raclajul din elementul eruptiv la 67 (71,3%) bolnavi.
5. Terapia cu penicilină și/sau cloramfenicol și cu corticosteroizi în primele 2 zile de boală s-a dovedit a fi eficace, cu evoluție favorabilă a bolii la 96,4% copii și la 87,2% adulți. Deși a fost aplicată o terapie intensivă, letalitatea la copii a constituit 3,6 %, iar la adulți – 12,8%.

Bibliografie

1. Chiotan M., *Boli infecțioase*, București, 1999, p. 414-424.
2. Mihnevici Elena și coaut., Conferința a VI-a a Infecționiștilor din RM *Actualități în patologia infecțioasă și parazitărilor*, Chișinău, 2006, p. 161-165.
3. Pilly É., *Maladies infectieuses fess et torpicalis*. 20 edition, CMIT, 2006.
4. Protocol Clinic Național. *Infecția meningococică la copii*, Chișinău, 2008.
5. Rebedea Ileana, *Boli infecțioase*, București, 2000, p. 304-309.
6. Serbenco Liudmila, Rusu Galina, Popovici Parascovia și coaut., *Infecția meningococică la copii. Aspecte clinico-evolutive*. Conferința a V-a a infecționiștilor din RM. Probleme actuale în patologia infecțioasă, Chișinău, 2001, p. 168-170.
7. Voiculescu M., *Boli infecțioase*. Vol. II, București, 1990, p. 254-265.
8. Иванова В.В., *Инфекционные болезни детей*, Санкт Петербург, 2002, с. 135-144.
9. Учайкин В.Ф., *Руководство по инфекционным болезням у детей*, Москва, 1998, с. 509-527.

APRECIEREA EFICACITĂȚII
PACOVIRINEI ÎN TRATAMENTUL
COPIILOR CU MONONUCLEOZĂ
INFECȚIOASĂ CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Stela CORNILOV¹,

Ludmila BÂRCA¹, Galina RUSU²,

Constantin SPÂNU³, Igor SPÂNU³, Maria NEAGA¹

¹IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii,

²Catedra Boli Infecțioase FECME, USMF N. Testemițanu,

³Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Efficiency assessment of Pacovirine in treatment of children with infectious mononucleosis with Epstein-Barr virus

The paper presents the results of research on the effectiveness of the drug Pacovirine in treating children with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. It is established that the inclusion of Pacovirine in the complex treatment of infectious mononucleosis with hepatitis syndrome reduce the duration of clinical and laboratory manifestations, leading to milder disease.

Резюме

Оценка эффективности фитопрепарата Паковирин в лечении детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна-Барра вирусом

В статье представлены данные по результатам исследования эффективности препарата Паковирин в лечении детей с инфекционным мононуклеозом, вызванного вирусом Эпштейна-Барра. Установлено, что включение Паковирина в комплексном лечении инфекционного мононуклеоза с синдромом гепатита способствует сокращению продолжительности клинических и лабораторных проявлений, приводит к более легкому течению заболевания.

Actualitate

Se cunoaște faptul că agentul etiologic al mononucleozei infecțioase (MI), în 80-90% cazuri, este virusul Epstein-Barr (EBV). Gradul de infectare (seroprevalența) a populației cu EBV este foarte înalt, atingând 80-95% la populația adultă și depinde, în mare măsură, de nivelul socioeconomic al țării [1, 2, 3, 8].

Datele care elucidează situația în țările aflate în perioada reformelor economice denotă o trecere prin infecția cu virusul Epstein-Barr la o vârstă mai fragedă și, respectiv, o seroprevalență mai înaltă la markerii acestei infecții, fapt confirmat și de studiul efectuat în Republica Moldova [4]. Dinamica multianuală a morbidității prin primoinfecție cu EBV în țările cu climă temperată se caracterizează printr-o sezonabilitate clară de iarnă-primăvară. Datele statistice oficiale din Republica Moldova demonstrează că incidența medie anuală a MI în 1992-2002 a constituit 0,97 la 100.000 populație (2,22 și 2,41 la 100000 populație pentru anii 2001 și 2002 respectiv), însă a crescut considerabil în ultimii ani: 3,8-3,81 la 100.000 populație pentru anii 2008-2011 respectiv [6, 11], ceea ce reflectă probabil și implementarea metodelor specifice serologice de diagnosticare a MI în RM.

Sursele de infecție sunt omul cu diferite forme clinice ale infecției cu EBV și convalescenții [12, 16]. Excreția asimptomatică de VEB poate fi cauza extinderii infecției la indivizii receptivi din populație, chiar dacă contagiozitatea bolii nu este foarte înaltă. Transmiterea virusului la adolescenți, tineri și adulți se realizează cu ușurință prin săruturi, motiv pentru care MI se mai numește „boala sărutului”.

Receptivitatea este generală, maximă în grupul de vârstă 15-24 de ani. Imunitatea după MI este durabilă, dar îmbolnăvirile repetate nu sunt excluse. Anticorpii virus-neutralizanți care circulă în sângele convalescenților timp îndelungat protejează limfocitele B de o nouă contaminare cu EBV [13, 14, 17].

Infecția cu EBV se caracterizează prin polimorfism clinic cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări. Doar în 40-50% din cazuri boala evoluează cu tabloul clinic tipic de mononucleoză infecțioasă, în celelalte cazuri se manifestă ca o infecție respiratorie acută sau decurge asimptomatic. Primoinfecția EBV (MI) se caracterizează prin simptomocomplex specific – febră, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, în circa 80% din cazuri evoluează cu sindrom de citoliză hepatică pronunțată, care la momentul externării din staționar persistă la circa 10-15% din pacienți [20, 21, 24]. Este semnificativ că în momentul externării din staționar sindromul de hepatomegalie se mai apreciază la 85-90%, iar splenomegalia – la 35-40% pacienți [22, 23, 27, 28].

Cea mai stringentă problemă a patologiei nominalizate este tratamentul, preparatele utilizate în prezent nefiind suficient de eficiente și nerezolvând de fapt problemele de bază ale patologiei: cedarea

simptomatologiei clinice, scăderea contagiozității bolnavului, normalizarea parametrilor statutului imun, excluderea posibilităților de cronicizare. Se utilizează antivirale (aciclovir, zovirax), glucocorticoizi, imunoglobuline de uz intravenos, tratament simptomatic. Terapia cu aciclovir micșorează efectiv excreția virusului cu salivă, care însă se restabilește după suspendarea tratamentului și nu influențează durata și intensitatea simptomelor clinice ale MI, în special a sindromului de hepatită. Se utilizează interferon $\alpha 2\beta$ recombinat (Viferon) și inductori ai sintezei interferonului endogen (amixin, anaferon și cicloferon) [25, 26]. Pe lângă unele efecte benefice, preparatele nominalizate manifestă însă și efecte adverse pronunțate, au activitate terapeutică nesemnificativă, cer tehnologii specifice de obținere, însoțite de cheltuieli materiale economic neavantajoase. Mai mult ca atât, produsele farmaceutice cu acțiune antivirală și interferonii sunt preparate de import, ceea ce limitează accesul populației autohtone la consumarea lor. În acest context, preparatul autohton Pacovirina, prin activitatea sa antivirală, imunomodulatoare și antioxidantă ar putea rezolva multe dintre problemele stringente ale tratamentului etiologic și patogenetic al patologiei nominalizate.

Scopul studiului: studierea și evaluarea activității antivirale, imunomodulatoare și interferonogene a pacovirinei cu optimizarea tratamentului pacienților cu mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus cu sindrom de hepatită.

Baza de studiu

Studiul a fost efectuat în baza IMSP Spitalul Clinic Mun. de Boli Contagioase de Copii municipiul Chișinău, Clinica de Boli Infecțioase la Copii a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Centrul Controlul Bolilor Virale al Centrului Național de Sănătate Publică al MS RM.

Materiale și metode

Drept obiect al studiului au servit 122 de pacienți (60 pacienți – grupul experimental și 62 – grupul martor) și fișele lor de observație (forma 003/e), cu diagnosticul clinic de mononucleoză infecțioasă cu virusul Epstein-Barr (MI cu VEB), cu sindrom de hepatită, internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, pe perioada 2009-2011.

Programul de investigații paraclinice a inclus:

1. Hemoleucograma cu determinarea nivelului leucocitelor, prezența limfocitozei cu monocitoză și limfocitelor atipice vizualizate ca celule de dimensiuni mari (15-25 μ), cu citoplasmă intens

bazofilică ("celule albastre") și vacuolizată, cu nucleu mari, multilobați și situați excentric.

2. Examine biochimice cu aprecierea nivelului aminotransferazelor (ALAT, ASAT), fosfatazei alcaline, bilirubinei serice și fracțiilor ei, testul cu timol, β -lipoproteidele, gamma-glutamyl-transferasei, lactat-dehidrogenazei.
3. Metoda imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea markerilor serologici ai infecției cu VEB (EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, EBV EBNA IgG), cu cytomegalovirus (IgM, IgG), cu toxoplasma gondii (IgM, IgG, IgA), cu chlamydia trachomatis (IgM, IgG) la toți pacienții.
4. Metoda imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea markerilor serologici ai hepatitelor virale (AgHBs, anti-HBcor IgM și anti-HBcor sum., anti-HCV, anti HCV IgM, anti-D sum. și anti-D IgM) la toți pacienții cu sindrom de hepatită mononucleozică cu hipertransaminazemie.
5. Toți pacienții au fost consultați de către medicul ORL și la necesitate – de către hematolog, alergolog etc.
6. Metode instrumentale – la necesitate (ultrasonografia organelor abdominale).
7. Metode statistice.

Criterii de includere în studiu: prezența tabloului clinic pentru MI cu VEB, hepatita cu VEB, argumentat prin acuze, anamneza maladiei, ancheta epidemiologică, examenul clinic, biochimic (creșterea nivelului ALT și/sau AST) și investigațiile serologice (prezența anticorpilor specifici de clasa IgM către antigenul capsidului viral și antigenului timpuriu (VCA IgM, EA IgG) în absența anticorpilor specifici de clasa IgG către antigenii nuclear și capsidic (EBNA IgG, VCA IgG).

Criterii de excludere din studiu: bolnavii nu se încadrau în limitele de vârstă de 0-18 ani; nu erau prezente criteriile virusologice, serologice și biochimice pentru investigare; făceau forme mixte de hepatite virale prin asocierea a două și mai multe virusuri hepatice sau extrahepatice; boli cronice care pot influența evoluția maladiei și rezultatele cercetărilor (oncologice, boli sistemice, bolnavi cu insuficiență cardiovasculară sau renală); nu au fost incluși bolnavii cărora li s-au administrat interferoni.

Rezultatele obținute

Grupul I (experimental) a fost alcătuit din 60 de pacienți care au primit tratament cu Pacovirină, și grupul II (martor) – din 62 pacienți care au primit tratament patogenetic și simptomatic.

Majoritatea pacienților din I grup de studiu (experimental) au fost copii cu vârsta până la 7 ani – 44 (73,2%), inclusiv cu vârsta până la 3 ani – 25 (41,6%) și cu vârsta de 3-7 ani – 19 (31,6%), cu vârsta 7-14 ani – 12 (20%) și de 14-18 ani – 4 (6,6%). Grupul II (martor) de asemenea a fost alcătuit din preșcolari (copii până la 7 ani) – 48 (77,4%), cu vârsta de 7-14 ani – 12 (19,4%) și de 14-18 ani – 2 (3,2%).

Practic toți bolnavii din studiu au fost internați în SCMBCC în regim de urgență cu diagnosticul clinic de mononucleoză infecțioasă cu EBV, cu sindrom de hepatită mononucleozică, de gravitate medie. De menționat că aproximativ 1/2 din pacienții ambelor grupuri (I grup – 31 (51,2%) și al II grup – 34 (54,8%) copii) frecventau grădinița. În perioada rece a anului au fost spitalizați 40 (66,6%) pacienții cu MI cu EBV cu s-m de hepatită din lotul experimental, iar din lotul-martor – 43 (69,3%).

Debutul maladiei a fost acut la majoritatea pacienților: din I grup – 56 (93,3%) și din al II-lea grup – 58 (93,5%). După criteriile de severitate (sindromul de intoxicație generală, nivelul febrei, intensitatea poliadenopatiei, hepato-splenomegaliei etc.), la internare starea generală a pacienților din grupul I a fost apreciată ca fiind gravă în 26,6% din cazuri și de gravitate medie – în 73,3%. În cazul grupului II, la secția de internare, stare generală de gravitate medie a fost apreciată la 82,2% pacienți.

La inițierea tratamentului toți pacienții prezentau simptomocomplexul specific (febra, respirația nazală dificilă, angină cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie și semne hematologice specifice), caracteristic primoinfecției cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă) cu sindrom de hepatită mononucleozică.

În grupul I febra a fost prezentă la 54 (90%) bolnavi, respirația nazală dificilă, nas înfundat, voce nazonată – la 40 (76,6%), dureri în deglutiție – la 49 (81,7%), dureri abdominale – la 7 (11,6%), amigdalită purulentă – la 48 (80%), poliadenopatie – la 60 (100%), hepatomegalie – la 58 (96,6%), splenomegalie – la 44 (73,3%). Semnele clinice caracteristice au fost prezente în egală măsură și în cazul copiilor din grupul II: febră – la 57 (91,9%), respirație nazală dificilă – la 49 (79%), dureri în deglutiție – la 53 (85,4%), dureri abdominale – la 13 (21%), amigdalită purulentă – la 51 (82,2%), poliadenopatie – la 62 (100%), hepatomegalie – la 60 (96,8%), splenomegalie – la 47 (75,8%) (tabelul 1).

Tabelul 1

Evoluția comparativă a principalelor simptome și sindroame clinice la bolnavii cu hepatită cu EBV (lotul I – tratați cu Pacovirină; lotul II – tratament de bază) până și după tratament

| Nr. | Parametrii clinici / numărul de pacienți | Lotul I (experimental) (n=60) | | | | P | Lotul II (martor) (n=62) | | | | P |
|-----|--|-------------------------------|----------|----------------|----------|---------|--------------------------|----------|----------------|----------|---------|
| | | Până la tratament | | După tratament | | | Până la tratament | | După tratament | | |
| | | Abs. | M±m% | Abs. | M±m% | | Abs. | M±m% | Abs. | M±m% | |
| 1 | Debut acut (cu febră, respirație nazală dificilă etc.) | 56 | 93,3±3,2 | 0 | 0 | P<0,001 | 58 | 93,5±3,1 | 0 | 0 | P<0,001 |
| 2 | Amigdalită purulentă | 48 | 80±5,2 | 0 | 0 | P<0,001 | 51 | 82,2±4,9 | 0 | 0 | P<0,001 |
| 3 | Poliadenopatie generalizată | 60 | 100 | 56 | 93,3±3,2 | P>0,05 | 62 | 100 | 59 | 95,2±2,7 | P>0,05 |
| 4 | Hepatomegalie | 58 | 96,6±2,3 | 50 | 83,3±4,8 | P<0,01 | 60 | 96,8±2,3 | 55 | 88,7±4,0 | P>0,05 |
| 5 | Splenomegalie | 44 | 73,3±5,7 | 24 | 40,0±6,3 | P<0,001 | 47 | 75,8±5,4 | 26 | 41,9±6,3 | P<0,001 |

La momentul spitalizării hemoleucogramele se caracterizau prin prezența, în peste 1/3 dintre cazuri (I grup – 36,6% și II grup – 30,6%), anemiei de diferit grad. În grupul I de studiu leucocitoza, precum și limfocitoza cu monocitoză au fost observate la 31 (51,6%) copii, cu numărul leucocitelor între 10 și 15.000/mm³. Limfocite atipice s-au vizualizat la 39 (65%) copii. Nivelul limfocitelor atipice în majoritatea cazurilor au fost de 30-50% – la 51,6% copii. VSH accelerat s-a înregistrat în 50 (83,3%) cazuri. Prezența limfocitelor atipice, în grupul-martor, a fost determinată la 38 (61,3%) copii.

Hipertransaminazemie (ALT, AST) ca semn de citoliză hepatică a fost determinată la toți (60; 100%) copiii din grupul experimental, inclusiv 50-100 UI/oră – la 39 (65%) bolnavi, 100-150 UI/oră – la 11 (18,3%), 150-250 UI/oră – la 7 (11,7%), peste 250 UI/oră – la 3 (5%) bolnavi. La 49 (81,6%) pacienți s-au apreciat nivele sporite ale ASAT. Nivelul bilirubinei a fost în limitele normei în toate cazurile. De asemenea, nivel crescut de aminotransferaze a fost apreciat la toți copiii din grupul-martor (tabelul 2).

Tabelul 2

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu hepatită cu virusul Epstein-Barr (lotul I – tratați cu Pacovirină, lotul II – tratament de bază) până și după tratament

| Parametrul biochimic/ termenul testării/nr. de pacienți | | Grupul I (n=60) | | | | p | Grupul II (n=62) | | | | p |
|--|----------------------|-----------------|-----------|--------|----------|---------|------------------|----------|--------|----------|--------|
| | | norma | | >norma | | | norma | | >norma | | |
| | | abs. | M±m% | abs. | M±m% | | abs. | M±m% | abs. | M±m% | |
| ALAT boln. (indicele) 0-49 mmol/l | Până la tratament | 0 | 0 | 60 | 100 | P<0,001 | 0 | 0 | 62 | 100 | P<0,01 |
| | După tratament | 56 | 93,3 ±3,2 | 4 | 6,7±3,2 | | 43 | 69,3±5,9 | 19 | 30,7±5,9 | |
| ASAT boln. (indicele) 0-46 mmol/l | Până la tratament | 11 | 18,3±5,0 | 49 | 81,7±5,0 | P>0,05 | 12 | 19,4±5,0 | 50 | 80,6±5,0 | P>0,05 |
| | După tratament | 16 | 26,6±5,7 | 44 | 73,4±5,7 | | 15 | 24,2±5,4 | 47 | 75,8±5,4 | |
| Creșterea nivelului γGTP (indicele) 35-100 | Până la tratament | 58 | 96,7±2,3 | 2 | 3,3±2,3 | P>0,05 | 60 | 96,7±2,3 | 2 | 3,3±2,3 | P>0,05 |
| | După tratament | 60 | 100 | 0 | 0 | | 62 | 100 | 0 | 0 | |
| Creșterea nivelului fosfatazei alcaline (250-1500) | Până la tratament | 58 | 96,7±2,3 | 2 | 3,3±2,3 | P>0,05 | 62 | 100 | 0 | 0 | P>0,05 |
| | După tratament | 60 | 100 | 0 | 0 | | 62 | 100 | 0 | 0 | |

Pentru fiecare pacient a fost completată o anchetă elaborată, care includea datele din buletin și informațiile necesare ce țineau de anamnestical maladii, datele epidemiologice, datele obiective, rezultatele investigațiilor clinice, biochimice, serologice și instrumentale; dinamica datelor clinice și de laborator; tratamentul efectuat, posibilele reacții adverse, datele de catamneză.

Toți copiii incluși în studiu (ambele loturi) au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal, iar după necesitate li s-a administrat antibiotice și tratament de detoxicare. În faza acută a bolii erau indicate repaus la pat, dietă bogată, dar echilibrată pentru menajarea ficatului.

Preparatul Pacovirină a început să fie administrat pacienților din grupul I (experimental) câte o pastilă de două ori pe zi cu 30 minute înainte de mesele de dimineață și seară, pentru o durată de 30 de zile. Toți pacienții au fost monitorizați zilnic de către medicul curant, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici caracteristici s-lui mononucleozic și a posibilelor reacții adverse la folosirea preparatului. Rezultatele monitorizării s-au introdus în fișa de observație. Toți cei 60 de pacienți selectați pentru lotul experimental au suportat bine tratamentul în condiții de staționar și au continuat folosirea preparatului Pacovirină ambulatoriu, până la 30 de zile. Spre finele terapiei cu Pacovirina, peste o lună de la debut, s-au apreciat modificările clinice (dimensiunile poliadenopatiei, hepatomegaliei și splenomegaliei) și de laborator.

Evoluția bolii la toți pacienții a fost favorabilă. La bolnavii din lotul experimental s-a redus semnificativ frecvența de manifestarea a sindroamelor clinice: amigdalita purulentă, poliadenopatia, dereglările digestive, s-a redus substanțial hepatomegalia comparativ cu cei din lotul-martor. Dinamica sindromului toxic general, manifestat prin febră și semne toxice generale (inapetență, somnolență, slăbiciuni generale) pe parcursul perioade de supraveghere nu s-a deosebit esențial la pacienții din grupurile I și II.

Administrarea Pacovirinei a avut o acțiune benefică asupra evoluției poliadenopatiei generalizate și a caracterului și dimensiunilor hepatomegaliei. Datele obținute în grupul-martor sunt mai modeste, totuși nu s-a depistat o diferență statistic veridică conform criteriilor clinice monitorizate. Hepatomegalia la momentul finisării tratamentului era prezentă la 83,3% și 88,7% pacienți din primul și al doilea grup respectiv, diferențe statistic veridice apreciindu-se la caracteristicile sindromului nominalizat – dimensiunile ficatului, consistența și sensibilitatea la palpare (tabelul 1).

Datorită acțiunii antioxidante a Pacovirinei s-a observat o dinamică pozitivă și mai rapidă în descreșterea nivelului ALAT în ser, valorile căreia la finele tratamentului au fost în limitele normei la 56 (93,3%) pacienți din lotul experimental comparativ cu 43 (69,3%) din lotul-martor (tabelul 2). Hiperbilirubinemie nu a fost determinată la nici un grup de copii din studiu.

Creșterea nivelului fosfatazei alcaline și a γGTP a fost observată doar la momentul internării în 2 cazuri din grupul experimental.

Peste o lună din momentul externării și finisării terapiei cu Pacovirină s-a observat în 93,3% din cazuri seroconversia (prezența VCA IgG și EBNA IgG cu absența VCA IgM și EA IgG), și doar la un copil cu formă severă a MI cu EBV cu s-m de hepatită se păstrau markerii serologici caracteristici replicării virale (prezența VCA IgM, EA IgG și VCA IgG, EBNA IgG), comparativ cu copiii din grupul-martor, unde seroconversia a fost observată la 39 (62,9%) copii. Evaluarea rezultatelor paraclinice la pacienții care au beneficiat de tratament cu Pacovirină confirmă valoarea indicilor clinici și paraclinici, care demonstrează o sporire evidentă a eficacității tratamentului cu Pacovirină, cu efect antiviral asupra virusului Epstein-Barr.

Concluzie

Preparatul Pacovirină, administrat câte o pastilă de două ori pe zi, pe o durată de 30 de zile la copiii cu hepatită cu virusul Epstein-Barr, a dus spre reducerea semnificativă a frecvenței de manifestare a sindromului toxic general, poliadenopatiei, dereglărilor digestive și hepatomegaliei, la normalizarea indicatorilor paraclinici (ALAT, ASAT și γ GT), normalizarea unor parametri ai statusului imun umoral (seroconversia specifică anti-EBV).

Bibliografie

1. *The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8.* Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, 34 p.
2. Aramă V., A. Streinu Cercel, *Infecțiile herpetice*, București: Infomedica, 2002, p. 338-407.
3. Andersson J., Skoldenberg B., Henle W., Giesecke G., Ortqvist A., Julander I. et al., *Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study*, Infection, 1987, nr. 15, p. 14-20.
4. Bârca L., Rusu G., Spânu C., Prisacari V., Cornilov S. *Opțiuni de perfecționare a criteriilor de diagnostic în mononucleoza infecțioasă la copii*, Analele Științifice ale USMF N. Testemițanu, ediția V, vol. III, 2004.
5. *Clasificația internațională a maladiilor*, Ediția X, vol. I, București, 1993, p. 132.
6. *Culegere de indici ai morbidității prin boli infecțioase în Republica Moldova anii 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006.*
7. Cyran E.M., Rowe J.M., Bloom R.E. *Intravenous gammaglobulin treatment for immune thrombocytopenia associated with infections mononucleosis*, Am. J. Hematol., 1991, nr. 38(2), p. 124-129.
8. Glenna B. Winnie, *Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection*, eMedicine Journal, 2002, vol. 3, nr. 4.
9. Gregory A. Storch, *Diagnostic Virology*, Clinical Infectious Diseases, 2000; nr. 31, p. 739-751.
10. Schooley R.T., *Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis)*, Chapter 128 in Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000, p. 1599-1613.
11. Spinu C., Birca L., Vutcariov V., et al., *Seroprevalence of herpesviruses in blood donors from the Republic of Moldova*, IHMF Annual Meeting Abstracts • HERPES, 11:1, 2004.
12. Foerster J., *Infectious Mononucleosis*, Lee, Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. 1999, p. 1926-1955.
13. Haque T.J., *Transmission of EBV during transplantation*, Rev. Med. Virol., 1996, 6, p. 77-84.
14. Hale G., Waldmann H., *Risks of developing Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after T-cell-depleted marrow transplants*, Blood, 1998, nr. 91, p. 3079-3083.
15. Hess R.D., *Routine Epstein-Barr virus diagnostic from the laboratory perspective: still challenging after 35 years*, J. of Clinical Microbiology, 2004; p. 3381-3387.
16. Linderholm M., Boman J., Juto P. et al., *Comparative evaluation of nine kits for rapid diagnosis of infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus-specific serology*. J. Clin. Microbiol., 1994, jan, nr. 32(1), p. 259-261.
17. Markin R.S., *Manifestations of Epstein-Barr virus – associated disorder in liver*, Liver, 1994, nr. 14, p. 1-13.
18. Muray P.G., Young L.S., *The role the Epstein-Barr virus in human disease*, Journal Frontiers in Bioscience 2002; 7:519-40.
19. Negro F., *The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis*, J. of Hepatology, 2006; nr. 44, p. 839-841.
20. Rebedea I., *Mononucleoza infecțioasă*, Boli Infecțioase, București, 2000, p. 153-154.
21. Sardescu G., *Infecție congenitală cu virusul Epstein-Barr*, Infomedica, 2002, nr. 6, p. 28-31.
22. Schooley R.T., *Epstein-Barr virus infection*, Goldman: Cecil Medicine, 2007; nr. 23, p. 360-366.
23. Thorley-Lawson D.A., *Basic virological aspects of Epstein-Barr virus infection*, Semin. Hematol., 1988, nr. 25(3), p. 247-260.
24. Боковой А.Г., Ковалев И.В., *Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей*, Матер. III Конгресса педиатров-инфекционистов России. Акт. Вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет, Москва, 2004, с. 37.
25. Журавлева Л.А., Чуйкова К.И., Галактионова О.И., *Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза Анаффероном детским*, Детские инфекции, 2003, № 3, с. 50-52.
26. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В., Букина А.А.: *Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей*, Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2000, № 2, с. 49-54.
27. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О., *Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей*, Актуальные вопросы педиатрии. Национальный медицинский университет им. Богомольца, Киев, 2004, с. 108.
28. Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О., *Эпштейн-Барр Вирусная инфекция у детей*, Междунар. Мед. Журнал, 2004, с. 105-108.

CARACTERISTICA ACTUALĂ A FORMELOR SEVERE DE INFECȚIE MENINGOCOCICĂ GENERALIZATĂ LA COPII

Tatiana ALEXEEV¹, Galina RUSU¹,
Ludmila SERBENCO¹, Ludmila MANIC²

¹Catedra Boli Infecțioase, FECMF, USMF Nicolae Testemițanu,
²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

Summary

Actual characteristic of the severe and fulminating forms of meningococcal infection in children

Meningococcal infection remains an actual problem of the world. It is registered a high incidence of cases of ill children during the infantile age with severe and extremely severe evolution, sometimes with fatal outcome. In the period of 2002 – 2011 in Municipal Infectious Hospital 56 cases of severe and fulminating forms for meningococcal infection were registered. In those study were mentioned peculiarities of the clinical evolution, diagnosis and treatment. Etiological agent predominantly is Neisseria meningitidis type B.

Key words: Meningococcal infection, Neisseria meningitidis, fulminating forms.

Резюме

Современная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей

Менингококковая инфекция продолжает быть одной из серьезных проблем здоровья детей в Республике Молдова, так как нарастают случаи с тяжелым и очень тяжелым течением болезни. Особенно опасна эта инфекция для детей до 5 лет. нами проанализировано течение болезни 56-ти детей с тяжелыми и молниеносными формами менингококковой инфекции. Были выявлены особенности клиники, ранней диагностики, эффективность лечения у детей. Доминирующим этиологическим фактором был менингококк группы B.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, Neisseria meningitidis, молниеносная форма.

Actualitatea temei

Infecția meningococică este una dintre cele mai frecvente infecții la copii, cu afectarea sistemului nervos central. Se întâlnește pe întreg globul pământesc. Chiar dacă în ultimii ani se înregistrează numai cazuri sporadice, infecția meningococică a fost și rămâne a fi o problemă actuală, deoarece la copiii de vârstă fragedă de cele mai multe ori se declanșează forme generalizate, cu evoluție și consecințe grave, inclusiv în 1/3 din cazuri cu forme hipertoxice, fulminante cu evoluție spre deces (10,3%–14,2%) (M. H. Сорокина, Н. В. Скрипченко и др., 2000). Infecția meningococică generalizată se manifestă la copii în forma asociată – meningită și meningocemie. Meningocemia evoluează mai frecvent spre deces, deoarece șocul toxiinfecțios se declanșează la majoritatea bolnavilor (Г. Ф. Учайкин, 2009). La momentul actual infecția meningococică la sugari evoluează cu un tablou clinic atipic, ceea ce poate duce la un diagnostic eronat și tardiv. Uneori chiar și diagnosticul corect și urgența terapeutică timpurie sunt fără succes.

Material și metode

În studiu au fost incluși 56 de copii cu infecție meningococică generalizată, forme grave și fulminante, în vârstă de până la 18 ani, spitalizați în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii (SCMBCC), în perioada ultimilor 10 ani (2002–2011). S-au analizat aspectele epidemiologice, clinico-evolutive, de diagnostic, tratament și modificările morfopatologice în cazurile de deces.

Scopul studiului

Scopul studiului este studierea evoluției și consecințelor infecției meningococice la copii la etapa actuală.

Rezultate și discuții

În perioada 2002–2010, în SCMBCC au fost spitalizați 56 de copii cu infecție meningococică generalizată cu evoluție severă și fulminantă. Incidența anuală a cazurilor de boală ne indică o creștere semnificativă a acestor forme în ultimii 2 ani față de anii precedenți, de la 1 caz (1,8%) în 2009 până la 10 cazuri (17,9%) în 2010 și 17 cazuri (30,4%) în 2011 (datele sunt expuse în tabelul 1).

În acești ani, din 56 de pacienți 7 au decedat (12,5%). Au predominat copiii din mediul urban (67,9%) față de cei din mediul rural (32,1%). Mai frecvent au fost afectați băieții – 29 cazuri (51,8%), față de fete – 17 cazuri (30,4%).

Tabelul 1

Incidența anuală a cazurilor de IM generalizată, forme severe

| Anul | Cazuri | | Decese |
|-------|--------|------|-----------|
| | nr. | % | nr. |
| 2002 | 6 | 10,7 | 1 |
| 2003 | 7 | 12,5 | |
| 2004 | 6 | 10,7 | |
| 2005 | 5 | 8,9 | |
| 2006 | 4 | 7,1 | 1 |
| 2007 | - | - | |
| 2008 | - | - | |
| 2009 | 1 | 1,8 | 1 |
| 2010 | 10 | 17,8 | 2 |
| 2011 | 17 | 30,4 | 2 |
| Total | 56 | 100 | 7 (12,5%) |

IM a afectat copii din toate grupele de vârstă, dar predominau copiii până la 5 ani (49 cazuri – 87,5%), 1/3 fiind sugari (tabelul 2).

Tabelul 2

Incidența IM generalizate, forme severe, pe grupe de vârstă

| Vârsta (ani) | Cazuri | | Decese | |
|--------------|--------|------|--------|------|
| | nr. | % | nr. | % |
| 0-1 | 18 | 32,1 | 4 | 22,2 |
| 1-2 | 17 | 30,4 | 1 | 5,9 |
| 2-5 | 14 | 25 | - | - |
| 5-14 | 6 | 10,7 | 2 | 3,6 |
| 14-18 | 1 | 1,8 | - | - |
| Total | 56 | 100 | 7 | 12,5 |

Ancheta epidemiologică ne arată că 49 de copii (83,9%) nu frecventau o instituție preșcolară. Contacte cu persoane bolnave de IM nu s-a stabilit. Contact cu pacienți cu infecții respiratorii acute sau gripă au fost menționate în 15 cazuri (26,8%). Frecvența maximă a cazurilor de IM s-a înregistrat în perioada rece a anului (toamna-primăvara) în 94,7% din cazuri. Pacienții din studiu au fost spitalizați majoritatea (82,2%) în primele 2 zile de la debutul bolii, în ziua a 3-a s-au spitalizat 8 (14,3%) și în a 5-a zi – 2 bolnavi (3,58%).

Diagnosticul de trimitere în spital la 40 bolnavi (71,4%) a fost IM, meningococemie, meningită. În 16 cazuri (28,6%) diagnosticul IM a fost confundat cu rujeola (1), varicela (2), IRA, dermatita alergică (2), IRVA cu neurotoxicoză (4), infecție enterovirală. Meningită? (7). Toți pacienții au fost transportați la spital cu ambulanța. În toate cazurile acești pacienți au beneficiat de asistență urgentă la etapa prespitalicească conform Protocolului Clinic Național.

La secția de internare bolnavii au fost examinați în comun cu medicul reanimatolog. Diagnosticul la momentul spitalizării: „Infecție meningococică.

Meningococemie, meningită? ȘTI gr. 1” – 29 cazuri (51,8%); „Infecție meningococică, meningococemie, meningită? ȘTI gr. 2” – 17 cazuri (30,4%); „Infecție meningococică, meningococemie, meningită? ȘTI gr. 3, forma fulminantă” – 7 cazuri (12,5%); „Meningită? Meningoencefalită?”; „Infecție enterovirală. Meningită?” – 3 cazuri (5,3%). În ultimele 3 cazuri elementele eruptive pe tegumentele pacienților au apărut pe parcursul primelor 2-3 ore de la internare. La ½ din pacienți IM a evoluat pe un fundal nefavorabil, cu maladii concomitente.

Cele mai frecvent întâlnite au fost: herpes simplex labial (5 cazuri), bronșită acută (1 caz), anemie deficitară (3 cazuri), IRA 2 (cazuri), paratrofie gr. 1-2 (2 cazuri), encefalopatie perinatală (6 cazuri), gastroenterocolită acută (5 cazuri). Starea generală a pacienților din studiu la internare a fost apreciată gravă în 6 cazuri (10,7%), foarte gravă – în 32 cazuri (57,1%) și extrem de gravă – în 18 cazuri (32,2%). Toți copiii au fost spitalizați în secția de terapie intensivă și reanimare.

Manifestările clinice de debut au fost: febră, vome repetate, cefalee. La 41 pacienți (73,2%) febra a atins cifre peste 39°C, la 15 (26,8%) – 38°C-39°C. Vome repetate au fost la 47 bolnavi (83,9%), unice doar în 16% din cazuri. Cefalee au prezentat 38 de copii mai mari de 3 ani. Eruptii cutanate hemoragice stelate de de la 0,3 x 0,5 cm până la 1,0 x 4,0 cm s-au observat la 52 pacienți (92,9%), de 4,0 x 10,0 cm – la 3 (5,3%), erupții hemoragice cu necroze centrale – la 9 bolnavi (16,1%).

La 21 bolnavi (37,5%) inițial au fost observate erupții maculo-papuloase, care apoi au fost înlocuite de erupții hemoragice. Sindromul eruptiv s-a menținut până la 6 zile în 33 cazuri (60%), mai mult de 6 zile – în 16 cazuri (28,5%). În formele fulminante erupțiile progresau foarte rapid pe toată suprafața corpului inclusiv pe mucoasele bucale, conjunctive, sclere. Elementele maculo-papuloase au apărut la copiii sugari (15 cazuri – 26,8%) și la 6 copii (10,7%) de 1-2 ani.

Sugarii au manifestat debutul bolii prin agitație psihomotorie sau somnolență, țipăt inconsolabil, regurgități, refuzul alimentației, semne respiratorii sau digestive în toate cazurile. Convulsii tonico-clonice generalizate s-au înregistrat la 6 (10,7%) sugari. Semne meningiene au fost atestate la majoritatea bolnavilor, ele fiind dissociate. Astfel, redoarea cefei, cel mai frecvent întâlnită, a fost prezentă la 51 bolnavi (91%), semnul Brudzinski – la 39 (69,6%), semnul Kernig – la 32 (57,1%). La 27 sugari (48,2%) s-au depistat semnul Lesaje și bombarea fontanelei anterioare. În 5 cazuri (8,9%) semnele meningiene au fost slab pronunțate. Sindromul meningian s-a menținut până

la 5 zile la 13 bolnavi (23,2%), 5-10 zile – la 35 (62,5%) și mai mult de 10 zile – la 3 bolnavi (5,3%). Dereglări de conștiență sub formă de sopor au fost constatate la 35 pacienți (62,5%), agitație psihomotorie – la 21 (37,5%). Gravitatea bolii a fost argumentată prin prezența urgențelor care s-au manifestat în cadrul IM generalizate: ȘTI gr. 1 – 29 cazuri (51,8%), ȘTI gr. 2 – 17 (30,4%), ȘTI gr. 3 – 7 cazuri (12,5%); edem cerebral acut gr. 1 – 8 pacienți (14,2%). Tegumente palide cu desen marmorean și reci la palpare au fost observate la 24 pacienți (42,8%), tegumente cianotice – la 28 (50%) și numai la 4 bolnavi (7,2%) – tegumente palide fără dereglări de microcirculație. Tulburări hemodinamice la momentul spitalizării s-au înregistrat la toți pacienții din studiu: pulsul nu se aprecia la 2 bolnavi (3,6%), fiind filiform la ceilalți. Tahicardie până la 180-200 contracții pe minut (91,1%), hipotensiune arterială de la 70/40 mmHg până la 0 mm Hg – la 7 copii (12,5%), care au evoluat spre deces. În 21 cazuri (37,5%) valorile tensiunii arteriale au fost cuprinse în limitele 70/40 mm Hg – 90/60 mm Hg, în restul cazurilor tensiunea arterială era la limita normei de vârstă – 29 (51,8%). Funcția renală a fost dereglată la 35 pacienți: oligurie au prezentat 31 copii (55,4%), anurie – 4 (7,1%).

Diagnosticul clinic de IM a fost stabilit în baza datelor clinice și paraclinice: analiza citologică și biochimică a LCR, analizele bacteriologice a LCR, secretului rinofaringian și hemoculturi, bacterioscopia LCR și a picăturii groase a sângelui. Astfel, diagnosticul IM a fost confirmat prin metoda bacteriologică la 15 pacienți (26,8%), fiind depistat meningococul tip „A” în 2 cazuri (3,6%), tip „B” – 8 cazuri (14,2%) și tip „C” – în 5 cazuri (8,9%). În celelalte 41 cazuri (73,2%) diagnosticul IM a fost stabilit prin prezența meningococemiei tipice, cu erupții hemoragice caracteristice.

În hemoleucogramă s-au determinat predominant leucocitoză (92,8%), neutrofilie cu deviere spre stânga (89,3%), VSH accelerat (89,3%). Modificările hemoleucogramei s-au păstrat până la 7 zile (23,2%) – 14 zile (55,4%). În hemoleucograma copiilor cu formă fulminantă (7) s-a observat o leucopenie, neutropenie și VSH în normă. La toți bolnavii din studiu s-au înregistrat modificări urinare: proteinurie, prezența corpiilor cetoni, leucociturie, la unii copii și microhematurie moderată, care în 49 cazuri s-a normalizat pe parcursul bolii în 3-5 zile. Puncția lombară (PL) s-a efectuat la 49 bolnavi (87,5%) în primele 1-2 zile după stabilizarea parametrilor hemodinamici. În 7 cazuri (12,5%) cu ȘTI gr. 3 PL nu s-a efectuat. În urma analizei LCR s-a stabilit că 73,2% au făcut și meningită

purulentă. LCR a prezentat proteinorahie crescută -1-2g/l, pleiocitoză neutrofilică de la 100 până la 15000 celule pe mm³, glicorahie redusă. Modificările LCR au persistat 7 zile la 10 bolnavi (17,9%), 7-14 zile – la 29 (51,8%) și 27 zile – la un pacient (1,8%) spitalizat după 5 zile de la debutul bolii.

Pacienții din studiu au beneficiat de tratament complex: antibioterapie adecvată, corticoterapie, perfuzii intravenoase (albumină 20% – 21 pacienți, plasmă proaspăt congelată – 4, crioprecipitat – 3, sol. glucoză 10%, sol. Ringer, dofamină 5-10 mcg/kg/oră, aprotinină).

Tratamentul etiotrop din momentul internării a fost inițiat cu cloramfenicol la toți pacienții timp de 24-48 ore, apoi benzilpenicilină au primit 16 și cefalosporine – 33 pacienți. Antibioterapia a durat în medie 10 zile. Terapia cu antibiotice la copiii care au făcut meningită s-a suspendat în condiții de ameliorare a stării generale, cedare a febrei, dispariție a pleiocitozei și normalizare a proteinorahiei.

Durata medie de spitalizare a pacienților din studiu a fost de 21 zile. Complicațiile cel mai frecvent întâlnite în studiul dat au fost la 27 pacienți (48,2%): bronhopneumonie (4 cazuri), radiculopatie postinfecțioasă (1), miocardită toxică (3), nefrită toxică (4). Evoluția bolii a fost spre vindecare în majoritatea cazurilor (87,5%). Decesele au survenit în primele 24 de ore în 7 cazuri (12,5%). În cazurile letale (7) IM a evoluat cu meningococemie fulminantă, ȘTI gr.3, SCID, sindromul Waterhouse-Friderichen, edem cerebral, afectare poliorganică, miocardită toxică, hepatită toxică, nefrită toxică. Divergențe între diagnosticul clinic și cel morfopatologic nu s-au înregistrat.

Concluzii

1. Infecția meningococică generalizată rămâne o problemă actuală prin rata crescută a formelor severe și fulminante.
2. Grupa de vârstă cea mai afectată o constituie copiii până la 5 ani (87,5%), 1/3 dintre ei de vârstă fragedă (32,1%).
3. Există unele particularități în debutul și evoluția IM la copiii de vârstă fragedă (debut atipic cu sindrom respirator sau/și gastrointestinal, sindrom convulsiv, exantem maculo-papulos, semne meningiene discrete sau disociate, evoluție fulminantă), care pot duce la eroare în diagnosticul timpuriu, astfel influențând pronosticul.
4. În hemoleucograma copiilor decedați s-a depistat leucopenie, neutropenie și VSH în limitele normei în toate cazurile, ceea ce, posibil, poate servi drept criteriu de prognostic nefavorabil.

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. Pickering L.K., ed., 2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000, p. 396-401.
2. Augustin Cupșa, Boli infecțioase transmisibile. Curs universitar, Craiova, 2007.
3. Culegere de indici ai morbidității prin boli infecțioase în Republica Moldova, anii 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011.
4. Dagan R., *Epidemiology of pediatric meningitis caused by Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis in Israel*, Isr. J. Med. Sci., 1994; nr. 30, p. 351-355.
5. Ileana Reberea, Boli infecțioase, București, 2000.
6. Iliciuc I., Gherman D., Gavriluc M., Encefalopatia toxiiinfecțioasă acută la sugari, Chișinău, 1996.
7. Rusu G. și coaut., Boli infecțioase la copii. Curs-manual, Chișinău, 2001, p. 88-104, 333-353.
8. Rusu G. și coaut., Boli infecțioase la copii. Manual, Chișinău, 2012, p. 65-80.
9. Rusu G., Protocol clinic național „Infecția meningococică la copii”, Chișinău, 2008.
10. Emergency management of meningococcal disease, Arch. Dis. Child., 1999; nr. 80, p. 290-296.
11. Pârgaru B.P. și coaut., Terapia intensivă în stările critice la copii, Chișinău, 1995.
12. Pilly E., Maladies Infectieuses et Tropicales (20-e edition), 2006.
13. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003.
14. Victoria Zanc, Boli infecțioase, Cluj-Napoca, 2011.
15. Дроздов В.Н. и соавт., Экзантемные инфекции у детей, Москва, 2005.
16. Зинченко А.П., Острые нейроинфекции у детей, Ленинград, 1986.
17. Иванова В.В, Инфекционные болезни у детей, Москва, 2002.
18. Зинченко А.П., Острые нейроинфекции у детей, Ленинград, 1986.
19. Покровский В.И. с соавт., Инфекционные болезни и эпидемиология, Москва, 2004.
20. Сорокина М.Н. и соавт., Бактериальные менингиты у детей, Москва, 2003.
21. Тимченко В.Н. с соавт., Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций, Санкт-Петербург, 2005.
22. Учайкин В.Ф., Руководство по инфекционным болезням у детей, Москва, 1998.
23. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О. В., Инфекционные болезни у детей, Москва, 2011.
24. Учайкин В.Ф., Молочный В.П., Неотложные состояния в педиатрии, Москва, 2005.

STRUCTURA ETIOLOGICĂ
ȘI ASPECTELE DE ANTIBIOREZISTENȚĂ
ÎN AMIGDALITELE BACTERIENE ACUTE LA COPII

Ludmila SERBENCO¹,
Galina RUSU¹, Gabriela DANIF, Diana VLAD²,
Nadejda SENCU¹, Tatiana ALEXEEV¹, Ludmila BIRCA²,
¹Catedra Boli Infecțioase FECMF, USMF N. Testemițanu
²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

Summary

Etiological structure and antibacterial resistant aspects in the acute bacterial tonsillitis of children

Acute tonsillitis infection remains an actual problem. In the period of 2010–2011 in Municipal Infectious Hospital 150 cases of tonsillitis infection were studied. In those study were mentioned peculiarities the clinical evolution, diagnosis and antibacterial resistant aspects. Etiological agent predominantly are Streptococcus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.

Key words: bacterial tonsillitis, antibacterial resistant, Streptococcus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.

Резюме

Этиологическая структура и антибактериальная резистентность при бактериальных ангинах у детей

Острые бактериальные ангины продолжают быть одной из проблем здоровья детей в Республике Молдова. Нами проанализировано течение болезни у 150 детей с ангинами. Были выявлены особенности клиники, этиологическая структура и антибактериальная резистентность при бактериальных ангинах у детей, эффективность лечения. Доминирующим этиологическим фактором были Streptococcus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.

Ключевые слова: бактериальная ангина, антибактериальная резистентность, Streptococcus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.

Actualitatea temei

După infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, amigdalitele sunt cele mai frecvente boli infecțioase. Amigdalita reprezintă inflamația de natură infecțioasă a țesutului limfoid al faringelui, care se caracterizează prin modificări de alterare, exudare și proliferare a parenchimului amigdalelor palatine. Inflamația amigdalelor se extinde și, de cele mai multe ori, cuprinde pilierii faringieni producând faringoamigdalita.

În perioada copilăriei faringoamigdalitele sunt afecțiuni foarte frecvente. Se pare ca aproape toți copiii fac cel puțin un episod de faringoamigdalită. Contagiozitatea amigdalitelor este mare, fapt prin care se explică importanța lor epidemiologică. Infecția poate fi transmisă pe cale aeriană, prin picături de salivă expulzate în timpul tusei, strănutului sau chiar vorbirii.

Amigdalitele pot fi provocate de numeroși agenți patogeni, a căror implicare în etiologia amigdalitelor diferă în funcție de vârstă, condiții climaterice, prezența unor epidemii etc. La sugar și copilul mic cauza cea mai frecventă a inflamației faringiene sunt virusurile. La vârsta școlară și la adolescenți peste 30% din amigdalite sunt provocate de streptococul beta-hemolitic grupul A. Mai rar în etiologia amigdalitelor acute sunt implicați alți streptococi (grupele B, C, F și G), stafilococul auriu, pneumococi, meningococi, bacili gramnegativi aerobi și anaerobi, germeni intracelulari (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*) etc.

Amigdalitele primare pot fi favorizate de o serie de factori locali – leziuni ale mucoasei faringiene (prin ingestii accidentale, badijonări „terapeutice”) – sau generali, care duc la scăderea rezistenței locale. În condițiile depășirii mecanismelor de apărare locală și generală, bacteriile pot disemina fie prin extindere loco-regională a infecției (otita medie, sinuzita, mastoidita, adenita supurată), fie prin trecerea în circulație, realizând bacteriemie și uneori septicemie.

Amigdalita netratată este foarte periculoasă din cauza complicațiilor: celulita periamigdaliană datorată extinderii infecției în afara capsulei amigdalelor; abcese periamigdaline, mediastinite, endocardita bacteriană, în cazul etiologiei pneumococice – artrita septică, glomerulonefrita.

Tabloul clinic al amigdalitelor bacteriene poate avea aspecte diferite, în funcție de etiologia și virulența tulpinilor microbiene implicate, și adenopatie regională submandibulară și latero-cervicală. Examinările de laborator nespecifice evidențiază prezența sindromului inflamator: VSH accelerată, leucocitoza cu neutrofilie, fibrinogen și proteina C-reactivă crescute. Precizarea diagnosticului se face prin evidențierea germenilor microbieni în exsudatul faringian (frotiu și culturi pe medii de cultură).

Scopul studiului: determinarea structurii etiologice și a particularităților clinico-epidemiologice ale amigdalitelor bacteriene acute la copii și aspecte de antibioerezistență.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat în perioada 2010-2011. Au fost examinați bolnavi și fișele medicale a 150 de copii tratați în SCBCC, cu vârstă cuprinsă între 9 luni și 17 ani, dintre care 78 de băieți și 72 fete. Majoritatea copiilor (98%) erau din mediul urban și frecventau o colectivitate pentru copii (71,3%). Din examenele paraclinice s-au efectuat: analiza generală a sângelui, a urinei, examene biochimice, la necesitate, și consultul medicului ORL. La toți pacienții s-au cercetat frotiurile din orofaringe pentru depistarea florei bacteriene. Prin metoda difuzimetrică s-a determinat sensibilitatea microbilor la antibiotice.

Rezultate și discuții

Studiul a inclus 150 de pacienți cu amigdalită bacteriană confirmată prin depistarea florei bacteriene acute în frotiul din orofaringe. Pacienții au fost repartizați pe grupe de vârstă: până la 1 an – 3 copii (2%), 1-2 ani – 21 (14%), 3-5 ani – 71 (43,7%), 7-10 ani – 2 (14,7%), 11-14 ani – 10 (8,6%) și 16-17 ani – 20 copii (13,3%). Se observă o creștere a numărului de cazuri în grupa de vârstă de la 3 la 5 ani (47,3%).

Majoritatea bolnavilor (65%) s-au internat în spital în primele zile de boală, dar în 35% din cazuri – după a 4-6-a zi de la debut.

Diagnosticul de trimitere în 54 cazuri a fost amigdalita foliculară, în 24 (16%) – amigdalită lacunară (37,3%). Amigdalita asociată cu IRA – 28 (18%) cazuri, cu gripa – în 4 (3%) și cu amigdalita catarală – la 8 (5,3%) copii. Diagnosticul de trimitere a mai inclus: mononucleoza infecțioasă – 2 cazuri, rubeola, scarlatina – 2, parotidită epidemică – 1, limfadenită cervicală – 2.

Debutul maladiei la pacienții din studiu a fost acut, cu semne generale de intoxicație: febra în 100% cazuri, cu valori de la 37,8°C până la 40°C, care s-a menținut 3-5 zile; cefalee – 22% cazuri, vome – 10%, dureri la deglutiție – 79%; hiporexie – 66%; respirație îngreunată – 18%, slăbiciune generală – 69%, tuse – la 35% copii Tumefierea ganglionilor limfatici cervicali submandibulari a fost depistată în 88% din cazuri, fiind dureroși sau sensibili la palpare la 28% bolnavi. Boli concomitente au avut 86% din pacienți: IRA – 54%, bronșită acută – 8%, dermatită alergică – 5,8%, hipertrofie adenoidală – 5%, anemie – 32%, herpes labial – 3,5%.

În funcție de forma clinică a bolii, amigdalita lacunară a fost diagnosticată la 109 (72,6%) bolnavi, amigdalită foliculară – la 38 (25,4%) și amigdalita necrotică – la 3 copii (2%).

În conformitate cu criteriile de severitate (semnele de intoxicație, caracterul depunerilor pe amigdale, intensitatea poliadenopatiei), starea generală a pacienților în momentul spitalizării a fost apreciată

ca gravă în 30% din cazuri și de gravitate medie – în 70%. Hiperemie difuză a mucoasei orofaringiene, edem și hipertrofia amigdalelor palatine au fost determinate la toți bolnavii; hipertrofie evidentă (gr. II-III) a amigdalelor s-a observat la copiii de toate vârstele, dar preponderent la școlari. Depuneri purulente în lacune s-au atestat în 72% din cazuri, în foliculi – 25%, necroze superficiale s-au vizualizat la 3 bolnavi.

La momentul spitalizării hemoleucograma prezenta anemie de diferit grad în 66% din cazuri, mai frecvent la copii până la 5 ani. În 60% cazuri s-a atestat leucocitoză, în 80% – neutrofilie și VSH accelerat (43,3%). Diagnosticul s-a confirmat bacteriologic la toți bolnavii din studiu prin examinarea frotiurilor din orofaringe (tabelele 1, 2).

Tabelul 1

Structura etiologică a amigdalitelor bacteriene cu implicarea unui singur agent patogen

| N/o | Agenti patogeni depistați | nr. | % |
|-----|---------------------------|-----|-------|
| 1. | Streptococcus pyogenes | 23 | 20,3 |
| 2. | Streptococcus gr. G | 22 | 19,4 |
| 3. | Streptococcus pneumoniae | 21 | 18,5 |
| 4. | Streptococcus grup C | 13 | 11,5 |
| 5. | Streptococcus salivaris | 7 | 6,2 |
| 6. | Staphylococcus aureus | 15 | 13,4 |
| 7. | Haemophilus influenzae | 12 | 10,6 |
| 8. | Total | 113 | 100,0 |

Tabelul 2

Structura etiologică a amigdalitelor bacteriene cu implicarea mai multor agenți patogeni

| N/o | Agenti patogeni | Nr. abs. | % |
|-----|--|----------|------|
| 1. | Streptococcus pyogenes+Staphylococcus aureus | 5 | 13,5 |
| 2. | Streptococcus pyogenes+Haemophilus influenzae | 4 | 10,8 |
| 3. | Streptococcus pneumoniae+Haemophilus influenzae | 6 | 16,2 |
| 4. | Streptococcus grup C+Staphylococcus aureus | 3 | 8,1 |
| 5. | Streptococcus grup G+Staphylococcus aureus | 6 | 16,2 |
| 6. | Streptococcus grup G+Haemophilus influenzae | 3 | 8,1 |
| 7. | Streptococcus pneumoniae+Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus+Candida tropical | 3 | 8,1 |
| 8. | Streptococcus pyogenes+Haemophilus influenzae+Staphylococcus aureus | 3 | 8,1 |
| 9. | Streptococcus pyogenes+Candida albicans+aspergillus | 2 | 5,4 |
| 10. | Candida tropical+Streptococcus agalactic | 2 | 5,4 |
| 11. | Total | 37 | 100 |

Etiologia amigdalitelor a fost dominată de *Streptococcus pyogenes* (20%), *Streptococcus pneumoniae* (18%), *Staphylococcus aureus* (13%), *Haemophilus influenzae* (10%). În 37 cazuri structura etiologică a amigdalitelor consta din 2 sau 3 agenți cauzali (tabelul 2).

A fost analizată sensibilitatea agenților cauzali ai amigdalitelor acute la antibiotice. Din datele obținute reiese că majoritatea germenilor păstrează sensibilitatea la penicilină, inclusiv la aminopenicilină și macrolide, cloramfenicol, de asemenea la antibioticele de rezervă (ceftriaxon, cefatoxim, vancomicină).

Tratamentul antibacterian inițiat empiric a inclus antibiotice din grupa penicilinei (52,6%), cefalosporine (cefuroxim – 18%, cefazolină – 6%, cefotaxima – 3,3%, ceftriaxon – 4%), macrolide (macropen – 2%). Conform rezultatelor antibiogrammei și din cauza ineficienței antibioterapiei inițiale, s-a schimbat antibioticul. Durata antibioterapiei a fost în medie de 8-10 zile. Copiii externați devreme au primit la externare o doză de bicilină i/m conform vârstei. Evoluția bolii a fost benignă la toți pacienții. Dintre complicații mai frecvent s-au înregistrat infecția căilor urinare (13%) și candidoza mucoaselor bucale (10%)

Concluzii

1. Amigdalitele bacteriene acute s-au înregistrat preponderent la copiii în vârstă de la 1 la 5 ani (62,6%) în perioada rece a anului.
2. Amigdalitele bacteriene acute au evaluat cu tablou clinic tipic: febră, disfagie, depuneri albicioase în lacune (72%) sau în foliculi (25%) și tumefierea ganglionilor limfatici submandibulari.
3. În structura etiologică a amigdalitelor bacteriene acute predomină *Streptococcus pyogenes* (20%), *Streptococcus* grupele G și C (19,3% și 12,7% corespunzător), *Streptococcus pneumoniae* (18,6%), urmat de *Staphylococcus aureus* (13%)

- și *Haemophilus influenzae* (10,7%). În 24% din cazuri s-au depistați asocieri de germeni.
4. Sensibilitatea microbilor depistați la antibiotice se manifestă prin păstrarea sensibilității streptococilor la grupa penicilinei, inclusiv la aminopenicilină (46%), macrolide (20%), cefalosporine de generațiile II-III (54%); stafilococul rămâne sensibil la oxacilină (58%). *Haemophilus influenzae* prezintă sensibilitatea la cloramfenicol; s-a modificat sensibilitatea microbilor la cotrimoxazol.
5. Majoritatea agenților cauzali ai amigdalitelor bacteriene acute păstrează sensibilitatea la peniciline, inclusiv aminopeniciline și macrolide. Sunt sensibile la antibioticele de rezervă (cefalosporine, generația III, vancomicină), ultimii însă pot servi numai ca tratament alternativ.

Bibliografie selectivă

1. Augustin Cupșa, *Boli infecțioase transmisibile*. Curs universitar, Craiova, 2007.
2. Ileana Rebera, *Boli infecțioase*, București: Editura medicală, 2000.
3. Rusu G. și coaut., *Boli infecțioase la copii*. Manual, Chișinău, 2012, p. 6-8.
4. Pilly E., *Maladies Infectieuses et Tropicales* (20-e edition), 2006.
5. Red Book Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003.
6. Victoria Zanc, *Boli infecțioase*, Cluj-Napoca, 2011.
7. Иванова В.В., *Инфекционные болезни у детей*, Москва, 2002.
8. Покровский В.И., Пак С.Г., *Инфекционные болезни и эпидемиология*, Москва, 2004.
9. Тимченко В.Н. с соавт., *Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций*, Санкт-Петербург, 2005.
10. Учайкин В.Ф., *Руководство по инфекционным болезням у детей*, Москва, 1998
11. Учайкин В.Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В., *Инфекционные болезни у детей*, Москва, 2011.

ASPECTELE GRIPEI PANDEMICE
CU VIRUSUL NOU A(H1N1)
LA FEMEILE TINERE ȘI
PARTICULARITĂȚILE LA GRAVIDE

Elena MIHNEVICI¹, Gabriela NEGRESCU²,
Zinaida CALISTRU², Ludmila SIMONOV²,
Natalia MIHNEVICI², Valentina GUTȚUL²

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu, ²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

The new aspects of pandemic flu A(H1N1) virus in young women and its particularities to pregnant women

The study included 42 patients of younger age (up to 40 years) and 44 pregnant women infected with pandemic flu new virus type A(H1N1). Were analyzed evolutionary clinical aspects, epidemiological and laboratory findings in both groups. For pregnant women the pandemic flu more frequently (in 89,2%) has evolved in medium and severe forms, than to non-pregnant women (52,3%). Flu complication, pneumonia viral-bacterial, grew up to 31,8% for pregnant and for non-pregnant women in 14,3% cases. Antiviral treatment for all patients with pandemic flu was performed with Oseltamivir (Tamiflu).

Key words: Pandemic flu, pregnant women, severe forms, Oseltamivir (Tamiflu).

Резюме

Аспекты пандемического гриппа, вызванного вирусом A(H1N1), у молодых женщин и особенно у беременных

Были проанализированы клинические, эпидемиологические и лабораторные аспекты пандемического гриппа, вызванного новым вирусом A(H1N1), у 42 молодых женщин и 44 беременных. У беременных женщин пандемический грипп чаще (89,2%) протекал в тяжелой и среднетяжелой формах, чем у небеременных (52,3%). Осложнение гриппа – пневмония – развивалась у беременных в 31,8%, у небеременных – в 14,3% случаев. Противовирусное лечение у всех больных гриппом проводилось препаратом Oseltamivir (Tamiflu).

Ключевые слова: пандемический грипп, беременные женщины, Oseltamivir (Tamiflu)

Actualitatea temei

Gripa pandemică cu virusul de tip nou A(H1N1) este o problemă majoră atât pe plan mondial, cât și pe plan social, afectând predominant copiii și persoanele adulte de vârstă tânără (până la 45 de ani). Contingentele cu risc înalt sunt lucrătorii din sistemul de sănătate, gravidele, persoanele vulnerabile (copiii sub 5 ani și adulți cu patologii cronice). Gripa de tip nou A(H1N1) este maladie infecțioasă respiratorie acută, cauzată de o varietate nouă a virusului A(H1N1), ce reprezintă o combinație între virusurile umane și cele animale (porcine și păsări).

În Republica Moldova primul caz de gripă pandemică de tip nou A(H1N1) a fost înregistrat pe data de 30.07.2009. Apogeul epidemiei a fost atins în luna noiembrie 2009, cu cel mai mare număr de cazuri – 3.591. Epidemia gripei pandemice în Republica Moldova a fost stopată în august 2010.

Obiectivele lucrării:

1. Analiza aspectelor clinice și epidemiologice ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A(H1N1) la femeile gravide și cele negravidе în Republica Moldova.
2. Aprecierea eficacității tratamentului etiotrop al gripei pandemice cu virusul de tip nou A(H1N1) la femeile gravide și negravidе.

Materialе și metode

În studiu au fost incluse 42 de paciente (lotul II) de vârstă tânără (până la 40 de ani) și 44 gravide bolnave (lotul I) de gripă pandemică cu virusul de tip nou A(H1N1)). Ele au fost supuse examenelor epidemiologice, clinice și paraclinice. În cazurile complicate cu pneumonie s-a efectuat radiografia organelor cutiei toracice.

Rezultate obținute și discuții

Primele cazuri de gripă pandemică au fost importate din Bulgaria, Italia, Ucraina, România, Polonia, apoi boala s-a răspândit între populația Republicii Moldova. În figura 1 sunt prezentate manifestările clinice ale gripei pandemice de tip nou A(H1N1) în două loturi de bolnave.

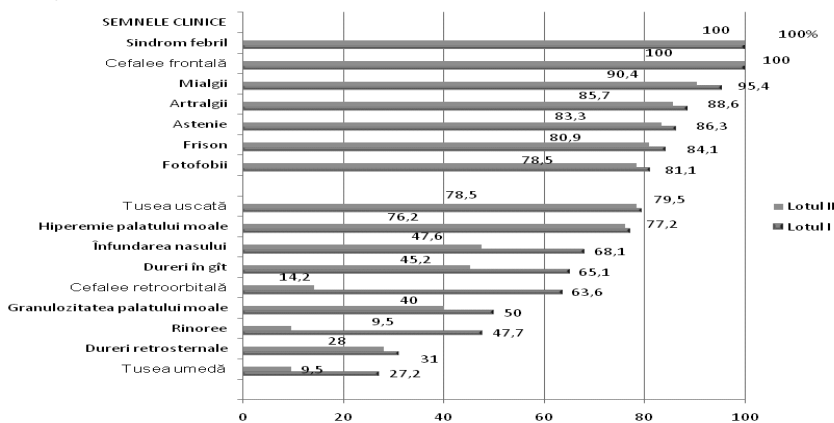


Figura 1. Frecvența comparativă a semnelor clinice la bolnavele gravide și cele negravidе cu gripă pandemică cu virusul de tip nou A(H1N1).

După cum reiese din *figura 1*, la bolnavele de gripă pandemică de tip nou A(H1N1) în tabloul clinic, în ambele loturi pe primul loc s-a evidențiat sindromul de intoxicație, care s-a manifestat din prima zi prin: febră, cefalee frontală la toate paciente, de asemenea foarte des se observau: frison, mialgii, artralгии, astenie, fotofobie.

Al doilea sindrom important pentru diagnostic – cel respirator – s-a manifestat prin simptome: tuse uscată chinuitoare din prima zi, dureri retrosternale ca semne de traheită. De asemenea, dintre sindroamele respiratorii au fost prezente: hiperemia palatului moale, înfundarea nasului, dureri în gât, granulozitatea palatului moale.

La femeile gravide mai frecvent și mai pronunțat a fost atât sindromul de intoxicație, cât și sindromul respirator.

În *figura 2* sunt comparate formele clinice după gravitate în cele 2 loturi studiate. În lotul I gripa pandemică A(H1N1) a evoluat mai frecvent sub forma medie (68,2%), în comparație cu lotul II (38,1%). Dar forma ușoară a fost diagnosticată mai des la pacientele negravidе (47,7%) decât la gravide (11,3%). Din păcate, forma gravă a gripei a fost constatată mai des la gravide (20,5%).

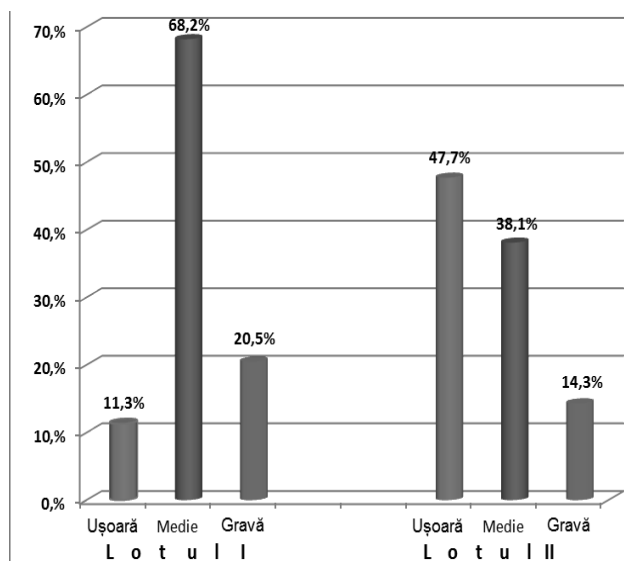


Figura 2. Frecvența comparativă a formelor după gravitate la bolnavele gravide și la cele negravidе cu gripă pandemică.

Din 14 femei gravide cu gripă pandemică, aceasta s-a complicat cu pneumonie de etiologie virală în

2 (14,3%) și virobacteriană – în 12 (85,7%) cazuri. La femeile negravidе gripa pandemică s-a complicat cu pneumonie virobacteriană în 6 (14,3%) cazuri.

Diagnosticul de gripă pandemică de tip nou A(H1N1) a fost confirmat prin metoda PCR la toate pacientele. Tratamentul antiviral cu Oseltamivir (Tamiflu) a fost administrat în doza de 75 mg de 2 ori/zi timp de 5 zile la 30 gravide cu gripă pandemică A(H1N1) și la 36 femei negravidе fără complicații. Pentru 14 gravide cu pneumonie și 6 paciente negravidе cu pneumonie a fost indicat Tamiflu în doză dublată (150 mg de 2 ori/zi).

Concluzii

1. Primele cazuri de gripă pandemică cu virusul de tip nou A(H1N1) au fost importate în Republica Moldova din Bulgaria, Italia, Polonia, Ucraina, apoi boala s-a răspândit între populația țării noastre.
2. În tabloul clinic al gripei pandemicе A(H1N1) la femeile gravide și la cele negravidе pe primul loc s-a plasat sindromul de intoxicație, care apărea și predomina din prima zi a bolii asupra sindromului cataral. Acest sindrom a fost mai frecvent și mai pronunțat la femeile gravide decât la femeile negravidе.
3. La femeile gravide gripa pandemică A(H1N1) mai frecvent (în 89,2%) a evoluat sub formele medie și gravă, comparativ cu femeile negravidе (52,3%). Forma gravă la gravide a fost înregistrată de 1,4 ori mai des decât la cele negravidе.
4. Tratamentul specific antiviral la toți pacienții cu gripă pandemică A(H1N1) a fost efectuat cu Oseltamivir (Tamiflu), care în toate cazurile a fost eficient.

Bibliografie

1. Andriuță C., Iarvoi L., Holban T., Cojocaru S., *Infecția cu virusul gripal de tip nou A(H1N1)*. Anale științifice, Ediția a X-a, vol. 3, Chișinău, 2009, p. 292-296.
2. *Ghid practic de management al complicațiilor severe ale Gripei pandemicе cu virusul de tip nou A(H1N1)*, Chișinău, 2009, 20 p.
3. Morens David M., Taubenberger Jeffery K., Fauci Anthony S., *Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness*, The Journal of Infectious Diseases, 2008; nr. 198, p. 962-970.

UNELE ASPECTE CLINICE, DE EVOLUȚIE ȘI DE LABORATOR LA BOLNAVII CU MONONUCLEOZĂ INFECȚIOASĂ

Mariana AVRICENCO¹, Iulita BOTEZATU²,
Lilia BABA¹, Ludmila SIMONOV¹, Olga CREȚU¹
¹IMSP SCBI Toma Ciorbă, ²Catedra de Boli Infecțioase,
Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF N. Testemițanu

Summary

Some clinical and laboratory evolution aspect of patients with infectious mononucleosis

The research comprises clinical, evolutive and laboratory aspects regarding 45 patients with infectious mononucleosis disease hospitalized between 2006-2012 in SCBI "Toma Ciorba". The age of the affected patients varied from 2 to 32 years old. The most of them were children and teenagers. When comparing symptoms in adults and teenagers there were no differences. Teenagers and adults have had the same.

Infection in children is characterized by polymorph symptoms and syndromes. There were changes in general blood test in 93,3% of patients. Heterophile antibodies were present in the entire allotment of patients. Antibodies antiinfectious mononucleosis of type Ig M and Ig G were also positive in 50% of patients examined. The evolution of the disease has been benign.

Key words: virus Epstein-Barr, infectious mononucleosis.

Резюме

Некоторые клинические и лабораторные аспекты у пациентов с инфекционным мононуклеозом

Мы исследовали клинические данные 45 больных инфекционным мононуклеозом различных возрастных групп. В сравнительном аспекте течение заболевания у подростков и у взрослых показало идентичность симптоматики. Отличительным от подростковой группы у детей отмечалось значительное разнообразие симптомов и синдромов, т.е. клинический полиморфизм. Изменения со стороны лейкоформулы были выявлены у 93,3% пациентов. Гетерофильные антитела были положительными у всех пациентов. У 50% больных были выявлены антитела IgM и IgG к антигенам вируса. Течение заболевания в целом было благоприятным, осложнений не наблюдалось.

Ключевые слова: вирус Эпштейн-Барр, инфекционный мононуклеоз.

Actualitatea temei

Mononucleoza infecțioasă este o boală infecțioasă, provocată de virusul Epstein-Barr din familia virusurilor herpetice.

Maladia mai este numită și „boala sărutului” sau boala ganglionară, deoarece se transmite mai frecvent prin saliva contaminată, provoacă inflamația ganglionilor limfatici, a amigdalelor, a ficatului și a splinei. Frecvența maladii este înaltă la copii, adolescenți și adulții tineri.

De la vârsta de 5 ani 50% din populație este purtătoare a virusului Epstein-Barr [1, 3, 5], iar la 40 de ani cifra ajunge la 90%. După ce este contractat, virusul rămâne prezent în organism, fără a antrena complicații [2, 4].

În majoritatea cazurilor, în special la copiii sub 5 ani, simptomele sunt atât de ușoare, încât trec neobservate. La adolescenți și tinerii adulți (în 50% din cazuri) infecția este însoțită de simptomele caracteristice mononucleozei infecțioase: pusee de febră, adenopatie cervicală și axilară, cefalee, angină, rash cutanat, hepatomegalie și splenomegalie. Contagiozitatea și receptivitatea acestei infecții sunt înalte, iar transmiterea are loc prin contact direct, picături de salivă („boala sărutului”), obiecte proaspăt contaminate cu salivă. Virusul persistă luni sau ani în secreții respiratorii după vindecare, provocând răspândirea maladii. Persistând în organismul uman mult timp, agentul patogen poate dezvolta diferite boli canceroase. La *imunodeprimați* virusul poate determina encefalită, hepatită, aplazie medulară cu evoluție letală.

Material și metode

Au fost studiate retrospectiv foile de observație a 45 de pacienți cu mononucleoză infecțioasă, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* în anii 2006-2011. Au fost supuse analizei datele clinice evolutive și cele de laborator. Aprecierea rezultatelor obținute este elucidată în articol.

Rezultatele studiului

Distribuția anuală a cazurilor a fost relativ echilibrată. Printre bolnavii examinați au predominat sexul masculin în 28 (62,2%) cazuri și acei din mediul urban – 30 (66,6%). Studiul a cuprins pacienți cu vârsta de 2-32 de ani. Vârful incidenței este vârsta între 2 și 19 ani (77,7%). Repartiția pe grupe de vârstă: copii (2-14 ani) – 27 (60%), adolescenți (15-17 ani) – 8 (17,7%), adulți tineri (18-25 ani) – 5 (11,1%), tineri (26-32) – 5 (11,1%). Majoritatea celor examinați erau cazuri sporadice. Din pacienții supuși studiului s-au adresat la medicul de familie în primele 3 zile de boală 14 (31,1%), la a 4-5-a zi – 12 (26,6%), a 6-7-a zi de boală – 8 (17,7%),

la a 8-10-a zi – 6 (13,3%), mai târziu de 10 zile – 5 (11,1%). Diagnosticul de mononucleoză infecțioasă a fost suspectat de medicii de familie la trimiterea în staționar la 18 (40%) bolnavi, la spitalizare – la 37 (82,2%).

Semnele clinice frecvent întâlnite la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă au fost: puseele de febră seara, angina purulentă, limfadenopatia cervicală și axilară, hepatomegalia, ceea ce corespunde cu datele obținute de alți autori [1, 4]. Maladia a evoluat în formă ușoară la 12 (26,6%) bolnavi, medie – la 24 (53,3%), gravă – la 9 (20%).

Aspectul anginei a fost eritematos sau pseudomembranos. Rash-ul cutanat a fost prezent la 16 (35,5%) bolnavi. La 10 (22,2%) erupțiile au apărut după instituirea tratamentului cu ampicilină. Hepatomegalia a fost prezentă la 32 (71,1%) bolnavi, hepatita mononucleozică fiind diagnosticată la 27 (60%) pacienți. Evoluție cu debut acut al maladii a fost la 38 (84,4%) pacienți, evoluția trenantă – la 7 (15,5%).

În analiza generală a sângelui prezența leucocitozei a fost evidentă la 42 (93,3%), limfomonocitioza – la 41 (91,1%), limfocite atipice – la 35 (77,7%) pacienți. VSH era accelerat la toți pacienții. Anticorpilor heterofili în reacția Paul-Bunnell au fost determinați în titru mai mare de 1:40 la toți bolnavii în săptămânile a III-IV-a de maladie. La 50% pacienți s-au efectuat investigații la anticorpilor anticapsidă antivirală (anti-VCA) de tip IgM. Anti-antigenul timpuriu IgG a fost prezent la 40 (88,8%) bolnavi în convalescență timp de 3-4 luni. În tratamentul bolnavilor s-a aplicat terapia de dezinto-

xicare, desensibilizare, vitamine. Corticosteroizii s-au administrat la 9 (20%) bolnavi.

La externare s-a păstrat hipertrofia amigdalelor la 22 (48,8%) pacienți, hepato-splenomegalia – la 23 (51,1%), limfadenopatia moderată – la 13 (28,8%). Durata medie de spitalizare a constituit 12,1 zile/pat: la formele ușoare – 7,5, medii – 10,4, grave – 16,2.

Concluzii

Incidența mononucleozei infecțioase printre copii și adulții tineri este frecventă. Tabloul clinic la bolnavii examinați era polimorf. Majoritatea bolnavilor au suportat forma acută a maladii. Diagnosticul trebuie confirmat în baza datelor clinice, evolutive și de laborator. Evoluția maladii era favorabilă cu vindecare fără sechele.

Bibliografie

1. Cornilov Stela, Bârcă Ludmila, Rusu Galina et al., *Mononucleoza infecțioasă la copii: unele particularități clinico-epidemiologice. Variante evolutive, criterii de diagnostic și tratament*. Conf. VI a infecționiștilor din Republica Moldova, Chișinău, 2006, p. 153-160.
2. Cupșa A., *Boli infecțioase*, Craiova, 2007, p. 12.3-12.12
3. Erșcoiu S., *Mononucleoza infecțioasă*. Boli infecțioase, București, 2000, p. 153-156.
4. Боковой А.Г, Ковалёв И.В., *Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей*. Материалы III конгресса педиатров-инфекционистов России. Москва, 2004, 37 с.
5. Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О., *Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей*, Международный Мед. Журнал, 2004, с. 105-108.

VARICELA LA COPII
(ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE
ȘI DE EVOLUȚIE)

Galina RUSU¹,
Nadejda SENCU¹, Ludmila BÂRCA²
Tatiana JURAVLIOV¹, Ludmila SERBENCO¹,
Tatiana ALEXEEV¹, Gabriela DANII², Olesia MALANCEA¹
¹Catedra Boli Infecțioase FECMF, USMF N. Testemițanu,
²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

Summary

Chickenpox at children (epidemiological and clinical evolution features)

There were studied clinical evolution and epidemiological peculiarities of chickenpox at children in the actual period. The more fervent complications were bacterial and neurological. Antiviral medication with acyclovir is effective in developing of the diseases.

Key words: chickenpox at children, complications in chickenpox.

Резюме

Ветряная оспа у детей (некоторые клинико-эпидемиологические аспекты и течение болезни).

Были изучены клинико-эпидемиологические особенности и течение ветряной оспы у детей до 17 лет на современном этапе. Были выявлены различные осложнения, чаще бактериальные и неврологические. Лечение ацикловиром способствовало благоприятному течению болезни.

Ключевые слова: ветряная оспа у детей, осложнения ветряной оспы.

Actualitatea temei

Necesitatea studierii evoluției varicelei la etapa actuală este condiționată de incidența masivă a acestei infecții pe glob și în R. Moldova. Până în prezent varicela continuă să rămână o infecție răspândită pe toate continentele și este o problemă importantă a sănătății publice. Numărul anual al cazurilor noi de varicelă variază de la o țară la alta. Astfel, în Franța se înregistrează anual 6.000000-7.000000 de cazuri noi [3], în SUA – 4.000000 cazuri [11], Federația Rusă – aproximativ 900.000 cazuri anual [14]. În România în ultimul timp s-a observat o creștere semnificativă a incidenței varicelei [2]. În RM în ultimii 5 ani se menține o incidență crescută a cazurilor de varicelă (în 2007 – 9447; în 2008 – 11134; în 2009 – 9589; în 2010 – 8305 cazuri), predominând copiii [5].

Varicela rămâne una dintre cele mai răspândite maladii infecțioase la copii și în 90-95% din cazuri aceștia fac varicela înaintea vârstei de 10 ani. Incidența crescută a varicelei prezintă pericol pentru copiii din grupele cu risc sporit de declanșare a complicațiilor. La copiii nou-născuți, prematuri, imunocompromiși (inclusiv cu infecția HIV), îndeosebi la bolnavii cu tumori, leucemii, cărora li se administrează doze mari de glucocorticosteroizi, chimioterapie continuă, varicela este o primejdie esențială. La acești bolnavi varicela decurge foarte grav în forme generalizate și hemoragice, însoțite de afectarea multiorganică, iar mortalitatea urcă la 15-30% din cazuri [2, 9, 12, 16]. La copiii de vârstă fragedă varicela produce complicații cu suprainfecții bacteriene, la adolescenți – complicații cu afectarea sistemului nervos [2, 15, 21].

Începând cu 1995, pentru prevenirea acestei maladii în unele state este realizată imunizarea cu vaccinul varicelo-zosterian viu atenuat (în USA – din 1995, în Germania – din 2004, mai apoi s-a introdus și în Europa). La momentul actual, mai mult de 20 de țări de pe glob au introdus vaccinul contra varicelei în calendarul național de vaccinare. În Republica Moldova acest vaccin nu este inclus în calendarul de vaccinare. UNICEF confirmă că numai atingând un nivel înalt de acoperire vaccinală este posibilă iradicarea varicelei.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 102 copii cu varicelă, formele medii și gravă, în vârstă de până la 17 ani, spitalizați în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii (SCMBCC) în ultimii 5 ani (2007-2011). S-au analizat particularitățile clinico-epidemiologice și de evoluție la copiii bolnavi de varicelă.

Rezultate obținute și discuții

Varicela a evoluat în formă medie (73.6%) și severă (26.4%). Majoritatea pacienților au fost cu vârsta până la 5 ani – 62 (60,8%), inclusiv

cu vârsta până la 1 an – 11 (10,8%) și vârsta între 1 și 5 ani – 51 (50,0%). Pacienți cu vârsta între 5-7 ani au fost 7 (6,9%), 7-10 ani – 3 (2,9%), 10-14 ani – 13 (12,7%) și 14-17 ani – 17 (16,7%) (figura 1).

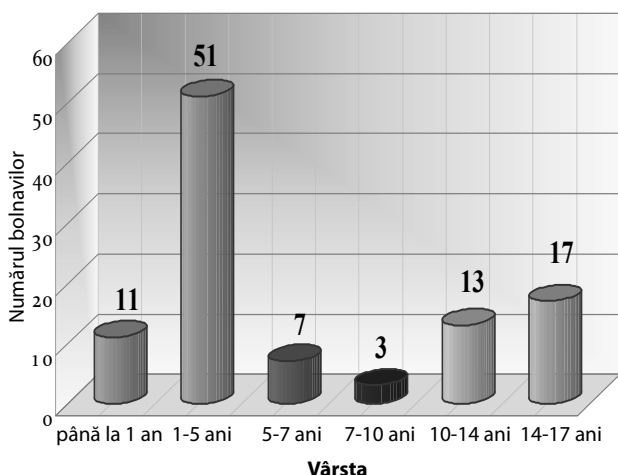


Figura 1. Structura de vârstă a copiilor internați cu varicelă în perioada 2007-2011.

Frecvența maximă a cazurilor de varicelă (68 sau 66,7%) s-a înregistrat în perioada rece a anului, octombrie-martie, (figura 2).

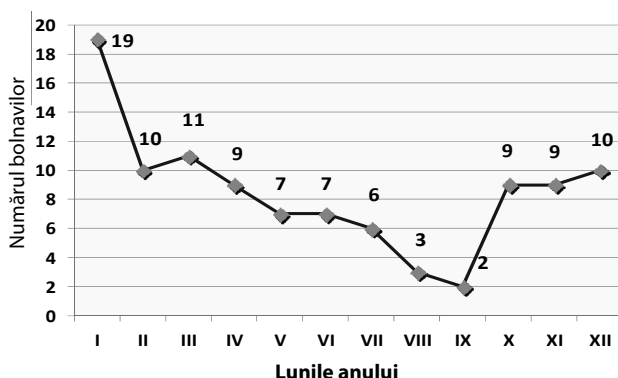


Figura 2. Repartiția copiilor bolnavi de varicelă conform lunilor anului.

Ancheta epidemiologică la pacienții incluși în studiu a pus în evidență contactul cu persoane bolnave de varicelă în 78,4% din cazuri, dintre care contact în colectivități au avut 48 (60,0%), contact familial – 32 (40,0%) copii.

Copii au fost trimiși pentru spitalizare în majoritatea cazurilor de către medicii de la ambulanță (79,4%) și medicii de familie (18,6%). Diagnosticul de trimitere a fost varicela la 78 (76,5%) bolnavi, IRA – 10 (9,8%), dermatită alergică – 5 (4,9%), meningită – 2 (1,9%), amigdalită – 2 (1,9%), fără diagnostic – 5 (4,9%).

Majoritatea pacienților din studiu (90,2%) au fost spitalizați în primele 6 zile de la debutul bolii, inclusiv în primele 3 zile – 50 (49,0%), a 4-6-a zi – 42 (41,2%), a 7-10-a zi – 9 (8,8%), mai târziu – 1 (0,9%) copil.

Diagnosticul de varicelă la momentul spitalizării a fost stabilit la toți pacienții. Maladii concomitente

s-au înregistrat la 33 (32,3%) din 102 pacienți, inclusiv: anemie deficitară – la 15 (45,5%), bronșită acută – la 5 (15,2%), IRA – la 4 (12,1%), angină foliculară – la 4 (12,1%), gastroenterocolită – la 3 (9,1%), pielonefrită cronică – la 1 (3,0%), epilepsie – la 1 (3,00%) copil.

Perioada prodromală a varicelei a fost înregistrată la 16 (15,7%) copii: febră (62,5%) între 37°-39°C, inapetență (56,0%), slăbiciune generală (50,0%), rinofaringită discretă (50,0%), convulsii (1 caz – 6,5%).

Tabloul clinic (în perioada eruptivă) la toți pacienții s-a manifestat prin erupții: macule, papule, vezicule de dimensiuni 0,2-0,5 cm, unicamerale, rotunde sau ovale, superficiale, cu conținut clar, separate, cu halou hiperemiatic, fiind localizate pe tot corpul, inclusiv pe partea piloasă și mai puțin pe membrele inferioare și absente pe palme și tălpi. Erupții sub formă de pustule au fost prezente la 26,0% pacienți de diferită vârstă. Erupții cutanate foarte abundente au fost la o treime din pacienții din studiu, iar la 8 copii s-au observat erupții unice. Erupții pe mucoase s-au depistat la 47 (46,1%) din 102 pacienți, inclusiv: pe mucoasa bucală – la 37 (78,7%), pe mucoasa genitală – la 8 (17,0%) și pe conjunctive – la 2 (4,3%) copii.

Febră au făcut toți pacienții. În majoritatea cazurilor s-a înregistrat febră de 38°-39°C, subfebrilitate – în 35,2% cazuri. Febra a persistat 3 zile la 10% din pacienți, 4-5 zile – la 41%, 6-7 zile – la 33%, peste 7 zile – la 15% copii. Febra însoțea apariția noilor pusee eruptive, care au fost înregistrate până în ziua a 7-a a bolii la 87,0% din pacienți.

Pe tot parcursul perioadei eruptive bolnavii au mai acuzat slăbiciune generală (50,0%), inapetență (33,3%), cefalee (11,0%), vomă repetată (5,9%), amețeli (3,0%).

Varicela a evoluat cu complicații la 28,4% din pacienții din studiu. Dintre complicațiile cele mai frecvente au fost suprainfecțiile bacteriene cutanate (33,3%), afecțiunile neurologice (26,6%), infecțiile renourinare (13,3%), hepatita toxică (16,6%), miocardita toxică (3,3%). Complicații cu afectarea sistemului nervos central s-au înregistrat în formele severe ale varicelei, cele supurative – atât în formele severe, cât și în cele medii. Complicații bacteriene s-au înregistrat mai frecvent la copiii cu vârsta până la 5 ani: celulită (5 cazuri), piodermie (4), balanopostită (1), bronșită (2), stomatită (1).

Complicații neurologice s-au declanșat la pacienții de până la 7 ani (6 cazuri) și de 8-14 ani (2 cazuri) și au evoluat sub formă de meningoencefalită – 3 cazuri, cerebelită – 3, encefalită – 2. Complicații neurologice s-au manifestat în primele 4-7 zile de la debutul bolii la 3 copii, mai târziu de 7 zile – la 5 copii.

Programul de investigații paraclinice a inclus: hemoleucograma, sumarul urinei, la necesitate analiza lichidului cefalorahidian (4 cazuri), tomografia cerebrală computerizată (6 cazuri) și rezonanța magnetică nucleară (2 cazuri), radiografia pulmonară (2 cazuri).

De tratament antiviral (aciclovir) au beneficiat 53 de pacienți, inclusiv cei cu complicații neurologice. Antibiotice se indicau pacienților cu complicații bacteriene sau cu maladii concomitente (33 cazuri). În 14 cazuri s-au efectuat perfuzii i.v.

Pacienții au fost externați din spital cu vindecare (57%) sau ameliorare (42%); un copil a fost transferat în secția de neurologie pentru a continua tratamentul.

Concluzii

1. Varicela la copii, la etapa actuală, își păstrează sezonabilitatea, caracteristica clinică și de evoluție tradiționale.
2. Au suportat varicelă copiii cu vârsta de 10-17 ani în o treime dintre cazuri.
3. Cele mai frecvente complicații (bacteriene și neurologice) în varicelă s-au înregistrat la copiii cu forme severe ale bolii.
4. Tratamentul cu aciclovir a influențat benefic evoluția varicelei.

Bibliografie

1. *Advances in the management of varicella and Herpes zoster*. Guidelines for discussion la 8th Annual Meeting of the IHMF, Malta, 2000.
2. Aramă V., A. Streinu Cercel, *Infecții cu herpesvirusuri*, București: Infomedica, 2002, p. 169-258.
3. Audeval B. et al., *Varicelle. La lettre de l'infectiologue de la microbiologie a la clinique*, 1996, p. 9-11.
4. Chiotan M., *Boli infecțioase la copii*, vol. 15. Colecția *Medicul de familie*, București, 1997, p. 557-573.
5. *Culegere de indici a morbidității prin boli infecțioase în Republica Moldova, anii 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011.*

6. Cupșa A., *Boli infecțioase transmisibile*. Curs universitar, Craiova, 2007.
7. Daffos F., *Varicelle: epidemiologie, aspects cliniques, traitement*. Infections et grossesse, publie sous direction de Matheron S., Coulaud J.P., Vachon F. Editions medicales et scientifiques, 1999; p. 1-17.
8. Raguin G., *Prevention de la varicelle chez le personnel D'encadrement des enfants*, Med. Mai. Infect., 1996, p. 9-11.
9. Rebera Iliana, *Boli infecțioase*. București: Editura medicală, 2000.
10. Red Book Report of the Committee on Infections Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003.
11. Rusu Galina și coaut., *Boli infecțioase la copii*. Manual, Chișinău, 2012.
12. Zanc Victoria, *Boli infecțioase*, Cluj-Napoca, 2011.
13. Whitley R.J., *Herpesvirus infection of the central nervous system*. Recommendations from the International Herpes Management Forum, 2003, p. 123.
14. Бахаева Е.М., Тимофеева Т. В., Корабельников С.В., *Ветряная оспа. Вакцинопрофилактика*. Материалы X конгресса детских инфекционистов России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2011, с. 13.
15. Иванова В.В., *Инфекционные болезни у детей*, Москва, 2002.
16. Иванова Г.П, Скипченко Е.Ю., Команцев В.Н., Иванова М.В., Мурина Е.А., *Клинико-морфологические и этиологические особенности ветряночных энцефалитов у детей*. Материалы X конгресса детских инфекционистов России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2011, с. 41
17. Краснов В.В., *Инфекционные болезни в практике педиатра*, Нижний Новгород, 2008.
18. Покровский В.И., Пак С.Г., *Инфекционные болезни и эпидемиология*, Москва, 2004.
19. Тимченко В.Н. и соавт., *Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций*, Санкт-Петербург, 2005.
20. Учайкин В.Ф и соавт., *Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей*, Москва, 2007.
21. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В., *Инфекционные болезни у детей*, Москва, 2011.

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ
A BOTULISMULUI LA BOLNAVI
DE VÂRSTĂ TÂNĂRĂ ȘI DE VÂRSTĂ ÎNAINȚATĂ

Constantin ANDRIUȚĂ¹,
Iulita BOTEZATU², Victor DEATIȘEN¹,
Stela COJOCARU¹, Valentina POTÂNG RAȘCOV²,
Lilia BABA³, Alexandru PANASIUC¹, Mariana AVRICENCO²
¹USMF N. Testemițanu, ²ISMP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Comparative characteristics of botulism in young and older patients

There were examined 2 groups of patients: I – young patients (19-44 years old); II – aged patients (45-71 years old). The disease developed mostly after the consumption of products like meat or mushrooms hermetically wrapped in domestic conditions – at young patients, and products like fish and fruits and vegetables – at aged patients. There was a light and medium evolution at young patients, and medium and hard evolution – at aged patients. There could not be defined big differences between the groups, but at patients' guidance a wrong diagnosis was suspected in 54,1% cases of the young group, against 41,4% cases of the aged group. In both groups more frequently was determined botulotoxinum B apart or in association with botulotoxinum A and C. 5 patients (3,3%) died in the young group, and 1 patient (2,1%) dies in the aged group. Only 82,4% patients were cured with antibotulinic serum.

Key-words: botulism, botulotoxinum B, botulotoxinum A, C, antibotulinic serum.

Резюме

Сравнительная характеристика ботулизма у лиц молодого и старшего возраста
Были обследованы 2 группы больных ботулизмом: I – лица молодого возраста (19-44) и II – лица старшего возраста (45-71). Болезнь развивалась после употребления в пищу мясных продуктов и грибов, консервированных в домашних условиях, почти одинаково часто в обеих группах, в то время как после употребления рыбных и фруктово-овощных консервов домашней заготовки диагноз ботулизма ставился чаще в I группе. В клиническом течении болезни среди больных обеих групп разницы не отмечалось, однако диагноз направления был ошибочным у 54,1% лиц в I группе и в 41,4% – во II. В обеих группах диагноз был подтвержден выделением ботулотоксина типа B самостоятельно или в сочетании с типами A или C. Умерло 5 (3,3%) больных ботулизмом в I группе и 1 (2,1%) во II. Лечение противоботулинической сывороткой было проведено у 82,4% больных.

Ключевые слова: ботулизм, лица молодого и старшего возраста.

Actualitatea temei

După datele OMS, la adulți vârsta tânără se consideră până la 44 de ani. Anterior a mai fost publicat un articol [4] cu privire la caracteristica botulismului în această perioadă de timp. Prezenta interes studiul evoluției botulismului la persoanele de vârstă înaintată, care în literatură n-a fost elucidată [1, 2, 6].

Obiectivele lucrării, materiale și metode de cercetare, rezultate obținute

Au fost examinați 194 de bolnavi cu botulism din diferite raioane ale Republicii Moldova pe parcursul a 20 de ani. Toți acești bolnavi au fost divizați în două loturi: lotul I – 148 bolnavi de vârstă tânără (19-44 ani) și lotul II – 46 bolnavi de vârstă înaintată (45-71 ani).

Din lotul I vârsta cea mai afectată era de 21-40 de ani și alcătuia 109 (73,6%) bolnavi: din lotul II mai des maladia s-a depistat în vârsta de 45-60 de ani (76,1%). În lotul I bărbați au fost 46,6%, în lotul II – 71,7%; femeii în lotul I – 53,4%, în lotul II – 28,3%. În lotul I bolnavii afectați în grup și sporadic erau repartizați aproape egal, în lotul II predominau afecțiunile în grup (69,9% față de 39,1% bolnavi) și erau de 1,8 ori mai frecvente.

Produsele alimentare încriminate în apariția maladiei sunt prezentate în *tabelul 1*. Produsele din carne erau preparate și utilizate în 56,7% și 58,7% cazuri, contribuind la apariția botulismului, aproape egal în ambele grupuri, iar ciupercile erau mai frecvent utilizate de bolnavii din lotul II. Peștele, legumele și fructele la fel predominau la persoanele din lotul I, fiind utilizate de 1,7 ori mai frecvent.

Tabelul 1

Produse alimentare, care au favorizat apariția botulismului

| Produse alimentare | Lotul I | | Lotul II | |
|--|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| Carne, salam, slănină, pateu conservat în condiții casnice | 84 | 56,7 | 27 | 58,7 |
| Ciuperci preparate în condiții casnice | 32 | 21,7 | 13 | 28,3 |
| Pește sărat, afumat, marinat în condiții casnice | 16 | 10,8 | 3 | 6,5 |
| Fructe, legume conservate în condiții casnice | 16 | 10,8 | 3 | 6,5 |

Perioada de incubație (*tabelul 2*) a durat până la 1 zi la 55,4% bolnavi în lotul I și la 45,7% în lotul II.

Tabelul 2

Durata perioadei de incubație la bolnavii cu botulism

| Durata incubației | Lotul I | | Lotul II | |
|--------------------|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| < 2 ore | 21 | 14,2 | 8 | 17,4 |
| 1 zi | 61 | 41,2 | 13 | 28,3 |
| 2 zile | 33 | 22,3 | 15 | 32,6 |
| 3 zile | 25 | 16,9 | 9 | 19,6 |
| 4 zile | 5 | 3,4 | 0 | 0 |
| 5 zile și mai mult | 3 | 2,0 | 1 | 2,1 |

Perioada de incubație a durat 1-3 zile era 77,7% bolnavi din lotul I și la 78,3% din lotul II. Durata incubației de 4 zile și mai mult a fost constatată de 2,5 ori mai frecvent la bolnavii din lotul I. Aceste date se explică prin faptul, că persoanele tinere au acordat mai puțină atenție debutului maladiei.

Trimiterea în staționar a bolnavilor cu botulism în primele 3 zile ale maladiei a fost efectuată în 17,5% cazuri de botulism din lotul I și în 32,6% cazuri în lotul II (tabelul 3).

Tabelul 3

Termenele de trimitere a bolnavilor cu botulism

| Zilele maladiei | Lotul I | | Lotul II | |
|-----------------|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| 1-3 | 26 | 17,5 | 15 | 32,6 |
| 4-5 | 42 | 28,4 | 7 | 15,2 |
| 6-7 | 42 | 28,4 | 7 | 15,2 |
| 8-10 | 28 | 18,9 | 5 | 10,9 |
| Peste 10 | 10 | 6,8 | 12 | 26,1 |

În primele 5 zile au fost trimiși în staționar 45,9% pacienți din lotul I și 47,8% bolnavi din lotul II; în prima săptămână a maladiei – 70,2% din lotul I și 65% din lotul II. După o săptămână și mai târziu au fost spitalizați 29,8% pacienți din lotul I și 37% din lotul II.

Diagnosticul de botulism a fost stabilit la trimiterea pacienților (tabelul 4): din lotul I 45,9% , din lotul II – la 58,7%; iar la spitalizare – pentru 83,8% din lotul I și 91,3% din lotul II.

Tabelul 4

Diagnosticul la trimiterea și la spitalizarea bolnavilor cu botulism

| Maladii suspectate | Trimitere | | | | Spitalizare | | | |
|-----------------------|-----------|------|----------|------|-------------|------|----------|------|
| | Lotul I | | Lotul II | | Lotul I | | Lotul II | |
| | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % |
| Botulism | 68 | 45,9 | 28 | 58,6 | 124 | 83,8 | 42 | 91,3 |
| Infecții intestinale | 37 | 25 | 7 | 15,2 | 24 | 16,2 | 2 | 4,3 |
| Otrăvire cu ciuperci | 24 | 16,2 | 2 | 4,3 | - | - | 2 | 4,4 |
| Infecții respiratorii | 13 | 8,8 | 1 | 2,2 | - | - | - | - |
| Altele | 6 | 4,1 | 9 | 19,6 | - | - | - | - |

Diagnosticul eronat stabilit de medicii de familie la trimiterea bolnavilor alcătuia 54,1% cazuri în lotul I și 41,4% în lotul II. La spitalizarea bolnavilor medicii din staționar au suspectat greșit alte maladii

la 16,2% la pacienții din lotul I și 8,7% pacienți din lotul II. Diagnosticul greșit la spitalizarea bolnavilor era de 4,7 și 3,3 ori mai rar stabilit în lotul I și II decât la adresarea în spital.

Sindromul de intoxicație (tabelul 5) s-a manifestat cu slăbiciune, sete, cefalee, vertij, xerostomie, fiind evidente în ambele loturi, pe când febra s-a constatat mai frecvent la bolnavii din lotul I în comparație cu cei din lotul II.

Tabelul 5

Sindromul de intoxicație și cel gastrointestinal la bolnavii cu botulism

| Simptomele clinice | Lotul I | | Lotul II | |
|---------------------------------|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| Inapetență | 147 | 99,3 | 44 | 95,6 |
| Slăbiciune | 145 | 98,0 | 45 | 97,8 |
| Greață | 140 | 94,6 | 45 | 97,8 |
| Balonarea abdomenului | 139 | 93,9 | 45 | 97,8 |
| Senzație de sete | 137 | 92,6 | 44 | 95,6 |
| Cefalee | 131 | 85,5 | 43 | 93,5 |
| Dureri în epigastru | 131 | 88,5 | 44 | 95,6 |
| Vertij | 126 | 85,1 | 39 | 84,8 |
| Constipații | 122 | 82,4 | 43 | 93,5 |
| Vomă | 111 | 75,0 | 44 | 95,6 |
| Xerostomie | 103 | 69,6 | 32 | 69,6 |
| Dereglări de tranzit intestinal | 92 | 62,2 | 30 | 65,3 |
| Febură | 62 | 41,9 | 14 | 30,4 |

Sindromul gastrointestinal (tabelul 5) manifestat prin inapetență, greață, balonarea abdomenului, dureri în epigastru, dereglări de tranzit intestinal în ambele loturi a avut aceeași frecvență, pe când voma și constipațiile au fost mai frecvente la persoanele din lotul II. Dereglarea văzului și midriaza (tabelul 6) au fost la fel de des în ambele loturi, pe când diplopia, nistagmusul și anisocoria erau mai frecvente în lotul I, iar ptoza palpebrală și strabismul – în lotul II.

Tabelul 6

Sindromul oftalmoplegic la bolnavii cu botulism

| Simptome clinice | Lotul I | | Lotul II | |
|--------------------|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| Dereglarea văzului | 142 | 95,9 | 45 | 97,8 |
| Midriaza | 141 | 95,3 | 44 | 95,6 |
| Diplopia | 131 | 88,5 | 39 | 84,8 |
| Ptoza | 116 | 78,4 | 40 | 86,9 |
| Nistagmus | 102 | 68,9 | 25 | 54,3 |
| Anisocorie | 87 | 58,8 | 23 | 50,0 |
| Strabism | 87 | 56,1 | 32 | 69,6 |

Dispneea, respirația dereglată, eliminările din nas, semnele de înec (tabelul 7) erau mai frecvente la bolnavii din lotul I, pe când dereglările de deglutiție, vocea afectată, tahicardia, hipotonia, schimbările în ECG erau mai frecvente la bolnavii din lotul II.

Tabelul 7

Simptomele neurologice, respiratorii și cardiovasculare la bolnavii cu botulism

| Simptomele clinice | Lotul I | | Lotul II | |
|---------------------------|---------|------|----------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| Vertij | 126 | 85,1 | 39 | 84,8 |
| Dispnee | 110 | 74,3 | 20 | 43,5 |
| Dificultăți la deglutiție | 110 | 74,3 | 40 | 86,9 |
| Dereglări de respirație | 108 | 72,9 | 22 | 47,8 |
| Eliminări nazale | 91 | 63,5 | 25 | 54,3 |
| Semne de înec | 93 | 62,8 | 12 | 26,1 |
| Dereglări ale vocii | 90 | 60,8 | 36 | 78,3 |
| Tahicardie | 74 | 50,0 | 36 | 78,3 |
| Schimbări ECG | 71 | 47,9 | 26 | 56,5 |
| Hipotonie | 41 | 27,7 | 15 | 32,6 |

Evoluție ușoară a maladiei în lotul I s-a înregistrat la 42 (28,1%) pacienți, medie – la 93 (62,8%) și gravă – la 13 (8,8%). La bolnavii din lotul II botulismul a evoluat în forme ușoară și gravă la câte 8 (17,4%) pacienți, medie – la 30 (65,2%). Din 148 de bolnavi din lotul I au decedat 5 (3,4%), din 46 bolnavi din lotul II a decedat 1 (2,1%).

Complicații au fost diagnosticate la 55 (37,1%) pacienți cu botulism din lotul I și 7 (15,2%) din lotul II. În lotul I mai frecvent au fost diagnosticate pareza uvulei și a palatinului moale, la bolnavii din lotul II – miocardita, iar pareza sfincterelor era la fel de frecventă în ambele loturi.

Diagnosticul de botulism s-a confirmat prin utilizarea probei de neutralizare a botulotoxinei cu seruri tipospecifice pe șoareci la 145 pacienți din lotul I și la 42 din lotul II. Reacții pozitive au fost constatate la 80 (55,1%) pacienți din lotul I și la 22 (52,4%) din lotul II. Reacțiile au fost pozitive cu serotipurile B la 41 (28,3%) bolnavi din lotul I și la 15 (32,6%) din lotul II; cu serotipurile B+C – la 9 (6,2%) din lotul I și la 5 (10,8%) din lotul I; B+A – la 7 (4,8%) din lotul I și la 4 (8,7%) din lotul II; cu ser polivalent – la 13 bolnavi (8,9%) din lotul I și la 1 (2,2%) din lotul II. În baza datelor epidemiologice botulismul A și A+B a fost diagnosticat la 2 pacienți din lotul I, iar B+C și B+E – la 4 din lotul II. reacțiile pozitive cu botulotoxina B erau depistate în total în 82,4% cazuri.

Tratamentul a fost efectuat cu ser antibotulinic polivalent A, B, E la 122 (82,5%) pacienți din lotul I și la 42 (91,3%) din lotul II. Ser antibotulinic n-a fost administrat la 26 pacienți din lotul I și 4 din lotul II din cauza lipsei acestuia. Din lotul I au decedat 5 (3,4%) pacienți, dintre care 3 nu au fost tratați cu ser. Din lotul II a decedat 1 (2,2%) pacient spitalizat tardiv.

Primar o doză de ser antibotulinic au primit 50 (40,9%) bolnavi din lotul I și 5 (11,9%) din lotul II. Unii dintre ei au urmat ulterior tratamentul cu ser specific. Numai o doză de ser antibotulinic au primit 24 (19,7%) pacienți din lotul I și 5 (13,9%) din lotul II; 2 doze – 26 (21,3%) din lotul I și 6 (14,7%) din lotul II;

3 doze – 21 (17,2%) din lotul I și 8 (20,2%) din lotul II; 4 doze – 18 (14,7%) din lotul I și 3 (7,3%) din lotul II; 5 doze – 12 (9,8%) din lotul I și 6 (16,7%) din lotul II; 6 doze – 10 (8,2%) din lotul I și 3 (8,3%) din lotul II; 7-16 doze – 11 (9%) din lotul I și 7-9 doze – 5 (13,9%) bolnavi din lotul II.

S-au aflat la tratament în staționar până la 10 zile/pat 21 (14,2%) bolnavi din lotul I și 5 (10,9%) din lotul II; 11-20 zile – 67 (45,3%) din lotul I și 19 (41,3%) din lotul II; 31-40 zile – 16 (10,8%) din lotul I și 4 (8,7%) din lotul II; 41-66 zile/pat – 8 (4,7%) din lotul I și 4 (8,7%) din lotul II.

Concluzii

- Botulismul la persoanele tinere a afectat preponderent femeile, însă la acei de vârstă înaintată dimpotrivă – bărbații. La persoanele tinere maladia s-a dezvoltat după consum de carne și ciuperci conservate în condiții casnice, iar la cele vârstnice – după consumul de ciuperci.
- Perioada de incubație era mai scurtă la bolnavii tineri cu botulism. Evoluție ușoară și medie a botulismului era s-a înregistrat la persoanele tinere, pe când cea medie și gravă predomina la cei în vârstă.
- Diagnosticul de botulism a fost suspectat greșit mai frecvent la persoanele tinere, pe când asocierea semnelor și simptomelor clinice cu datele epidemiologice au permis suspectarea maladiei în termene mai avansate la toți pacienții.
- La persoanele examinate mai des a fost diagnosticat botulismul tip B sau B în asociere cu tipurile A, C și E – în 82,4% cazuri.
- Tratamentul a inclus remedii de ser polivalent, antibiotice, dezintoxicante, desensibilizante, simptomatice, mai rar corticosteroizi. Au decedat 5 (3,4%) bolnavi gravi de vârstă tânără și 1 (2,2%) bolnav cu botulism de vârstă înaintată.

Bibliografie

1. Andriuță C. și colab., *Caracteristica botulismului confirmat prin metode de laborator*. Conf. a VI a infecționiștilor din Republica Moldova, Chișinău, 2006, p. 86-90.
2. Andriuță C. și colab., *Caracteristica clinica, epidemiologică și de laborator a botulismului la adulți în Republica Moldova*, Anale științifice USMF N. Testemițanu, Chișinău, 2008, p. 282-287.
3. Andriuță C., *Pastile antimadiei infecțioase, parazitare și tropicale (versuri)*, Chișinău, 2010, p. 27-29.
4. Andriuță C. și colab., *Caracteristica botulismului la bolnavii tineri în Republica Moldova*. Anale științifice ale USMF N. Testemițanu. Ed. XII, vol. 3. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2011, p. 363-368.
5. Rebedea I., *Boli infecțioase*, București, 2001, p. 86-90.
6. Никифоров В. В., *Ботулизм. Клинические особенности и современный подход к лечению*. Тер. архив, 2001, Т 73, (11), с. 97-100.

ASPECTELE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI PARACLINICE ALE BOTULISMULUI LA COPII

Stela SEMENIUC², C. ANDRIUȚĂ¹,
Gh. PLĂCINTĂ¹, Liudmila SIMONOV²,
Iulita BOTEZATU¹, Irina RUSU¹, Stela COJOCARU¹,
Valentina POTĂNG-RAȘCOV¹, Svetlana VULPE, Lidia TOVBA¹
¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală
a USMF N. Testemițanu, ²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Clinico-epidemiological and laboratory aspects of botulism in children

The study reveals the clinical, epidemiological and laboratory particularity of botulism in 86 children. Most of the patients got ill because of the consumption of home-canned meat or meat products. Disease evolved with intoxication, gastrointestinal, ophthalmoplegic and pharyngeal neuropathic syndromes. Severity of the disease was mild or moderate in 89,5% of cases. The diagnosis of botulism was confirmed in 46,5% of cases by serum toxin bioassay performed by a mouse toxin neutralization test. Botulism in children was caused because of the toxin type B in 41,9% of cases or by combination of other types of botulotoxin.

Key-words: botulism, children.

Резюме

Клинико-эпидемиологические и лабораторные аспекты ботулизма у детей

Нами представлены клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности ботулизма у 86 больных детей. Большинство пациентов заболело после употребления мяса или других мясных продуктов, консервированных в домашних условиях. Болезнь клинически проявлялась синдромами интоксикации, гастроинтестинальным, офтальмоплегическим, фагоназоглосоневрологическим. В большинстве случаев (89,5%) болезнь протекала в легкой и среднетяжелой формах. Диагноз ботулизма подтверждался путем выявления ботулинического токсина в крови – в реакции нейтрализации на белых мышах – у 46,5% больных. Ботулизм у больных детей чаще был обусловлен монотоксиком B (41,9%) или в комбинации с другими типами ботулотоксинов.

Ключевые слова: ботулизм, дети.

Actualitatea temei

Botulismul este o boală neuroparalitică, provocată de toxina bacilului botulinic. În Moldova botulismul este provocat de botulotoxinele A, B, E. Mai frecvent se îmbolnăvesc adulții, însă în ultimii ani se majorează numărul de îmbolnăviri printre copii, chiar cu sfârșit letal [1].

Majoritatea cazurilor de botulism, inclusiv la copii, se produc prin consumul diferitelor produse alimentare (carne, pește, fructe, produse vegetale), conservate în condiții casnice, preparate termic nesatisfăcător [2, 3, 7, 9]. În aceste alimente conservate bacilul botulinic în condiții anaerobe se multiplică, secretă exotoxină; ulterior produsele fiind utilizate în hrană, duc la îmbolnăvirea cu botulism [2, 4, 5].

Particularitățile clinice ale botulismului la copii sunt puțin elucidate în literatură [5, 8]. La copiii mari tabloul clinic al botulismului alimentar nu diferă de tabloul clinic la adulți [2, 4, 9].

Unii autori [4, 5, 7, 9] descriu botulismul infantil, când în alimentația copiilor este folosită mierea de albiți ce conține spori, iar toxina botulinică este produsă în intestinul sugarului. Botulismul infantil se întregestează în circa 90 % cazuri la copiii până la 6 luni, având ca primul simptom diareea, substituită de constipație, urmată de paralizia nervilor cranieni, exprimată prin ptoză, midriază, anisocorie, paralizia deglutiției, voce slabă [5, 6, 8, 9]. Botulismul este responsabil de 15-20% din cazurile de moarte subită a sugarului, fiind cauza principală a deceselor cu stop respirator [4, 7, 9]. Obstrucția căilor respiratorii superioare poate fi primul semn al bolii [6, 7].

Unii autori au descris botulismul inhalator folosit în bioterorism prin toxina aerolizată. Este în creștere botulismul plăgilor, cauza fiind inocularea substanțelor toxice la toxicomani [6, 7].

Materiale și metode

Noi am studiat fișele de observație a 86 de copii bolnavi de botulism, înregistrați pe parcursul a mai multor ani. Bolnavii erau în vârstă cuprinsă între 1 și 18 ani. Ei au fost supuși examinărilor epidemiologice, clinice și paraclinice. Metodele de laborator au inclus analiza generală de sânge, urină, identificarea toxinei botulinice în sângele bolnavilor prin testul de neutralizare la șoareci. La necesitate s-a efectuat electrocardiograma și radiografia cutiei toracice.

Rezultatele obținute

Din totalul de pacienți cu botulism (tabelul 1), copii în vârstă de 1-6 ani au fost 7 (8,2%), de 7-10 ani – 10 (11,6%), de 11-14 ani – 10 (11,6%), de 15-18 ani – 59 (68,6%). Mai frecvent de botulism

a fost afectat sexul masculin (67,4%), comparativ cu cel feminin (32,6%). Din datele prezentate reiese că de botulism se îmbolnăveau mai frecvent copiii în vîrstă de 15-18 ani și sexul masculin, comparativ cu cel feminin – 28 (32,6%) cazuri.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor de botulism după vîrstă și gravitatea maladiei

| Bolnavii | Vârsta (ani) | | | | Forma maladiei | | |
|----------|--------------|------|-------|-------|----------------|-------|-------|
| | 1-6 | 7-10 | 11-14 | 15-18 | ușoară | medie | gravă |
| Nr. | 7 | 10 | 10 | 59 | 22 | 54 | 9 |
| % | 8,2 | 11,6 | 11,6 | 68,6 | 25,6 | 63,9 | 10,5 |

Diagnosticul de botulism a fost suspectat corect la trimiterea în staționar la 70 (81,4%) pacienți, iar la spitalizare – la 83 (96,5%). La îndrumarea pacienților în spital au fost greșit suspectate infecții intestinale la 11 (12,8%) copii, otrăvire cu ciuperci – la 2 (2,3%), diferite alte maladii – la 3 (3,5%).

În primele 3 zile de la debutul maladiei au fost spitalizați 28 (32,6%) bolnavi, la a 4-5-a zi – 19 (22,1%), la a 6-7-a zi – 8 (9,3%), la a 8-10-a zi – 17 (19,7%), mai târziu de 10 zile - 14(16,3%) pacienți. Prin urmare, au fost spitalizați târziu, după a 8 zi de boală, 31 (36%) de bolnavi.

Din ancheta epidemiologică s-a constatat că maladia a apărut sporadic la 46 (53,5%) bolnavi și în focare colective – la 40 (46,5%) pacienți. La toți copiii examinați s-a determinat botulismul alimentar. În majoritatea cazurilor (67,4%) botulismul s-a dezvoltat după ce copiii au consumat carne sau diferite produse din carne, pește (14%), ciuperci (9,3%), zarzavaturi și compot (9,3%) conservate în condiții casnice.

Primele manifestări clinice au apărut după o perioadă de incubație cu o durată până la 20 de ore la 15 (17,4%) bolnavi, până la o zi – la 30 (34,9%), 2 zile – la 18 (20,9%), 3 zile – la 19 (22,1%), 4 zile – la 4 (4,7%). Prin urmare, la 52,3% bolnavi perioada de incubație a fost până la 24 de ore. Perioada de incubație era mai scurtă la bolnavii cu forme grave și la o jumătate din copii cu forme medii.

Analizând simptomele clinice la copiii bolnavi de botulism (tabelul 2), am determinat că la debutul bolii la toți copiii era prezent sindromul de intoxicație. Semnele de intoxicație generale s-au manifestat prin slăbiciune generală (95,3%), vertij (72,1%), cefalee (68,6%). La mai mult de jumătate din bolnavi (58,1%) temperatura corpului a fost normală. Subfebrilitate în debutul maladiei au avut 34 (39,5%) pacienți, la doi copii (2,3%) febra era 38-39°C. Prin urmare, botulismul aproape la toți copiii (84 - 97,7%) a evoluat afebril sau cu subfebrilitate de timp scurt.

Sindromul gastrointestinal (tabelul 2) a fost constatat la 70 (81,4%) copii și s-a manifestat prin: grețuri – la 79% bolnavi, constipație – la 78%, inapetență – la 74,4%, dureri abdominale – la 72,1%, vome – la 69,8%, meteorism – la 67,4%, diaree – la 25,6% copii.

În urma analizei simptomelor clinice la bolnavii examinați în perioada de stare a maladiei (tabelul 2), am constatat că în tabloul clinic predomină sindromul oftalmoplegic. Acest sindrom s-a manifestat prin simptomele: dereglarea vederii – la 86% copii, ptoza palpebrală – la 79,1%, diplopie – la 74,4%, midriază – la 73,3%, nistagm – la 61,6%, anisocorie – la 41,9% și strabism – la 26,7% pacienți.

Tabelul 2

Sindroamele și simptomele clinice la copiii bolnavi de botulism

| Sindromul | | | |
|---------------------|------|--------------------------------|------|
| de intoxicație | | gastrointestinal | |
| simptome clinice | % | simptome clinice | % |
| slăbiciune generală | 95,3 | greață | 79,0 |
| vertij | 72,1 | constipație | 77,9 |
| cefalee | 68,6 | inapetență | 74,4 |
| subfebrilitate | 39,5 | dureri abdominale | 72,1 |
| | | vomă | 69,8 |
| | | meteorism | 67,4 |
| | | diaree | 25,6 |
| oftalmoplegic | | fagonazoglosoneurologic | |
| simptome clinice | % | simptome clinice | % |
| dereglarea văzului | 86,0 | sete | 87,2 |
| ptoza palpebrală | 79,1 | uscarea, mucoase bucale | 84,9 |
| diplopie | 74,4 | disfagie | 74,4 |
| midriază | 73,3 | disfonie | 72,1 |
| nistagm | 61,6 | eliminarea lichidelor prin nas | 34,9 |
| anisocorie | 41,9 | semn de înec | 9,3 |
| strabism | 26,7 | | |

Sindromul fagonazoglosoneurologic s-a exprimat prin uscăciune în gură la 87,2% bolnavi, sete – la 84,9%, disfagie – la 74,4%, disfonie – la 72,1%, eliminarea lichidelor prin nas – la 34,9% și semne de înec – la 9,3%. La copiii cu botulism au mai fost semnalate și alte simptome neurologice și respiratorii: vocea modificată – la 62 (72,1%), dereglări respiratorii – la 14 (16,3%), dispnee – la 13 (15,1%) bolnavi.

Aproape la toți copiii examinați s-a constatat paliditatea tegumentelor și a mucoaselor vizibile, iar atenuarea zgomotelor cardiace, hipotonia și tahicardia au fost stabilite la 32 (37,2%) bolnavi, modificări în ECG – la 18 (49,4%) din 38 examinați.

Analizând manifestările clinice, progresia paralizilor, s-a constatat că în majoritatea cazurilor (tabelul 1) botulismul la copii a evoluat mai frecvent în formele ușoară – 22 (25,6%) și medie – 54 (63,9%). Forma gravă a avut loc numai la 9 (10,5%) bolnavi, din ei 2 (2,3%) copii au decedat. Din cei decedați

la unul s-a dezvoltat miocardita toxică, iar la altul – insuficiența respiratorie și alterarea sfincterelor.

Diagnosticul botulismului a fost confirmat prin identificarea în sânge a botulotoxinei în reacția de neutralizare pe șoareci la 40 (46,5%) copii. Reacții pozitive au fost constatate cu botulotoxina tip B la 23 (26,7%) bolnavi, B+C – la 4 (4,6%), B+A – la 4 (4,6%), A+E – la 2 (2,3%), A – la 2 (2,3%), cu A+B+E+C – la 5 (5,8%). Din numărul reacțiilor pozitive cel mai frecvent s-a depistat toxina de tip B la 36 (41,9%) pacienți, unică sau în combinație cu alte tipuri de botulotoxine. Botulotoxina de tip A a fost depistată în 13 (15,1%) și de tip E – în 7 (8,1%) cazuri.

Toți bolnavii au primit tratament simptomatic: spălături gastrice, clisme sau purgative, antibioterapie (levomicetina); vitaminele B, C; riboxină; în formele grave – corticosteroizi. Tratamentul specific cu ser antitoxinic polivalent (A+B+E) s-a aplicat la 68 (79,1%) copii bolnavi de botulism. Nu au primit tratament cu ser antitoxinic 18 (20,9%) bolnavi din cauza lipsei serului (12) sau a spitalizării tardive (6). Pentru evitarea accidentelor (reacțiilor) serice s-a efectuat proba de desensibilizare. Introducerea primară, la internare, a unei singure doze (10.000 U de tip A + 5.000 U de tip B+10.000 U tip E) a fost utilizată la 34 din 68 (50%) de bolnavi, două doze – la 27 (31,4%), 3 doze – la 3 (4,4%), 4 doze – la 4 (5,9%) persoane. Serul antitoxinic s-a administrat până la oprirea progresiei simptomatologice. Pe parcursul tratamentului în staționar ser antitoxinic de o singură doză au primit 16 (23,5%) copii, două doze – 22 (32,4%), 3 doze – 10 (14,7%), 4 doze – 12 (17,6%), 5 doze – 3 (4,4%), 6 doze – 2 (2,9%), 7 doze – 1 (1,5%), 8 doze – 1 (1,5%) și 20 de doze – la un copil (1,5%). Media de ser antitoxinic utilizată la copiii examinați a constituit 3,1 doze.

Durata aflării în staționar variază de la 7-8 zile (la bolnavii spitalizați tardiv), până la maximum 57 de zile. S-au aflat în staționar până la 10 zile/pat 8 (20,9%) bolnavi, 11-20 zile – 35 (40,7%), 21-30 zile – 24 (27,9%), 31-40 zile – 6 (7%) și 41-57 zile – 3 (3,5%). Media de spitalizare a copiilor cu forme ușoare alcătuia 15 zile/pat, iar a celor cu forme medii și grave – câte 24 și 24,3 zile respectiv.

Concluzii

- Majoritatea copiilor cu botulism s-au îmbolnăvit după ce au consumat carne sau diferite produse din carne, preparate în condiții casnice.
- Botulismul la copii a afectat preponderent băieții (67,4%), comparativ cu fetițele (32,6%), atacând mai frecvent copii de 15-18 ani (68,6%).
- Botulismul la copii în majoritatea cazurilor a evoluat în formele ușoară și medie. Din 9 copii cu evoluție gravă au decedat 2 (2,3%).
- Diagnosticul de botulism a fost suspectat greșit la trimiterea bolnavilor în spital la 18,6% copii.
- Sindroamele botulismului de intoxicație, gastro-intestinal, oftalmoplegic, fononasoglosoneurologic erau evidente la copii de toate vârstele.
- Diagnosticul de botulism a fost confirmat prin reacția de neutralizare pe șoareci – la 46,5% de bolnavi, fiind pozitivă mai frecvent cu botulotoxina tip B (41,9%).
- Tratamentul bolnavilor de botulism s-a efectuat cu ser antitoxinic polivalent A+B+E, antibiotice, desensibilizante, detoxicante, mai rar corticosteroizi (81,2%).

Bibliografie

1. Andriuță C., Botezatu I., Holban T., Placinta G. și alții, *Caracteristica botulismului la bolnavii tineri în Republica Moldova*. Anale științifice ale USMF N. Testemițanu. Ediția a XII, Vol. 3. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2011, p. 363-368.
2. Chiotan M., *Boli infecțioase*. București, 1998, p. 56-62.
3. Cupșa A., *Boli infecțioase și transmisibile*. Craiova, 2007, p. 16.14-16.15.
4. Rebedea I., *Boli infecțioase*. București, 2000, p. 219-223.
5. Voiculescu M.G., *Boli infecțioase*. Vol. 2, București, 1990, p. 471-476.
6. Pilly E., *Maladies infectieuses*. 1996, p. 345-346.
7. *Инфекционные болезни детей* (под ред. Ивановой В.В.) Москва, 2002, с. 222-232.
8. Нисевич Н.И. Учайкин В.Ф., *Инфекционные болезни детей*. Москва, 1990, с. 422-427.
9. Учайкин В. Ф., *Руководство по инфекционным болезням у детей*. Москва, 1999, с. 495-500.

PARTICULARITĂȚILE
PROCESULUI EPIDEMIC
AL YERSINIOZELOR ÎN R. MOLDOVA
ÎN ANII 1986-2011

Vladimir SLIUSARI¹, Vasile ARAPU²

¹Centrul Național de Sănătate Publică,

²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Features of the epidemic process in infections with Yersinia in Republic of Moldova during 1986-2011

This study provides an assessment of the epidemic process yersiniosis (caused by Y. enterocolitica and Y. pseudotuberculosis) in the Republic of Moldova in years 1986-2011. Reflect the trends of morbidity, determinants of epidemical processes, problems indentifying patients, aspects characterizing yersinioses as antropozoonotic diseases. Analyzed yersiniosis outbreaks with establishing typical factors of their appearance and development; clinical aspects.

Key-words: yersiniosis, morbidity, epidemical process, outbreaks.

Резюме

Особенности эпидемического процесса иерсиниозов в Р. Молдова в 1986-2011 г.

Данная работа включает оценку эпидемического процесса иерсиниозов (вызванных Y. enterocolitica и Y. pseudotuberculosis) в Республике Молдова в период 1986-2011 годов. Показаны тенденции заболеваемости, детерминанты эпидемического процесса, проблемы выявления (подозрения) больных, аспекты, характеризующие иерсиниозы как антропозоонозы. Проанализированы эпидемические вспышки иерсиниозов с установлением «типичных» факторов их появления и развития, клинические аспекты.

Ключевые слова: иерсиниоз, заболеваемость, эпидемический процесс.

Actualitate

Morbiditatea prin yersinioze (inclusiv yersinioza extraintestinală sau pseudotuberculoză), în RM se înregistrează la nivel scăzut, ce nu reflectă situația reală. În anii 1980-1990, anual au fost înregistrate 10-50 cazuri de boală, indicile la 100 mii de populație variază de la 0,05 pînă la 1,0 (în total). În anii 2000 situația s-a agravat, înregistrîndu-se anual 34-245 de cazuri, indicile la 100 mii –0,81-5,75, fapt ce determină actualitatea problemei date.

Obiectivele lucrării: analiza și evaluarea particularităților procesului epidemic al yersiniozelor, determinantelor care apreciază nivelul morbidității, problemele existente.

Materiale și metode

Au fost folosite datele statistice ale Serviciului de Sănătate Publică, fișele de anchetare epidemiologică a cazurilor de yersinioze, rezultatele investigațiilor de laborator. S-au aplicat metode tradiționale de analiză epidemiologică.

Rezultate obținute și discuții

Primele cazuri de yersinioze în țară au fost înregistrate în anul 1986 – 4 îmbolnăviri, toate sporadice (primele cazuri (17) de yersinioză extraintestinală în 1991) și de la acel moment maladia se înregistrează anual. În total, pînă în 2012 au fost atestate 1185 cazuri de yersinioză intestinală și 72 de yersinioză extraintestinală (pseudotuberculoză).

Indicii maximali ai morbidității au fost înregistrați în 2001-2002 (3,8 și 6,2 la 100 mii respectiv), când au avut loc izbucniri epidemice. Ca particularități ale procesului epidemic se identifică în structura de vîrstă din rîndul populației urbane. Dacă la dizenterie, salmoneloză, BDA cu etiologie determinată și nedeterminată ponderea adulților constituie circa 30%, la yersinioză – 58% cu predominarea în populația urbană (70%).

În total, în republică morbiditatea prin yersinioze este mai joasă ca în țările vecine, ceea ce denotă diagnosticul clinic primar insuficient al maladii, luând în considerație faptul că yersinioza, ca zooantroponoză, în republică poartă caracter de infecție cu focalitate naturală, cu toate legitățile epizootologice la mamiferele mici, precum și formarea focarelor antropurgice (circulația dintre rozătoare 10-20%). Impactul infecției date se apreciază prin gravitatea maladii, complicații grave și posibilitatea trecerii în forme cronice.

Depistarea insuficientă a bolnavilor cu yersinioze este determinată atât de diagnosticul diferențial clinic insuficient, cât și de diagnosticul de laborator, aproape la 90% din bolnavii, diagnoza se confirmă numai serologic [1, 2, 3].

Depistarea (suspectarea) bolnavilor depinde, în primul rînd, de aprecierea manifestărilor clinice ale maladii, folosirea definiției-standard de caz, polimorfismul manifestărilor clinice. A fost stabilit că în republică yersinioza evoluează extrem de variat și cu manifestări complexe, de obicei se înregistrează ca scarlatină, rujeolă, rubeolă, mononucleoză infecțioasă, stări febrile cu etiologie nedeterminată, hepatită virală, pielonefrită acută sau cronică, poliartrită reumatoidă, meningită, pneumonie, angină, infec-

ția căilor respiratorii, apendicita și altele. De regulă, yersinioza se depistează la acești bolnavi în 10-20% cazuri [4, 5, 6].

În țară procesul epidemic se dezvoltă, de obicei, prin înregistrarea cazurilor sporadice, focare multiple (cu 2-4 cazuri). Însă au avut loc și izbucniri epidemice cu calea alimentară de transmitere. Particularitățile epidemice, sursa de infecție și factorii de transmitere se stabilesc mai frecvent la izbucnirile epidemice, decât la cazurile sporadice. Izbucnirile analizate pot fi apreciate ca „tipice” pentru yersinioze [3].

În perioada de la 23.06 până la 30.06.2001, în or. Râbnia au fost internați 15 bolnavi cu diagnosticul preliminar „salmoneloza”, „gastroenterita acută”. Diagnoza „yersinioză” a fost suspectată numai la 27.06.2001, cu colectarea biosubstraturilor. Ca urmare, bolnavii s-au ocupat cu autotratementul, inclusiv cu antibiotice, și s-au adresat pentru ajutor medical numai la a 7-10 zi de îmbolnăvire.

Perioada de incubație a variat de la 2 până la 22 zile, în medie – 14 zile.

Maladia a debutat acut, cu majorarea bruscă a temperaturii până la 40°C, sindromul gastrointestinal (scaun până la 7 ori pe zi), slăbăciuni generale. 12 bolnavi au avut mialgii accentuate, 2 semne meningiale, 8 – artralgii, 5 – cu tumefiere a articulațiilor, 2 – dureri în gât, la 5 – erupții cutanate.

La 6 bolnavi maladia a evoluat grav, la 7 – gravitate medie și la 2 – ușor. La toți bolnavii au fost prezente leucocitoza moderată, eozinofilia și majorarea vitezei de sedimentare a hematilor.

Situația epidemiologică a fost caracteristică. A fost stabilit că 3 grupuri de cetățeni, în ziua de vineri, au cumpărat la piața centrală un realizator carne de porc pentru prepararea frigărilor. În aceeași zi carnea a fost marinată și sâmbătă aceleași 3 grupuri au plecat la odihnă în diferite direcții. Cinci bolnavi au declarat că au gustat carnea crudă. S-au îmbolnăvit și 2 persoane care nu au participat la eveniment, însă au luat carne din frigăruii pe a doua zi. Alte persoane din grup care nu au consumat din bucatele propuse nu s-au îmbolnăvit. Sursa de apă comună, alte produse alimentare comune nu au fost stabilite. Diagnosticul a fost confirmat prin depistarea agentului cauzal (la 6 persoane) și în reacția de aglutinare (1:800, la toți 15 bolnavi) cu tulpinile depistate de la bolnavi (*Y. enterocolitica* 0:5).

În or. Tiraspol, în perioada 27.01.2002 – 14.02.2002, în școala-internat pentru copii surdo-muți, au fost depistați 49 copii și adolescenți cu diagnosticul preliminar „gripă”, „infecție enterovirală”, „apendicita acută”, „rubeolă”, „scarlatină” și altele. Modificarea diagnosticului preliminar în diagnosticul de „yersinioză intestinală” și de „pseudotuberculoză” a avut loc la a 8-a zi de la depistarea primului bolnav. Perioada de incubație a constituit în medie 10 zile. Maladia a evoluat grav la 15 bolnavi, cu gravitate medie – la 25 și ușoară – la 9 bolnavi.

A fost stabilit că pe data de 18.01.2002 copiii au fost serviți cu așa-numita „salată de vitamine” din varză cu morcovi proaspeți și varză murată cu ceapă.

Factorii de transmitere a infecției au fost legumele păstrate în încăperi populate de rozătoare, stabilite ca surse de infecție.

Diagnosticul a fost confirmat prin depistarea *Y. enterocolitica* 0:1 (la 5 bolnavi) și în reacția de aglutinare cu diagnostic corpuscular *Y. enterocolitica* în titruri 1:400-1:1600. Agentul cauzal a fost depistat și în lavaje de pe ceapă și morcovi și la șoarecele de casă prins în depozit. Îmbolnăvirea a fost favorizată și de încălcările regulilor sanitare.

Cazuri de yersinioze se înregistrează practic în toate teritoriile administrative ale republicii, cu predominanță în Centru (mun. Chișinău, r-l Orhei), fapt ce poate fi legat de accesul larg la servicii medicale.

Yersiniozele se depistează în diferite grupe de vârstă, inclusiv la copii de 0-2 ani (64 cazuri sau 5,4% din numărul total) și 3-6 ani (119 sau 10,0%); circa 80% sunt instituționalizați.

Problema yersiniozelor rămâne actuală pentru R. Moldova, având în vedere diagnosticarea clinică diferențială și de laborator nesatisfăcătoare, situația socioeconomică și sanitaro-igienică create, menținerea circulației intense a rozătoarelor infectate în focare naturale.

Concluzii

- Yersinioza intestinală și pseudotuberculoza evoluează acut, cu manifestări clinice variate, cu leucocitoza moderată, eozinofilie și VSH sporită.
- Se confirmă caracterul activ al căii alimentare de transmitere, rolul rozătoarelor în procesul epidemic (zooantroponoze).
- Factori de transmitere a infecției sunt: carnea de vită, porc și păsări insuficient prelucrată termic, legumele și fructele păstrate în depozite locuite de rozătoare.
- În studiu au fost determinate obiectele și grupurile de risc la yersinioză, factorii de transmitere de bază.

Bibliografie

1. V. Evtodienco, Ana Buzatu, *Particularitățile epizootologice ale yersiniozelor în Republica Moldova*. Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu. Vol.2, Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management), 17-18 octombrie, Chișinău, 2001, p. 161-166.
2. V. Evtodienco, Ana Buzatu, *Particularitățile clinico-epidemiologice ale yersiniozelor în Republica Moldova*. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 25-26 septembrie. Epidemiologia, microbiologia, parazitologia. Chișinău, 2003; p. 181-183.
3. V. Sliusari, V. Evtodienco, G. Oțel, *Situația epidemiologică prin yersinioză în Republica Moldova*. Materialele Congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 23-24 octombrie, Chișinău, 2008, vol. II, p. 283-284.
4. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., *Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема* Терапевтический архив, 2010, т. 82,3. с. 71-77.
5. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., *Иерсиниоз: диагностические ошибки*. Врач, 2007; №7, с. 71-74.
6. Сомов Г.П., В.И. Покровский, Н.И. Беседнова, *Псевдотуберкулез*, Москва, изд. Медицина, 1990, с. 78-81.

CERCETĂRI PRIVIND
SENSIBILITATEA ACTUALĂ LA ANTIBIOTICE A
TULPINILOR DE *SALMONELLA* SPP. NETIFOIDICE

Olga BURDUNIUC¹,
Radu COJOCARU¹, Greta BALAN², Vasile EVTODIENCO¹
¹Centrul Național de Sănătate Publică,
²USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Research on current antibiotic sensitivity strains of nontyphoid *Salmonella*

A correct choice of antibacterial treatment must be based on real knowledge of the bacterial sensibility/resistance to antibiotics. The aim of this study was evaluation of the present sensibility to antibiotics of *Salmonella* spp. involved in etiology of acute diarrheas in Moldova. The results of the study show a high sensibility to ciprofloxacin, tobramycin, meropenem and cefamandole and the decrease of sensibility to furazolidone and nalidixic acid, usually used in first treatment of acute diarrhea.

Key words: *Salmonella* spp., sensibility, antibiotics.

Резюме

Исследования по чувствительности к антибиотикам нетифоидных штаммов сальмонеллы

Правильность выбора антибактериального лечения должна основываться на реальных знаниях о бактериальной чувствительности / устойчивости к антибиотикам. Целью исследования была оценка чувствительности бактерии *Salmonella* spp. к антибиотикам, выделенной при острых кишечных инфекциях в Молдове. Результаты исследования показывают высокую чувствительность к ципрофлоксацину, тобрамицину, меропенему и цефамандолу и снижение чувствительности к фуразолидону и налидиксовой кислоте, которые, как правило, используются в первую очередь в лечении острой диареи.

Ключевые слова: *Salmonella* spp., чувствительность, антибиотики.

Actualitatea temei

În ciuda progreselor evidente înregistrate în ultimul timp atât în domeniul medical, cât și în cel al tehnologiilor alimentare, toxiinfecțiile alimentare, definite ca boli consecutive consumului de alimente sau apă contaminată, continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică majoră.

Infecțiile cu *Salmonella* spp. sunt printre cele mai răspândite boli de tip alimentar, contaminând omul prin ingestia de alimente sau apa infectată. Categoriile cele mai expuse la riscul de a dezvolta o infecție cu *Salmonella* spp. sunt copiii, vârstnicii și persoanele cu probleme ale sistemului imunitar. În plus, și persoanele care au un pH gastric mai bazic pot fi mai predispuși la infecție [4].

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) au raportat în 2007, în cele 27 de state-membre ale Uniunii Europene (UE), un număr de 151 995 de cazuri de salmoneloză la om, reprezentând o incidență de 31,1 cazuri la 100 000 de locuitori. Totuși, este evident că numărul cazurilor la om este puternic subestimat și subraportat [1].

În anii '80 ai sec. XX, salmonelele erau încă bacterii sensibile la antibiotice, pentru ca o decadă mai târziu să se înregistreze deja foarte multe tulpini rezistente la ampicilină, cloramfenicol sau asocierea trimethoprim +sulfametoxazol [2, 7].

Rezistența la fluoroquinolone apare, de regulă, ca urmare al unor mutații în genomul bacterian. Nu s-a constatat un fenomen semnificativ de rezistență al salmonelelor la fluoroquinolone, când acestea au fost introduse în terapia umană. Fenomenul însă a atins proporții odată cu introducerea pe piață a fluoroquinolonelor de uz veterinar, semnalându-se întâi rezistența salmonelelor izolate de la animalele de consum și din alimente, apoi și a tulpinilor izolate de la om [3].

În prezent, tulpinile multirezistente sunt frecvent izolate, înregistrându-se și cazuri de tulpini de *Salmonella* cu un tip de rezistență care se menține chiar și atunci când antibioticele la care s-a dezvoltat rezistența sunt scoase din uz. Emergența tulpinilor multirezistente, incluzând aici rezistența atât la fluoroquinolone, cât și la cefalosporine de generația a treia, limitează în mod considerabil posibilitățile de tratament [5].

O problemă potențial serioasă este selecția tulpinilor de salmonele rezistente la antibiotice, datorată utilizării nesistematizate în medicina veterinară.

Literatura actuală de specialitate privind rezistența bacteriană multiplă la antibiotice subliniază importanța testării cu acuratețe a sensibilității la antibiotice și faptul că rolul de santinelă pentru detectarea microorganismelor rezistente revine laboratorului de microbiologie clinică. Astfel, testarea sensibilității antimicrobiene este una dintre cele mai importante proceduri de laborator în ceea ce privește

managementul bolilor infecțioase. Totodată, supravegherea globală a rezistenței la antibiotice, prin intermediul unor programe precum ICARE, SENTRY, MYSTIC, EARSS, atenționează asupra importanței implementării unor studii locale sau programe naționale de supraveghere pentru a evidenția fenotipurile circulante, în scopul ghidării terapiei antibacteriene empirice în situațiile clinice care, impun inițierea unei terapii antibacteriene timpurii [6].

Sensibilitatea la antibiotice a salmonelelor nu este uniformă; ea diferă în funcție de: antibioticele anterioare administrate pacientului (pentru infecții cu germeni endogeni); internările pacientului în antecedentele recente (colonizări cu germeni exogeni, eventual cu multirezistență – tulpini „de spital”).

În ansamblu, rezistența bacteriilor la antibiotice este un indicator indirect destul de fidel al modului de utilizare a antibioticelor în arealul respectiv.

Obiectivele lucrării au vizat caracterizarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate și stabilirea alternativelor terapeutice utile în tratamentul infecțiilor provocate de aceste microorganisme.

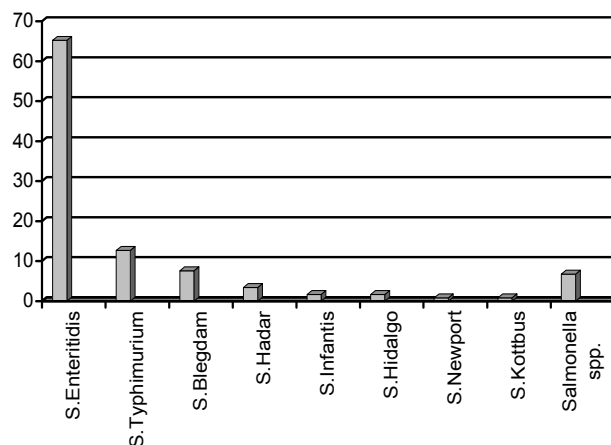
Material și metode

În perioada ianuarie – decembrie 2011, în laboratorul CNSP s-a realizat identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a 118 tulpini de *Salmonella* spp., izolate în Republica Moldova. Izolarea s-a făcut pe medii de diferențiere diagnosticului, selective și neselective adecvate, iar identificarea tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate s-a făcut prin metode convenționale. Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin tehnica Kirby-Bauer, conform standardului NCCLS. Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor recomandate de NCCLS. Pentru controlul de calitate al determinării sensibilității s-au utilizat tulpinile *E.coli* ATCC 25922. Tulpinile izolate au fost testate la următoarele chimioterapice: ampicilină, gentamicină, tetraciclină, ciprofloxacina, cefotaxim, piperacilin/tazobactam, cefalotină, cefazolină, cefoperazon, cefamandol, ceftazidimă, cefepim, meropenem, amikacină, kanamicină, netilmicină, tobramicină, acid nalidixic, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol.

Rezultate obținute și discuții

În cadrul studiului au fost prelucrate, în perioada ianuarie – decembrie 2011, 118 tulpini de *Salmonella* izolate de la persoane bolnave sau sănătoase clinic. Salmonelele au fost izolate și identificate până la nivel de gen prin metode microbiologice clasice și tipizate serologic până la nivel de serovariantă.

Proporția serovariantei *S. Enteritidis* a fost de 65,25%, a serovariantei *S. Typhimurium* – de 12,71%, a serovariantelor *S. Blegdam* și *S. Hadar* – de 7,63% și, respectiv, 3,39%, *S. Infantis* – 1,69%, 11 dintre tulpini aparținând altor serovariante. Rezultatele obținute coincid cu datele din literatură, fiind cunoscut faptul că *S. Enteritidis* și *S. Typhimurium* sunt serovariantele cel mai frecvent întâlnite în populația umană, reprezentând cauza cea mai frecventă a toxiinfecțiilor alimentare (vezi figura).



Structura etiologică a salmonelelor, a. 2011

Testarea sensibilității s-a realizat față de mai multe antibiotice încadrate în 8 grupe (clase) principale, cuprinzând beta-lactamine (peniciline și cefalosporine de prima (C1G), a treia (C3G), și a patra generație (C4G)), aminoglicozide, chinolone și fluorochinolone, nitrofurani, tetraciline, sulfamide și fenicoli.

Dintre antibioticele testate, tulpinile de *Salmonella* au prezentat o sensibilitate constantă la cefamandol, cefotaxim, meropenem, ampicilină, amikacină, tobramicină, ciprofloxacina și cloramfenicol. În ceea ce privește rezistența la antibiotice, procentul cel mai mare de rezistență a fost în cazul furazolidonei (28,8%), acidului nalidixic (25,4%), piperacilină/tazobactamului (3,4%) și ceftazidimei (2,5%) (vezi tabelul). Numărul tulpinilor de *Salmonella* rezistente la un agent antimicrobian a fost de 44 (37,3%) tulpini, 17 (14,4%) tulpini fiind rezistente la ≥ 2 agenți antimicrobieni, confirmându-se astfel circulația tulpinilor polirezistente în populația umană.

Profilul de rezistență pentru cele 77 tulpini de *S. Enteritidis*, arată că 16,95% dintre tulpini au fost rezistente la mai mult de un agent antimicrobian, iar la 1 tulpină a fost evidențiată rezistența față de patru antibiotice, confirmând astfel prezența multi-rezistenței la această serovariantă.

Rezistența la furazolidonă și acidul nalidixic a constituit profilul de rezistență cel mai frecvent întâlnit la tulpinile de *Salmonella*. Rezistența tulpinilor

Sensibilitatea tulpinilor de Salmonella spp. față de antibiotice

| Nr. | Antibioticul testat | Nr. total tulpini | S | | I | | R | |
|-----|--------------------------------|-------------------|-----|-------|-----|-------|----|-------|
| | | | Nr. | % | Nr. | % | N. | % |
| 1. | Cefazolină | 118 | 113 | 95,76 | 3 | 2,54 | 2 | 1,70 |
| 2. | Cefamandol | 118 | 118 | 100 | - | - | - | - |
| 3. | Cefoperazon | 118 | 109 | 92,37 | 8 | 6,78 | 1 | 0,85 |
| 4. | Ceftazidim | 118 | 85 | 72,03 | 30 | 25,42 | 3 | 2,54 |
| 5. | Cefotaxim | 118 | 111 | 94,07 | 7 | 5,93 | - | - |
| 6. | Cefepim | 118 | 114 | 96,60 | 2 | 1,70 | 2 | 1,70 |
| 7. | Piperacilină/ Tazobactam | 118 | 89 | 75,42 | 25 | 21,19 | 4 | 3,39 |
| 8. | Ampicilină | 118 | 116 | 98,30 | 2 | 1,70 | - | - |
| 9. | Cefalotină | 118 | 70 | 59,32 | 48 | 40,68 | - | - |
| 10. | Meropenem | 118 | 117 | 99,15 | 1 | 0,85 | - | - |
| 11. | Gentamicină | 118 | 116 | 98,30 | 1 | 0,85 | 1 | 0,85 |
| 12. | Amikacină | 118 | 110 | 93,22 | 8 | 6,78 | - | - |
| 13. | Kanamicină | 118 | 98 | 83,05 | 19 | 16,10 | 1 | 0,85 |
| 14. | Netilmicină | 118 | 117 | 99,15 | - | - | 1 | 0,85 |
| 15. | Tobramicină | 118 | 117 | 99,15 | 1 | 0,85 | - | - |
| 16. | Tetraciclină | 118 | 117 | 99,15 | - | - | 1 | 0,85 |
| 17. | Ciprofloxacina | 118 | 116 | 98,30 | 2 | 1,70 | - | - |
| 18. | Acid Nalidixic | 118 | 84 | 71,19 | 4 | 3,39 | 30 | 25,42 |
| 19. | Trimetoprim/ Sulfametoxazol | 118 | 114 | 96,60 | 2 | 1,70 | 2 | 1,70 |
| 20. | Cloramfenicol | 118 | 113 | 95,76 | 5 | 4,24 | - | - |
| 21. | Furazolidonă | 118 | 39 | 33,05 | 45 | 38,14 | 34 | 28,81 |

umane la acidul nalidixic corespunde cu procentul crescut de rezistență semnalat la tulpinile aviare și poate fi asociată cu utilizarea chinolonelor pe scară largă la animalele de fermă în Republica Moldova, precum utilizarea abuzivă a enrofloxacinei la păsări, suine și bovine.

Sensibilitatea crescută semnalată față de fluorochinolone (ciprofloxacina) și față de cefalosporine de generația a treia sunt constatări încurajatoare din perspectiva sănătății publice. În același timp, depistarea unor tulpini de *Salmonella* rezistente la ceftazidim (2,5%), cefalosporine de generația a treia subliniază importanța monitorizării rezistenței antimicrobiene, cu scopul de a detecta noi tendințe și urgențe de rezistență.

Concluzii

Actualmente este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la chimioterapicele antiinfecțioase, prin optimizarea utilizării antibioticelor existente, formularea strategiilor de reducere până la dispariție a tulpinelor bacteriene cu rezistență multiplă la acțiunea antibioticelor. Elaborarea și aplicarea acestora ar duce, în timp, la modificarea biocenozei bacteriene nosocomiale și comunitare, cu reducerea tulpinilor rezistente.

Bibliografie

1. Comunicare a Comisiei către Parlamentul European și către Consiliu referitoare la situația actuală privind toxiinfecția alimentară cu *Salmonella* în UE. Bruxelles, 29.5.2009.
2. Chiu C., Lin T., Ou J., *In vitro* evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid *Salmonella*. Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, nr. 12, p. 47-52.
3. Flonta M., Rebreanu C., Alexandru A., *Antibiotic resistance of Salmonella and Shigella from January 1st 2002 to october 1st 2004*. Al 4-lea Simpozion Național de Medicină de Laborator, Al 2-lea Simpozion de Asigurare a Calității în Medicina de Laborator. Cluj-Napoca, 18-21 noiembrie, 2004.
4. Nataro J.P., et al. *Escherichia, Shigella and Salmonella*. Manual of Clinical Microbiology. 9-th ed., Washington DC: ASM Press., 2007, p. 670-687.
5. Parry C.M., *Management of multiple drug-resistant Salmonella infections*. Management of Multiple Drug-Resistance Infections. Humana Press Inc., Totowa. 2004, p. 189-208.
6. Slavcovici A., Lupse M., Flonta M., Zanc V., Tașulescu D., Almaș A., Carstina D., *Antimicrobial resistance of major Gram-negative bacterial pathogens during a 7-year period*. 16-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, 2006.
7. Threlfall E.J. et al. *Antimicrobial drug resistance in isolated of Salmonella enterica from cases of salmonellosis in humanus in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance*. Euro Surveill, 2003, p. 41-45.

ASPECTELE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE
ALE BOLILOR INTESTINALE ACUTE
ÎN RAIONUL TELENEȘTI

Aliona TĂETU,
IMSP SR Telenești

Summary

Clinical and epidemiological aspects of acute intestinal diseases in Telenești district

In Telenești district, it is mostly children (62,4%) who suffer from acute diarrheal diseases. The other two groups of people who are easily affected are the elderly and young children. Most of these diseases remain undiagnosed. They are caused by conditionally pathogenic bacteria. People who consume meat, milk, unwashed fruit and vegetables and suffer from concomitant illnesses are the ones who are most at risk of falling ill with an acute diarrheal disease.

Key words: *Telenești, children, acute diarrheal.*

Резюме

Клинико-эпидемиологические аспекты острых кишечных заболеваний в районе Теленешть

В районе Теленешть ОКЗ чаще встречаются у детей (62,4%). Протекают тяжелее у людей в возрасте и у детей. Большинство инфекций остаются нераспознанными. Большая часть из них вызваны условно патогенными микробами. Чаще этими инфекциями заболевают люди, которые употребляют в пищу мясные и молочные продукты, немытые овощи и фрукты и болеют сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: *Теленешть, дети, острая диарея.*

Actualitate

Boala diareică acută (BDA) este o problemă importantă de sănătate publică. Scopul studiului a fost aprecierea particularităților clinice ale BDA, a evoluției lor și a posibilităților diagnosticului clinic în raionul Telenești în anul 2011.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 133 de bolnavi cu BDA internați în 11 luni ale anului 2011 în secția de boli infecțioase a r. Telenești.

Bolnavii au fost repartizați în 3 loturi: 32 copii până la vârsta de 1 an (lotul I), 51 copii de vârsta 1-18 ani (lotul 2), 50 bolnavi maturi (lotul 3). Din localitățile rurale au fost 87,3%. Bolnavilor li s-au efectuat examinările: clinico-epidemiologică, bacteriologică a materiilor fecale, coprograma, analiza generală a sângelui și urinei, la necesitate – probele biochimice ale ficatului, amilaza și glucoza în sânge.

Rezultatele obținute

Lotul 1: sexul masculin a constituit 62,5%; la alimentație artificială erau 37,5% copii. Maladiile asociate BDA au fost: infecții respiratorii virale – la 34,4% copii; bronhopneumonie – 9,4%.

În primele 3 zile de boală s-au adresat 75,1% din pacienții. BDA a evoluat cu următoarele sindroame clinice: gastroenteric – în 50% din cazuri, gastroenterocolitic – în 37,5%, enterocolitic – în 12,5%. Febra peste 37°C a fost constatată la 88% din pacienții aflați în studiu.

Forma medie a fost depistată în 90,6% cazuri, iar cea gravă – în 9,4%. Hemoleucograma: leucocitoza a fost decelată la 66% din pacienți, iar VSH crescută – la 33%. Diagnosticul etiologic a fost confirmat numai la 12 (37,5%) pacienți prin metoda bacteriologică, fiind depistați următorii agenți patogeni: *St aureus* la 4 pacienți, *Proteus mirabilis* la 3, *Candida albicans*, *Klebsiela pneumonies*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* și *Enterobacter cloaca* – la câte un pacient.

În lotul 2: sexul masculin a alcătuit 52,9%. Ancheta epidemiologică a constatat că factorul de transmitere a agentului patogen au fost următoarele produse alimentare: lactate – în 20% din cazuri, carne – 16%, fructe și legume – 15%, ouă – 14%, pește – în 4% din cazuri. Maladiile asociate care au evoluat concomitent cu BDA au fost: infecții respiratorii virale acute – la 31,4% din pacienți, bronhopneumonie – la 17,6%. Tabloul clinic s-a caracterizat prin următoarele sindroame clinice: gastroenteric – la 60,8% pacienți, gastroenterocolitic – la 31,4% enterocolitic – la 3,9% și enteritic – la 3,9% pacienți. Febră peste 37°C au fost înregistrată în 82% din cazuri. BDA a evoluat cu gravitate medie la 94,1% pacienți și grav – la 5,9%. În hemoleucogramă au fost depistate următoarele modificări: leucocitoză în 55% din cazuri, VSH mărită în 29% din cazuri.

Tabelul 2

Frecvența formelor clinice ale BDA (%)

| Formele clinice | Lotul I | Lotul II | Lotul III | Total |
|----------------------|---------|----------|-----------|-------|
| Medie | 90,6 | 94,1 | 88 | 91 |
| Severă | 9,4 | 5,9 | 12 | 9 |
| Enteritică | 0 | 3,9 | 0 | 1,5 |
| Gastroenteritică | 50 | 60,8 | 66 | 60,1 |
| Gastroenterocolitică | 37,5 | 31,4 | 28 | 31,6 |
| Enterocolitică | 12,5 | 3,9 | 6 | 6,8 |

Datele din tabelul 2 ne demonstrează că au predominat formele medii de gravitate în toate 3 loturi de studiu; dintre formele clinice – forma gastroenteritică a fost cea mai frecventă.

Concluzii

1. Boala diareică acută reprezintă o problemă majoră, afectând preponderent vârsta fragedă și tânără – 85,7%. Cele mai frecvente produse alimentare constatate ca factor de transmitere au fost: în lotul I – amestecurile lactate; în lotul II – produsele lactate, în lotul III – produsele de carne.
2. Forma de gravitate cea mai frecventă a fost cea medie, stabilită în 91% cazuri. În toate 3 loturi a predominat sindromul gastroenteritic – 60,1%, apoi cel gastroenterocolitic – 31,6%.
3. Diagnosticul etiologic de BDA a fost confirmat numai în 25,7% din cazuri.

Bibliografie

1. M. Voiculescu. *Boli infecțioase*. Vol. II, București, 1990, p. 461-490.
2. V. Pântea, S. Semeniuc, Z. Calistru, L. Moraru, P. Jimbei, L. Stepanova, V. Guțu, V. Diatișen, L. Simonov, A. Munteanu, P. Gangan, T. Gurduza, I. Băstrișchi, *Aspecte clinico-epidemiologice în BDA neprecizate etiologic*. Conferința a VI-a a infecționiștilor din R. M., Chișinău, 2006, p. 112-117.

Diagnosticul etiologic a fost confirmat numai la 9 (17,6%) pacienți, fiind indentificați următorii agenți: *Citobacter freundii* – la 5 pacienți, *Salmonela enteritidis* – la 2, *Enterobacter cloaca* și *Klebsiella pneumoniae* – la câte 1 pacient.

Lotul 3: sexul feminin a alcătuit 60% din cazuri. Din ancheta epidemiologică s-a constatat că produsele alimentare prin intermediul cărora s-a transmis infecția au fost: carne – 32% din cazuri, pește – 12%, fructe și legume – 12%, lactate – 6%, ouă – 4% din cazuri. Maladiile concomitente au fost: infecție respiratorie virală acută- la un pacient, bronhopneumonie – la 1, colecistită – la 8, ulcer duodenal – la 1, pancreatită recidivantă – la 7 pacienți. În primele 3 zile de boală s-au adresat medicului 78% din pacienți. Tabloul clinic a evoluat cu următoarele sindroame: gastroenterocolitic – la 82% din pacienți, gastroenteric – la 12% și enteric – la 6% din pacienți. Febră peste 37 °C a fost constatată în 76% din cazuri. Forma moderată a fost decelată la 88% din bolnavi și forma severă – la 12%. În hemogramă au fost decelate următoarele modificări: leucocitoză – în 45% cazuri și VSH mărită – în 52%. Diagnosticul etiologic a fost confirmat numai la 11 (22%) pacienți, fiind depistați următorii agenți patogeni: *Shighella sinnei* – în 2 cazuri, *Salmonela enteritidis* – în 1, *Salmonela typhi murium* – 1, *Citrobacter freudi* – 3, *Pseudomonas aeroginsa* – 1, *Enterobacter aerogenes* – în 1 caz.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu BDA după grupurile de vârstă

| 0-1 ani | 1-17 ani | 18-20 ani | 21-30 ani | 31-40 ani | 41-50 ani | 51-70 ani | 71-90 ani |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 24,1% | 38,3% | 6,8% | 6% | 4,5% | 6% | 12,8% | 1,5% |
| 32 pers. | 51 pers. | 9 pers. | 8 pers. | 6 pers. | 8 pers. | 17 pers. | 2 pers. |

Din tabelul 1 se observă că predomină copiii până la 18 ani – 62,4%.

INFLUENȚA RAȚIILOR ALIMENTARE
CU DIVERSĂ STRUCTURĂ CALORICĂ ASUPRA
UNOR REPREZENTANȚI AI MICROFLOREI
INTESTINALE CONDIȚIONAT-PATOGENE

T. STRUTINSCHI, Maria TIMOȘCO,
Aliona VELCIU, Victoria BOGDAN, Valentina STROCOV
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

Summary

The influence of the food rations with a certain structure on the separates representative of conditionally-pathogen intestinal microflora

It was established experimentally that the food rations with a certain structure calories may be used to regulate the number of births conditionally-pathogens intestinal microorganisms in the gut. Under their influence significantly lower the quantitative index of bacterial genera *Escherichia*, *Proteus* and *Enterococcus*: 15,1-24,72% respectively, and 21,1-41,6%; 9,4-12,5%. We recommend using the proven structure of calorie diets in order to reduce the concentration of the studied microorganisms for prevention treating intestinal dysfunction caused by bacteria of these genera.

Key words: food rations, certain structure calories, conditionally-pathogens intestinal microorganisms.

Резюме

Влияние пищевых рационов с различной структурой калорийности на отдельные представители условно-патогенной кишечной микрофлоры

Экспериментально установлено, что пищевые рационы с определенной структурой

калорийности могут использоваться в целях регуляции численности отдельных родов условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. Под их воздействием значительно снижаются количественные показатели бактерий родов *Escherichia*, *Proteus* и *Enterococcus*, соответственно на 15,1-24,72%; 21,1-41,6% и 9,4-12,5%. Рекомендуется применять испытанную структуру калорийности рационов питания в целях снижения концентрации изученных микроорганизмов для профилактики или лечения кишечных дисфункций, вызванных бактериями указанных родов.

Ключевые слова: пищевые рационы, структура калорийности, кишечные условно-патогенные микроорганизмы.

Actualitatea temei

Medicina contemporană cunoaște că afecțiunile gastrointestinale apar și se dezvoltă numai în cazul dereglărilor funcționale ale sistemului digestiv și ale echilibrului ecologic al microflorei intestinale. Microbiocenoza facultativă a tubului digestiv, în majoritate, este reprezentată de microorganismele ce aparțin genurilor considerate de categorie condiționat-patogenă, care în condiții nefavorabile provoacă apariția bolilor intestinale de etiologie respectivă [7, 8].

Actualmente în tratamentul acestor maladii se utilizează preponderent preparatele antibiotice [1, 5, 6, 10] și mai puțin probiotice [3, 5, 9] sau prebiotice [5]. În asemenea scopuri se recomandă și produse lactate fermentate în baza bacteriilor probiotice [2, 4].

Cercetările Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM au depistat că dereglările funcționale ale tubului digestiv sunt cauzate de influența asupra macroorganismului a diferiților factori, inclusiv a celor stresogeni. Concomitent s-a constatat că dereglarea indicilor cantitativi ai bacteriocenozei intestinale în direcția sporirii valorii numerice a microorganismelor facultative contribuie la diminuarea stării funcționale a organismului și la apariția stării patologice, exprimate prin simptome de disfuncții diareice și reprezentanți ai microflorei condiționat-patogene [7, 8].

În astfel de cazuri, un rol important îi revine substratului alimentar și, mai ales, structurii lui calorice, care determină nivelul cantitativ și calitativ al proteinelor, glucidelor și lipidelor – substanțelor principale ce influențează nutritivitatea rațiilor pentru organismul uman.

Din cele expuse reiese că stabilizarea și menținerea la nivel optimal a funcției gastrointestinale cer în mod urgent efectuarea măsurilor profilactice și terapeutice care ar preveni preponderent utilizarea adaosurilor alimentare biologice active de acțiune prebiotică sau majorarea potențialului prebiotic al rațiilor prin optimizarea structurii lor calorice.

Astfel, scopul prezentelor cercetări a fost de a determina gradul de influență a unor rații alimentare cu diversă structură calorică asupra microflorei intestinale de categorie condiționat-patogenă.

Obiectivele lucrării:

- evidențierea indicilor cantitativi ai celulelor microbiene din genurile *Escherichia*, *Proteus* și *Enterococcus* până la

și după utilizarea rațiilor alimentare cu diversă structură calorică;

- calcularea nivelului cantitativ al microorganismelor din genurile nominalizate obținut comparativ cu cel inițial.

Material și metode de cercetare

Pentru realizarea obiectivelor trasate s-au utilizat 15 animale de model (cobai), divizate în trei loturi egale (câte 5 în fiecare), conform principiilor analogice. Animalele experimentale au primit rația alimentară identică celei umane, iar loturile au fost diferențiate conform structurii calorice a rației alimentare. Primul lot a primit rația în baza proteinelor, glucidelor și lipidelor, respectiv de 10%, 60% și 30%; al doilea – de 14%, 61% și 25%, iar al treilea – 16%, 61% și 23%.

Rata proteinelor de origine animală a fost în baza cărnii de găină.

În calitate de material de cercetare a servit conținutul intestinal (rectal) acumulat de la animale de model (cobai) până la inițierea experienței și după finalizarea ei. Studiarea conținutului intestinal a fost realizată utilizând metode microbiologice clasice, iar evidențierea microorganismelor aparținente la genurile *Escherichia*, *Proteus* și *Enterococcus* s-a efectuat prin inocularea materialului de cercetare pe medii nutritive selective (Endo, geloză cu bilă și azid de sodiu etc.) agarizate, iar incubarea cutiilor Petri cu mediile nominalizate și mostrele de conținut intestinal (din diluțiile zecimale 10^{-1} - 10^{-8}) s-a realizat la temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 24-72 de ore. Calcularea indicilor cantitativi a inclus: numărarea coloniilor de microorganisme crescute pe mediile nutritive agarizate; înmulțirea cantității de colonii cu numărul diluției; supunerea rezultatelor obținute la logaritmare zecimală. Rezultatele obținute au fost analizate comparativ, cu considerația datelor obținute până la inițierea și după finalizarea experienței.

Rezultate și discuții

În procesul experiențelor s-a studiat acțiunea rațiilor cu diferită structură a caloricității asupra indicilor cantitativi ai microorganismelor din unele genuri condiționat-patogene: *Escherichia*, *Proteus* și *Enterococcus*. Rezultatele obținute sunt reflectate în figurile 1, 2 și 3.

În figura 1 sunt prezentate datele influenței structurii experimentale a nutrienților asupra concentrației indicilor cantitativi ai bacteriilor din genul *Escherichia* în conținutul intestinal al animalelor de model (cobailor). Analizând rezultatele obținute în

trei loturi, s-a depistat că numai structura substanțelor nutritive cercetată în primul lot a condiționat creșterea numărului de escherichii de la 5,47 inițial până la 6,30 logaritmi zecimali la 1 g la finalul experiențelor. E necesar de menționat că în loturile II și III nivelul cantitativ al acestor bacterii s-a redus în medie respectiv cu 32,73% și 17,21% (de la 5,88 și 5,72 inițial până la 4,43 și 4,88 log/g în final). Deci structura calorică a rațiilor alimentare experimentale pentru animalele loturilor II și III a contribuit la diminuarea valorii numerice a bacteriilor genului *Escherichia*, ceea ce a fost considerat ca influență pozitivă.

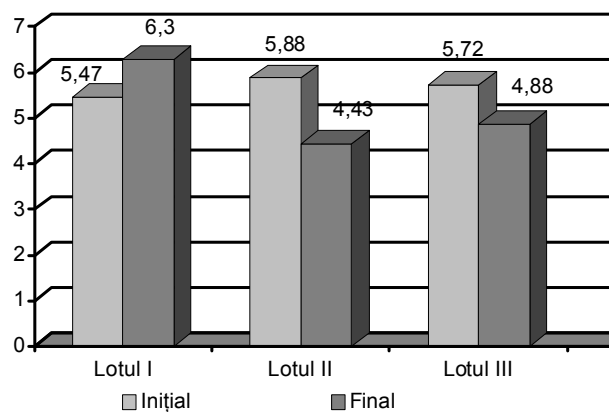


Figura 1. Indicii cantitativi ai bacteriilor din genul *Escherichia* la 1 g de conținut intestinal (logaritmi zecimali).

În figura 2 este demonstrată valoarea numerică a microorganismelor din genul *Proteus* în conținutul intestinal al cobailor care au utilizat aceleași rații alimentare cu o diferită structură a substanțelor nutritive.

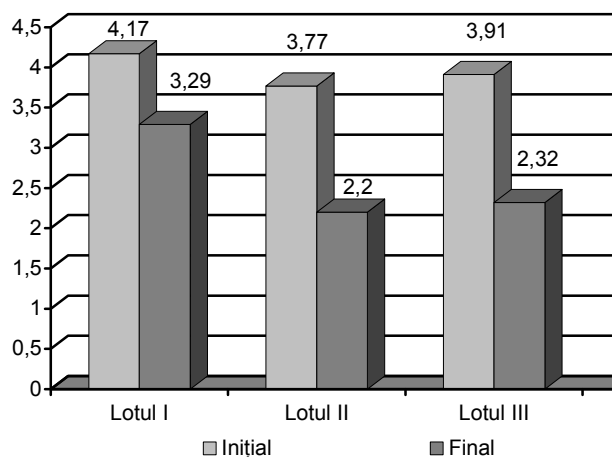


Figura 2. Valoarea numerică a microorganismelor din genul *Proteus* la 1 g de conținut intestinal (logaritmi zecimali).

S-a evidențiat că toate rațiile alimentare experimentate au avut o influență pozitivă asupra microorganismelor din genul *Proteus*, prin contribuția la

scăderea numărului lor în tubul digestiv al animalelor experimentale, comparativ cu perioada inițială, respectiv cu 26,74%; 41,64% și 40,66% (în lotul I această valoare s-a diminuat de la 4,17 până la 3,29; în II – de la 3,77 până la 2,2 și în III – de la 3,91 până la 2,32 logaritmi zecimali la 1 g). Cea mai pronunțată scădere a nivelului numeric al proteilor s-a observat deci la animalele loturilor II și III.

Influența pozitivă a rațiilor experimentale a fost constatată și în cazul determinării indicilor cantitativi ai enterococilor, confirmată prin scăderea nivelului lor numeric în componența microbiocenozei intestinale a animalelor din toate loturile, comparativ cu nivelul inițial, în medie cu 11,09%; 8,85% și 12,43%. Dacă în primul lot observăm reducerea cantității bacteriilor din genul *Enterococcus* de la 7,39 până la 6,57, apoi în al doilea – de la 7,34 până la 6,69 și în al treilea – de la 7,56 până la 6,62 log/g de conținut intestinal (figura 3).

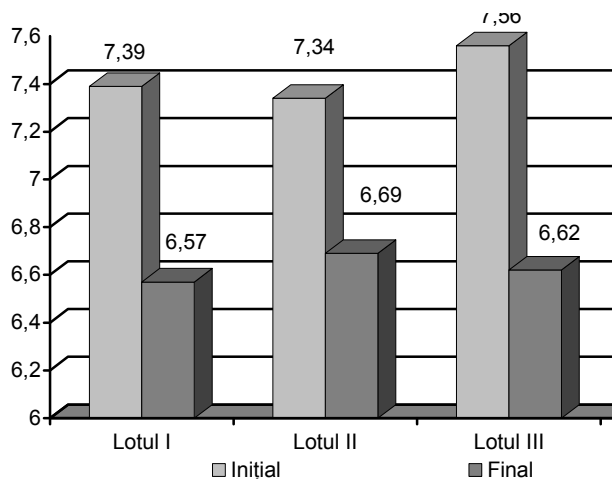


Figura 3. Nivelul cantitativ al bacteriilor din genul *Enterococcus* la 1 g de conținut intestinal (în logaritmi zecimali).

Astfel, cercetările executate pe animale de model au demonstrat că toate structurile, în general, au asigurat o scădere considerabilă a nivelului cantitativ al microorganismelor din genurile *Escherihia* (15,1-24,72%), *Proteus* (21,1-41,6%) și *Enterococcus* (9,4-12,5%), comparativ cu nivelul inițial.

Încheiere

În baza rezultatelor obținute s-a conchis că rațiile alimentare cu structurile caloricității respective supu-

se experimentării pe animale de model au contribuit la diminuarea considerabilă a valorii numerice a microorganismelor din genurile condiționat-patogene determinate, fiind un fapt pozitiv ce argumentează raționalitatea recomandării lor în scopul profilaxiei și tratamentului dereglărilor funcționale intestinale, provocate de reprezentanții microbieni din genurile nominalizate.

Bibliografie

1. Castelli F., Saleri N., Tomasoni L.R., Carosi G., *Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents*. Digestion, 2006, nr. 73 (Suppl. 1): 109-118.
2. Conway S., Hart A., Clark A., Harvey I., *Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhea? A placebo-controlled randomised trial in general practice*, Br. J. Gen. Pract., 2007, nr. 57 (545), p. 953-959.
3. Ezendam J., van Loveren H., *Probiotics: immunomodulation and evaluation of safety and efficacy*, Nutr. Rev., 2006, nr. 64 (1), p. 1-14.
4. Medici M., Vinderola C.G., Weill R., Perdigon G., *Effect of fermented milk containing probiotic bacteria in the prevention of an enteroinvasive Escherichia coli infection in mice*. J. Dairy Res., 2005, nr. 72 (2), p. 243-249.
5. Sartor R.B., *Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics*, Gastroenterology, 2004, nr. 126 (6), p. 1620-1633.
6. Schroder O., Gerhard R., Stein J., *Antibiotic-associated diarrhea*, Z. Gastroenterol, 2006, nr. 44 (2), p. 193-204.
7. Timoșco M., *Stresul și flora microbială intestinală*, Chișinău, 2005, 172 p.
8. Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona, *Evidențierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal. Recomandare metodică*, Chișinău: „Print-Caro” SRL, 2010, 25 p.
9. Волков М.Ю., Сеница А.В., Ткаченко Е.И. и др., *Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков*, Вопросы питания, 2006, № 4, с. 32-34.
10. Воробейчиков Е.В., Волков М.Ю., Сеница А.В., Василенко А.Ж., *Пути повышения эффективности схем экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний*, Антибиотики и химиотерапия, 2006, № 51 (3-4). с. 3-6.

STAREA DE DISMICROBISM INTESTINAL – FACTOR DE AMENINȚARE A SĂNĂȚĂII

Maria TIMOȘCO,
Natalia FLOREA, Aliona VELCIU, Victoria BOGDAN
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM,
USMF N. Testemițanu

Summary

The intestinal dismicrobism – the threatening factor in health

A direct relationship between the state of intestinal dysbiosis and the level of health host. Experimentally proved that all children with intestinal and if not strange, cardiovascular dysfunction is present standing of intestinal dysbiosis, which is characterized by negative changes in the quantitative composition of all the defined genera of microorganisms. We propose the usefulness of the state of dysbiosis as an index of health problems or threats to health.

Key word: *intestinal dysbiosis, dysfunction, health.*

Резюме

Состояние кишечного дисбактериоза – угрожающий фактор в здоровье

Выявлена прямая зависимость между состоянием дисбактериоза кишечника и уровнем здоровья макроорганизма. Экспериментально доказано, что у всех детей при кишечных, и как не странно, сердечно-сосудистых дисфункциях присутствует стояние дисбактериоза кишечника, которое характеризуется отрицательными изменениями в количественном составе всех определяемых родов микроорганизмов. Предложена целесообразность использования состояния дисбактериоза в качестве указателя нарушений здоровья или угрожающим фактором в здоровье.

Ключевые слова: *дисбактериоз кишечника, дисфункции, здоровье.*

Actualitatea temei

Studiile referitoare la componența florei microbiene a tubului digestiv uman în perioada timpurie postnatală au constatat că ea include genuri obligative (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* etc.) și facultative (*Escherichia*, *Proteus*, *Streptococcus* ș. a.) [1, 5, 9, 10, 12].

Unele investigații efectuate în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM au fost dedicate modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. În baza lor s-a format viziunea despre raționalitatea utilizării indicilor cantitativi și calitativi ai florei microbiene obligative din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Escherichia*. Raportul lor numeric poate servi în calitate de modalitate-expres de diagnostic al dismicrobismului intestinal, fiindcă el are o răspândire largă printre indivizii umani și animalii în perioada timpurie postnatală [6]. Investigațiile institutului nominalizat au depistat rolul semnificativ al florei microbiene intestinale în menținerea sănătății. Rezultatele acestor cercetări au demonstrat că unii reprezentanți obligatorii ai florei microbiene intestinale îndeplinesc rolul determinant în sănătatea macroorganismului [8]. Asemenea date au stat la baza elaborării metodei rapide de evidențiere a stării bacteriocenozei intestinale (sano-gene, intermediare și patologice) [7]. Concomitent a fost constatat că starea patologică a microbiocenozei intestinale s-a reflectat prin dereglări considerabile ale indicilor cantitativi și calitativi ai acesteia. Astfel, au fost confirmate datele despre informația-expres privind rolul raportului ecologic dintre reprezentanții obligatorii și cei facultativi ai florei microbiene în aprecierea stării de dismicrobism [10].

Au fost depistate și date bibliografice care atenționează asupra răspândirii largi a disbiozei sau disbacteriozei intestinale printre copiii de vârstă fragedă și printre maturi, mai ales după 50 de ani [3, 11]. Informația despre incidența sporită a dismicrobismului o găsim, preponderent, în lucrările ce oglindesc cauzele apariției acestei stări [2,12], precum și în cele care recomandă utilizarea preparatelor probiotice în scopul profilaxiei și tratamentului dereglărilor funcționale intestinale [1, 2, 5, 9].

Cele menționate mai sus argumentează necesitatea explorării rolului dismicrobismului intestinal în prezicerea timpurie a stării sănătății întregului organism.

Scopul prezentei lucrări a fost de a determina valoarea numerică a unor reprezentanți microbieni intestinali, care ar caracterizează starea bacteriocenozei intestinale la copiii de vârstă fragedă în funcție de starea sănătății macroorganismului.

Obiectivele lucrării:

- evidențierea indicilor cantitativi ai celulelor microbiene din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Staphylococcus* și *Proteus* în momentul spitalizării (inițial) și după efectuarea măsurilor prevăzute de programul de tratament (la final);
- calcularea nivelului cantitativ final al microorganismelor din genurile nominalizate comparativ cu cel inițial;
- compararea datelor obținute de la indivizii din loturile experimentale cu cele din lotul-martor.

Materiale și metode

Pentru atingerea obiectivelor trasate s-au efectuat 2 serii de experiențe. În calitate de material de cercetare a servit conținutul intestinal (rectal) colectat de la copiii de vârstă 1-3 ani. Prima serie de experiențe a inclus copii cu disfuncții ale sistemelor gastrointestinal și cardiovascular, aflați în condiții spitalicești (spitale municipale pentru copii din mun. Chișinău). Mostrele de conținut intestinal s-au cercetat în momentul spitalizării (inițial) și după realizarea programului de tratament (la finalul experienței). Copiii supuși studiului au fost divizați în trei loturi: primul a inclus copii cu devieri gastrointestinale sau cu disfuncții diareice; II – cu disfuncții cardiovasculare; III – practic sănătoși. În seria a doua copiii la fel s-au divizat în 3 loturi, însă numai pe fundalul disfuncției tubului digestiv. Lotul I a inclus copii sănătoși; II – cu dismicrobism și III – cu dereglări funcționale ale tubului digestiv (disfuncții diareice). În procesul investigațional s-au utilizat metode microbiologice clasice, iar evidențierea cantitativă a microorganismelor s-a efectuat prin medii nutritive selective pentru fiecare gen de bacterii aparte. În prima serie acestea s-au referit numai la genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Staphylococcus* și *Proteus*, iar în a doua – și la *Streptococcus*, *Bacteroides* și *Clostridium*. Investigația s-a realizat prin:

- inocularea materialului de cercetare pe medii nutritive agarizate, fiind selective pentru fiecare gen de bacterii determinate;
- incubarea cutiilor Petri cu mostrele de conținut intestinal (din diluțiile zecimale 10^{-1} - 10^{-9}) la temperatura de $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ timp de 24-72 de ore;
- calcularea indicilor cantitativi medii ai microorganismelor studiate, numărând coloniile de microorganisme crescute pe mediile nutritive agarizate, înmulțind cantitatea de colonii la numărul diluției cu supunerea rezultatelor obținute logaritmirii zecimale;

- compararea datelor medii obținute în rezultatul investigațiilor conținutului intestinal colectat de la copiii bolnavi și de la cei sănătoși. Veridicitatea rezultatelor obținute în prima serie (loturile experimentale I și II) s-a calculat comparativ cu rezultatele la cei practic sănătoși (lotul III), iar în a doua serie – loturile II și III cu lotul I.

Rezultate obținute și discuții

În procesul investigațional s-au obținut rezultate științifice referitor la indicii cantitativi ai microorganismelor care reprezintă flora microbiană obligatorie tubului digestiv (din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*) sau cea facultativă (din genurile *Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* și *Proteus*).

Rezultatele medii privind nivelul numeric al reprezentanților microbieni determinați în conținutul intestinal al copiilor investigați, obținute în prima serie, sunt relatate în tabelul 1.

Tabelul 1

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copiii cu dereglări funcționale ale diverselor sisteme

| Lot de copii | Timp determinare | Cantitatea de celule microbiene vii la 1g de conținut intestinal, log (logaritmi zecimali) | | | | |
|--------------|------------------|--|----------------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| | | Genurile de microorganism | | | | |
| | | <i>Bifidobacterium</i> | <i>Lactobacillus</i> | <i>Escherichia</i> | <i>Staphylococcus</i> | <i>Proteus</i> |
| I | Inițial | 7,62±0,18 | 7,60±0,27 | 8,95±0,22 | 0 | 4,07±0,37 |
| | Final | 9,46±0,14 | 8,60±0,15 | 5,82±0,16 | 0 | 0 |
| II | Inițial | 7,54±0,19 | 7,43±0,18 | 8,63±0,18 | 4,96±0,26 | 2,37±0,70 |
| | Final | 9,51±0,15 | 8,62±0,14 | 5,80±0,17 | 1,17±0,18 | 0 |
| III | Inițial | 9,65±0,11 | 8,90±0,12 | 5,74±0,15 | 0 | 0 |
| | Final | 9,77±0,12 | 8,88±0,13 | 5,75±0,14 | 0 | 0 |

*Notă: Lotul de copii: I – cu dereglări funcționale ale sistemului digestiv (disfuncții diareice); II – cu devieri cardiovasculare; III – practic sănătoși. Datele sunt veridice, $P < 0,02$.

Conform datelor din tabelul 1, s-au evidențiat schimbări negative în valorile numerice ale bacteriilor considerate reprezentanți ai microflorei intestinale obligatorii (din genurile *Bifidobacterium* și *Lactobacillus*). La copiii cu dereglări funcționale ale sistemului digestiv (disfuncții diareice, lotul I) acest indice a fost diminuat cu 21,03% și 14,60%. Asemenea tendință observăm și în cazul disfuncțiilor cardiovasculare (lotul II), când cantitatea celulelor

microbiene la 1g de conținut intestinal al copiilor din acest lot era mai mic cu 21,86% și 16,51% față de nivelul acestor microorganisme la copiii practic sănătoși (lotul III). Concomitent s-au depistat devieri negative și în cantitatea microorganismelor din genurile facultative ale bacteriocenozei intestinale, care sunt confirmate prin sporirea considerabilă a indicilor cantitativi ai bacteriilor din genul *Escherichia*, respectiv cu 55,92% și 50,34%, și prin apariția în loturile I și II a microorganismelor, fiind necaracteristice pentru copiii practic sănătoși (III) (din genurile *Staphylococcus* și *Proteus*).

După finalizarea tratamentului, în componența bacteriocenozei intestinale, pe exemplul bacteriilor determinate și în baza indicilor cantitativi obținuți, se observă tendința spre normalizare a acestora. Deci, conform indicilor cantitativi reflectați în tabelul 1, se poate afirma că la copiii ambelor loturi se determina dismicrobismul intestinal de diversă etiologie, însă la cei din lotul I acesta era de etiologie proteică, iar în lotul II dismicrobismul intestinal avea etiologia complexă (stafilococică și proteică). Aceste date au confirmat faptul că la pacienții cu dereglări funcționale ale ambelor sisteme se înregistrau modificări negative în componența microflorei intestinale la nivel de dismicrobism.

În continuare cercetările au fost prelungite în scopul unui control mai detaliat, luând în considerație toate cele 3 stări ale bacteriocenozei intestinale (sanogenă, intermediară sau de dismicrobism intestinal și patologică sau de disfuncții diareice) și valoarea numerică a microorganismelor aparținente la 8 genuri (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Staphylococcus* și *Clostridium*).

Rezultatele obținute în seria a doua de experiențe sunt incluse în tabelul 2.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai microbiocenozei intestinale la copii de vârstă fragedă

| Lot | Microorganismele | Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log.) | | |
|-----|------------------------|---|-----------|-----------|
| | | Vârsta copiilor (ani) | | |
| | | 1 | 2 | 3 |
| I | <i>Bifidobacterium</i> | 10,07±0,11 | 9,37±0,11 | 8,68±0,11 |
| | <i>Lactobacillus</i> | 8,88±0,15 | 7,58±0,15 | 7,08±0,15 |
| | <i>Escherichia</i> | 5,77±0,20 | 5,47±0,20 | 5,87±0,20 |
| | <i>Streptococcus</i> | 5,25±0,11 | 5,65±0,11 | 5,85±0,11 |
| | <i>Bacteroides</i> | 9,75±0,10 | 8,95±0,10 | 8,75±0,10 |
| | <i>Proteus</i> | 0 | 0 | 0 |
| | <i>Staphylococcus</i> | 0 | 0 | 0 |
| | <i>Clostridium</i> | 0 | 0 | 0 |

| | | | | |
|-----|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| II | <i>Bifidobacterium</i> | 5,55±0,13 | 5,65±0,12 | 4,75±0,18 |
| | <i>Lactobacillus</i> | 3,91±0,20 | 4,03±0,19 | 3,51±0,16 |
| | <i>Escherichia</i> | 8,34±0,18 | 8,57±0,17 | 8,44±0,19 |
| | <i>Streptococcus</i> | 7,59±0,14 | 7,79±0,13 | 7,69±0,15 |
| | <i>Bacteroides</i> | 3,60±0,18 | 3,80±0,17 | 3,70±0,16 |
| | <i>Proteus</i> | 1,27±0,13 | 2,47±0,12 | 2,37±0,13 |
| | <i>Staphylococcus</i> | 2,14±0,14 | 5,34±0,13 | 5,24±0,14 |
| | <i>Clostridium</i> | 2,44±0,15 | 2,64±0,14 | 2,34±0,17 |
| III | <i>Bifidobacterium</i> | 5,85±0,17 | 5,98±0,17 | 5,80±0,17 |
| | <i>Lactobacillus</i> | 3,90±0,19 | 3,75±0,19 | 3,85±0,19 |
| | <i>Escherichia</i> | 8,55±0,20 | 8,45±0,20 | 8,35±0,20 |
| | <i>Streptococcus</i> | 7,96±0,18 | 7,86±0,18 | 7,66±0,18 |
| | <i>Bacteroides</i> | 3,56±0,19 | 3,36±0,19 | 3,60±0,19 |
| | <i>Proteus</i> | 2,75±0,15 | 2,45±0,15 | 2,30±0,15 |
| | <i>Staphylococcus</i> | 3,65±0,16 | 3,45±0,16 | 3,35±0,16 |
| | <i>Clostridium</i> | 2,50±0,22 | 2,57±0,22 | 2,77±0,22 |

*Notă: Lotul: I – copii sănătoși; II – cu dismicrobism; III – cu dereglări funcționale ale tubului digestiv (disfuncții diareice). Datele sunt veridice: pentru lotul II $P < 0,05$, iar pentru lotul III $P < 0,02$.

Analizând datele expuse în tabelul 2, menționăm că și în seria a doua de experiențe s-a confirmat faptul schimbării negative a valorii numerice a tuturor microorganismelor determinate. Acest fapt este exprimat prin diminuarea în conținutul intestinal al copiilor de 1, 2 și 3 ani a bacteriilor din genurile *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* și *Bacteroides*, respectiv cu 44,88%; 55,95% și 63,07% în lotul II și cu 41,90%; 56,08% și 63,48%, precum și prin sporirea celor din genurile *Escherichia*, *Streptococcus* respectiv cu 44,54% și 44,57% și cu 48,18% și 51,51%. Concomitent menționăm că în componența florei microbiene intestinale a copiilor lotului II s-a înregistrat și apariția reprezentanților microbieni din genurile *Proteus*, *Staphylococcus* și *Clostridium* respectiv vârstei de 1, 2 și 3 ani la nivel cantitativ: de 1,27±0,13; 2,14±0,14 și 2,44±0,15; de 2,47±0,12; 5,34±0,13 și 2,64±0,14 și de 2,37±0,13; 5,24±0,14 și 2,34±0,17 log/g.

În același timp, la copiii din lotul III microorganismele genurilor nominalizate în conținutul intestinal au fost prezente în număr de 2,75±0,15; 3,65±0,16 și 2,50±0,22; de 2,45±0,15; 3,45±0,16 și 2,57±0,22 și de 2,30±0,15; 3,35±0,16 și 2,77±0,22 log/g.

Concluzii

Așadar, în mod experimental, în ambele serii de experiențe a fost constatat că la toți copiii bolnavi era înregistrată și starea de dismicrobism. Astfel s-a aflat că dismicrobismul intestinal poate fi considerat un prezicator timpuriu al stării sănătății macroorganismului, concomitent fiind și factor de amenințare a sănătății. În baza rezultatelor obținute, considerăm rațional de a recomanda pentru pacienții cu devieri în sănătate de întreprins preventiv măsuri de normalizare a tabloului microbiologic al tubului digestiv și abia după aceea de concretizat diagnosticul maladiilor ce afectează sănătatea.

Bibliografie

1. Богданова Е.А., Несвижский Ю.В., Воробьев А.А., Брюхова М.В., *Адгезивные свойства лактобактерий и эшерихий в различных отделах желудочно-кишечного тракта человека в норме и патологии*, Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук, 2006, №1, с. 35-38.
2. Волков М.Ю., Сеница А.В., Ткаченко Е.И. и др., *Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков*. Вопросы питания, 2006, № 4, с. 32-34.
3. Воробейчиков Е.В., Волков М.Ю., Сеница А.В., Василенко А.Ж., *Пути повышения эффективности схем экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний*. Антибиотики и химиотерапия, 2006 № 51 (3-4), с. 3-6.
4. Петров А.Н., Борисова А.А., *Сухой поликомпонентный продукт на молочной основе для геродиетического питания: модель и реальная жировая композиция*. Молочная промышленность, 2010, № 12, с. 58-59.
5. Тимошко М.А., *Оздоровление пищеварительного тракта при хроническом дисбактериозе*, Buletinul Asociației de Medicină Tradițională, 2004. Nr. 9, p. 12-16.
6. Timoșco Maria, Leorda Ana, Popanu Lucia, Velciu Aliona, *Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv*. Analele științifice ale USM, seria „Științe chimico-biologice”. Chișinău, 2006, p. 80-83.
7. Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona, *Evidențierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal*, Chișinău, 2010, 25 p.
8. Timoșco M., Velciu A., Bogdan V., *Nivelul cantitativ al unor genuri de microorganisme obligative tubului digestiv ca factor determinant al stării funcționale intestinale*. Mater. Confer. Științifice Internaționale, Chișinău, 2011, p. 111.
9. Timoșco Maria, Velciu Aliona, Florea Natalia, Bogdan Victoria, *Microorganismele din genurile obligatorii tractului gastrointestinal uman cu unele proprietăți potențiale sanobiotice*, Imfo-med., 2010, nr. 1 (16), p. 36-39.
10. Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciochină Valentina ș.a., *Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice*, Chișinău, 2011, 38 p.
11. Velciu Aliona, Timoșco Maria, Sainsus Natalia, Proca Victoria, *Dinamica particularităților bacteriocenozei intestinale la copii de vârstă fragedă în condițiile presiunii ecologice*, Anale științifice ale USMF N. Testemițanu. Ediția VII, Vol. II, Chișinău, 2006, p. 38-42.
12. Хавкин А.И., *Микробиоценоз кишечника и иммунитет*, Российский Мед. Журнал, 2003, № 11 (3), с. 5-13.

STRUCTURA ETIOLOGICĂ
A BOLILOR DIAREICE ACUTE LA COPIII
PÂNĂ LA 5 ANI ÎN BAZA DATELOR IMSP SCMBCC

Tatiana JURAVLIOV¹,
Galina RUSU¹, Ludmila BÎRCA²,
Maria NEAGA², Angela VĂMĂȘESCU², Victor MUȘUC²,
Diana PRUNEANU², Olesia OLEVSCHI¹, Valentina CEREMPEȘ¹, Ana PAȘNIN²
¹Catedra Boli Infecțioase FECMF, USMF Nicolae Testemițanu,
²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

Summary

Etiological structure of acute intestinal infections in children under 5 years old according to the the Public Health Medical Institution Contagious Diseases Municipal Children Hospital

Acute intestinal infections affect mainly young children. Etiological diagnosis was confirmed in 63% (shigellosis – 0,7%, salmonellosis – 6%, rotaviral infection – 41,6%). Conditionally pathogenic Enterobacteriaceae was detected in 70,5% of patients. Rotaviral infection is in the form of mono-infection (58,5%) and in combination with pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria (41,5%).

Key words: acute intestinal infections, rotaviral infection.

Резюме

Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей до 5 лет по данным Городской Детской Инфекционной Клинической Больницы г. Кишинэу

Острые кишечные инфекции (ОКИ) поражают преимущественно детей раннего возраста. Этиологический диагноз был подтвержден у 63% больных (шигеллез – 0,7%, сальмонеллез – 6%, ротавирусная инфекция – 41,6%). Условно-патогенная флора была обнаружена у 70,5% больных. Ротавирусная инфекция протекала в виде моно-инфекции (58,5%) и в сочетании с патогенной и условно-патогенной микрофлорой (41,5%).

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция.

Actualitatea temei

Boala diareică acută (BDA) reprezintă o problemă majoră pentru întreaga lume. În Republica Moldova, în ultimii ani se observă o creștere a morbidității prin boli diareice acute atât cu etiologie determinată, cât și cu etiologie nedeterminată [4]. Cazurile de infecție rotavirală confirmată nu reflectă răspândirea reală a patologiei în populație. Aceste circumstanțe au servit drept premisă pentru implementarea sistemului de supraveghere-santinelă la infecția rotavirală. Perfecționarea diagnosticului de laborator, racordată la standardele internaționale de calitate, a permis evidențierea unei prevalențe diferite a antigenului rotaviral, de la 10% până la 70%, în funcție de vârstă și sezonitate. A fost identificată o

circulație frecventă a genotipurilor G9P8 (45-49%), G1P8 (23-37%), G4P8 (6-19%), precum și infecțiilor cauzate de genotipurile G2P4, G3P8 și cele nontabile [1]. A fost estimată implicarea altor agenți virali (Astrovirusurile, Adenovirusurile, Norovirusurile) și bacterieni în etiologia bolii diareice acute la copii [4, 9].

În Republica Moldova, în anii 2006-2011 ponderea BDA etiologic neprecizate rămâne la un nivel înalt și constituie 236,41-227,45 respectiv la 100000 populație [4].

Morbiditatea prin infecția rotavirală în Republica Moldova a crescut de la 0,03 în anul 2006 până la 16,20 cazuri în 2010, iar în municipiul Chișinău – până la 64,60 cazuri la 100000 populație (vezi tabelul).

Indicii morbidității la 100000 populație prin BDA, în mun. Chișinău, pe anii 2006-2011

| Nosologia/anii | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Salmoneloze | 49,39 | 40,12 | 34,51 | 34,51 | 44,92 | 43,28 |
| Dizenteria bacteriană | 71,07 | 43,31 | 37,69 | 33,74 | 26,72 | 6,09 |
| Infecția rotavirală | 0,00 | 0,26 | 16,68 | 48,77 | 58,78 | 64,60 |
| Enterite, colite, gastroenterite, toxiinfecții alimentare, provocate de agenți determinați | 171,0 | 175,29 | 218,38 | 224,49 | 184,63 | 130,98 |
| Infecții intestinale acute, provocate de agenți patogeni nedeterminați | 394,58 | 394,15 | 364,30 | 340,87 | 393,43 | 343,44 |

Structura etiologică a bolilor diareice acute la copii a fost studiată în baza Instituției medico-sanitare publice Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, or. Chișinău (IMSP SCMBCC). Din toți bolnavii (4756) externați în anul 2011, BDA au suportat 2466 (51,8%) pacienți, inclusiv în vârstă de la 0 până la 5 ani – 1904 (77,2%) copii, în majoritatea cazurilor – 219 (54,5%) – fiind copii sub un an. Cea mai mare pondere printre BDA o au gastroenterocolitele acute, din care au fost confirmate etiologic – 47,9%.

Din numărul total de cazuri de dizenterie acută, au fost confirmate bacteriologic 22,8% (în a. 2010 – 6,4%).

Material și metode de cercetare

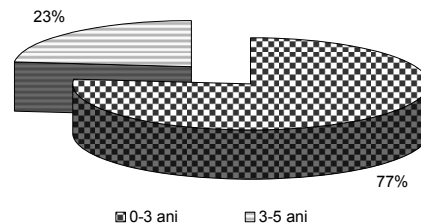
Scopul studiului a fost aprecierea structurii etiologice a BDA la copiii până la 5 ani.

În studiu au fost incluși 1655 de copii până la 5 ani cu BDA, internați în IMSP SCMBCC în anul 2011. Fiecare pacient a fost examinat conform PCN privind BDA la copil și conform standardelor medicale de investigații. Probele biologice (materii fecale) au fost examinate bacteriologic – coproculturi pentru enterobacterii patogene (EP) și condiționat-patogene (ECP); virusologic – examenul imunofermentativ pentru depistarea antigenului rotaviral cu utilizarea test-sistemelor ELISA; examen serologic și parazitologic.

Dintre copiii spitalizați 86,6% au fost din municipiul Chișinău și 13,4% din localități rurale; băieței – 50,5% și fete – 49,5%.

Rezultate obținute și discuții

Conform vârstei, pacienții cu BDA au fost divizați astfel: 0-1 ani – 212 (13%) copii; 1-2 ani – 684 (42%); 2-3 ani – 372 (22%); 3-4 ani – 230 (14%); 4-5 ani – 157 (9%) copii (vezi figura).



Repartizarea pacienților cu BDA după vârstă

Ancheta epidemiologică efectuată asupra cazurilor de BDA spitalizate a demonstrat că numai 9,9% din toți pacienții au avut contact mai frecvent în familie.

Etiologia BDA n-a fost determinată la 612 (37%) bolnavi în vârstă până la 5 ani. Diagnosticul clinic definitiv a fost stabilit sindromal: toxiinfecție alimentară – 75 (12,3%); enterită – 20 (3,3%); gastroenterită – 150 (24,5%); enterocolită – 106 (17,3%); gastroenterocolită – 200 (32,7%), dizenterie acută a fost stabilită la 61 (3,7%) pacienți.

Dintre bolnavii cu BDA de etiologie identificată (63%) s-a confirmat: shigeloză – la 7 (0,7%) copii; salmoneloză – la 63 (6%); infecție rotavirală – la 434 (41,6%). Enterobacterii condiționat-patogene s-au depistat la 735 (70,5%), *Cryptosporidium parvum* în monoinfecție sau infecție mixtă cu alte BDA – la 58 (5,6%) copii.

Shigeloză a fost provocată de *Sh. sonnei* la 6 (86%) copii în vârstă de 4-5 ani și *Sh. flexneri* – la 1 (14%) pacient de 3 ani. Salmoneloză a fost provocată de *Salm. enteritidis* la 33 (52,4%) și *Salm. typhimurium* – la 25 (39,7%) bolnavi, în majoritatea cazurilor la copii de vârstă fragedă: 23 copii (70%) și 22 (88%) respectiv. S-au înregistrat salmonele și din grupa B – la 5 (8%) pacienți. Salmoneloză a evoluat cu predominarea sindroamelor clinice de

gastroenterocolită – 38 (60,3%) și enterocolita – 22 (34,9%) cazuri.

Infecția mixtă prin enterobacterii patogene, a fost stabilită la 2 pacienți: shigeloza *sonnei* plus salmoneloză *enteritidis* și shigeloza *flexneri* plus salmoneloză *typhimurium*. Diagnosticul etiologic de salmoneloză a fost stabilit și în baza investigațiilor serologice (8 copii). Din alte instituții medicale au fost transferați 7 copii cu diagnosticul de salmoneloză confirmată bacteriologic.

Evoluția clinică și rezultatele investigațiilor de laborator au confirmat diagnosticul definitiv de infecție rotavirală, inclusiv mono-IRV la 254 (58,5%) și mixt-IRV – la 180 (41,5%). Mono-IRV s-a înregistrat preponderent la copii de 1-4 ani – 226 (89%), iar mixt-IRV – la copii de 1-3 ani – 128 (71%). Analizând severitatea infecției rotvirale, s-a constatat că mono-IRV a evoluat în forme medii (89,8%) și severe (10,2%), iar în mixt-IRV forma severă s-a înregistrat mai frecvent (15,6%).

Dintre maladiile bacteriene asociate IRV s-au înregistrat: dizenterie acută (5%), salmoneloză (5%), criptosporidioză (17,8%) și BDA cu enterobacterii condiționat-patogene (72,2%).

Din microflora condiționat patogenă în titre de diagnostic au predominat: *Escherichia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Kluyvera spp.*, *Morganella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.* ș. a. La 124 (11,88%) bolnavi prin coproculturi pozitive în titre de diagnostic s-au depistat asocieri de enterobacterii condiționat-patogene: în dublă (14,4%) și triplă (2,4%) asociere bacteriană. Candida, de la 10^5 până la 10^7 , a fost depistată la 134 (8,1%) pacienți.

Toți copiii cu IRV au fost tratați, aplicându-li-se schema tradițională de tratament al bolilor diareice acute. La externare starea generală satisfăcătoare a fost apreciată la 1088 (65,7%) pacienți, cu ameliorare – la 560 (33,8%), fără schimbări – la 8 copii 1 (1,4%). Durata medie de spitalizare a pacienților cu BDA a fost: până la 5 zile – 572 (35%), 6-7 zile – 811 (49%), 8 zile și mai mult – 272 (16%) cazuri.

Concluzii

1. Boala diareică acută afectează preponderent copiii de vârstă fragedă.

2. Diagnosticul etiologic al BDA s-a confirmat în 63% din cazuri: shigeloză (0,7%), salmoneloză (6%), infecție rotavirală (41,6%). Enterobacterii condiționat-patogene s-au depistat în 70,5% cazuri, *Cryptosporidium parvum* – în 5,6% cazuri în monoinfecție sau infecție mixtă cu alte BDA.
3. Infecția rotavirală în structura bolilor diareice acute la copiii în vârstă de până la 5 ani s-a realizat atât în mono-IRV (58,5%), cât și IRV asociată cu enterobacterii patogene și condiționat-patogene (41,5%).

Bibliografie

1. Cojocar Radu, Gheorghita Stela, Bîrca Ludmila, Juravliov Tatiana și coaut., *Perfecționarea supravegherii și diagnosticului de laborator al infecției rotvirale în Republica Moldova*. Congresul Național de Microbiologie și Conferința Națională de Epidemiologie, Iași, 10-12 noiembrie, 2011.
2. Lindsay Brianna, T. Ramamurthy, *Diarrheagenic Pathogens in Polymicrobial Infections*. Emerging Infectious Diseases. www.cdc.gov/eid, Vol. 17, no. 4, April 2011.
3. Rusu G., *Boli infecțioase la copii*, Chișinău, 2012. 291 p.
4. *Raport privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în RM ianuarie-decembrie 2006-2011* (date statistice).
5. *Red Book Report of the Committee on Infections Diseases*. American Academy of Pediatrics, 2003, 927 p.
6. Spînu C., Rusu G., Bîrca L., *Infecția rotavirală la copii - particularitățile clinico-epidemiologice, diagnostic, tratament, profilaxie*, Chișinău, 2005, 184 p.
7. WHO. Generic protocols. (i) *hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children*, 2002, WHO/ V&B/ 02.15, <http://www.who.int/vaccinesdocuments/ DocsPDF02/www698.pdf>.
8. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В., *Острые кишечные заболевания: ротавирусы и ротавирусная инфекция*, СПб.: «Лань», 2000, 272 с.
9. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н., *Острые кишечные инфекции у детей*, Москва, «Медицина». 477 с.
10. Тимченко В.Н., Леванович В.В., *Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача*, Санкт-Петербург, 2011, 543 с.
11. Учайкин В.Ф., *Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение)*, Пособие для врачей. Москва, 2003, 34 с.

DIFERENȚE ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ
A ERIZIPELULUI LA TINERI ÎN COMPARAȚIE
CU EVOLUȚIA LA PERSOANELE DE VÂRSTĂ
MEDIE ȘI ÎNAINȚATĂ

Liviu IAROVOI¹, Constantin ANDRIUȚĂ¹,
Raisa POPOVICI², Svetlana MALCOCI², Lilia COJUHARI¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie N. Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Differences in clinical evolution of erysipelas in young compared with middle-aged people and advanced

Study on clinical features depending on the patients' age with erysipelas was performed on 79 persons. It was found that erysipelas in younger age people flowed more easily. In people over 44 years obesity was disease risk, which often favored the appearance of erysipelas. The frequency of damage face young people proved to be significantly increased, than in middle-aged and elderly, where erysipelas prevails location on the lower limbs. Complications in young erysipelas occurred less frequently, especially suppurative. Erysipelas went longer if: the localization of the inflammatory process is on the lower limbs, favoring the presence of concomitant diseases (obesity, diabetes, venous thrombophlebitis leg, elephantiasis, and plantar mycosis or streptodermia), patients' age 60 years and more.

Key words: erysipelas, younger age, middle-aged, elder age, lower limbs, concomitant diseases.

Резюме

Различия в клиническом течении рожи у молодых по сравнению с течением у людей среднего возраста и пожилых

Было установлено, что в молодом возрасте рожка протекала легче. У людей старше 44 лет ожирение чаще всего явилось фоновым заболеванием, определившим появление рожи. Частота повреждения лица у молодых людей оказалось значительно больше, чем среди больных среднего возраста и пожилых, у которых преобладала рожка нижних конечностей. Осложнения рожи у больных молодого возраста происходили реже, особенно гнойные. Рожка протекала дольше: если были поражены нижние конечности, при наличии сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, тромбоз нижних конечностей, слоновость, стрептодермия и микозы подошв), при возрасте пациентов старше 60 лет.

Ключевые слова: рожка, фоновое заболевание, лицо, нижние конечности, сопутствующие заболевания.

Actualitatea temei

Diversitatea formelor clinice ale erizipelului (în funcție de localizare, caracterul afectării, frecvența apariției, gradul de gravitate) și discrepanța datelor statistice în descrierea acestor forme de la un autor la altul argumentează necesitatea cercetării, mai ales în condițiile Republicii Moldova, unde această patologie a fost studiată insuficient și pe un număr mic de cazuri [2, 6].

La vârsta de până la 18 ani, erizipelul s-a înregistrat de E. Mahe [4] doar în cazuri unice; la cea de 20-30 de ani această maladie se întâlnește mai des la bărbați decât la femei, în legătură cu ponderea crescută a formei primare la această vârstă (92,9%), cauza fiind, de regulă, legată de microtraumatisme (97,4%) și foarte rar (2,6%) – de maladiile concomitente. La această vârstă complicațiile erau destul de rare (11,8%).

Cea mai mare parte a erizipelului revine vârstei de peste 50 de ani [7]. Totuși, majoritatea autorilor în acest caz indică o vârstă mai înaintată – de peste 60 de ani [3, 5, 8] și numai unii dintre ei consemnează o vârstă mai tânără – de peste 40 de ani [1, 9].

Material și metode de cercetare

Studiul asupra particularităților clinice ale erizipelului în funcție de vârsta pacienților s-a efectuat asupra a 79 bolnavi internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă. Acești bolnavi au fost repartizați în două loturi: lotul I, format din 38 pacienți tineri, cu vârsta de la 19 până la 44 ani, și lotul II, constituit din 41 bolnavi de vârstă medie și înaintată, cuprinsă între 45 și 75 de ani.

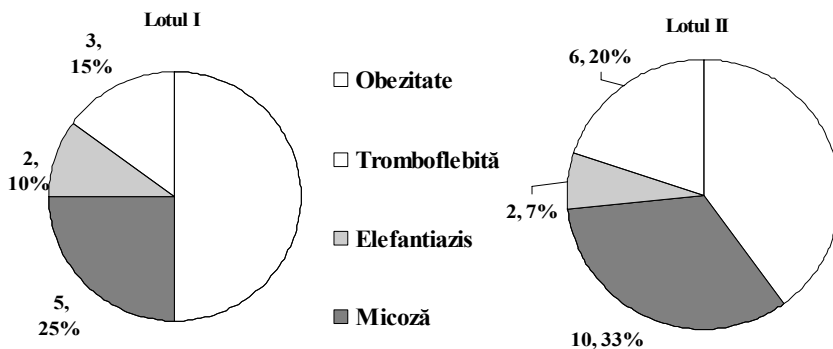
Obiectivele lucrării: analiza datelor anamnestice, epidemiologice, clinico-evolutive și complicațiilor apărute la bolnavii supravegheați.

Rezultate obținute

Cauzele cele mai frecvente ce au dus la apariția erizipelului în lotul I erau: microtraumatismul – la 18 din 38 (46%) bolnavi și limfostaza după mastectomiile suportate – la 6 din 37 (16%). În lotul II: microtraumatismul s-a întâlnit la 22 din 41 (52,5%) și flebectomiile – la 6 din 40 (15%) pacienți.

Bolile concomitente de risc, care au favorizat apariția erizipelului în ambele loturi, erau aceleași, dar ponderea lor se deosebea (vezi figura). Astfel, pentru persoanele tinere (lotul I) obezitatea ca factor de risc a erizipelului prelua cu mult (50% din totalul maladiilor de risc) asupra celorlalte

boli concomitente. La bolnavii lotului II atât obezitatea (40% din totalul maladiilor de risc ai lotului), cât și tromboflebita (33%) s-au dovedit a fi factorii cei mai importanți pentru apariția erizipelului (vezi figura).



Bolile concomitente de risc în apariția erizipelului în loturile I și II de bolnavi (abs. și %)

Analizând evoluția erizipelului, s-a constatat că în lotul I forma primară era la 28 (74%) pacienți, iar cea repetată și recidivantă – la 10 (26%). În lotul II frecvența erizipelului primar a fost depistată la 25 (60%) bolnavi, iar cea repetată și recidivantă – la 16 (40%).

Conform caracterului manifestărilor locale, s-a stabilit că forma eritematoasă era cea mai frecventă în ambele loturi și constituia 24 (63%) în lotul I și 23 (55,5%) cazuri în lotul II. Forma eritemobuloasă s-a întâlnit la 8 (21%) și 9 (22,5%) pacienți, respectiv din lotul I și II. Formele eritemohemoragică și bulohemoragică în lotul I au avut aceeași pondere – câte 3(8%) bolnavi fiecare, iar în lotul II aceste forme s-au constatat în 7 (17%) și 2 (5%) cazuri, respectiv.

Luând în considerație caracterul evoluției erizipelului, s-a determinat că în lotul I forma ușoară era în 9 (24%) cazuri, cea medie – în 27 (71%) și cea gravă – în 2 (5%). În lotul II forma ușoară a erizipelului era la 3 (7%) pacienți, cea medie – la 33 (83%) și cea gravă – la 4 (10%). Astfel, în lotul I pacienții cu formă ușoară de erizipel au fost de 3,2 ori mai mulți ($P<0,05$) decât în lotul II.

Localizarea procesului inflamator în erizipel la bolnavii lotului I era: pe față – la 12 (32%), pe membrele superioare – la 3 (8%), pe cele inferioare – la 22 (60%) bolnavi. În lotul II fața a fost afectată la 5 (12%) pacienți, membrele superioare – la 1 (2,5%), membrele inferioare – la 35 (85,5%). Comparând aceste date, este lesne de observat că la bolnavii lotului I erizipelul s-a localizat pe față de 2,6 ori ($P<0,05$) mai frecvent decât la cei din lotul II.

Media zilei/pat în lotul I a constituit $9,6\pm 0,6$ zile, iar în lotul II – $10,9\pm 0,5$ zile. Durata medie a semnelor clinice caracteristice erizipelului la bolnavii lotului I a fost următoarea: durerile în regiunea afectată țineau $8,2\pm 0,6$ zile, febra – $4,9\pm 0,4$, frisoanele – $2,3\pm 0,15$, eritemul – $8,1\pm 0,6$, edemul – $7,4\pm 0,6$ zile. Frisoanele au lipsit la 13 (33%) pacienți din lotul I. În lotul II durerea în regiunea afectată s-a menținut în medie $9,4\pm 0,6$ zile, febra – $5,6\pm 0,3$, frisoanele – $2,5\pm 0,15$, eritemul – $11,1\pm 0,7$, edemul – $10,2\pm 0,7$ zile. Frisonul a lipsit la 9 (21%) bolnavi din lotul II. Analizând aceste date, nu am constatat diferențe statistice veridice privind semnele clinice ale intoxicației în erizipel (febra și frisonul) la contrapunerea indicilor respectivi ai loturilor I și II. În schimb, durata eritemului și edemului la bolnavii lotului II era, respectiv, de 2,2 ($P<0,05$)

și 3,1 ($P<0,01$) ori mai îndelungate decât în lotul I.

Complicațiile erizipelului la bolnavii din lotul I au fost: limfangoița – la 6 ($16,2\pm 5,9\%$), capilarotoxicoza, abcesul și necroza cutanată – la câte 1 pacient. În 29 ($77,7\pm 6,3\%$) cazuri din lotul I maladia a evoluat fără complicații. În lotul II erizipelul s-a complicat cu următoarele afecțiuni: limfangoiță – la 18 ($44,5\pm 7,2\%$), flegmon – la 4 ($10,0\pm 4,7\%$), ulcere trofice – la 3 ($7,5\pm 3,9\%$), necroza cutanată, elefantiazisul și abcesul – la câte 2 ($5\pm 2,9\%$) bolnavi. Complicații nu s-au înregistrat la 10 ($25,0\pm 6,8\%$) pacienți din lotul II. Astfel, la pacienții de peste 44 de ani (lotul II) complicațiile s-au produs de 3,3 ori mai frecvent ($P<0,001$) decât la bolnavii sub această vârstă (lotul I), dintre care limfangoița s-a înregistrat de 3 ori mai des ($P<0,001$). În total complicații supurative în lotul II s-au depistat la 11 bolnavi ($27,5\pm 6,9\%$), iar în lotul I – la 2 ($5,4\pm 3,2\%$), sau de 5,1 ori mai rar ($P<0,01$).

27($72,7\pm 6,5\%$) bolnavi din lotul I s-au externat cu însănătoșire, iar 11 ($22,3\pm 7,5\%$) – cu ameliorare. Totodată, numai 18 ($41,0\pm 8,2\%$) convalescenți din lotul II s-au externat cu însănătoșire, iar ceilalți 23 ($58,3\pm 6,8\%$) – cu ameliorare. Din aceste date reiese că bolnavii din I lot s-au externat de 1,8 ori mai frecvent ($P<0,05$) cu însănătoșire decât cei din lotul II.

Discuții

Erizipelul a decurs mai îndelung la bolnavii de vârstă mai mare de 60 de ani, mai ales la acele persoane care suportau maladii concomitente ca: obezitatea, tromboflebita membrelor inferioare, diabetul zaharat, micoza plantară sau streptodermia, ultima afectând mai ales membrele inferioare prin dezvoltarea unei

insuficiențe cronice venoase și limfatice. Ulcerele trofice au apărut doar la persoanele de peste 60 de ani. Ponderea formelor de gravitate ușoară a erizipelului la persoanele tinere (19-44 ani) era mai avansată decât la cele de vârstă mai mare. Cauzele unei evoluții mai grave și mai îndelungate a erizipelului la bolnavii de peste 60 de ani sunt bolile concomitenete de fond mai frecvente și starea imună deficitară.

Concluzii

1. La persoanele de vârstă tânără erizipelul decurge mai ușor, însănătoșirea producându-se mai rapid, decât la persoanele de peste 44 de ani. În aceeași categorie de vârstă obezitatea a fost boala de risc, care a favorizat cel mai frecvent apariția erizipelului. La persoanele tinere frecvența afectării feței s-a dovedit a fi semnificativ mai mare decât la cele de vârstă medie și la bătrâni, la care predomina localizarea erizipelului pe membrele inferioare. Complicațiile erizipelului la tineri s-au produs mai rar, în special cele supurative.
2. Erizipelul a decurs mai îndelung în cazul: localizării procesului inflamator pe membrele inferioare; prezenței unor boli concomitente favorizante (obezitatea, diabetul zaharat, tromboflebita venelor membrelor inferioare, elefantiazisul, micoza plantară și streptodermia); vârstei bolnavilor de peste 60 de ani.

Bibliografie

1. Caetano M., Amorim I., *Erisipela*. Acta Medica Portuguesa, 2005, no. 18, p. 385-394.
2. Chiriacov Galina, Simonov Ludmila, Popovici Raisa, *Erizipelul la adulți*. Conferința a IV-a a infecționiștilor din Moldova. Probleme actuale în patologia infecțioasă, 9-10/10/1996, p. 148-149.
3. Lowbe S., *Skin infections and ageing*. Ageing research reviews, vol. 3, january 2004, p. 69-89.
4. Mahe E., Toussaint P., Lamarque D., et all., *Erizipelul în populația tânără a unei spitale militare*. Ann. Dermatol. Venerol., Aug.-Sep.1999, nr.126, p. 593-599.
5. Kopp M., Bernard P., Schmit J., *Prise en charge de dermo-hypodermes bacteriennes par les medecins generalistes: enquete de pratique et etude prospective*. Ann. Dermatol. Venerol., avril 2001, nr. 3-c2, p. 338.
6. Simonov Ludmila, Chiriacov Galina, Luca Lucia ș.a., *Caracteristica erizipelului la adulți din ultimii ani*. Conferința a V-a a infecționiștilor din R.M. Probleme actuale în patologia infecțioasă; 4-5/10/2001, p. 238-239.
7. Еровинчеков А., Брико Н., Горобченко А., *Особенности современной клиники рожи как варианта течения стрептококковой инфекции*. Врач, 2004, №2, с. 32-34.
8. Рыскинд Р.Р., Самотолкин К.Н., Лиенко А.Б., *Рожа у больных старших возрастных групп*. Клиническая геронтология, 1997, №1, с. 43-48.
9. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А., *Рожа: клиника, диагностика, лечение*. Русский Медицинский Журнал, 1999, том 7, № 8.

TRATAMENTUL PROFILACTIC AL TRANSMITERII MATERNO-FETALE A INFECȚIEI HIV

Victor PÂNTEA¹, Constantin SPÂNU²,
Lucia LUCA¹, Valentin CEBOTARESCU¹, Lilia COJUHARI¹
¹Catedra Boli Infecțioase FECMF, USMF N. Testemițanu
²Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Preventive treatment in maternal-fetal HIV infection transmission

Maternal-fetal transmission of HIV infection is responsible for 90% of cases with HIV/AIDS. Over 50% of the infected persons in the world with HIV are women and almost 80% of them are of reproductive age. To assess the efficiency of ARV treatment in reducing of maternal-fetal HIV infection. 163 pregnant women with HIV/AIDS infection were included in the study (stage A and B) and the new born children from them of which 130 benefited of preventive ARV treatment while 33 pregnant women and their children did not benefit of it. The diagnosis of HIV infection in pregnant women in the study was made by ELISA reaction and was confirmed by immunoblot. The gravidas have been examined by clinical, epidemiological methods. The gravidas within the study were of fertile age. In 130 pregnant women, beginning with the 28 week of gestation were administered ARV treatment schemes were selected depending on clinical paraclinical data in accordance with the WHO recommendations. Of the total number, 33 gravidas with HIV/AIDS infection were not examined antenatally, because they were followed up at the dispensary. When prophylactic treatment is lacking, the transmission rate of maternal-fetal transmission of HIV/AIDS infection was 42,4%; Maternal-fetal rate transmission of HIV infection can be reduced if respective recommendations are observed, consisting 1,53%.

Key words: HIV/AIDS, transmission, maternal-fetal, treatment.

Резюме

Химиопрофилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду

Передача вируса ВИЧ-инфекции от матери к плоду осуществляется в 90% случаев ВИЧ-инфекции. Задача настоящего исследования состояла в определении эффективности химиопрофилактики в уменьшении передачи вируса ВИЧ от матери к плоду. Под наблюдением находились 163 беременных женщин с ВИЧ-инфекцией (категории А и В) и новорожденные дети от этих матерей, из которых 130 получали химиопрофилактическое лечение. 33 женщины и дети, родившиеся от них, такое лечение не принимали. Диагноз ВИЧ-инфекции выставлен на основании клиники и подтвержден иммуноферментным методом. Беременные обследовались клиническим, эпидемиологическим, биохимическим, серологическим и иммунологическим методами. У 130 беременных, начиная с 28-ой недели, было назначено химиопрофилактическое лечение. Схемы лечения зависели от клинических и параклинических методов, в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Беременные (33), которые не получали химиопрофилактическое лечение, на учете не состояли и были выявлены в родильных отделениях. Проводимые исследования показали, что в случаях где не было назначено лечение передача ВИЧ-инфекции от матери к плоду имела место в 42,4% случаев, а там где химиопрофилактика проводилась, передача имела место только в 1,53% случаев.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, передача от матери к плоду, химиопрофилактика.

Actualitate

Transmiterea materno-fetală a infecției HIV este responsabilă de 90% din cazurile de copii infectați cu HIV. În țările lumii, peste 50% din persoanele infectate cu HIV sunt femei și circa 80% dintre acestea sunt de vârstă fertilă. S-a estimat că în fiecare zi se nasc 1600 copii infectați cu HIV.

În absența oricărei intervenții, ratele raportate de transmitere verticală a infecției HIV variază de la 15-25% în Europa și SUA până la 25-40% în Africa și Asia. Progresele recente în dezvăluirea transmiterii perinatale au dus la definirea unor intervenții specifice, care s-au dovedit a fi eficiente prin reducerea ratei de transmitere verticală a infecției HIV.

În multe țări dezvoltate, concomitent cu implementarea tratamentului antiretroviral (ARV) profilactic, frecvența transmiterii materno-fetale a infecției HIV a scăzut semnificativ.

Obiective: aprecierea eficacității tratamentului ARV în reducerea transmiterii materno-fetale a infecției HIV.

Metodologie

În studiu s-au aflat 163 de femei gravide cu infecția HIV/SIDA (stadiul A și stadiul B) și nou-născuții acestor femei, dintre care 130 au beneficiat de tratament ARV profilactic, iar 33 gravide și copiii lor nu au beneficiat de tratament ARV profilactic.

Diagnosticul de infecție cu HIV la gravidele aflate în studiu a fost stabilit prin reacția ELISA și confirmat prin imunoblot. Gravidele au fost examinate prin metode clinice, epidemiologice, biochimice, serologice și imunologice. Gravidele aflate în studiu au fost de vârstă fertilă.

Celor 130 de gravide, începând cu săptămâna 28 de gestație, li s-a administrat tratament ARV cu țel profilactic. Schemele de tratament ARV administrate au fost selectate în funcție de datele clinice, paraclinice și în conformitate cu recomandările OMS.

Din numărul total, 33 de gravide cu infecția HIV/SIDA nu au fost investigate antenatal, deoarece nu s-au aflat la evidență de dispensar.

Rezultate

În stadiul A s-au aflat 98 (75,38%) gravide și 32 (24,62%) – în stadiul B. Nivelul $CD_4 > 500$ cel/mm³ a fost la 65 (50%), la 57 (43,85%) gravide nivelul CD_4 a fost cuprins între 500-200 cel/mm³ și doar la 8 (6,15%) gravide nivelul CD_4 a fost mai mic de 200 cel/mm³.

120 de gravide au născut per vias naturalis, iar 10 – prin cezariană. Toate gravidele au primit tratament ARV începând cu săptămâna a 28-36-a de graviditate. Nou-născuților li s-a administrat sirop Zidovudină 4 mg/kg X 2 ori /zi din primele 6 ore de viață timp de 7 zile. Printre 98 copii născuți de mame cu infecția HIV/SIDA asimptomatică, care au primit tratament ARV cu scop profilactic, transmiterea materno-fetală a infecției HIV/SIDA a constituit 1,02%. Printre 32 copii născuți de mame cu infecția HIV/SIDA simptomatică (stadiul B), care au primit tratament ARV cu scop profilactic, transmiterea materno-fetală a infecției HIV/SIDA a constituit 3,12%. Așadar, sumar, în cazul utilizării tratamentului antiretroviral în scop de reducere a transmiterii materno-fetale a infecției HIV/SIDA, s-a determinat rata de transmitere de 1,53%.

În studiu au fost incluși și 33 copii născuți din mame HIV infectate, care nu au primit tratament ARV profilactic. Dintre ei, la vârsta de 2 luni 14 (42,4%) au avut încărcătura virală detectabilă în limitele 54.900 – 4.620.000 copii/ml. Acești copii au fost considerați ca fiind HIV infectați și au fost luați la evidență de dispensar. Astfel, rata de transmitere verticală a infecției HIV/SIDA fără tratament ARV profilactic a constituit 42,4%.

Concluzii

1. În absența tratamentului profilactic, rata transmiterii materno-fetale a infecției HIV/SIDA a fost de 42,4 %.
2. Rata transmiterii materno-fetale a infecției HIV poate fi redusă, dacă sunt respectate recomandările respective, ea constituind 1,53%.

Bibliografie

1. Pântea V., Spânu C., Luca L., *Transmiterea materno-fetală a infecției HIV și tratamentul profilactic (aspecte clinice, epidemiologice, imunologice, molecular-biologice ale infecției HIV la gravide și la copii născuți din mame infectate cu HIV)*, Chișinău, 2010, 93 p.
2. Balțag V., Bologan I., Hodorogea S., *Profilaxia transmiterii pe verticală a infecției HIV de la mamă la făt*. Buletin perinatalogic, 2003, nr. 41, p. 57-65.
3. European collaborative study. *Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy*. Clin. Infect Dis., 2005, nr. 40(3), p. 458-465.
4. Friptu V., Rusu G., Țăruș M. et al., *Infecția HIV și SIDA cu transmitere materno-fetală*. Chișinău, 2008, 146 p.
5. Girard P.-M., Katlama Ch., *Pialouh-VIH*. Edition 2004, Doin Editeurs, 635 p.
6. Negruțiu L., *Actualități în infecția și boala cu HIV*. Timișoara: Editura de Vest, 2008, 215 p.

PARALIZIA ACUTĂ FLASCĂ
LA COPII ÎN PERIOADA DE POSTCERTIFICARE
A REPUBLICII MOLDOVA CA ȚARĂ LIBERĂ
DE POLIOMIELITA SĂLBATICĂ

Victoria GHIDIRIM, Mariana APOSTOL,
Stela GHEORGHÎȚA, Constantin SPĂNU,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Acute flaccid paralysis at the children in the postcertification period in the Republic of Moldova free of poliomyelitis caused by the wild virus

In 2002 year the Regional Commission for the Certification for Europe of Polio Eradication of World Health Organization declared our country free of poliomyelitis caused by the wild virus. The postcertification program provides identification, information, epidemiological and laboratory investigation of each case of acute flaccid paralysis with the consecutive establishing of final diagnosis to complete the eradication of global polio. From 2003 to 2011 in the Republic of Moldova were registred 85 cases of acute flaccid paralysis, from which were collected and examined 178 of stool specimens. All identified poliomyelitis viruses have vaccination nature.

Key words: flaccid paralysis, children, poliomyelit

Резюме

Острый вялый паралич у детей Республики Молдова после сертификации ее как страны свободной от дикого полиомиелита

В 2002 г. Европейская Региональная Сертификационная Комиссия Всемирной Организации Здравоохранения объявила Республику Молдова свободной от полиомиелита вызванного диким вирусом. Программа после сертификации предусматривала выявление, сообщение, эпидемиологическое и лабораторное исследование каждого случая острого вялого паралича у детей с последующим установлением заключительного диагноза до глобальной ликвидации полиомиелита. С 2003 по 2011 гг. в Республике Молдова было зарегистрировано 85 случаев острого вялого паралича у детей от которых собрано и исследовано 178 проб фекалий. Все выделенные вирусы полиомиелита относились к вакцинным штаммам.

Ключевые слова: вялый паралич, дети, полиомиелит.

Actualitatea temei

În anul 2002 Europa, inclusiv Republica Moldova, a fost declarată liberă de poliomiелita provocată de virusul sălbatic de către Comisia Regională Europeană de Certificare. În prezent sunt identificate 4 țări endemice în care se înregistrează cazuri de poliomiелita (Afganistan, Pakistan, India și Nigeria), de unde virusul sălbatic poate fi importat în orice teritoriu. În anul 2010, din India virusul sălbatic de tipul 1 a fost importat și în unele țări ale Europei, în total acest agent patogen a fost izolat în 478 de cazuri, provocând multiple îmbolnăviri (informația săptămânală a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 25 ianuarie 2012). În anul 2011 au fost înregistrate 647 de cazuri de poliomiелita provocată de virusul sălbatic, inclusiv 336 în țările endemice și 311 de import în țări neendemice. Monitorizarea circulației virusurilor de poliomiелita în faza de lichidare globală a poliomiелitei, cu identificarea ulterioară intratipică a tulpinilor izolate prin tehnici de biologie moleculară de ultima generație în Laboratorul Regional de Referință, este una dintre prerogativele OMS. Poliomiелita acută este în lista bolilor/sindroamelor incluse în sistemul de alertă timpurie și răspuns rapid (Regulamentul privind sistemul de alertă timpurie și răspuns rapid pentru prevenirea, controlul bolilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică), prezentând un risc iminent de declanșare a urgenței de sănătate publică care necesită notificare și declarare rapidă OMS.

Reieșind din situația globală la infecția nominalizată, Comisia Regională Europeană de Certificare recomandă supravegherea tuturor cazurilor de paralizie acută flască (PAF) la copiii până la 15 ani conform definiției standarde de poliomiелita. Depistarea la copiii de până la 15 ani a cel puțin unui caz de PAF la 100 000 copii pe an demonstrează capacitatea funcțională a rețelei care identifică posibilele cazuri de îmbolnăvire (indigene sau de import). Anual toate cazurile de PAF sunt depistate, declarate, înregistrate și investigate.

În lucrarea de față sunt expuse rezultatele monitorizării epidemiologice și de laborator a cazurilor de PAF, inclusiv a contactilor în anii 2003-2011.

Materiale și metode de cercetare

Recoltarea, păstrarea, transportarea, prelucrarea și examinarea probelor au fost efectuate conform recomandărilor OMS [1]. De la bolnavii cu PAF și cu suspecție la poliomiелita au fost recoltate nu mai puțin de câte 2 probe de fecale cu interval de 24-48 ore, cât mai rapid de la debutul îmbolnăvirii, de la persoanele ce au fost în contact – câte o probă de fecale.

Izolarea tulpinilor virale și identificarea lor în reacția de neutralizare a fost realizată în culturile de celule RD, HEP-2 și L-20B, recepționate de la instituțiile acreditate ale OMS, cu utilizarea serurilor imune specifice polio- și enterovirale standardizate (Bilthoven, Olanda).

Confirmarea și determinarea originii tulpinilor de virus poliomieltic izolate din probe a fost efectuată în Laboratorul Regional de Referință al Institutului de Poliomieltită și Encefalite Virale al AȘMR din Moscova, în teste de ultima generație, inclusiv prin tehnologiile de amplificare genică – PCR.

Rezultate și discuții

În anii 2003 – 2011 în republică au fost înregistrate 85 de cazuri de paralizie acută flască (tabelul 1). În perioada menționată cazuri de PAF au fost înregistrate în toate zonele geografice ale țării. Din totalul de 178 de probe investigate, virusul poliomieltic de tipul 1 a fost izolat în 2 cazuri, tipurile 2 și 3 – în câte un caz, în 3 cazuri – asociații de polio- și enterovirusuri și în 4 cazuri – diferite serovariante de enterovirusuri. Pe parcursul anilor menționați au fost investigate 134 de probe de fecale recoltate de la contactii cu PAF, de la care au fost izolate 2 tulpini de polio-tip 1 și 12 tulpini de enterovirusuri. Identificarea intratipică a tulpinilor poliovirale izolate a demonstrat originea lor vaccinală. În perioada de postcertificare în republică nu au fost înregistrate în circulație tulpini sălbatice de poliovirusuri în populație (bolnavi cu PAF și contacti, copii clinic sănătoși, bolnavi cu alte enteroviroze) și factorii de mediu – ape reziduale [2, 3, 4].

Tabelul 1

Rezultatele investigării virusologice a probelor de fecale de la bolnavii cu paralizie acută flască

| Anul | Nr. cazuri | Probe | Izolări separate de polio- și în asociație cu EV | | | | Cu izolarea EV |
|-------|------------|-------|--|---------|---------|-----------|----------------|
| | | | Polio 1 | Polio 2 | Polio 3 | Polio+ EV | |
| 2003 | 7 | 14 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2004 | 10 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2005 | 7 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2006 | 6 | 13 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 2007 | 15 | 32 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 2008 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 2009 | 7 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2010 | 15 | 30 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2011 | 8 | 19 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Total | 85 | 178 | 2 | 1 | 1 | 3 | 4 |

*Notă: EV – enterovirusuri; 0 – rezultat negativ.

Clasificarea finală a cazurilor de PAF a fost stabilită de către Comisia națională de clasificare a Ministerului Sănătății (componenta acestei comisii include: medic-infecționist, medic-neurolog, medic-epidemiolog, medic-virusolog). Aprecierea finală a acestor cazuri se efectuează după 60 de zile de la debutul paraliziei. Pe parcursul anilor menționați nu a fost înregistrat nici un caz de PAF provocat de virusul poliomieltic sălbatic (tabelul 2).

Din 85 de cazuri de paralizie acută flască, 63 (74,1%) au fost clasificate fiind poliradiculoneuropatie / sindrom Gullian Barre / Landry, neuropatie traumatică, neuropatie periferică postinfecțioasă sau în urma intoxicațiilor și alte patologii neurologice nespecifice.

Tabelul 2

Clasificarea definitivă a cazurilor de paralizie acută flască în anii 2003-2011

| Nr./o. | Diagnosticul final | Nr. cazuri | |
|--------|---|------------|------|
| | | Abs. | % |
| 1. | Numărul total de cazuri investigate | 85 | 100 |
| 2. | Cazuri de poliomieltită provocată de virusul sălbatic | 0 | 0 |
| 3. | Cazuri compatibile cu poliomieltita | 0 | 0 |
| 4. | Cazuri de poliomieltită posibil asociate cu vaccinarea | 0 | 0 |
| 5. | Poliradiculoneuropatie /sindrom Gullian-Barre / Landry | 14 | 16,5 |
| 6. | Mielită transversă | 1 | 1,2 |
| 7. | Neuropatie traumatică | 19 | 22,3 |
| 8. | Tumoare a măduvei spinării | 5 | 5,9 |
| 9. | Neuropatie periferică postinfecțioasă sau în urma intoxicațiilor | 19 | 22,3 |
| 10. | Paralizii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut | 8 | 9,4 |
| 11. | Patologii sistemice sau de metabolism, boli ale mușchilor sau oaselor | 3 | 3,5 |
| 12. | Alte patologii neurologice nespecifice | 11 | 12,9 |
| 13. | Cazuri neclasificate din motive obiective | 5 | 5,9 |

Concluzii

Conștientizând faptul că până la eradicarea globală a poliomieltitei pentru fiecare țară există riscul importului virusului sălbatic și susținând inițiativa Comisiei Regionale de Certificare a lichidării poliomieltitei în Europa, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a aprobat un plan de acțiuni (martie 2011) pentru menținerea țării noastre ca teritoriu liber de poliomieltită sălbatică. Depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de paralizie acută flască constituie „standardul de aur”, de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile și a biosecurității privind conceptul și planul de realizare a asigurării biosecurității în păstrarea în condiții de laborator a materialului recoltat de la bolnavi și din factorii de mediu potențial infectat cu tulpini de virus poliomieltic. Rezultatele obținute demonstrează că Republica Moldova deține un sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind poliomieltita și alte enteroviroze, asigurând realizarea măsurilor de control și de răspuns în condiții de agravare a situației epidemiologice.

Bibliografie

1. *Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита*, 4-ое издание, ВОЗ, Женева, 2005.
2. *Supravegherea epidemiologică și de laborator a cazurilor de paralizie acută flască – „standard de aur” în realizarea Programului național de lichidare a poliomieltitei*. Curierul medical, 2006, nr.1, p. 44-46.
3. *Надзор за энтеровирусной инфекцией в Республике Молдова*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, Москва, 2007, № 4, с. 117.
4. *Dinamica morbidității prin infecția enterovirală în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2010, nr. 5 (28), p. 17-21.

SEMNIIFICAȚIA TESTELOR
DE BIOLOGIE MOLECULARĂ
ÎN DETECTAREA UNOR MARKERI AI
REZISTENȚEI *E. COLI* LA ANTIBIOTICE

Olga BURDUNIUC¹,
Radu COJOCARU¹, Iurie ROȘCIN², Constantin SPĂNU¹

¹Centrul Național de Sănătate Publică,

²Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM

Summary

Significance tests for detection of molecular biology *E. coli* markers the antibiotic resistance

In the current context of rapid increase in the prevalence of resistant strains of Enterobacteriaceae, the need to use methods of molecular biology is becoming increasingly stringent, which is far more sensitive than phenotypic testing and surveillance and epidemiological monitoring of strains producing CTX-M are important in determining treatment tactics for review empirical treatment protocols. Our study is something new for our country by molecular analysis of plasmid genes with great potential for the communities.

Key words: antibiotic resistance, monitoring, phenotype, molecular biology, extended spectrum beta-lactamases, CTX-M.

Резюме

Значение биолого-молекулярных тестов для определения маркеров резистентности кишечной палочки к антибиотикам

В нынешних условиях быстрого роста и распространенности резистентных штаммов Enterobacteriaceae, необходимо использовать методы молекулярной биологии, являющиеся гораздо более чувствительными, чем фенотипическое тестирование. Эпидемиологический мониторинг штаммов, продуцирующих CTX-M, является важным для определения тактики лечения и рассмотрения эмпирических протоколов лечения. Проводимые нами исследования, молекулярный анализ плазмидных генов с большим потенциалом распространения в лечебно-диагностических учреждениях, являются новыми для нашей республики.

Ключевые слова: устойчивость к антибиотикам, мониторинг, фенотип, молекулярная биология, бета-лактамазы расширенного спектра, CTX-M.

Actualitatea temei

Rezistența microorganismelor la preparatele antibacteriene reprezintă o problemă majoră pentru sistemul de sănătate publică, atât la nivel național, cât și la nivel global. Infecțiile produse de microorganisme rezistente determină nivelul înalt de morbiditate și mortalitate, din cauza eșecurilor terapeutice, și costuri tot mai ridicate pentru îngrijirile medicale. Particularitățile și dimensiunile fenomenului de antibioretistență sunt identificate prin metode de laborator și demonstrate prin evoluția clinic nefavorabilă a pacienților [5, 10, 12].

Principalele cauze ale creșterii rezistenței la antibiotice sunt utilizarea necorespunzătoare și prescrierea neîntemeiată a acestor preparate prin interpretarea greșită a simptomelor, diagnosticul incert și așteptările percepute ale pacientului, durata prea lungă/prea scurtă sau doza nepotrivită de administrare, automedicația; utilizarea antibioticelor în sectorul veterinar; arsenalul sărac de măsuri de diagnostic, medicamente și vaccinuri; supravegherea și controlul insuficiente asupra utilizării medicamentelor [3, 7].

Există două tipuri de rezistență la antibiotice: rezistență naturală și cea dobândită. Rezistența naturală este o rezistență intrinsecă, determinată genetic, a bacteriilor față de anumite antibiotice, fiind transmisă la descendenți [9, 13].

De o importanță clinică și științifică este fenomenul de rezistență dobândită. Rezistența dobândită se referă la tulpinile dintr-o specie sau un gen bacterian, existând prin dobândirea unui mecanism sau a mai multor mecanisme de rezistență, care determină un fenotip de rezistență, diferit de fenotipul sălbatic și caracteristic tulpinilor care au dobândit acest mecanism [6].

Mecanismele rezistenței dobândite au ca suport genetic elemente mobile (plasmide, transpozoni), ele având capacitatea de a fi transmisibile orizontal, uneori între specii diferite. Aceste mecanisme sunt mai bine cunoscute decât mecanismele rezistenței naturale [2].

Mecanismele de rezistență dobândită se împart în trei categorii: scăderea cantității de antibiotic care atinge ținta prin diminuarea permeabilității sau prin apariția sistemelor de eflux, modificarea țintei antibioticului și inactivarea antibioticului [4].

Dificultăți în tratamentul maladiilor inecțioase apar mai des în cazul infecțiilor determinate de tulpini producătoare de BLSE (beta-lactamaze cu spectru extins) – enzime ce dezvoltă rezistență la un spectru extins de antibiotice [15]. Apariția tulpinilor de *Enterobacteriaceae* producătoare de BLSE este în prezent o amenințare puternică, din punct de vedere al efica-

cității utilizării antibioticelor în terapia infecțiilor pe care le produc [8].

Analizând datele literaturii de specialitate putem evidenția un șir de metode fenotipice și genotipice pentru determinarea tulpinilor secretoarei de BLSE [14, 16]. Tipul exact de beta-lactamază nu poate fi detectat cu ajutorul testelor de rutină (disc-difuzimetrică, teste cromogene etc.). Asocieră mai multor tipuri de beta-lactamaze la același microorganism face și mai dificilă depistarea corectă. Studiile efectuate de alți cercetători demonstrează importanța tehnicilor de biologie moleculară în detectarea BLSE [1, 11].

Detectarea corectă a tulpinilor producătoare de BLSE, CTXM rămâne o provocare pentru laboratorul de microbiologie și este foarte importantă pentru a evita eșecul clinic datorat unei antibioterapii neadecvate.

Scopul studiului propus a fost de a identifica fenotipurile de rezistență circulante printre tulpinile de *E.coli* în arealul nostru geografic și de a dovedi mecanismul molecular determinant al rezistenței, prin detectarea prezenței unor markeri de rezistență (beta-lactamaze), utilizând metodele fenotipice și de biologie moleculară.

Materiale și metode

Pentru realizarea studiului au fost recoltate 118 probe de urină și mase fecale de la persoanele cu diagnostic de infecții ale tractului urinar (ITU). Studiul a fost organizat în baza Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Spitalului Clinic Municipal nr. 1, Spitalului *Sfânta Treime*, Centrul de diagnostic „*Modus Vivendi*”. Cercetările au fost realizate în laboratorul Centrului *Epidemiologia bolilor extrem de contagioase și securitate biologică* al Centrului Național de Sănătate Publică, în colaborare cu laboratorul de bacteriologie al Spitalului *Bichat-Claude Bernard*, Paris, Franța.

Probele de urină au fost însămânțate pe mediile de diagnostic diferențial: Endo, geloză sânge, geloză hipersalină cu ou, Enterococ agar, Mueller Hinton, Sabouraud. Pentru cercetare au fost selectate doar tulpinile izolate din uroculturi semnificativ pozitive ($\geq 10^5$ UFC/ml). Tulpinile de *E. coli* au fost identificate după gen și/sau specie prin teste biochimice clasice (testul Voges-Proskauer, cu indol, uree, citrat, al fenilalanindezaminazei etc.). Testele de confirmare au fost realizate prin utilizarea galeriilor API 20E (*Biomerieux*, Franța). Etapa ulterioară a cercetării a inclus testarea sensibilității tulpinilor de *E. coli* la preparatele antimicrobiene prin metode fenotipice (disc-difuzimetrică Kirby-Bauer, testul de sinergie – difuzarea bidimensională a 2 discuri cu antibiotice)

și de biologie moleculară (reacția de polimerizare în lanț, secvențierea, PCR multiplex, Rep – PCR).

Rezultatele au fost evaluate în conformitate cu recomandările ghidului *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI M100-S20, 2010). Tulpina de *E. coli* ATCC 25922 a fost utilizată ca tulpină de referință pentru testarea sensibilității la antibiotice pe mediile de cultură utilizate.

Testarea sensibilității tulpinilor de *E. coli* la preparatele antimicrobiene a inclus următoarele clase de antibiotice: beta-lactamice – amoxicilină (AMX), ticarcilină (TIC), amoxicilină/clavulanat (AMC), cefotaxim (CTX), ceftazidim (CAZ), ceftoxitin (FOX), cefepim (FEP), ertapenem (ETP); aminoglicozide – gentamicină (GM), ampicilină (AN), kanamicină (K); fluorochinolone – acid nalidix (NA), ofloxacină (OFX), ciprofloxacina (CIP); tetraciline – tetracilină (TE) și sulfamide – cotrimoxazol (trimetropim-sulfametoxazol) (SXT).

Rezultate obținute și discuții

Rezistența microbiană la antibiotice reprezintă o problemă globală de sănătate publică, fiind datorată, în mare măsură, consumului inadecvat de antibiotice. În Europa fenomenul de antibioretistență este în continuă creștere. Infecțiile tractului urinar se referă la maladiile infecțioase frecvent întâlnite în practica medicală, ce înregistrează o incidență și o prevalență înalte, cu consecințe medicale și economice considerabile. Tulpinile implicate în etiologia ITU sunt parte a studiilor epidemiologice și bacteriologice în ultimii ani [2,18].

Rezultatele unor studii denotă că *E. coli*, germenele ce reprezintă microflora normală a tractului gastrointestinal, în anumite condiții capătă o rezistență semnificativă la preparatele antibacteriene și poate provoca infecții intestinale și extraintestinale (inclusiv urinare) [14, 15].

Conform datelor studiilor referitoare la frecvența și structura etiologică a infecțiilor urinare, în proporție de 95% din cazuri acestea sunt determinate de agenții din familia *Enterobacteriaceae* (dintre care în 80-95% cazuri – *E. coli*, mai rar – *Proteus* spp. sau *Klebsiella* spp.), iar în restul cca 5% cazuri de *Pseudomonas aeruginosa*, stafilococi, levuri din genul *Candida* etc. [7, 9, 14, 15,16].

Rezultatele testelor biochimice de screening și de confirmare a enterobacteriilor au pus în evidență faptul că din totalul de tulpini izolate de la pacienții cu ITU, predominante au fost tulpinile de *E. coli* (92,9%).

Tulpinile de *E. coli* izolate de la pacienții cu ITU au fost testate pentru identificarea gradului de rezistență la 5 clase de antibiotice. Determinarea

rezistenței la antibiotice prin metoda disc-difuzimetrică Kirby-Bauer a evidențiat că tulpinile de *E. coli* studiate posedă un înalt grad de rezistență, inclusiv la preparatele antibacteriene beta-lactamice. Totodată, metoda difuzimetrică nu oferă date suficiente pentru aprecierea nivelului de rezistență și monitorizarea corectă a terapiei antibacteriene.

Au fost utilizate testele de sinergism, prin care s-a putut elucida unul dintre mecanismele de rezistență la antibiotice a tulpinilor de *E. coli* – prezența beta-lactamazelor. Acest test utilizează un inhibitor de beta-lactamază, de obicei acidul clavulanic, în combinație cu o oximino-cefalosporină, cum ar fi ceftazidimul, cefotaximul, ceftriaxona. Discurile cu antibioticele respective au fost amplasate în așa mod ca să fie posibilă vizualizarea imaginii de sinergie între discurile cu amoxicilină/acid clavulanic și cele cu cefalosporine de generația a III-a (CG3). Succesiunea amplasării discurilor corespunzătoare a fost următoarea: TIC – FOX – FEP – AMX – GM – CAZ – AMC – CTX.

Ca urmare am stabilit că din 118 tulpini de *E. coli*, izolate din uroculturi, 99 tulpini de *E. coli* prezintă rezistență la ticarcilină, 49 – tulpini la amoxicilină, 26 tulpini – la cotrimoxazol, câte 21 tulpini – la acidul nalidixic și ofloxacină, 18 tulpini – la ciprofloxacina și 7 tulpini de *E. coli* – la alte antibiotice (figura 1).

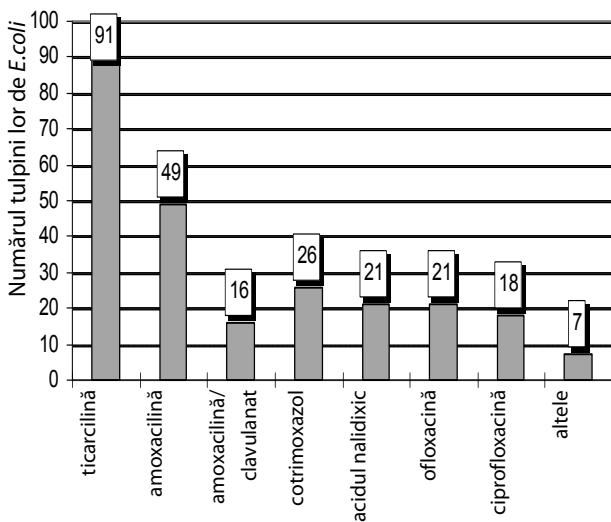


Figura 1. Profilul de rezistență a tulpinilor de *E. coli*.

Tulpinile de *E. coli* producătoare de betalactamaze au fost conservate în mediul ce conține bulion de inimă de bou și 10% de glicerină, apoi au fost stocate prin refrigerare la -80°C, pentru a fi ulterior testate prin tehnicile de biologie moleculară. Conduita terapeutică adecvată necesită identificarea rapidă și corectă a tulpinilor rezistente la antibiotice prin utilizarea acestor tehnici.

Am determinat că tulpinile date prezintă rezistență la următoarele grupe de antibiotice: aminoglicozide în special – gentamicină (72%), fluorchinolone – acidul nalidixic (89%) și sulfamide – cotrimoxazolul (72%). Tulpinile izolate din masele fecale de asemenea sunt poliirezistente. Ele sunt rezistente la aceleași clase de preparate antimicrobiene ca și *E. coli* BLSE izolate din urină: 53% – la aminoglicozide (gentamicină), 56% – la fluorchinolone (ciprofloxacina), 44% – la sulfamide (co-trimoxazol).

Tulpinile de *E. coli* BLSE, izolate din probele de urină, au fost în exclusivitate de tip CTX-M, și anume: o tulpină tip CTX-M-1; 3 tulpini de tip CTX-M-14; alte 3 tulpini – de tip CTX-M-15. Tulpinile de *E. coli* BLSE depistate din probele de mase fecale au fost predominant de tip CTX și doar o enzimă de tip SHV. Spre deosebire de tulpinile urinare, acestea au fost relativ mai variate, și anume: o tulpină CTX-M-1; 2 tulpini CTX-M-3; 8 tulpini CTX-M-14 și 3 tulpini CTX-M-15.

Clonalitatea tulpinilor de *E. coli* BLSE depistate în urină și masele fecale a fost cercetată prin metoda Rep-PCR doar la patru tulpini la care au fost prezente BLSE atât în urină, cât și în masele fecale (U + / F +). La trei din cele patru tulpini a fost prezent un profil Rep-PCR similar.

Determinând grupa filogenetică a tulpinilor urinare, s-a constatat că 58,5% tulpini de *E. coli* BLSE reprezintă grupa B₂, 27,9% – grupa A, 12,7% – grupa D și 0,9% – alte grupe. Tulpinile depistate din masele fecale au următoarea diversitate filogenetică: 53,4% – grupa A, câte 23,1% – grupa B₂ și grupa D, și 0,4% – alte grupe (figura 2).

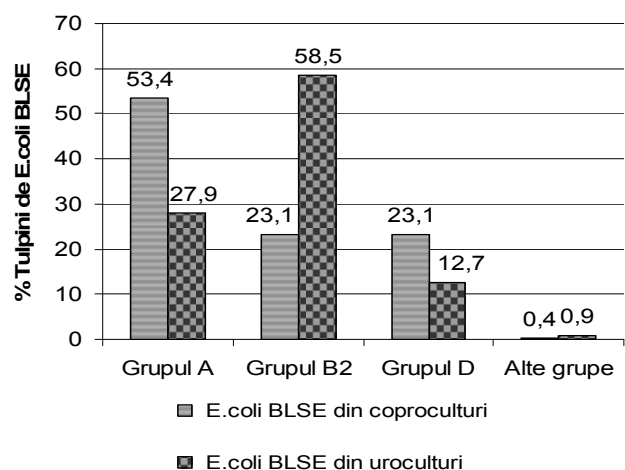


Figura 2. Grupele filogenetice ale tulpinilor *E. coli* BLSE.

Monitorizarea fenotipică și genotipică a markerilor de rezistență la antibiotice în populația umană reprezintă un element constitutiv al unui sistem

național de supraveghere a fenomenului de rezistență antimicrobiană, care urmează să fie dezvoltat în Republica Moldova ca parte componentă a supravegherii de stat a sănătății publice.

Concluzii

1. Metodele de biologie moleculară utilizate au implicat costuri relativ mari, dar au furnizat rezultate reproductibile în timp foarte scurt, detectând la tulpinile de *E.coli* izolate din uroculturi și coproculturi BLSE – marker de rezistență la antibioticele beta-lactamine.
2. Circulația tulpinilor de *E.coli* secretorii de BLSE tip CTX-M pe teritoriul Republicii Moldova demonstrează complexitatea mecanismelor de rezistență, ceea ce impune măsuri constante de urmărire a răspândirii acestor tulpini, întrucât opțiunile terapeutice sunt reduse și pot duce la evoluții fatale. Este nevoie de o supraveghere permanentă a fenomenului de rezistență și de o analiză moleculară a patogenilor.

Bibliografie

1. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E., *Rapid and simple determination of the Escherichia coli phylogenetic group*. Appl. Environ. Microbiol., 2000, p. 34-39.
2. Coculescu B., Flueraș M., *Mecanismul mutațiilor genice*, Revista de Medicină Militară, 2005, p. 325-333.
3. Decoster A., et al., *Cours de Bactériologie en ligne. Resistance aux antibiotique. Faculté Libre de Médecine, Université Catholique de Lille*, 2008. <http://anne.decoster.free.fr/bindex.html> (vizitat 18.02.2012).
4. Jehl F., et al., *De l'antibiogramme à la prescription*, 2^{eme} édition, BioMérieux, 2004, 452 p.
5. Kang C.I., Kim S.H., et al., *Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase – producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy*, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2004, vol. 48, p. 4574-4581.
6. Ladely S., et.al., *23S rRNA Gene Mutations Contributing to Macrolide Resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli*, Foodborne Pathogens and Disease, 2009, p. 19-24.
7. Lepper P., et al., *Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob Agents Chemother, 2002, Sep., p. 2920-2925.
8. Livermore D., et al., *CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, vol. 59, p. 165-174.
9. Mihăescu G., Chifiriuc M., Duțu L., *Antibiotice și substanțe chimioterapeutice antimicrobiene*, București: Editura Academiei Române, 2007, 246 p.
10. Negru C., *Tulpini de enterobacterii secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins izolate în infecțiile urinare de ambulatoriu*. Igienă și Sănătate Publică, 2008, p. 10-11.
11. Saladin M., Cao V.T.B., Lambert T., Donay J., Herrmann J., Ould-Hocine Z., et al., FEMS Microbiol. Lett., 2002, nr. 209(2), p. 161-168.
12. Talan D., et al., *Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections*. Int. J. Antimicrob Agents. 2004, p. 54-66.
13. Todar K., *Bacterial Resistance to Antibiotics, Today's Online Textbook of Bacteriology*, University of Wisconsin, 2008 <http://www.textbookofbacteriology.net/> (vizitat 11.01.2012).
14. Сидоренко С.В., *Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции*, Инфекции и антимикробная терапия, 2002, Т. 4., № 6, с. 164-169.
15. Страчунский Л.С., *Бета-лактамазы расширенного спектра – быстрорастущая и плохо осознаваемая угроза*, Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2005, Т. 7. № 1, с. 92-96.
16. Эйдельштейн М.В., *Бета-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования*, Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001, Т. 3, № 3, с. 223-242.

DIAGNOSTICUL TOXOPLASMOZEI DOBÂNDITE LA GRAVIDE

Elena MIHNEVICI¹, Zoia POJOGA²,
Natalia MIHNEVICI¹, Veronica BALAUR²

¹Catedra de Boli Infecțioase Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Toxoplasmosis diagnosis acquired in pregnancy period

To this study were subjected 112 pregnant women with acquired toxoplasmosis, of which for 41 was subacute evolution and to 71 was chronic evolution of this disease. The diagnosis was established based on clinical data base, epidemiological, imaging and laboratory. ELISA antitoxo IgG results – weakly positive. For pregnant women with chronic acquired toxoplasmosis antitoxo IgG – was weakly positive. For pregnant women with chronic acquired toxoplasmosis antitoxo IgM was negative, antitoxo IgG was positive. To all 112 women with acquired toxoplasmosis children were born healthy.

Key words: *acquired toxoplasmosis, pregnant women, children.*

Резюме

Диагностика приобретенного токсоплазмоза у беременных

Были обследованы 112 беременных женщин, из которых 41 – с острым течением и 71 женщина – с хроническим течением болезни. Для постановки диагноза использовались клинические, эпидемиологические, инструментальные и лабораторные данные. У больных с подострым течением болезни анитоксо IgM, выявленные ELISA, были повышены в 2-4 раза, анитоксо Ig – слабopоложительные. При хроническом приобретенном токсоплазмозе анитоксо IgM были отрицательные. У всех 112 беременных с приобретенным токсоплазмозом родились здоровые дети.

Ключевые слова: *приобретенный токсоплазмоз, беременные, дети.*

Actualitatea temei

Infecția cu *Toxoplasma gondii* este una dintre cele mai răspândite parazitoze umane. La gazdele cu apărare competentă invazia cu *Toxoplasma gondii* se atestă mai frecvent ca pontaj sau în forma latentă, dar se poate observa și ca o maladie parazitară, clinic manifestă în forma dobândită.

Toxoplasmoza dobândită la gravide este una dintre cauzele frecvente ale patologiei perinatale. Incidența toxoplasmozei congenitale în diferite țări variază de la un caz până la 8 la o mie de nou-născuți. Toxoplasmoza este una dintre cauzele patologiei obstetricale, exprimate prin avort spontan, naștere prematură, moarte în uter ș.a.

Sunt publicate unele lucrări consacrate studierii importanței și tabloului clinic al toxoplasmozei dobândite la gravide [4]. Este recunoscută transmiterea transplacentară a toxoplasmozei dobândite acute.

Stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză și pronosticul ei – formă acută sau cronică – sunt responsabile pentru precizarea transmiterii infecției la făt [1, 2, 3]. Prezintă dificultăți diagnosticul diferențial dintre toxoplasmoza dobândită ca boală și portajul de *Toxoplasmoza gondii*, fapt ce are importanță pentru conduita adecvată a gravidei.

Obiectivele lucrării: precizarea, studierea, analiza și evidențierea criteriilor pentru diagnosticul toxoplasmozei dobândite la gravide.

Materiale și metode

Au fost examinate, în Centrul republican de toxoplasmoză, 1037 gravide la care a fost depistată antitoxo Ig în timpul gravidității după trimiterea de către obstetrician. Pentru confirmarea diagnosticului de toxoplasmoză erau aplicate metodele: studierea actelor medicale precedente, cercetarea datelor clinice, epidemiologice, instrumentale și de laborator.

Confirmarea specifică a diagnosticului de toxoplasmoză s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică (ELISA), cu determinarea anticorpilor IgM și IgG către antigenele *Toxoplasma gondii* (antitoxo IgM și antitoxo IgG), care au fost investigați în dinamică, PCR pentru depistarea *Toxoplasma gondii*. Metode instrumentale: electroencefalografia, oftalmoscopia, EUS al fătului.

Rezultate și discuții

Din lotul de 1037 de gravide trimise la consultație în CRT diagnosticul de toxoplasmoză dobândită a fost stabilit la 112 gravide (10,8%), invazia cu *Toxoplasmoza gondii* – la 613 (59,1%). Diagnosticul de toxoplasmoză a fost exclus la 312 (30,1%) gravide.

Din 112 gravide cu toxoplasmoză dobândită, în vârstă de 19-25 ani erau 85 (75,9%), 26-30 de ani – 15 (13,4%) și 31-36 de ani – 12

(10,7%). După mediul de proveniență al pacientelor studiate, majoritatea (61,6%) proveneau din mediul rural, fapt ce poate fi explicat prin contactul mai des cu pământul și cu dejecțiile pisicilor, de asemenea prin cultura igienică mai joasă.

Factorii de transmitere s-au repartizat astfel: consumul de carne crudă sau insuficient prelucrată termic – 46,6% cazuri, contact direct cu materiile fecale ale pisicilor infectate – 20,5%, contact direct cu solul – 9,3%, consumul legumelor și fructelor nespălate – 7,5%, factorii combinați – 16,1% cazuri.

Din 112 gravide cu diagnosticul de toxoplasmoză dobândită o evoluție subacută s-a precizat la 41 (36,6%) și evoluție cronică – la 71 (63,4%) gravide. Evoluție acută a maladiei nu s-a observat la nici o pacientă gravidă.

Conform termenului sarcinii, erau supuse examinării bolnavele cu toxoplasmoza dobândită subacută: în I trimestru – 7 (17,1%), în al II-lea – 26 (63,4%) și în al III-lea trimestru – 8 (19,5%) gravide. Gravidele bolnave de toxoplasmoză dobândită cronică au fost trimise în CRT pentru precizarea diagnosticului în termenul sarcinii: în I trimestru – 16 (22,5%), în al II-lea trimestru – 43 (60,6%) și în al III-lea trimestru – 12 (16,9%).

Analizând manifestările clinice ale maladiei la bolnavele gravide de toxoplasmoză dobândită subacută, au fost evidențiate următoarele sindroame clinice: la 35 (85,4%) – sindromul de intoxicație generală, la 27 (65,9%) – sindrom febril, la 25 (60,1%) – de limfadenopatie generalizată, la – 18 (43,9%) – hepatomegalie, la 9 (21,9%) – splenomegalie. Rezultatele ELISA antitoxo IgM erau pozitive – crescute de 2-4 ori, rezultatele ELISA antitoxo IgG – slab pozitive.

Toxoplasmoza dobândită cronică la gravide s-a caracterizat prin subfebrilitate îndelungată la 48 (64,9%), manifestările din partea sistemului nervos central – la 38 (53,5%), dintre care afectare funcțională – la 27 (71,1%) și organică (hipertensiune intracraniană) – la 11 (28,9%). Patologia oculară a fost diagnosticată la 19 (26,8%) bolnave, care s-a manifestat prin corioretinită la 14 și uveită la 3 gravide cu toxoplasmoza cronică. În 14 (19,7%) cazuri – patologia toxoplasmică era mixtă.

Tratament specific cu daraprim și rovamycina au primit 30 (73,2%) din cele 41 de gravide bolnave de toxoplasmoză dobândită subacută din trimestru al II-lea al sarcinii.

Toate 41 de gravide bolnave de toxoplasmoză dobândită subacută și 71 cu evoluție cronică a bolii au născut copii fără toxoplasmoză congenitală.

Concluzii

1. Diagnosticul de toxoplasmoză dobândită a fost stabilit la 10,8% din gravidele trimise în CRT la consultație; la 59,1% era diagnosticată invazia cu *Toxoplasma gondii*, în 30,1% cazuri diagnosticul de toxoplasmoză a fost exclus.
2. Factori epidemiologici de risc s-au înregistrat în toate cazurile de toxoplasmoză dobândită: predominarea infestării pe cale alimentară, prin consumul de carne crudă sau semicrudă (în 46,6%), contact direct cu materiile fecale ale pisicilor infectate (20,5%) ș.a.; proveniența din mediul rural (61,6%).
3. Toxoplasmoza dobândită subacută la gravide s-a manifestat prin sindrom de intoxicație generală (65,9%), limfadenopatie generalizată (43,9%), hepato- și splenomegalie. Diagnosticul s-a confirmat prin ELISA (depistarea antitoxo IgM și concentrația neînsemnată de antitoxo IgG).
4. Toxoplasmoza dobândită cronică s-a caracterizat clinic prin subfebrilitate îndelungată (64,9%), afectarea sistemului nervos central (53,5%), patologia oculară (26,8%) și în 19,7% cazuri patologia era mixtă.
5. Tratament etiotrop al toxoplasmozei au primit numai 30 (26,8%) de gravide cu evoluție subacută a bolii – cu daraprim (pirimetamin) și rovamycină. Toate gravidele cu toxoplasmoză subacută și cronică au născut copii fără toxoplasmoză congenitală.

Bibliografie

1. Dias R.C., Lopes-Mori F.M., Mitsuka-Bregano R., et al., *Factors associated to infection by Toxoplasma gondii in pregnant women attended in Basic Health Units in the city of Rolandia, Paraná, Brazil*. Rev. Inst. Med. Trop., Sao Paulo, 2011, p. 185-191.
2. Logar J., Petrovec M., Novak-Antolic Z. et al., *Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant women*. Scand. J. Infect. Dis., 2002, vol. 34, no. 3, p. 201-204.
3. Nissapatorn V., Suwanrath C., Sawangjaroen N., *Toxoplasmosis-serological evidence and associated risk factors among pregnant women in southern Thailand*, Am. J. Med. Hyg., 2011, p. 243-247.
4. Паллади Г.А., *Диагностика и лечение токсоплазмоза в акушерстве. Автореферат дисс. доктора мед. наук*. Кишинэу, 1966, 25 с.

INFECȚIA CU CITOMEGALOVIRUS. CONSIDERAȚII REFERITOR LA 28 DE CAZURI

Valentin CEBOTARESCU, Ana EVTODIEVA,
Tatiana ȘTIRBU, Lidia TOVBA, Viorica PLĂȚICĂ,
Olga VACARCIUC, Alina ZUBRIȚCHI, Vasile BUJOR
Catedra Boli Infecțioase, FECMF, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Cytomegalovirus infection. Considerations on 28 cases

The study includes investigations of 28 cases of cytomegalovirus infection, hospitalized SCBI "T. Ciorba" in 2007-2011. The diagnosis was based on clinical, anamnestic data and tests for detecting anti-CMV IgM or IgG. Clinical symptoms was mononucleosis syndrome and liver damage. Disease evolution was favorable, even without antiviral treatment.

Key-words: Cytomegalovirus infection, mononucleosis syndrome, anti-CMV IgM, anti-CMV IgG.

Резюме

Цитомегаловирусная инфекция. Размышления о 28 случаях

Данная работа включает исследование 28 случаев цитомегаловирусной инфекции. Больные были госпитализированы в ИКБ «Т. Чорбэ» в период 2007-2011 гг. Диагноз подтвержден на основании клинических, анамнестических данных и тестов для выявления анти-CMV IgM и IgG. Клиническая картина: присутствие мононуклеозного синдрома, симптомов поражения печени. Течение болезни было благоприятным, даже без лечения анти-вирусными препаратами.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, мононуклеозный синдром, анти-CMV IgM, анти-CMV IgG.

Actualitatea

Virusul citomegalic este un reprezentant al virusurilor herpetice (Humanum Herpes virus 5), determinând patologii ce se caracterizează printr-un polimorfism clinic și evoluție variabilă. Actualitatea cercetării infecției cu virusul citomegalic este condiționată de gradul înalt de răspândire, de importanța majoră a lui în determinarea malformațiilor congenitale și generalizarea acestei infecții în stările de imunodepresie. Infecția cu citomegalovirus (CMV) este răspândită pe întregul glob. Către vârsta de 40 de ani aproximativ 80%, în unele regiuni până la 95% din populație prezintă anticorpi către acest virus, cifre similare fiind înregistrate și în Republica Moldova.

Infecția cu CMV afectează preponderent populația de vârstă reproductivă favorizând transmiterea perinatală a virusului și apariția formelor congenitale. La nou-născuți infecția cu CMV se poate realiza transplacentar, constituind o maladie congenitală (0,3–2% din nou-născuți). Formele dobândite se realizează în special prin contact direct și pe cale sexuală. Conform clasificării internaționale a bolilor, deosebim: infecția citomegalovirală congenitală și forma dobândită, care pot evolua cu afectare pulmonară, afectare hepatică, pancreatică, cu sindrom mononucleozic, corioretinită, trombocitopenie etc. La persoanele adulte imunocompetente în evoluția maladiei predomină formele latentă, inaparentă, subclinică, ușoară. Forme clinic evidente se întâlnesc frecvent la persoanele tinere cu infectare prin contact sexual. Pronosticul este rezervat în formă congenitală generalizată a infecției.

Material și metode

Studiul a inclus 28 de pacienți, spitalizați în IMSP SCBI T. Ciorbă în perioada 2007 – 2011. Vârsta pacienților varia de la 5 luni până la 57 ani, vârsta medie fiind de 36 de ani. Majoritatea bolnavilor au fost de vârstă tânără. Copii până la 18 ani au fost doar 3.

Majoritatea pacienților – 24 (85,71%) – au provenit din mediu urban. Numărul bolnavilor de sex feminin a predominat ușor (53,57%) asupra celor de sex masculin (46,4%).

Rezultate și discuții

Tabloul clinic al infecției cu CMV la pacienții spitalizați: la 15 (53,7%) debutul a fost acut, iar la ceilalți maladia a debutat insidios. Manifestările clinice au fost nespecifice, de intensitate mică, ceea ce explică adresarea relativ tardivă. Astfel, 12 pacienți (42,85%) s-au adresat în primele 30 de zile de la apariția simptomelor, 6 (21,42%) s-au adresat peste 1–6 luni, iar 10 s-au adresat mai târziu de 6 luni de la debutul bolii.

Simptomatologia clinică a constat în prezența febrei la 8 (28,56%) pacienți, cu o durată medie de 14 zile (min. 1 zi, max. 30 zile), dintre

care la 3 temperatura a fost mai mare de 38°C. Tabloul clinic a fost completat de frisoane la 2 bolnavi (7,14%), astenie – la 27 (96,42%), cefalee – la 9 (32,14%), vertij – la 5 (17,85%), mialgii – la 4 (14,28%), transpirații – la 2 (7,14%).

La 18 pacienți (64,27%) a fost prezentă limfadenopatia, dintre care la 6 (21,42%) – limfadenopatia generalizată. La toți pacienții a fost constatată hepatomegalia, dimensiunile ficatului fiind în limitele 2-4 cm. sub rebordul costal drept la 50% dintre ei. La 16 (57,14%) bolnavi hepatomegalia a fost însoțită de splenomegalie. La 17 (60,71%) au fost prezente dureri în hipocondrul drept. Sindromul dispeptic a fost prezent destul de frecvent sub formă de grețuri la 16 (57,14%) pacienți, vomă – la 6 (21,42%), iar la 3 (10,71%) au fost și dereglări de tranzit intestinal. La 2 bolnavi au fost diagnosticate leziuni oculare.

Dintre patologiile concomitente, la 15 (53,57%) pacienți a fost prezentă gastroduodenita cronică, la 35,71% – pancreatita cronică, iar 5 (17,8%) sufereau de diabet zaharat tip 2. La 2 pacienți a fost diagnosticată mononucleoza infecțioasă, confirmată prin teste specifice.

Toți pacienții au fost supuși investigațiilor clinico-biologice: examenul hematologic a relevat anemie și trombocitopenie la 3 pacienți (10,7%), la 5 a fost constatată leucopenia, iar la 3 – leucocitoza. La 19 pacienți (67,85%) a fost prezentă o deviere spre stânga a formulei leucocitare, iar la 12 (42,8%) pacienți – limfocitoză, în 35,71% cazuri VSH a fost accelerată.

Modificările biochimice cele mai frecvente au fost la probele hepatice, în special ALAT crescut a fost semnalat la 15 (53,58%) bolnavi, la 10 au fost crescute și valorile AsAT. La 13 (46,42%) pacienți a fost semnalată și o creștere în cazul probei cu timol.

Diagnosticul de infecție cu CMV a fost confirmat prin examenul serologic, folosind testul ELISA, cu o sensibilitate și specificitate aproape absolută, cu depistarea anticorpilor specifici anti CMV. Astfel, la 7 (25%) pacienți au fost depistate anti-CMV IgM și IgG, la un bolnav a fost depistat doar anti-CMV IgM, la 18 (64,28%) diagnosticul a fost confirmat prin prezența doar a anti-CMV IgG, iar la 2 pacienți diagnosticul a fost confirmat prin prezența a AND CMV prin PCR.

Dintre cei 28 pacienți incluși în studiu, tratament antiviral au necesitat doar 7 persoane (25%). Au fost folosite preparatele: citotect (imunoglobulină specifică citomegalovirală) 8 mil. 2 ori pe săptămână timp de o săptămână; aciclovir în doză de 500 mg intravenos x 2 ori/zi – 10 zile; 200 mg/6 ori pe zi per oral timp de 8 zile; virulex 500 mg intravenos x 2 ori/

zi – 9 zile și 250 mg/3 ori pe zi intravenos – 5 zile; valtrex 500 mg/ 2 ori pe zi intravenos.

În rest tratamentul a inclus remedii simptomatice, hepatoprotectoare etc.

Evoluția maladiei a fost favorabilă la toți pacienții, cu ameliorare și externare la domiciliu în stare satisfăcătoare.

Concluzii

1. Majoritatea pacienților au fost de vârstă tânără, vârsta medie fiind de 36 de ani.
2. Simptomatologia clinică a fost nespecifică, cu prezența sindromului mononucleozic la 18 (64,27%) pacienți.
3. Hepatomegalia a fost semnalată la toți bolnavii, cu modificarea probelor biochimice la 53,58% pacienți.
4. Diagnosticul a fost confirmat prin teste specifice cu depistarea anti-CMV IgM sau IgG.
5. Evoluția maladiei a fost favorabilă, cu ameliorare clinică în urma tratamentului simptomatic și patogenetic și doar 25% din bolnavi necesitând tratament antiviral.

Bibliografie

1. Drago F., Aragone M.G., Lugani C., Rebora A., *Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans*, Dermatology, 2000; nr. 200, p. 189-195.
2. Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
3. Rahav G., Gabbay R., Ornoy A., et al., *Primary versus nonprimary cytomegalovirus infection during pregnancy, Israel*. Emerg Infect Dis., 2007; nr. 13(11), p. 1791-1793.
4. Rosenthal L.S., Fowler K.B., Boppana S.B., Britt W.J., Pass R.F., Schmid S.D., Stagno S., Cannon M.J., *Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection*, Pediatr. Infect. Dis. J., 2009; nr. 28, p. 515-520.
5. Rusu G., Galețchi A., Popovici P., ș. a., *Boli infecțioase la copii*, Chișinău, 2012, p. 125-130.
6. Staras S.A.S., Flanders W.D., Dollard S.C., Pass R.F., McGowan Jr J.E., Cannon M.J., *Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: A population-based study among pre-adolescents in the United States*, J Clin Virol., 2008; nr. 43, p. 266-271.
7. Chiotan M., *Boli infecțioase*, București, 2002, p. 560-568.
8. Учайкин В.Ф., *Руководство по инфекционным болезням у детей*, Москва, 2011, с. 225-232.
9. Rebedea Ileana, *Boli infecțioase*, București, 2000, p. 119-121.

ASPECTE
CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI DE LABORATOR
ALE MALARIEI „DE IMPORT” ÎN R. MOLDOVA

Vasile ARAPU¹, Victor DEATIȘEN¹, Gheorghe PLĂCINTĂ²

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Clinical, epidemiological and laboratory aspects of “imported” malaria in Republic of Moldova

The article describes clinical, epidemiological and laboratory aspects of “imported” malaria in Republic of Moldova during period 2006-2010. In 89,9% of cases disease was conditioned by *Pl. falciparum*, imported from Sudan (79,5%). Forms with non-severe and moderate severity prevailed. All 199 patients recovered.

Key words: Imported malaria, *Pl. falciparum*

Резюме

Клинико-эпидемиологические и лабораторные аспекты завозной малярии в Республике Молдова

В данном исследовании изучены клинико-эпидемиологические и лабораторные аспекты завозной малярии в Республике Молдова за период 2006-2010 годов. В 89,9% случаев заболевание было обусловлено *Pl. falciparum*, привезенной из Судана (79,5%). Преобладали легкая и среднетяжелая формы болезни. Все 199 больных выздоровели.

Ключевые слова: завозная малярия, *Pl. falciparum*.

Actualitate

Malaria este una dintre cele mai frecvente maladii ale omului, printre bolile parazitare ocupă primul loc, afectând anual aproximativ 500 milioane de persoane și cauzând aproximativ un milion de decese pe glob. Programul de eradicare lansat de OMS în 1956 a eșuat, având numai rezultate parțiale [3]. În prezent, după datele OMS, 48% din populația globului trăiește în zone impaludate și numai în unele țări există programe comunitare antimalarice [2].

Cu toate că în ultimii ani se observă o descreștere a cazurilor de deces prin malarie, mortalitatea printre copiii rămâne foarte mare – în fiecare minut în lume decedează de malarie câte un copil [4].

În țările în care malaria a fost eradicată, dintre care face parte și R. Moldova, nu mai apar cazuri de malarie indigenă, ci doar cazuri de malarie „de import”.

Problema malariei „de import” se pune pentru toate țările, deoarece turiștii sau persoanele sosite din regiuni tropicale cu malarie endemică pot fi infestați cu diferite specii de Plasmodiu, aflându-se în perioada de incubație a bolii, și astfel pot fi ulterior surse de infecție pentru alte persoane. Se înregistrează creșterea morbidității prin malarie „de import” în Europa și SUA [1].

Anual, aproximativ 30-50 mii de persoane din Republica Moldova vizitează regiunile endemice de malarie. În R. Moldova morbiditatea prin malarie „de import” în ultimii ani a crescut, preponderent în rândurile persoanelor angajate în câmpul de muncă în țările endemice din Africa.

Scopul lucrării: elucidarea particularităților clinice, epidemiologice și de laborator ale malariei „de import”, în funcție de specia plasmodiului, localitatea endemică vizitată, intensitatea manifestărilor, eficiența terapeutică.

Material și metode

În scopul evaluării particularităților clinice, epidemiologice și de laborator, au fost studiate 211 fișe medicale ale bolnavilor de malarie „de import”, internați pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă pe parcursul anilor 2006-2010.

Rezultatele studiului; discuții

Repartizarea pacienților pe ani este prezentată în tabelul ce urmează.

Morbiditatea prin malarie de import în Republica Moldova

| Nr. bolnavi Anii | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | Total |
|---------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Abs. | 19 | 49 | 48 | 56 | 27 | 199 |

Datele prezentate confirmă faptul că majoritatea cazurilor de malarie de import au fost înregistrate în perioada 2007-2009. Din numărul total de bolnavi, 186 (93,4%) au fost bărbați și 13 (6,6%) femei. În 82 cazuri (41,2%) malaria a fost depistată în lunile de iarnă, restul – pe parcursul anului. Majoritatea pacienților – 127 (63,8%) – aveau vârsta de 31-50 ani.

161 (80,9%) de persoane au fost amplasate în câmpul de muncă în mod organizat, restul 38 (19,1%) – individual. Bolnavii de malarie depistați au activat preponderent în Sudan – 158, Kongo – 8; Afganistan, Camerun și Nigeria – câte 5, Rusia – 4, Guineea – 3, Angola, EAU și Kenia câte 2, Ucraina, Zair, Irak, Ciad și Indonezia – câte o persoană.

În majoritatea cazurilor (89,9%), malaria a fost provocată de *Pl. falciparum*, inclusiv în 150 de cazuri (83,7%) în rândul cetățenilor R. Moldova reîntorși din Sudan, unde sa-u aflat timp de 3 luni prin contract de muncă, marea majoritate dintre ei au avut vizite repetate; Congo – 6 (3,3%), Camerun și Nigeria – câte 5 (5,5%), Afganistan – 3 (1,6%), Angola, Guineea și EAU – câte 2 cazuri, Zair, Ciad, Kenia și Indonezia – câte un caz. *Pl. Ovale* a provocat malaria la 9 persoane sosite din Sudan (5), Kongo (2), câte un caz din Guineea și Kenia. Au fost spitalizați, de asemenea, 11 pacienți cu malarie cauzată de *Pl. vivax*, revenite din Sudan (4), Rusia (3), Afganistan (2), Irak și Ucraina – câte un caz.

Malaria „de import” a evoluat în formă clinică ușoară la 113 pacienți (56,7%), forma medie s-a înregistrat la 76 persoane (38,3%) și formă gravă – la 10 (5%).

Specia plasmodică a influențat puțin forma de severitate clinică a malariei. Astfel, 106 (53,2%) cazuri de malarie provocată de *Pl. falciparum* au evoluat în formă ușoară, 66 (33,3%) – în formă medie și doar 7 (3,5%) – gravă. Malaria cu *Pl. vivax* a avut în 4 cazuri formă ușoară, 4 – medie și 3 cazuri grave. În malaria cu *Pl. ovale*, corespunzător 3 și 6 cazuri, forme clinice grave n-au fost. Decese în urma îmbolnăvirii de malarie n-au fost înregistrate.

Această distribuție în funcție de severitatea bolii, cu prevalarea formelor ușoară și medie, chiar și în cazul malariei cu *Pl. falciparum*, poate fi explicată prin faptul că unele dintre aceste persoane au avut accese malarice și pe parcursul aflării în zonele respective, fiind sub tratament și chimioprofilaxie pe perioada șederii, precum și prin depistarea timpurie la întoarcerea în țară, cu spitalizare și investigație riguroasă conform unui acord contractual dintre

Spitalul de Boli Infecțioase Toma Ciorbă și compania angajatoare.

Cele menționate au influențat și evoluția manifestărilor clinice, reducând din clasicismul accesului malaric. Astfel, tabloul clinic la pacienții cu forme ușoare de malarie s-a manifestat prin: astenie – la 41 pacienți (36,2%), febră – 31 (27,4%), cefalee – 19 (16,8%) și frisoane – 8 (7,0%); în forma medie prin astenie – 37 (48,6%), febră – 50 (65,7%), frisoane – 25 (32,8%), cefalee – 35 (46%), în formă gravă – cu cefalee 8 (80%), astenie – 2 (20%), febră – 9 (90%), frisoane – 5 (50%). Astenia fiind ca semn de manifestare predominant în formă ușoară și medie, putea fi influențată și de starea de după sosire – după zbor, aclimatizare etc.

La 119 (59,7%) pacienți a fost determinată hepatomegalia, la 114 (57,2%) – hepato-splenomegalia și la 6 (3,0%) – doar splenomegalie. La toți 199 pacienți diagnosticul de malarie a fost confirmat parazitologic, prin depistarea agentului patogen în picătura groasă și în frotiul de sânge.

S-a constatat la 32 (16%) persoane anemie moderată, la 38 (19%) – limfopenie, la 41 (20,6%) – leucopenie. La 136 pacienți în sângele periferic devieri de la valorile normale n-au fost.

Toți bolnavii spitalizați au beneficiat de tratament etiotrop, inclusiv 67 (33,6%) cu artesunate, 50 (25,8%) cu meflochină, 40 (20,1%) cu cuartem, 17 (8,5%) cu primăchină, 17 (8,5%) cu fansidar și meflox, 8 (4%) cu delaghil. Tratamentul a fost eficace, constându-se vindecarea clinică și de laborator.

Concluzii

1. În majoritatea cazurilor (89,9%) malaria „de import” în țara noastră a fost provocată de *Pl. falciparum* la persoanele autohtone, întoarse din Sudan (79,5%).
2. Maladia a evoluat preponderent în formele ușoară (56,7%) și medie (38,3%), probabil ca urmare a infestărilor repetate pe parcursul șederii îndelungate; de regulă, pe fundal de chimioprofilaxie parțial eficace.
3. Malaria a fost confirmată prin metoda parazitologică în 100% cazuri. Tratamentul antimalaric a fost eficient, letalitatea fiind nulă.

Bibliografie

1. Burton J. Bogitsh, Thomas C. Cheng, *Human Parasitology*, SUA, 1998.
2. Virginia Zanc, *Parazitologie clinică*, Cluj-Napoca, 2001.
3. *Red Book: 2006*. Report of the Committee on Infectious Diseases, 27 th Ed. WHO World Malaria Report 2011.

TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL CU REGIMURI TERAPEUTICE DE I LINIE AL PACIENȚILOR CU INFECȚIA HIV/SIDA

Ina BĂSTRITȚHI¹,

Tiberiu HOLBAN¹, Liviu IAROVOI¹, Angela NAGĂȚ²

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF, N. Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Antiretroviral I line regimens in patients with HIV / AIDS

Clinical, immunological, virological and epidemiological data were collected in 40 adult patients diagnosed with HIV/AIDS infection. Late diagnoses were defined as a CD4 count of < 350 cells/μl and/or an AIDS associated condition. More than half (70%) of the investigated patients had at the time of diagnosis severe immunosuppression and/or clinical AIDS. The most frequent AIDS related conditions were tuberculosis, oropharyngeal candidiasis and wasting syndrome. Effectiveness of ART regimen applied appreciated in terms of virological response is higher for I regimen (3TC+EFV+AZT), and in terms of immunologic response is higher for II regimen (TDF+FTC+EFV). The dissociated virological and immunological response at HAART, registered for some of the patients, in many cases is the result of insufficient adherence to treatment, which increases the risk of progression of the disease.

Key words: HIV/AIDS infection, antiretroviral therapy, late diagnoses.

Резюме

Антиретровирусная терапия I-ой линии у пациентов с ВИЧ / СПИД-ом

Были оценены клинические, иммунологические, вирусологические и эпидемиологические данные 40 взрослых пациентов с ВИЧ/СПИД инфекцией. Поздняя диагностика определяется наличием СПИД-ассоциированных заболеваний и/или уровень Т-лимфоцитов CD4 < 350 кл/μл. Более половины (70%) обследованных пациентов показало наличие тяжелого иммунодефицита и/или СПИД-ассоциированных заболеваний. Наиболее распространенные СПИД-ассоциированные заболевания были туберкулез, кандидоз ротоглотки и ВИЧ истощение. Эффективность применяющихся ВААРТ схем с точки зрения вирусологического ответа оказалась выше для I схемы (AZT+3TC+EFV), а с точки зрения иммунологического ответа – оказалась выше для II схемы (TDF+FTC+EFV). Диссоциированный вирусологический и иммунологический ответ на ВААРТ, зарегистрированный у некоторых больных, во многих случаях является результатом плохой приверженности к лечению, что повышает риск прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД инфекция, противовирусная терапия, поздняя диагностика.

Actualitatea temei

Infecția HIV/SIDA reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. Conform datelor UNAIDS, peste 35,7 milioane de persoane trăiesc cu HIV, dintre care 5 milioane sunt copii [1].

În Republica Moldova, de la debutul epidemiei HIV/SIDA (anul 1987) până în anul 2011 au fost înregistrate 7125 de persoane infectate cu virusul HIV. În 2011 au fost depistate 721 de cazuri noi de infecție HIV (13,87 la 100000 populație), în 2010 – 704 cazuri. De la debutul epidemiei, maladia SIDA a fost diagnosticată la 1597 persoane, ceea ce constituie 25,43% din numărul persoanelor infectate cu HIV. În 2011 SIDA au făcut 420 persoane (în 2010 – 290). Cele mai frecvente maladii SIDA indicatoare: infecția pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* – 49,19%, candidoza esofagiană – 20,0% și sindromul de istovire HIV – 6,66% [2].

CDC a estimat că în 2008 1,2 mil. de persoane în SUA trăiesc cu HIV, dar numai 80% sunt depistați și diagnosticați cu infecția HIV/SIDA. Ultimele studii clinice efectuate în SUA au demonstrat că din toate persoanele cu infecția HIV/SIDA care au beneficiat de asistență medicală, 89% au primit tratament antiretroviral (TARV), iar dintre aceștia 77% au avut încărcătură virală nedetectabilă la ultima testare. Astfel, luând în considerație aceste date, savanții estimează că numai 35% din cei diagnosticați cu infecția HIV și numai 28% din cei care trăiesc cu HIV ating supresie virusologică durabilă [3, 4].

În decada a III-a de la debutul epidemiei HIV/SIDA, progresele în vederea studierii și controlului asupra acestei maladii au fost substanțiale. Astfel, după cum cunoașterea infecției HIV și gestionarea acesteia se extinde, iar raportul risc – beneficiu al disponibilității regimurilor medicamentoase este orientat în favoarea beneficiului, Ghidurile internaționale pentru managementul cazului HIV sunt axate pe inițierea cât mai timpurie a TARV. O astfel de orientare este benefică pentru toți cei care sunt identificați și diagnosticați timpuriu [5, 6, 7, 8].

Ghidurile curente ale Societății Clinice Europene SIDA recomandă ca orice pacient cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/μl să primească TARV, chiar dacă el este asimptomatic, iar cei cu numărul

T-limfocitelor CD4 <200 celule/ μ l sunt cu infecție HIV avansată și trebuie să beneficieze imediat de TARV. În plus, bolnavii cu numărul T-limfocitelor CD4 între 350 și 500 celule/ μ l și ARN-HIV >100.000 copii/ml trebuie să primească TARV [5].

Terapia combinată antiretrovirală (TARV) pentru bolnavii cu infecția HIV este utilizată de la sfârșitul anului 1995, când Departamentul de control al utilizării produselor alimentare și produselor medicamentose al SUA (FDA) a aprobat pentru utilizare primul preparat antiretroviral din grupa inhibitorilor de protează HIV (saquinavir). Schemele de TARV indicate pacienților „naivi” (I linie) conțin: 2 INRT (inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) și 1 INNRT (inhibitori nonnucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei) sau 1 IP (inhibitor al proteazei) [9].

În Republica Moldova este asigurat accesul universal la TARV al persoanelor cu infecția HIV/SIDA, care a început să fie aplicat din anul 2003. În prezent, în TARV sunt incluse 1606 persoane cu infecție HIV/SIDA, dintre care 771 de persoane au inițiat TARV în anul 2011. Astfel, tendințele curente ale infecției HIV/SIDA în Republica Moldova sunt: numărul crescut al cazurilor de infecție în rândurile populației adulte prin transmitere heterosexuale, dar cu extindere rapidă a numărului beneficiarilor de TARV.

Obiectivele lucrării: de a stabili caracteristica clinică și indicii paraclinici (hematologici, biochimici, imunologici și virusologici) la bolnavii „naivi” cu infecția HIV/SIDA aflați în tratament antiretroviral (TARV) cu scheme de I linie, 36 săptămâni (9 luni).

Materiale și metode

Au fost evaluați 40 de pacienți „naivi” adulți cu infecția HIV/SIDA aflați la supraveghere în secția de profil a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* și în Cabinetul teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral în condiții de ambulatoriu a persoanelor cu infecția HIV/SIDA, din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *T. Ciorbă*. Dintre ei 19 (47,5%) bolnavi au inițiat TARV cu AZT (zidovudină) + 3TC (lamivudină) + EFV (efavirenz) (I schemă) și 21 (52,5%) pacienți cu TDF (tenofovir) + FTC (emtricitabină) + EFV (efavirenz) (II schemă), fiind evaluați pe durata primelor 36 de săptămâni.

Vârsta medie a bolnavilor constituie 36,4 ani (60% pacienți între 30 și 39 ani). 29 (72,5%) bolnavi s-au infectat pe cale heterosexuale, 8 (20%) – prin utilizarea drogurilor injectabile, iar la 3 (7,5%) pacienți nu s-a putut concretiza calea de infectare. Concomitent, la 8 (20%) pacienți a fost diagnosticată hepatită virală C cronică, la 2 (5%) pacienți – Hepatită cronică virală B, iar la 1 (2,5%) pacient Hepatită

cronică virală B+C. La pacienții incluși în studiu au fost identificate următoarele stadii ale infecției HIV: A2 (asimptomatic) – la 7 (17,5%), A3 (asimptomatic) – la 3 (7,5%), B2 – la 3 (7,5%), B3 – la 10 (25%), C2 – la 3 (7,5%) și C3 – la 14 (35%) (clasificarea infecției HIV CDC, 1993). Din toți pacienții 30 (75%) se aflau în stadiul SIDA (A3+B3+C2+C3). Criteriul de includere în studiu: inițierea tratamentului antiretroviral (TARV) în anul 2011 (CD4 <350 celule/ μ l). Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa de acceptare a TARV, inclusiv utilizarea datelor pentru efectuarea cercetărilor.

Au fost colectate următoarele date de la bolnavi (la depistare sau la momentul primei adresări, la momentul inițierii TARV și la 1, 3, 6, 9 luni de TARV): date generale, epidemiologice, clinice și paraclinice (analizele generală a sângelui, urinei, biochimică a sângelui, numărul T-limfocitelor CD4, CD8, ARN-HIV, markerii serologici ai hepatitelor virale, ultrasonografia organelor interne, radiografia cutiei toracice, computer tomografie) inițiale și în dinamică.

Datele statistice au fost analizate cu ajutorul programului *Excel*, veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați a fost determinată cu ajutorul t-criteriului Student.

Rezultate și discuții

Din cei 40 de pacienți care au inițiat TARV, 28 (70%) au fost depistați tardiv cu numărul CD4 < 350 celule/ μ l, dintre care 18 (64,2%) pacienți au fost depistați foarte tardiv cu numărul CD4 < 200 celule/ μ l. Cele mai frecvente infecții oportuniste prezente în lotul nostru au fost: candidoza orofaringiană – 18 (45%) pacienți, tuberculoză pulmonară – 15 (37,5%), sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom), herpes zoster și encefalopatia HIV – câte 3 (7,5%) pacienți, tuberculoză extrapulmonară, meningoencefalită tuberculoasă, meningită pneumococică, sarcom Kaposi și anemie toxică – câte 1 (2,5%) bolnav.

Am determinat următoarele maladii concomitente: hepatita virală C cronică – 8 (20%) pacienți, colecistită cronică în acutizare – 7 (17,5%), hepatită cronică de etiologie nevirală – 6 (16%), pielonefrită cronică în acutizare și bronșită cronică în acutizare – câte 4 (10%), pneumonie – 3 (7,5%), hepatită virală B cronică – 2 (5%) pacienți, hepatită cronică virală B+C, schizofrenie, trichomoniază vaginală, vaginită specifică, alopecie multifocală, artrită, pancreatită cronică în acutizare, gastrită cronică în acutizare, anemie, urticarie acută – câte 1 (2,5%) pacient.

Pe parcursul celor 36 de săptămâni de supraveghere, maladii SIDA indicatoare au suportat încă 2 persoane: candidoza orofaringiană – 2,5% (1 persoană) și herpes zoster – 2,5% (1 persoană). Cele mai frecvente acuze și datele obiective obținute de la pacienții lotului studiat sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Semnele clinice în infecția HIV/SIDA la depistare, inițierea TARV și 36 săptămâni de TARV

| Date | La depistare | Inițierea TARV | 1 lună de TARV | 3 luni de TARV | 6 luni de TARV | 9 luni de TARV |
|--------------------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Astenie | 12 (30%) | 24 (60%) | 3 (7,5%) | 4 (10%) | 3 (7,5%) | 1 (2,5%) |
| Vertijuri | 0 | 1 (2,5%) | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 0 | 0 |
| Febură | 11(27,5%) | 10 (25%) | 2 (5%) | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 0 |
| Transpirații nocturne | 2 (5%) | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 0 | 0 | 0 |
| Cefalee | 2 (5%) | 3 (7,5%) | 1 (2,5%) | 0 | 0 | 0 |
| Insomnie | 0 | 3 (7,5%) | 1 (2,5%) | 1 (2,5%) | 0 | 0 |
| Scădere ponderală | 2 (5%) | 4 (10%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hipo-rexie | 2 (5%) | 6 (15%) | 2 (5%) | 0 | 0 | 0 |
| Grețuri | 4 (10%) | 4 (10%) | 3 (7,5%) | 0 | 0 | 0 |
| Vomă | 4 (10%) | 2 (5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dureri la deglutiție și în esofag | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dureri în epigastriu | 2 (5%) | 4 (10%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dureri în hipocondrul drept și stâng | 4 (10%) | 10 (25%) | 1 (2,5%) | 0 | 1 (2,5%) | 0 |
| Hepato-splnomegalie | 10 (25%) | 16 (40%) | 0 | 1 (2,5%) | 0 | 0 |
| Erupții cutanate | 2 (5%) | 4 (10%) | 2 (5%) | 3 (7,5%) | | |
| Tuse | 6 (15%) | 7(17,5%) | 2 (5%) | 0 | 0 | 1 (2,5%) |
| Sclere subicterice | 0 | 1 (2,5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Atât la momentul depistării, cât și la momentul inițierii tratamentului și pe parcursul celor 36 de săptămâni de TARV, indicii hemoleucogramei practic sunt în limitele normei, cu mici devieri. Procentul leucocitelor nesegmentate în hemoleucogramă la depistare, inițierea tratamentului și la persoanele în TARV cu I schemă (AZT+3TC+EFV) sunt ușor crescute, de asemenea și VSH-ul în toate perioadele de evaluare este crescut. Analiza generală a urinei la toți pacienții la depistare, la momentul inițierii TARV și ulterior timp de 36 de săptămâni a fost în limitele nivelului normal. Analiza biochimică a sângelui a prezentat o creștere considerabilă a probei cu timol față de normă, atât la momentul depistării sau primei adresări, cât și la momentul inițierii TARV și pe durata tratamentului, alți indici rămânând în limitele normei.

Concomitent au fost testați markerii serologici ai hepatitelor virale, atât la depistare, cât și la inițierea TARV. Astfel, AgHBs a fost pozitiv la 2 (5%) pacienți la ambele testări, iar anti-HCV sumar a fost pozitiv la depistare la 6 (15%) pacienți și la 8 (20%) a fost pozitiv la inițierea TARV.

Pentru inițierea TARV se iau în considerație numărul T-limfocitelor CD4, datele clinice și nivelul încărcăturii virale (ARN HIV). De regulă, după recomandările tuturor ghidurilor internaționale și naționale, inițierea TARV se efectuează în baza celui mai important indice – numărul T-limfocitelor CD4. Pragul recomandat de inițiere a TARV este CD4 < 350 celule/μl. Încărcătura virală este cel mai timpuriu indicator al succesului sau al eșecului TARV, urmată de numărul T-limfocitelor CD4 aproximativ cu o lună mai târziu.

Astfel, referitor la nivelul T-limfocitelor CD4, la depistare doar 2 (5%) pacienți au avut CD4 > 500 celule/μl și 10 (25%) au avut nivelul CD4 între 350 și 400 celule/μl, ceilalți 28 (70%) au avut CD4 < 350 celule/μl. Aproximativ jumătate din pacienți – 17 (42,5%) – au inițiat TARV la nivelul CD4 între 200 și 350 celule/μl, 12 (30%) – la CD4 între 100 și 199 celule/μl și 11 (27,5%) la CD4 < 100 celule/μl. Toți pacienții cu numărul CD4 < 200 celule/μl, concomitent cu TARV folosesc co-trimoxazol 960 mg/zi pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*, până la creșterea nivelului CD4 > 200 celule/μl.

Nivelul ARN HIV la depistare a constituit în medie 226.786,7 ± 176.710,3 copii/ml. La depistare, nivelul ARN HIV a fost determinat la 23 pacienți cu infecție HIV/SIDA, din ei la 5 (21,7%) nivelul ARN HIV > 100.000 copii/ml, la 2 (8,7%) pacienți – ARN HIV între 50.000 și 100.000 copii/ml, la 10 (43,5%) – ARN HIV între 1000 și 50.000 copii/ml și la 6 (26,1%) – ARN HIV < 1000 copii/ml.

Valoarea medie a T-limfocitelor CD4 la inițierea TARV a fost: I schemă – 214,11±16,77 celule/μl și II schemă – 146,61±22,92 celule/μl (p<0,05). Valoarea medie a încărcăturii virale la inițierea tratamentului a fost: I schemă – 1502,6±523,5 copii/ml și II schemă – 1623,5±794,5 copii/ml (p<0,05). Creșterea CD4 a fost pentru I schemă până la 222,11±32,45 celule/μl, menținându-se practic la același nivel, iar pentru II schemă – 200,42±43,36 celule/μl (cu 53,8 celule/μl – de 1,36 ori de la valoarea inițială) (p<0,05).

La momentul evaluării la 12 săptămâni, viremie nedetectabilă au avut 13 pacienți (I schemă – 7 (36,8%), II schemă – 6 (28,6%)); la 24 săptămâni – 9 bolnavi (I – 5 (26,3%), II – 4 (19,04%)) și la 36 săptămâni – 9 (I – 7 (36,8%), II – 2 (9,5%)).

În rezultatul investigării lotului de 40 de persoane care au inițiat TARV în anul 2011, conform criteriilor recomandate atât de Ghidurile actuale internaționale [5, 6, 7, 8, 10], cât și de Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA [13], au fost obținute rezultate care corespund cu rezultatele altor studii. Astfel, am

observat o tendință de depistare tardivă a infecției HIV/SIDA similară cu cea din Europa, dar cu un nivel semnificativ mai înalt: RM – 70%, iar Europa – între 15% – 38% [10, 11, 12].

Cu cât depistarea infecției HIV/SIDA este mai tardivă și inițierea TARV întârzie, cu atât prognosticul pacientului este mai rezervat [15]. Astfel, mortalitatea este deosebit de înaltă în caz de depistare tardivă decât în depistarea timpurie. Respectiv, rata mortalității la pacienții ce au inițiat TARV la nivelul CD4 < 50 celule/μl reprezintă 70 cazuri la 1000 persoane/an comparativ cu 3,2 cazuri la cei cu CD4 ≥ 200 celule/μl [14].

Pacienții cu infecția HIV/SIDA depistați tardiv la un nivel scăzut al CD4 întâmpină dificultăți în tratament din diferite motive, din cauza riscului de efecte toxice ale TARV (anemie toxică, hepatotoxicitate, pancreatită, neuropatii, afecțiuni renale și cardiovasculare), iar cel mai frecvent se atestă eșec terapeutic și recuperare imunologică foarte lentă [16].

În acest context, urmează a monitoriza în continuare pacienții aflați la tratament antiretroviral, în vederea stabilirii eficacității TARV administrat pacienților cu infecția HIV/SIDA cu diferit nivel al T-limfocitelor CD4.

Concluzii

1. La bolnavii cu infecție HIV/SIDA la depistare cele mai frecvente manifestări clinice au fost: candidoza orofaringiană – la 45% pacienți, tuberculoza pulmonară – 37,5%, herpes Zoster – 7,5%, encefalopatia HIV – 7,5%, sindromul de istovire HIV (Wasting sindrom) – 7,5%.
2. 70% din pacienții cu infecția HIV/SIDA sunt depistați tardiv, cu numărul T-limfocitelor CD4 < 350 celule/μl, cu sau fără boli definitorii SIDA, ceea ce sugerează necesitatea perfecționării strategiilor de testare HIV.
3. La inițierea tratamentului antiretroviral, 30 (75%) din cei 40 de pacienți investigați se aflau în stadiul SIDA [A3 – 3 (7,5%), B3 – 10 (25%), C2 – 3 (7,5%) și C3 – 14 (35%)].
4. Tratamentul antiretroviral (TARV) trebuie inițiat tuturor pacienților care au un număr de T-limfocite CD4 < 350 celule/μl, cu sau fără stări SIDA definitorii. Pacienții cu infecția HIV avansată (CD4 < 200 celule/μl) necesită regimuri TARV corect selectate, luând în considerație toate efectele toxice posibile ale preparatelor antiretrovirale și interacțiunile medicamentoase posibile.
5. Eficiența schemelor de medicație antiretrovirală aplicate, apreciată din punctul de vedere al răspunsului virusologic, este mai ridicată în cazul schemei I (AZT+3TC+EFV), iar din punct de vedere al răspunsului imunologic este mai ridicată în cazul schemei II (TDF+FTC+EFV). Răspunsul virusologic și imunologic disocia-

la TARV, înregistrat la o parte dintre bolnavi, în multe cazuri este rezultatul unei aderențe insuficiente la tratament, fapt ce crește riscul de progresare a maladiei.

Bibliografie

1. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010, (http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf, accesat la 12 decembrie 2010).
2. CNSP, *Buletin informativ privind situația în infecția HIV/SIDA în 2011* (<http://www.aids.md/aids/index.php?cmd=item&id=961>, accesat la 17 februarie 2012).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vital Signs: HIV prevention through care and treatment — United States. Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2011, nr. 60, p. 1618.
4. Hanna D.B. et al., *Disparities among US states in HIV-related mortality in persons with HIV infection, 2001–2007*, AIDS, 2012, nr. 26; p. 95.
5. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults*, HIV Med., 2008; nr. 9, p. 65-71.
6. Gizzard B.G., *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008*. HIV Med. 2008; nr. 9, p. 563-608.
7. Hammer S.M., Eron J.J., Jr., Reiss P., et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of the International AIDS Society-USA panel*, JAMA, 2008; nr. 300, p. 555-570.
8. *Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, accesat 12 decembrie 2010).
9. Кравченко А.В., Беляева В.В., Ситдыкова Ю. Р., Богословская Е.В., *Факторы, определяющие эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией*; Эпидемиология и инфекционные заболевания, № 5, 2005, с. 53-58.
10. Adler A., Mounier-Jack S., Coker R.J., *Late diagnoses of HIV in Europe: definitional and public health challenges*, AIDS Care, 2009; nr. 21, p. 284-293.
11. Florea D., Paraschiv S., Fratila M., Oțelea D., *Diagnosticul tardiv a infecției HIV la pacienții din România*. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology; European HIV/AIDS & infectious diseases Academy, Congresul Național HIV/SIDA, ediția a V-a, București; vol. 14, Suppl. 2, 2010, p. 16.
12. Vâță A., Manciu C., Nicolau C., Prisăcariu L., Vâță L., Dorobăț C., *Late diagnosis of HIV infection in Iași country – frequency, associated factors, therapeutic options*. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, vol XV, nr. 1, 2011, p. 18-22.
13. *Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA*. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău, 2010, 454 p.
14. Lanoy E., Mary-Krause M., Tattevin P., et al., *Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France*, Antivir. Ther., 2007; nr. 12, p. 89-96.
15. Marcellin F., Abe C., Loubiere S., et al., *Delayed first consultation after diagnosis HIV infection in Cameroon*, AIDS, 2009; nr. 23, p. 1015-1019.
16. Rockstroh J.K., Gatell J., Landman R., Antinori A., *Management of late-presenting patients with HIV infection*, Antivir. Ther. 2010; nr. 15 Suppl 1, p. 25-30.

SINTEZE PRIVIND
ASPECTELE MEDICO-SOCIALE
ALE CELOR MAI RĂSPÂNDITE PARAZITAZE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Gheorghe PLACINTĂ¹, Constantin EȚCO², Sava ȚIBULEAC¹

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu,

²Catedra Economie, Management și Psihopedagogie,
USMF N. Testemițanu

Summary

Synthesis of medical and social aspects of the most frequent parasitic diseases in Republic of Moldova

Aim of this study was to evaluate medical and social aspects of manifestations of Toxocaras invasion and by another parasites in Republic of Moldova by identification of grade of spreading and estimation of impact on health related quality of life. Was observed that toxocariasis is the most frequent parasitic invasion in Republic of Moldova, and our country is among the first in the world on incidence and prevalence of Toxocaras invasion, were detected factors that contribute on installation of increased growth rate of Toxocara invasion. So, toxocariasis is important medical and social problem, which requiring efforts of all society for decreasing of morbidity with strategic and multidimensional involvement, with complex and long program.

Key words: toxocariasis, parasitic diseases, helminthiasis, factors, serological screening

Резюме

Общие черты медико-социальных аспектов самых распространенных паразитозов в Республике Молдова

Цель данной работы – это определение медико-социальных проявлений токсокароза и других паразитозов в Республике Молдова путем идентификации степени их распространения и влияния на состояние здоровья. Среди всех паразитозов токсокароз на сегодняшний день самая распространенная инвазия в республике, по степени распространенности наша страна занимает одно из первых мест в мире. Определены факторы роста инвазии, вариабельность течения инвазивного процесса. Таким образом, токсокароз – это острая медико-социальная проблема, а ее решение требует многосторонние действия всего общества.

Ключевые слова: токсокароз, паразитозы, гельминтозы, факторы, серологический тест.

Actualitate

Parazitozele cunosc o largă răspândire și în țara noastră, afectând cu precădere sănătatea copiilor. Anual se înregistrează cca 40-50 mii de persoane infestate cu helminți, numărul lor real fiind de 2-4 ori mai mare [3]. În structura morbidității prin boli infecțioase helmintiazele se plasează pe locul doi, cedând îmbolnăvirilor de gripă și altor infecții acute ale căilor respiratorii superioare. Printre maladiile infecțioase cu mecanism fecalo-oral de transmitere helmintiazele ocupă locul întâi [5].

Helmintiazele duc la dezvoltarea retardului fizic și mintal, la agravarea stărilor subnutriționale, imunodeficitare și a bolilor de altă genă, la scăderea imunității postvaccinale, la invaliditate și deces în cazuri grave. Implicațiile economice generate de helmintiaze, depășesc anual 6,5 mil. lei [3].

Cele mai comune helmintiaze umane, cu răspândire cosmopolită, sunt date de infecțiile cu nematode intestinale, care, estimativ, afectează mai mult de un sfert din populația globului. Incidența și prevalența lor sunt indicatori generali ai nivelului de dezvoltare economică și ai standardului igienico-sanitar dintr-o anumită zonă geografică [2, 6].

Actualmente în țară se înregistrează 10-12 entități parazitare, cele mai frecvente (în ordine descrescândă) fiind oxiuriiza, ascaridioza, trichocefaloza, himenolepidoza și echinococoza. Intensificarea în ultimii ani a legăturilor internaționale și a migrației populației creează pericolul importării helmintiazelor tropicale în țară [3].

În ultimii zece ani au fost înregistrate și alte helmintiaze mai puțin răspândite, cum ar fi botriocefaloza (51 cazuri), teniazele (88 cazuri) și strongiloidoza (105 cazuri). Tot mai frecvent sunt semnalate cazuri de toxocaroză și neurocisticercoză, cu implicații serioase de ordin sanitar și socioeconomic. De asemenea, în ultimul timp medicii-practicieni înregistrează un număr în creștere de pacienți cu diverse manifestări clinice, la care, prin testări serologice de rând cu un complex de investigații, se depistează prezența de anticorpi către larva S2 *Toxocara canis* [1, 4].

Scopul studiului: evaluarea aspectelor medico-sociale ale manifestărilor invaziei toxocarice și altor paraziote în R. Moldova prin identificarea gradului de răspândire și estimarea impactului asupra stării de sănătate.

Obiectul studiului:

- Fișele de observație ale pacienților adulți și copii, spitalizați pe parcursul ultimilor 2 ani (12 000 fișe) în instituțiile medico-sanitare publice cu secții specializate: alergologie, pneumoftiziologie, psihiatrie, boli infecțioase, identificarea celorla cu hipereozinofilie sangvină, cu ulterioara examinare activă a acestora la toxocaroză.
- 100 de persoane practic sănătoase (donatori de sânge, premilitari, copii, adolescenți, maturi) din diferite localități ale țării pentru efectuarea testului seroepidemiologic la toxocaroză.
- 500 de pacienți cu diferite forme de manifestare de toxocaroză larvară (larva migrans viscerală), cu examinare complexă, supravegheați pe o perioadă de 1-5 ani.
- Screening serologic – 2408 probe
- Rezultatele examinărilor coproscoparazitologice la prezența ouălor de *T. canis* la 800 de câini și căței vagabonzi.
- Determinarea gradului de poluare a solului din RM cu ouă de *T. canis* prin examinarea probelor de sol colectate din diverse teritorii urbane și rurale (300 probe).
- Datele statistice oficiale.

Rezultate și discuții

Am examinat 50 de donatori de sânge și 49 premilitari din Republica Moldova la prezența în sânge a anti-S₂ *T. Canis* IgG prin testul ELISA, utilizând diagnosticul de specificitate și sensibilitate >98%. Rezultatele examinării serologice a donatorilor de sânge și a premilitarilor prin testul ELISA au demonstrat un grad înalt de răspândire în populația practic sănătoasă a parazitoei determinate de larva S₂ *T. Canis*, fiind de 64±6,8% și 53±7,1% respectiv. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că majoritatea cazurilor de invazie evoluează cu semne minimale clinice sau asimptomatice, fiind semnalate doar de prezența hipereozinofiliei sangvine periferice de lungă durată.

Analiza comparativă a rezultatelor obținute la persoanele aparent sănătoase de seroprevalență toxocarică plasează Republica Moldova printre țările cu cel mai înalt indice al morbidității prin toxocaroză.

Reieșind din aceste rezultate, am studiat 12637 de fișe medicale ale pacienților spitalizați în diferite secții ale IMSP. Prezența hipereozinofiliei sangvine cu diferite valori supranormale a fost determinată în 1525 cazuri (12,1%), iar la copii hipereozinofilia a fost constatată în 842 (15,2%) din 5529 de fișe de observație studiate. La toate aceste persoane gena hipereozinofiliei nu era identificată. La nici unul dintre acești 1525 pacienți cu hipereozinofilie prin metoda coproparazitologică n-a fost determinată prezența a vreunei specii de helminți intestinali, iar prin radiografie și cu izotopi, prin teste imagistice au

fost atestate parazitoze pulmonare sau hepatice. A fost exclusă și etiologia medicamentoasă a hipereozinofiliei, deoarece investigația s-a efectuat până la administrarea medicamentelor.

Pentru toate profilurile a fost comună predominarea eozinofiliei în limitele 6-14% procente, cotele sumare ale acestora fiind similare: 87,7% pentru profilul pulmonologie, 87,9% pentru profilul neuropsihiatrie și 90,1% în secțiile pediatrie.

Investigații suplimentare serologice s-au efectuat la fiecare al 3-lea bolnav (535 pacienți). Rezultate pozitive prin decelarea anticorpilor la larva S₂ *Toxocara canis* IgG cu titrul ≥11 au fost înregistrate la 315 (58,9%) pacienți, mai frecvent s-a constatat la cei din secția de alergologie maturi (82,9%), pneumoftiziologie – 73%, și mai rar (25%) – alergologie copii.

Anti-S₂ larva *T. canis* în titru ≥ 11 și mai mare, care demonstrează starea activă a parazitului, au fost decelați la 83 (61,0%±4,18%) bolnavi din 136 examinați cu patologie neuro-psihiatrică – la 51 copii și 32 adulți, inclusiv la 43 (65,2%±5,86%) pacienți cu sindrom convulsiv (epilepsie) (la 11 copii și 32 adulți); la 36 (66,7%±6,41%) dintre pacienții cu diagnostic de retard mintal (toți copiii) și la 4 (25%±11,2%) cu tulburări organice (toți copiii).

Pentru comparația nivelului de morbiditate determinat recent constatăm că, în studiul efectuat de către noi în anul 2005, prezența în sânge a anticorpilor specifici către *T. canis* prin metoda de imuno-enzimă analiză în titru 1:800 și mai mare a fost determinată la 502 (37%±1,3%) din 1355 de pacienți examinați cu diferite manifestări clinice. Rezultat seropozitiv s-a constatat la 38,5%±1,4% copii de vârstă 2-14 ani și la 11,9%±2,55% adulți (p<0,05). Astfel, rezultate seropozitive la copii s-au înregistrat de 3,2 ori mai frecvent decât la adulți. Din 502 pacienți seropozitivi, diverse semne clinice întâlnite în evoluția toxocaroei la om au fost constatate în 65,1%±2,12% cazuri (la 70% copii și la 30% adulți).

Astfel, datele obținute demonstrează agravarea situației prin extinderea prevalenței de invazie toxocarică la persoanele cu diverse manifestări clinice – de la 37% la 58,9%. Gradul de infestare sporit la persoanele cu diferite manifestări adevărate agravarea situației epidemiologice, cu creșterea numărului de infestări peste 1,5 ori în ultimii ani, cu un ritm de creștere de peste 60%.

Este îngrijorător faptul că intensitatea afectării toxocarice a sporit nu numai în rândurile copiilor, ci îndeosebi la persoanele mature.

Cu certitudine, evoluția și intensitatea afectării pacienților examinați din secțiile enumerate au fost influențate de prezența, probabil cronică, a invaziei parazitare toxocarice cu diferit grad de activitate. A fost necesar de stabilit gradul de influență patogenă parazitara la acel moment, cu siguranță prezent în majoritatea cazurilor. Reieșind din datele obținute

privitor la prevalența îngrijorătoare a invaziei toxocarice în diferite grupe de afecțiuni patologice, precum și la persoanele aparent sănătoase, ne-am propus să analizăm dinamica morbidității prin cele mai răspândite entități parazitare din țară. Am analizat evoluția morbidității acestor parazitoze pe parcursul ultimilor 5 ani prin prelucrarea statistică, cu determinarea ritmului de dinamică și indicelui de dinamică. Indicatorii de morbiditate privind enterobioza, ascaridiază, trichocefaloza, himenolepidoza și echinococoza au fost oferii de către Centrul Național de Sănătate Publică.

Astfel, morbiditatea prin unele nematodoze specifice doar omului – himenolepidoza, tricocefaloza, enterobioza și ascaridoza (prin rezultate coproparazitologice) – s-a diminuat, având un ritm de scădere separat pe aceste forme etiologice de la 23% până la 43,7%, în comparație cu 2006.

Totodată, investigațiile serologice efectuate de noi prin metoda imunoenzimatică, cu utilizarea testelor de sensibilitate și specificitate (95% și 98 % respectiv) față de componenta antigenică parazitara corespunzătoare, au demonstrat o creștere importantă a morbidității prin toxocaroză, având un ritm sporit de 61% față de anul 2005.

Aceste divergențe pot avea mai multe explicații. În primul rând, dacă ne referim la investigațiile coproparazitologice, putem remarca că în ultimul timp, spre regret, ele se practică mai rar. A scăzut cota populației supusă examenului parazitologic (de la 70% în anul 1990, până la 20% în anul 2004), precum și cota persoanelor infestate acoperite cu tratament antiparazitar (de la 93,6% în anul 1990 până la 80,2% în 2004) [3]. Apar multe întrebări privind calitatea acestor investigații. La pacienții internați în diferite secții ale IMSP investigația coproparazitologică rămâne una obligatorie, de rutină, însă un rezultat pozitiv a devenit o mare raritate, chiar și la pacienții cu hipereozinofilie sangvină.

O altă parazitoză, de rând cu toxocaroză, identificată cu un ritm de creștere în ultimii ani este echinococoza. Conform rapoartelor statistice, morbiditatea prin hidatidoză a crescut în ultimii 25 de ani de aproximativ 2 ori, atât printre maturi, cât și printre copii. Este de remarcat faptul că sursa de invazie pentru infestarea omului este câinele, de altfel, ca și în toxocaroză, care adăpostește forma adultă a parazitului și care elimină ouăle pe sol.

Analiza comparativă a numărului de câini vagabonzi la 100 mii populație în anul 2005 evidențiază următoarele: numărul de câini la 100 mii populație în mun. Chișinău este de 1,35 ori mai mare decât în mun. București și de 3,5 ori mai mare decât în or. Moscova. Toxocaroză intestinală a fost determinată la 19,4 %±1,03% din câinii și cățelei casnici din or. Chișinău, de 1,45 ori mai puțin decât la câinii și cățelei vagabonzi și casnici din or. Moscova. Con-

form datelor Institutului de Zoologie, intensitatea infestării cu *Toxocara canis* a maidanezilor a crescut în ultimii ani, fiind în localitățile urbane de 39,6% și de 52,8 în cele rurale ale Republicii Moldova.

Prezența ouălor de *T. canis* a fost determinată în 25,6%±1,42% din 944 probe de sol colectate din diverse teritorii ale or. Chișinău (de joacă, sport, odihnă pentru copii, parcuri, grădini publice etc.). Gradul de poluare a solului din or. Chișinău a fost egal cu cel din or. Irkutsk (25,3%) și este de 3 ori mai mare decât cel din or. Moscova. Depistarea oușoarelor de *Toxocara canis* în sol în anii 2007-2009, în mun. Chișinău este în continuă creștere. Studiile efectuate prin examinarea probelor de sol colectate din diferite locuri ale mun. Chișinău indică intensificarea poluării îndeosebi a zonelor de odihnă, plajelor, spațiilor locative, precum și a teritoriilor IMSP. Pondere rezultate pozitive aninge chiar și cifra de 100% în cele 20 de probe colectate din IMSP. Intensitatea poluării solului din or. Chișinău în probele pozitive varia de la 40 până la 1600 ouă în 100 g sol (în medie 820 ouă în 100 g) și era de 13,6 ori mai mare decât intensitatea poluării solului în or. Moscova.

Intensificarea gradului de infestare printre maidanezi, gradul sporit în creștere de poluare a solului cu ouă de *toxocara canis*, îndeosebi în zonele de odihnă, plaje, în locurile publice, sunt factorii care explică sporirea ritmului de creștere a toxocarozii cu 61% printre maturi și copii. Probabil, un rol aparte în agravarea situației epidemiologice le revin inundațiilor repetate din ultimii ani. Astfel, putem prezice că ar putea crește și incidența altor geohelminthiază, spre exemplu ascaridioza. De altfel, studiul comparativ serologic din 2010 între seroprevalența toxocarică și ascaridiană a demonstrat prezența anticorpilor din clasa IgG față de *Ascaris lumbricoides* în 48,7% printre copii și maturi, fapt ce confirmă invazia recentă cu această parazitoză sau reinvazii repetate.

Rezultatele serologice obținute prin investigații la prezența anticorpilor în sânge din clasa imunoglobulinelor G cu metoda imunoenzimatică către diferiți paraziți pe parcursul anului 2010 în secția de parazitologie medicală și boli tropicale din cadrul IMSP SCBI *Toma Ciorbă* au plasat toxocaroză ca cea mai frecventă invazie parazitara, care s-a înregistrat în 55,4 % cazuri din cele 1739 probe, ascaridoză în 48,7% din cele 1323 probe. Investigațiile au fost efectuate cu diagnostic de antigen secretor-excretor, cu specificitate și sensibilitate de 98%. 16,9% cazuri din cele 1389 probe au fost pozitive la lamblioza, prin decelarea anticorpilor respectivi din clasa imunoglobulinelor M, fapt ce denotă prezența acută a acestei invazii. Este de menționat că aproape în toate cazurile lamblioza a fost însoțită de manifestări clinice respective, care cedau după curele de tratament, uneori repetate, cu dispariția anticorpilor în decurs de 1-2 luni.

În proporții mai mici au fost înregistrați anticorpi și la celelalte parazitoze: anti-*Echinococcus* – în 16,7 % din 264 probe, anti-*Trichinella* – în 11,45 din 381 probe și anti-*Taenia solium* – în 7% din 399 probe.

Din totalul pacienților investigați pe parcursul anului 2010, rezultate seropozitive față de o singură invazie parazitara au fost la 717 (60,02%) persoane, seropozitive la 2 invazii – 393 (33%), cu 3 infestări parazitare au fost 80 (6,72%) și o sigură persoană seropozitivă la 4 invazii (0,08%).

Cea mai frecventă asociere seroparazitara a fost cea dintre toxocaroză larvară cu 425 rezultate pozitive și anti-*Ascaris* – 375 pozitive, urmată de anti-*Lambliia* Ig M cu 99 probe seropozitive, anti-*Echinococcus* – 7, anti-*Trichinella* – 6, anti-*Taenia* – 4.

Este cunoscut faptul că în componența larvelor toxocarice și a celor de ascaride există unele componente antigenice comune. Din aceste considerente, investigațiile serologice prin determinarea anticorpilor la acești antigeni au fost efectuate cu teste care au sensibilitatea și, îndeosebi, specificitatea de 95-98%. Rezultatele serologice obținute au demonstrat specificitatea acestor anticorpi. Astfel, în 175 de probe sangvine s-au obținut rezultate pozitive doar de anti-*Toxocaris*, anticorpi la ascaride nu au fost găsiți. De asemenea, este de menționat că în 207 probe sangvine s-au obținut rezultate pozitive doar la anti-*Ascaris*, iar la anti-*Toxocara* au fost negative.

Concluzii

- Toxocaroză este cea mai răspândită invazie parazitara din Republica Moldova, iar țara noastră este printre primele din lume după incidența și prevalența invaziei toxocarice, care este de $64\% \pm 6,8\%$ printre donatorii de sânge, $53\% \pm 7,1\%$ la premilitari și de $58,9\% \pm 7,0\%$ la pacienții cu diferite stări morbide.
- Ritmul de creștere a invaziei toxocarice a sporit, în ultimii 5 ani, cu 61%, iar în structura invaziilor parazitare infestarea toxocarică a depășit cu mult cele mai răspândite helmintoantroponoze și alte parazitoze raportate statistic anual.
- În structura după vârstă a infestării toxocarice din ultimii 5 ani, ponderea persoanelor mature de 19-59 de ani a crescut simțitor, constituind 69,4%. Acum 5 ani, cota sumară a rezultatelor seropozitive la copiii cu vârsta până la 18 ani era de 60,2%, devansând-o clar pe cea a adulților – 39,8% ($p < 0,001$). Rezultatele studiului au demonstrat o corelație inversă puternică ($r_{xy} = -0,785 \pm 0,017$) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *Toxocara canis*.
- Factorii care au contribuit la un ritm sporit de creștere a invaziei toxocarice sunt:
 - a) numărul de câini vagabonzi la 100 mii populație în mun. Chișinău, care este de 1,35 ori mai mare decât în mun. București și de 3,5 ori mai mare decât în or. Moscova;

- b) toxocaroză intestinală la $19,4\% \pm 1,03\%$ câini și căței casnici din or. Chișinău, cu 1,45 ori mai puțin decât la câinii și cățelei vagabonzi și casnici din or. Moscova. Conform datelor Institutului de Zoologie, intensitatea infestării cu *Toxocara canis* a maidanezilor a crescut în ultimii ani, fiind în localitățile urbane de 39,6% și de 52,8% în cele rurale ale Republicii Moldova;
- c) poluarea solului cu ouă de *T. canis* în $25,6\% \pm 1,42\%$ din 944 probe de sol. Gradul de poluare a solului din or. Chișinău este de 3 ori mai mare decât cel din or. Moscova. Studiile efectuate recent indică intensificarea poluării îndeosebi în zonele de odihnă, plaje, spațiile locative (86,6% în 2008 și 82,6% în 2009), precum și pe teritoriile IMSP. Ponderea rezultatelor pozitive atinge chiar și cifra de 100% în cele 20 de probe colectate din IMSP.

Propuneri

- Toxocaroză este o problemă majoră medico-socială, care necesită concentrarea eforturilor întregii societăți pentru diminuarea morbidității, cu implicare strategică, multisectorială, cu un program complex de durată.
- Este oportună includerea în nomenclatorul de statistică anuală a cazurilor de infestare toxocarică, cu evidența lunară a cazurilor depistate, supravegherea acestor persoane, stabilirea gradului de implicare parazitara, a implicațiilor parazitare-alegice, imuno-depresive; elaborarea criteriilor de terapie specifică și complexă, în funcție de varianta evolutivă; aprecierea eficacității acestui tratament; stabilirea duratei de supraveghere, probabila evoluție cronică prin acutizări sau prin reinvazii repetate, sechele serologice etc.

Bibliografie

1. Hodrea R., Stoica O., Stelescu M. et al.; *Toxocaroză umană – aspecte clinico-epidemiologice*. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova, 2006, p. 231-235.
2. Kandra-Anasz Z., Kubala A., Mielczarek-Palacz A. et al.; *Toxocariasis-a current clinical and diagnostic problem*. Wiad. Lek., 2005, v. 58, nr. 3-4, p. 218-221.
3. Ordinul MS nr 36 din 23.01.2006, *Cu privire la optimizarea supravegherii epidemiologice și sporirea eficienței măsurilor de prevenire și combatere helmintiazelor în Republica Moldova*.
4. Țibuleac S., Placintă Gh., Mudreac K. et al.; *Ascaridoza câinelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău*. Curiatul medical, 2006.
5. Zang V., *Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindrom de larva migrans*. Cluj-Napoca, 2001, p. 378 – 3
6. Шаповалов О., *Проблема инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии*, Педиатрия, 2004, № 4, с. 4-6.

PARTICULARITĂȚI MEDICO-SOCIALE DE MANIFESTARE A INVAZIEI TOXOCARICE

Gheorghe PLACINTĂ¹, Constantin EȚCO²

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie
Medicală, USMF N. Testemițanu,

²Catedra Economie, Management și Psihopedagogie,
USMF N. Testemițanu

Summary

Medico-social peculiarities of invasion with toxocariasis

Invasion with toxocarosis is often described not only in pediatric but adult patients as well. Clinical manifestations in adults are very variable depending on intensity and form of evolution, and are difficult to detect and stay undiagnosed. Level of activity of clinical symptoms does not correlate always with parameters of blood analysis and level of antibodies.

Key words: toxocariasis, medico-social and clinical manifestations.

Резюме

Медико-социальные проявления токсокароза

Токсокарозная инвазия встречается часто не только у детей, но и среди взрослых. Клинические проявления токсокароза у взрослых очень переменчивы по интенсивности и по формам течения, не распознаются вовремя и часто не диагностируются. Степень активности клинических симптомов не всегда коррелирует с показателями гемограммы и титром антител.

Ключевые слова: токсокароз, медико-социальные и клинические проявления.

Actualitate

Toxocaroză, fiind unica helmitozoantropoză (sursa de invazie sunt câinii, mai rar pisicile) din geohelminthiazele nematodoze, a devenit una dintre cele mai răspândite parazitoze la om și în ultimii ani incidența ei este în continuă creștere [4, 7].

Toxocaroză umană duce la dezvoltarea retardului fizic și mintal, la agravarea stărilor subnutriționale, imunodeficitare și a bolilor de altă genă, la scăderea imunității postvaccinale, la invaliditate și deces în cazuri grave. Implicațiile economice anuale generate de toxocaroză umană practic sunt imposibil de calculat [2, 6].

În ultimul timp, medicii-practicieni, clinicieni, specialiștii în diferite specializări medicale și un număr în creștere de pacienți cu diverse manifestări clinice la care, prin testări serologice și un complex de investigații, se atestă prezența de anticorpi la larva S2 *Toxocara canis* [1, 5].

A apărut și o altă categorie de persoane, cu semne discrete sau chiar absente de boală, care se adresează după consult medical. De regulă, majoritatea acestora nu au un răspuns medical univoc la interpretarea rezultatelor pozitive și se adresează repetat, ani de zile, la diferiți specialiști, având titre pozitive serologice de *anti-S2 Toxocara*.

La noi în țară, ca și în alte regiuni geografice, morbiditatea prin toxocaroză umană este în creștere, însă incidența și prevalența prin această parazitoză nu sunt cunoscute. Nu există date statistice, parazitoza fiind raportată sporadic [3].

Scopul studiului: evaluarea aspectelor medico-sociale ale manifestărilor invaziei toxocarice în R. Moldova, prin identificarea gradului de activitate parazitară, și estimarea impactului asupra stării de sănătate.

Obiectul studiului: 500 de pacienți cu diferite forme de manifestare a toxocarozii larvare (larva migrans viscerală), cu examinare complexă, supravegheați pe o perioadă de 1-5 ani.

Material și metode

În studiu s-au aflat 500 de pacienți care au fost supravegheați pe parcursul anilor 2008-2010 în secția de parazitologie medicală și boli tropicale a IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*. Pentru atingerea obiectivelor trasate, au fost utilizate următoarele metode de studii: istorică, epidemiologică, screening serologic, statistic, transfer al datelor, comparativă, grafică.

Majoritatea acestor pacienți s-au adresat de sine stătător din cauza prezenței diferitelor manifestări de lungă durată, care nu cedau prin aplicarea tratamentului simptomatic, sau „profilactic”, deseori aplicat fără consultul medicului.

Rezultate și discuții

Distribuția conform vârstei a fost următoarea: copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani – 95 (19%), adulți tineri de 15-18 ani – 32 (6,4%), adulți cu vârsta de 19-59 ani – 347 (69,4%) și vârstnici cu vârsta mai mare de 60 ani – 24 (4,8%). Astfel, cei mai afectați din acest grup au fost persoanele apte de muncă cu vârsta cuprinsă între 19 și 59 de ani.

Astfel, se poate de conchis că invazia cu larve de *Toxocara canis* este destul de răspândită nu numai printre copii, ci și printre maturi, având o evoluție cu manifestări discrete chiar de la debut, nefiind diagnosticată în stadiile timpurii de invazie. Majoritatea acestor pacienți s-au adresat având dereglările respective de mai mult timp, care puteau fi înscrise în una sau în mai multe forme evolutive de manifestare toxocarică.

Este de menționat faptul că la 39 (11,2%) persoane nu s-au înregistrat careva acuze, fiind efectuat testul de determinare a prezenței anticorpilor la această parazitoză, deoarece toxocaroză a fost diagnosticată la membrii familiei sau aceste persoane s-au adresat pentru o investigație din curiozitate. În celelalte grupe de vârstă procentul formelor asimptomatice nu a fost semnificativ și a lipsit complet la copiii cu vârsta până la 14 ani.

Repartizarea după sex a demonstrat că mai frecvent este infestată partea feminină – 58,2%. Acest fenomen poate avea mai multe explicații. În primul rând, femeile s-au adresat mai des pentru un control prin testare serologică, demonstrând astfel o atitudine mai grijulie față de sănătatea lor. Cert este faptul că și manifestările clinice au fost mai frecvente și mai diverse, comparativ cu sexul masculin. De asemenea, se poate de constatat că specificul de activitate prin contacte repetate cu solul a contribuit la infestarea mai frecventă cu ouă embrionate de *Toxocara canis*.

Analiza comparativă în funcție de mediul de reședință a demonstrat prezența invaziei toxocarice mai frecvent la persoanele din mediul rural (57%). Această repartitie a fost de așteptat, fiind lămurită prin contactul cu solul mai frecvent în condițiile rurale. Totodată, printre copii nu s-a observat această tendință, repartitia fiind uniformă. Distribuția egală între copii după mediul de reședință poate fi explicată prin fenomenul de „pica” (geofagie) – preferința substanțelor necomestibile: cărbune, pământ, argilă etc. De asemenea, constatăm că la acești copii deseori (în 35% cazuri) s-au înregistrat afecțiuni invazive parazitare mixte ca urmare a igienei insuficiente.

Dacă vorbim de mecanismele de infectare, de factorii de transmitere a invaziei toxocarice, s-a

constatat că marea majoritate (75%) a persoanelor infestate au avut contact direct cu solul în timpul lucrărilor sau odihnei pe sectoare deschise, unde aveau acces câinii vagabonzi; 15% aveau contact nemijlocit cu aceste animale atât domestice, cât și vagabonde și doar 10% au negat contactul cu solul sau cu animalele.

Nu s-au înregistrat divergențe semnificative privind profesia, infestarea fiind repartizată egal între diferite categorii de activități profesionale. De fapt, o bună parte din cei infestați aveau mai multe genuri de activitate, iar alții menționau că nu au un loc de muncă permanent.

Reieșind din probabilitatea evoluției cronice a invaziei toxocarice sau prin reinfestări repetate, am analizat maladiile suportate din antecedentele enumerate în cartelele de ambulatoriu, precum și cele enunțate de aceste persoane la prima examinare clinică după obținerea rezultatului pozitiv serologic la toxocaroză. Rezultatele obținute din anamneză au fost grupate, în funcție de specificul afectării, pe organe și sisteme și sunt prezentate în figura 1. De menționat că în marea majoritate a cazurilor au predominat diverse manifestări de afectare concomitentă a mai multor organe și sisteme, fapt ce ne vorbește despre o acțiune complexă sistemică, foarte caracteristică pentru patogenia invaziv-alergică toxocarică. În favoarea etiologiei parazitare au fost și rezultatele hemoleucogramei, indicând la o parte din ei hipereozinofilie sangvină. După frecvența de afectare au predominat afecțiunile aparatului digestiv – 55,4%; respirator – 49%, având ca manifestare bronșita îndelungată, deseori cu component obstructiv, pneumonia; dermatita alergică sau alte manifestări dermatologice – 43,4%; astenie sau alte dereglări ale sistemului nervos – 43,8%. Circa la o treime din bolnavi (28%) în antecedente au fost diagnosticate infestări cu diferite specii de nematodoze și invazii cu lamblii.

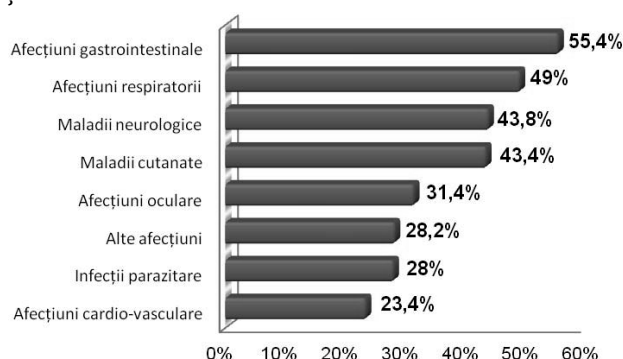


Figura 1. Rata bolilor suportate în antecedente, %.

Spectrul manifestărilor clinice în cursul invaziei toxocarice la pacienții aflați în studiu a fost foarte polimorf, atât după intensitatea afectării și reacției hematologice, cât și prin specificul afectării organelor.

lor și sistemelor. Au predominat forme de afectare sistemică cu afectarea mai multor organe și sisteme. În funcție de prevalența afectării sistemice, s-a identificat varianta evolutivă (figura 2.).

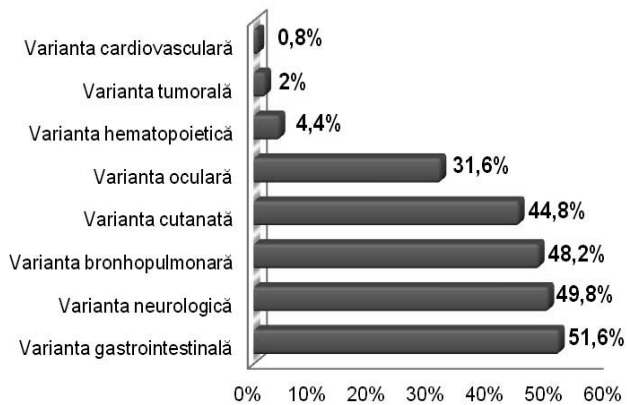


Figura 2. Formele clinice de manifestare a toxocarozii, %.

Cea mai frecventă variantă evolutivă a fost cea gastrointestinală – 51,6%, având ca afectare tot sistemul digestiv, dar cu o incidență mai sporită a afecțiunilor hepatopancretice și gastroduodenale; bronhopulmonară – 48,2%, manifestându-se frecvent prin bronhopneumopatii obstructive de lungă durată; varianta neurologică – 49,8% cazuri, cu diverse manifestări reversibile ale sistemului nervos central; varianta oculară, cu scăderea acuității vederii, lacrimații, senzații de corp străin în ochi – 31,6%; varianta hematopoietică – 4,4%, însoțită cu hipereozinofilie importantă, de regulă, cu manifestări clinice discrete; variantele cardiovasculară și tumorală au fost înregistrate respectiv în 2,2% și 0,8% cazuri

Trebuie de remarcat faptul că intensitatea manifestărilor clinice, de regulă, nu era în concordanță directă cu schimbările din hemoleucogramă, în multe cazuri numărul de eozinofile în valoare procentuală și absolută nu depășea valorile normale. De asemenea, nici nivelul titrului de anticorpi anti-*Toxocara canis* nu reflecta intensitatea manifestărilor clinice și hematologice.

Concluzii

1. Invazia cu larve de *Toxocara canis* este destul de răspândită nu numai printre copii, ci și printre mături, având o evoluție cu manifestări discrete chiar de la debut, nefiind diagnosticată în stadiile timpurii de invazie.
2. Manifestările clinice ale invaziei toxocarice poartă un caracter foarte divers, atât ca intensitate, cât și ca variantă evolutivă, din care considerențe investigația serologică la toxocaroză trebuie luată în calcul în protocoalele clinice în cazurile de afecțiuni prelungite gastrointestinale, bronhopulmonare, dermatoalergice, neurologice, oculare.
3. Intensitatea manifestărilor clinice, de regulă, nu sunt în concordanță directă cu schimbările din hemoleucogramă și nici cu nivelul titrului de anticorpi anti-*Toxocara canis* nu reflecta intensitatea manifestărilor clinice și hematologice.

Bibliografie

1. Kwon N., Oh M., Lee S. et al., *The prevalence and diagnostic value toxocariasis in unknown eosinophilia*, Ann. Hematol., 2006. v. 85, nr. 4, p. 233-238.
2. Ordinul MS nr. 36 din 23.01.2006, *Cu privire la optimizarea supravegherii epidemiologice și sporirea eficienței măsurilor de prevenire și combatere a helmintiazelor în Republica Moldova*.
3. Țibuleac S., Placintă Gh., Mudreac K, et al., *Ascaridoza câinelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău*, Curierul medical, 2006.
4. Uspenski A.V., Peshkov R.A., Gorokhov V.V., Gorokhova E.V., *Toxocariasis under the present conditions*, Med. Parazitol. 2011, Apr.-Jun.
5. Zang V., *Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindrome de larva migrans*. Cluj-Napoca, 2001, p. 378.
6. Лысенко А., Авдюхина Т., Константинова Т., *Токсокароз*. Учебное пособие, Москва, 1999, 41 с.
7. Слободенюк А.В., Косова А.Л., Руколеева С.И., *Особенности распространения токсокароза на территориях сельского и городского типов*, Мед. паразит. и паразитар. болезни, 2005, № 3, с. 36-38.

TETANOS, FORMA GENERALIZATĂ. PREZENTARE DE CAZ

Gheorghe PLACINTĂ¹, Tiberiu HOLBAN¹, Galina CHIRIACOV²,
Constantin ANDRIUȚĂ¹, Mariana AVRICENCO², Zoia POJOGA²

¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu, ²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă

Summary

Tetanus, generalized form. Clinical case

Tetanus is an acute infectious disease zoonthropo-noses caused by the toxins the bacteria Clostridium tetani. This disease is completely preventable through immunization. Tetanus occurs as sporadic cases, mostly among unvaccinated people or people with low titers of anti-tetanus antibodies. We present a clinical case of a patient aged 15 years, hospitalized in SCBI "Toma Ciorba" with the diagnosis – "Tetanus". This case is of interest by acute onset of disease with classic clinical expression of infection. Generalized tetanus, as in this case, is characterized by the development clonic and tonic spasms of skeletal muscles. In severe forms the disease can be fatal. The particularity of the case presented is beneficial evolution of the disease without serious consequences and complications.

Keywords: tetanus, convulsions, vaccine.

Резюме

Столбняк, генерализованная форма. Клинический случай

Столбняк – это острое инфекционное заболевание, зооантропоноз, вызванное токсинами бактерии Clostridium tetani. Это заболевание можно полностью предотвратить с помощью иммунизации. Столбняк встречается в виде спорадических случаев, преимущественно среди непривитого населения или у людей с низким титром противостолбнячных антител. Представляем клинический случай пациента в возрасте 15 лет, поступившего в КРИБ «Томы Чорбэ» с диагнозом «столбняк». Данный случай представляет интерес острым началом заболевания и проявлением классической картины инфекции. Генерализованная форма столбняка, как в данном случае, характеризуется развитием клонико-тонических судорог скелетных мышц. При неоказании своевременной помощи, в тяжёлой форме столбняка возможен летальный исход. Особенностью представленного случая является полное выздоровление пациента без последствий и осложнений.

Ключевые слова: столбняк, судороги, прививка.

Actualitate

Tetanosul este o boală infecțioasă acută, cauzată de tetanospasmina elaborată de *Clostridium tetani*. Determină o afectare neurologică și se caracterizează prin contractură tonică a musculaturii striate, spasme paroxistice supraadăugate, sindrom infecțios, evoluție potențial severă, mortalitate ridicată (30-60%).

Clostridium tetani este un bacil anaerob, grampozitiv, mobil, prezent în sol pe toate ariile geografice, în mediu, în fecalele animalelor și, ocazional, în fecalele umane. Este foarte rezistent la antiseptice și poate fi neutralizat prin autoclavare în 15 minute. Toxina tetanică după gradul de toxicitate este pe locul doi pe lista substanțelor toxice după toxina botulinică [1, 2].

Este o boală care poate fi prevenită în totalitate prin imunizare. Apare sporadic și afectează aproape întotdeauna persoanele neimunizate sau persoane la care nu s-a menținut o imunizare adecvată prin doza de vaccin. Afectează mai frecvent adulții, bărbații, mediul rural, în perioadele calde ale anului. E cunoscut faptul că în Republica Moldova, până în anii '60 ai secolului XX, morbiditatea anuală prin tetanos constituia 150-200 cazuri, cu o letalitate de 35-50%. Mai apoi, grație imunizării planificate a întregii populații contra acestei boli, morbiditatea s-a micșorat evident, ajungând la cazuri sporadice, însă nedispărând complet. În ultimii 10 ani, în Republica Moldova s-au înregistrat 3 cazuri de tetanos.

Tetanosul determină 3 forme clinice: generalizată, localizată, neonatală. *C. tetani* este patogen prin multiplicare și toxinogeneză. Nu prezintă invazivitate, rămânând cantonat la poarta de intrare, unde apare o infecție locală. Sursele principale de infectare sunt animalele domestice și cele sălbatice, în special erbivore, în intestinul cărora se află *Clostridium tetanic*. Din intestinul animalelor împreună cu excrementele se elimină în mediul ambiant, nimerind în sol unde se păstrează timp îndelungat. Poarta de intrare a *Clostridium tetani* sunt: plăgi profunde, înțepate, contuze ale tegumentelor sau mucoaselor; țesuturi necrozante, supurate; arsuri extinse; ulcere varicoase; bontul ombilical al nou-născutului secționat în condiții septice; fracturi deschise contaminate cu spori și în condiții de anaerobioză la o persoană nevaccinată antitetanic sau cu imunitate scăzută [5].

Multiplicarea bacililor are loc la locul inoculării prin eliberarea de exotoxină tetanică, care difuzează în organism spre sistemul nervos central pe calea nervilor periferici, pro-

ducând stare de contractură musculară permanentă și crize paroxistice de contractură. În același timp, toxina acționează asupra sistemului nervos vegetativ prin hiperactivitatea simpatică (sindromul Kerr) cu tahiaritmie, tensiune arterială oscilantă, vasoconstricție periferică [2, 3].

Evoluția clinică a bolii cuprinde mai multe perioade. Perioada inițială, cu debut brusc, apare sensibilitate la frig, anxietate, iritabilitate, insomnii, paretezii și durere sub formă de arsură la nivelul plăgii. Perioada de stare durează 2-3 săptămâni în forma medie de boală și se caracterizează prin creșterea tonusului mușchilor maseteri (*trismus* sau imposibilitatea de a deschide gura), disfagie, durere la nivelul gâtului, umerilor, spatelui, contractura musculaturii proximale a membrelor. Contractura mușchilor faciali produce un aspect de răsilit (*risus sardonicus*), iar contractura musculaturii spatelui produce arcuirea acestuia (*opistotonus*). De asemenea, unii pacienți dezvoltă spasme paroxistice violente, dureroase, generalizate [4]. Durata, frecvența și intensitatea crizelor sunt direct proporționale cu severitatea bolii.

Scopul lucrării

Ne-am propus descrierea unui caz clinic al unei patologii infecțioase care surprinde prin evoluția gravă și letalitate sporită și care, în ciuda existenței unei imunizării sigure și eficiente, continuă să se înregistreze. Întârzierea terapiei specifice, ca și în cazul prezentat, sporește rata decesului, a complicațiilor.

Material și metode

Prezentăm analiza detaliată a cazului clinic al pacientului transferat la a 12-a zi de boală din Spitalul raional Briceni în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă* cu diagnosticul de „tetanos”.

Rezultate

Pacientul R., de sex masculin, în vârstă de 15 ani a fost spitalizat la data de 23.08.2010 în SCBI *Toma Ciorbă* cu diagnosticul de „tetanos”.

Din datele anamnestice: se consideră bolnav din data de 11.08.2010, cand boala a debutat cu contractura mușchilor maseteri, ulterior a apărut imposibilitatea deschiderii cavității bucale. La a 2-a zi de boală au apărut dureri în regiunea occipitală și rigiditatea mușchilor occipitali, contractura tonică a musculaturii mimicii. Ulterior se constată dureri la nivelul mușchilor longitudinali ai spatelui, febra 38°C, vomă. Pacientul nu s-a adresat la medic, continuând să lucreze în toate zilele. În data de 15.08.2010 starea se agravează cu convulsii tetanice generalizate. A

fost solicitat medicul de familie și prin serviciul de asistență medicală de urgență a fost transportat în SR Briceni la a 5-a zi de boală. În aceeași zi a fost consultat de medicul-infecționist, s-a stabilit diagnosticul de „tetanos”, s-a administrat serul antitetanos 60000 UI fracționat anatoxină 0,5 ml pe 15.08.10, 18.08.10, 23.08.10, terapia de dezintoxicare, terapia anticonvulsivantă. Ca urmare, pacientul rămâne în stare grava, dar stabilă, și este transferat la data de 23.08.2010 la SCBI *Toma Ciorbă* cu diagnosticul de „tetanos”.

La internare pacientul prezintă următoarele acuze: astenie, mialgii, rigiditate musculară, dureri la deglutiție, dureri la nivelul gâtului. Starea generală a fost apreciată ca fiind gravă. Tegumentele palide, cruste de dimensiuni mai mici de 1 cm în regiunea tălpii piciorului drept și antebrațului stâng. Disfagie, înghițite doar lichide, trismus, deschide greu cavitatea bucală – 1,5 cm. Afebril, starea de conștiință nealterată. Contractura tonică a mușchilor maseteri, intercostali, ai abdomenului. Pulmonar: respirația diminuată bazal-bilateral, raluri absente. FR – 22 băt. pe min. Saturația cu O₂ – 98%. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. PS – 88 pe min. TA – 100/60 mm Hg. Abdomenul rigid, indolor la palpație. Ficatul și splina nu se palpează. Diureza 1000 ml. Semne meningiene: rigiditatea mușchilor occipitali. Semnul Giordani negativ bilateral.

Din anamneza epidemiologică: copilul a fost vaccinat cu DTP în primul an de viață cu 3 doze. Ulterior, la vârstele de 2, 7 și 14 ani nu au fost efectuate revaccinările. Pacientul a lucrat în câmp, prezintă multiple microtraumatisme și plăgi la nivelul tegumentelor membrelor inferioare și superioare. La nivelul articulației cotului se observă o plagă înțepată mai adâncă acoperită cu crustă. Din spusele pacientului, cu 2 săptămâni în urmă la acest nivel a fost o plagă adâncă, cu eliminări sanghino-purulente, care nu a fost prelucrată. De asemenea, cu o săptămână până la îmbolnăvire a călcat pe un cui ruginit și are o plagă la piciorul drept.

Din antecedente personale patologice: traumatism cranio-cerebral, infecții respiratorii virale acute.

Investigațiile de laborator efectuate în SCBI *Toma Ciorbă*:

- hemoglobina 119g/l, eritrocite 3,8 x 10¹²/l, leucocite 7,6 x 10⁹/l, nesegmentate 5%, segmentate 45%, limfocite 41%, eozinofile 4%, monocite 5%, VSH 20 mm/oră
- ureea în sânge 6,2 mmol/l (N=2,5-7,5), creatinina în sânge 71,4 mmol/l (N=53-115), glucoza în sânge 3,2 mmol/l (N=3,8-5,8), bilirubină genera-

lă 9,6 mkmol/l, Kaliu 4,44 mmol/l (N= 3,50-5,30), Natriu 142,2 mmol/l (N= 135,0-148,0), ALAT 1,95 mmol, proba cu timol 2,0, indicele protrombinic 75,6%;

- urinograma: proteine 0,024, leucocite 3-4 c/v, eritrocite nemodificate 2-4 c/v, mucozitate multă;
- sânge la HIV negativ;
- anticorpi în ser la *Clostridium tetani* și *Corynebacterium diphtherie* Ig G lipseau.

Radiografia cutiei toracice: semne indirecte de bronșită. Sinusurile costofrenice sunt libere. Cupolele diafragmei intacte. Cordul în limite normale.

ECG: ritm sinusal, dereglări difuze ale proceselor de repolarizare ventriculară în regiunea inferioară diafragmală, apicală, laterală a ventriculului stâng și anteroseptală.

A fost instituit tratament simptomatic, patogenetic, anticonvulsivant cu evoluție ulterioară pozitivă a maladiei, cu consecințe favorabile pentru acest adolescent, fără sechele.

Diagnosticul clinic definitiv: tetanos, forma generalizată, evoluție gravă. Pielonefrită cronică în acutizare. Gastrită cronică.

Concluzii

1. Tetanosul, în ciuda existenței unei imunizări sigure și eficiente, continuă să se înregistreze, iar întârzierea terapiei specifice intensifică manifestările clinice, contribuie la o evoluție gravă, cu asocieri sindromale care impun o conduită terapeutică mult mai complexă.
2. Cazul prezentat poate fi o atenționare a întregului sistem medico-public, care este preocupat de prevenirea maladiilor, și tinerilor specialiști fără experiență în diagnosticarea și monitorizarea acestor pacienți.

Bibliografie

1. Schiavo G. et al., *Intracellular targets and metalloprotease activity of tetanus and botulinum neurotoxins*, 1995.
2. Wassilak S. et al, *Tetanus toxoid*, in *Vaccines*, 2d ed., SA Plotkin and EA Mortimer Jr. Philadelphia, Saunders, 1994.
3. Weinstein L., *Tetanus*, N Eng., J. Med., 1973.
4. Black L. Feldman, *Tetanus in the United States*, 1990.
5. Preda A. *Tetanosul*, USMF „Carol Davila”, București, România, 1998.

PARTICULARITĂȚILE
CLINICO-EVOLUTIVE ȘI EPIDEMIOLOGICE
ALE MENINGITEI ASEPTICE

Stela COJOCARU¹, Elena CONDREA¹,
Raisa POPOVICI², Liliana HODOROGEA²,
Tatiana MUSTEAȚĂ², Galina CHIRIACOV²,
Angela NAGĂȚ², Valentina POTĂNG-RAȘCOV¹
¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu, ²IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Evolution and clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis

A high incidence of the aseptic meningitis was diagnosed in 2008, during cold season, in the 15-25 years old persons. Meningitis remains undiagnosed in the majority of cases during the pre-hospital stage. Aseptic meningitis evolved usually in the moderate severity form. The severity of the disease direct correlate with the patient's age, and didn't correlate with the level of leucocytes in the CSF. The etiology of the aseptic meningitis remains undiagnosed.

Key-words: aseptic meningitis, serous meningitis, diagnosis, symptoms, treatment.

Резюме

Клинико-эпидемиологические особенности асептического менингита

Высокая заболеваемость асептическим менингитом была отмечена в 2008 году, зимой, у пациентов 15-25 лет. Менингит оставался не выявленным в большинстве случаев на догоспитальном этапе. Болезнь протекала чаще всего в среднетяжелой форме. Тяжесть заболевания прямо коррелировала с возрастом пациентов, но не зависела от уровня лейкоцитов в СМЖ. Этиология асептических менингитов остается не выявленной.

Ключевые слова: асептический менингит, серозный менингит, диагноз, симптомы, лечение.

Actualitate

Infecțiile SNC, inclusiv meningitele aseptice, constituie o urgență a patologiei infecțioase, datorată persistenței atât pe plan mondial, cât și național a unei morbidități crescute și a riscului unor sechele neuropsihice tardive.

Scop și obiective: studierea particularităților epidemiologice, clinico-evolutive, de diagnostic și de tratament ale meningitelor aseptice.

Materiale și metode de cercetare

În conformitate cu scopul și obiectivele cercetării, au fost investigați prospectiv și retrospectiv, epidemiologic, clinic și prin cercetări de laborator 73 de pacienți cu meningită aseptică de etiologie neidentificată, internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase T. Ciorbă în perioada 2005-2011. Din studiu au fost excluse cazurile confirmate de meningită seroasă, cauzate de HSV, *M. tuberculosis*, virusul urlan.

Rezultate obținute și discuții

Ponderea cazurilor de meningită aseptică a variat în funcție de anul luat în studiu. Astfel, în 2008 s-a înregistrat o creștere substanțială a îmbolnăvirilor, reprezentând 41.09% din totalul cazurilor înregistrate (figura 1). Trebuie de menționat că în aceeași perioadă, anul 2008, în Republica Moldova s-a înregistrat o creștere considerabilă de îmbolnăviri prin infecție enterovirală.

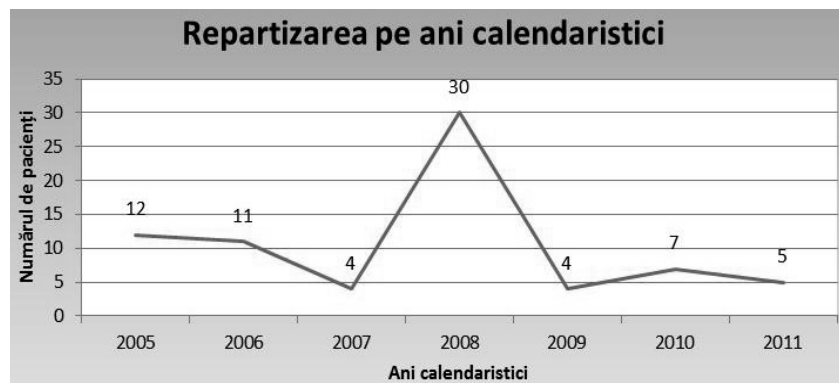


Figura 1. Repartizarea cazurilor de meningită seroasă pe ani calendaristici.

Cel mai mare număr de îmbolnăviri – 28 (38.35%) cazuri – a fost înregistrat pe parcursul iernii (figura 2), fapt cauzat, probabil, de scăderea rezistenței organismului față de infecții cu mecanism de transmitere aerogen.

În totalul de pacienți internați în SCBI T. Ciorbă pe parcursul anilor 2005-2011 cu diagnosticul de meningită seroasă, nu au fost înregistrate

cazuri de îmbolnăvire a copiilor mai mici de 11 ani și a persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani. Ponderea cea mai mare de îmbolnăviri s-a remarcat în grupa de vârstă 15-25 ani – 47 (64%) cazuri (figura 3). Pacienții din grupa de vârstă menționată sunt persoane cu viață socială activă, cu multiple contacte interumane, fapt ce poate favoriza răspândirea și menținerea infecțiilor în grupa respectivă.

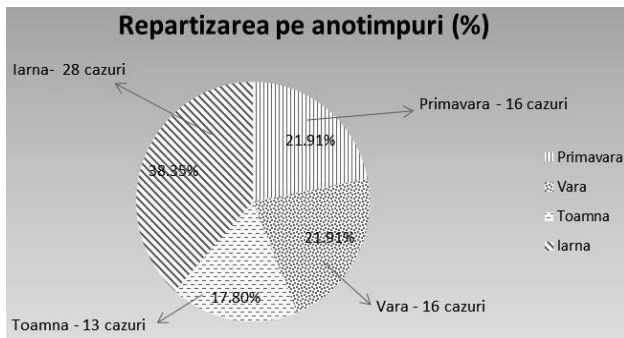


Figura 2. Repartizarea cazurilor de meningită aseptică pe anotimpuri (%).

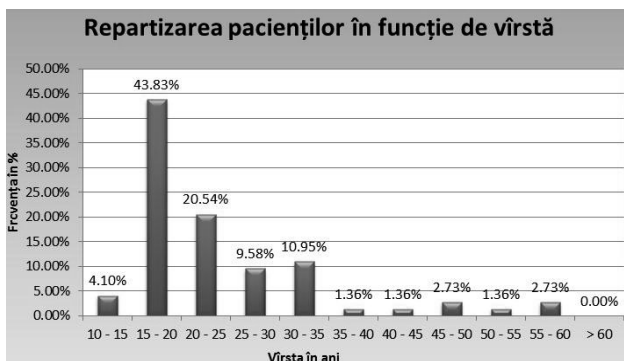


Figura 3. Repartizarea pacienților în funcție de vârstă.

Ponderea pacienților de sex masculin a fost mai mare comparativ cu cei de sex feminin, respectiv 44 și 29 cazuri, fapt confirmat și de datele din literatură, vârsta medie a bărbaților fiind de 23 de ani, pe când cea a femeilor – de 27 ani. Studiul efectuat a evidențiat un număr mare de pacienți neîncadrați oficial în câmpul de muncă – 26 (35.61%) cazuri (figura 4).



Figura 4. Ponderea cazurilor de meningită aseptică în funcție de locul de muncă.

La trimitere diagnosticul de meningită a fost stabilit doar la 31 (42.46%) de pacienți, pe când la internare meningita sau infecția enterovirală și meningita au fost diagnosticate la 60 (82.18%) pacienți (figura 5). Acest fapt denotă un grad scăzut de suspiciune privitor la posibilitatea apariției cazurilor de meningită, în special la etapa prespitalicească.

Prezintă interes faptul că diagnosticul de meningită la trimitere a fost corect stabilit la 62.5% (10 din 16) din persoanele neasurate și doar la 36.84% (21 din 57) din cele asigurate. Corectitudinea stabilirii diagnosticului la îndrumarea de către asistența medicală de urgență a fost de 40.48%, de către medicul de familie – 28.57%, de alte instituții medicale – 72.72%.

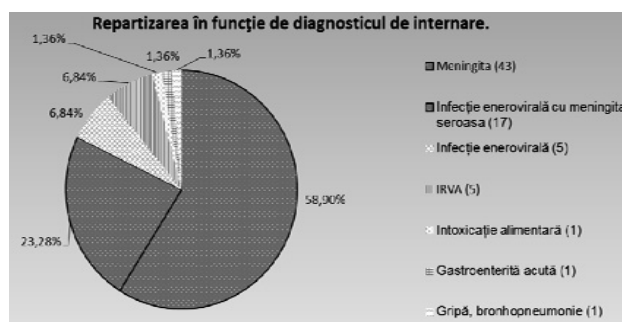
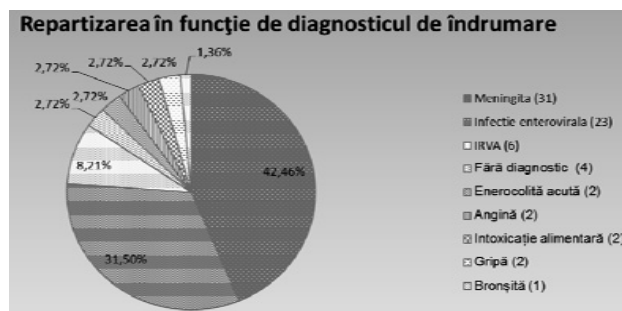


Figura 5. Repartizarea pacienților în funcție de diagnosticul de trimitere și de internare.

În prima zi de boală au fost internați doar 11 (15.06%) pacienți, majoritatea fiind spitalizați în ziua a 2-a sau a 3-a de boală, respectiv 22 (30.12%) și 24 (32.87%) cazuri. Este alarmant faptul că 16 (21.92%) pacienți au fost diagnosticați tardiv – începând cu ziua a 4-a de boală (figura 6).

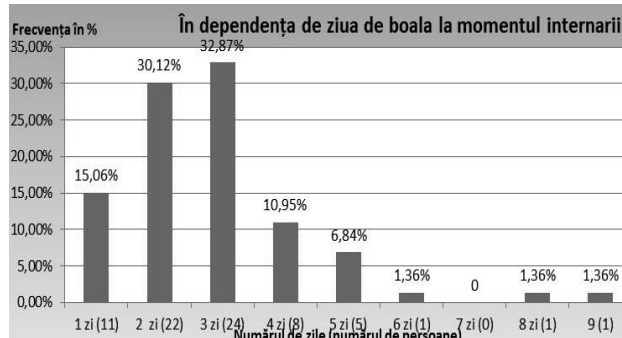


Figura 6. Repartizarea pacienților în funcție de ziua de boală la momentul internării.

Meningita aseptică a avut o evoluție de gravitate medie la 67 (91.78%) pacienți și gravă – la 6 (8.22%). Severitatea bolii a fost în corelație directă cu vârsta pacienților la momentul îmbolnăvirii. Astfel, vârsta medie a persoanelor care au dezvoltat o meningită de gravitate medie a fost mai mică comparativ cu cei cu o evoluție mai gravă, respectiv 24.5 ani și 47.5 ani.

În urma analizei simptomelor clinice s-a constatat că debutul acut al bolii cu febră, fatigabilitate, grețuri, vomă și cefalee a fost prezent la toți pacienții. S-a remarcat o corelație directă între nivelul febrei și durata ei. Durata medie a perioadei febrile a fost de 4 zile la pacienții cu febra 38-39°C și de 8 zile la cei la care depășea 39°C.

Semnele clinice de iritare meningiană au fost prezente la toți pacienții, deși s-au exteriorizat în măsură diferită. Astfel, semnul Brudzinski a fost pozitiv la 40 (55%) pacienți, semnul Kerning – la 46 (64%), rigiditatea occipitală – la 53 (73%) pacienți. La 27 (36.28%) bolnavi durata pozitivității semnelor meningiene a fost de 3-6 zile, la 40 (54.79%) semnele meningiene au fost pozitive timp de 7-9 zile, iar la 6 pacienți – 10-12 zile.

Modificări în hemogramă au fost semnalate doar la un număr mic de pacienți: leucocitoza cu o ușoară deviere spre stânga a fost înregistrată la 7 (9.58%) pacienți, iar VSH crescut – la 12 (16.43%).

Lichidul cefalorahidian a fost clar, transparent la 56 (76.72%) pacienți, opalescent – la 9 (12.32%) și puțin tulbure – la 8 (10.95%). Nivelul de leucocitorahie nu a corelat cu severitatea bolii, fiind în medie de 512 celule/mL (min. – 30 celule/mL, max. – 1662 celule/mL) (figura 7).

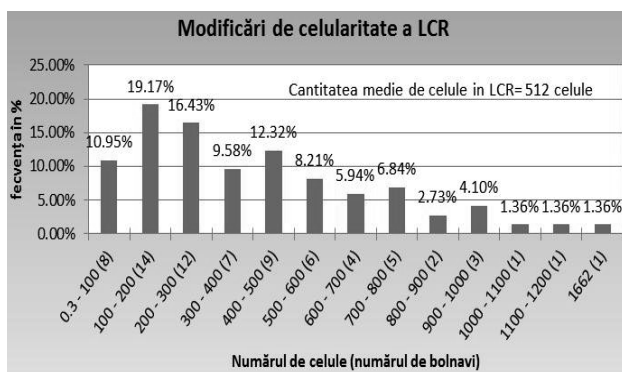


Figura 7. Repartizarea cazurilor în funcție de leucocitorahie.

La toți pacienții în LCR predominau limfocitele, cantitatea minimă fiind de 60%, maximă – 100%, în medie 80%. Proteinorahia a fost crescută în toate cazurile, media fiind de 1.65g/l, la 73.9% pacienți nivelul proteinelor a fost în limitele 0.63-1.83 g/l (figura 8).

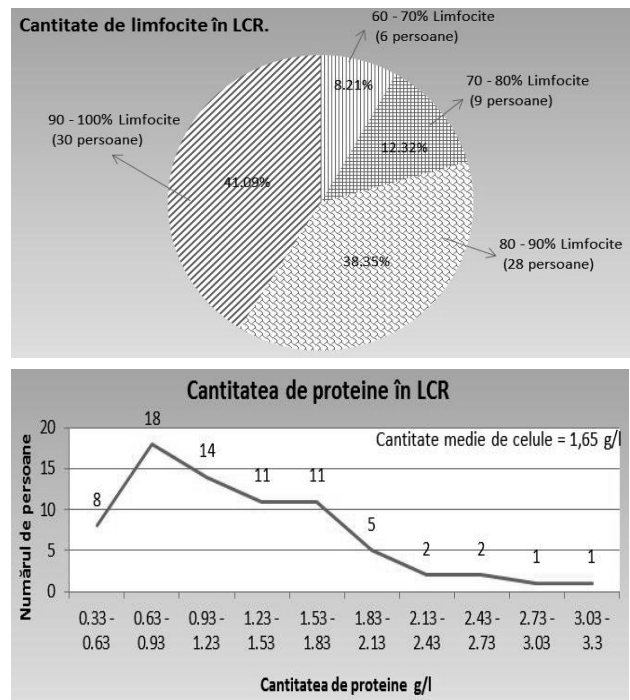


Figura 8. Repartizarea cazurilor în funcție de nivelul limfocitelor în LCR și al proteinorahiei.

Glicorahia a fost scăzută doar la 2 (2.74%) pacienți, iar clorurorahia – la 8 (10.96%). Trebuie de menționat că glicemia a fost apreciată doar în 9 (12.32%) cazuri. Tuturor pacienților li s-au făcut investigații bacteriologice ale LCR (bacterioscopia și însămânțări), rezultatele fiind negative.

Pe parcursul aflării în staționar, toți pacienții au primit tratament simptomatic, patogenetic și în 88 (93.15%) cazuri – antibacterian cu penicilină, ceftriaxon sau cefotaxim. Tratament cu dexametazonă timp de 2-4 zile a fost administrat la 19 (26.07%) pacienți, dintre care 6 au fost de formă gravă, ceilalți evoluând cu o gravitate medie a bolii.

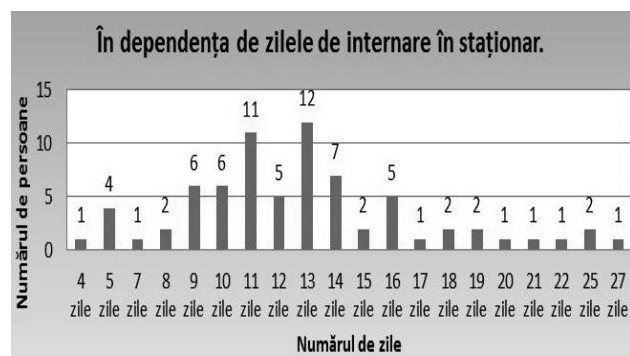


Figura 9. Repartizarea pacienților în funcție de durata de internare.

Durata de spitalizare a unui pacient cu meningită aseptică a fost în medie de 12,83 zile/pat (figura 9). În cazurile cu evoluție semigravă durata medie de spitalizare a fost de 8.77 zile/pat, iar în cele grave – 15.42 zile/pat, majoritatea pacienților – 47 (64.38%) fiind internați timp de 9-14 zile.

Concluzii

1. O incidență maximă a cazurilor de meningită aseptică au fost remarcate în anul 2008, fapt ce a coincis cu creșterea morbidității generale prin infecții enterovirale în Republica Moldova.
2. Cel mai mare număr de îmbolnăviri au fost înregistrate pe timpul iernii, fapt cauzat, probabil, de scăderea rezistenței organismului față de infecțiile cu mecanism de transmitere aerogen.
3. Ponderea cea mai mare de îmbolnăviri s-a remarcat în grupa de vârstă 15-25 de ani, la persoanele cu viață socială activă, cu multiple contacte interumane, fapt ce a putut favoriza răspândirea și menținerea infecțiilor în grupa respectivă.
4. La etapa prespitalicească diagnosticul de meningită a rămas subdiagnosticat în majoritatea cazurilor.
5. Majoritatea cazurilor de „meningită” aseptică au avut o evoluție semigravă, severitatea bolii corelând direct cu vârsta pacienților la momentul îmbolnăvirii.
6. Semnele clinice de iritare meningiană au fost prezente la toți pacienții, dar s-au exteriorizat în măsură diferită.
7. Nivelul de leucocitorahie nu a corelat cu severitatea bolii, glicorahia menținându-se în limitele normei în majoritatea cazurilor.
8. Pacienții cu meningită aseptică au rămas neidentificați din punct de vedere etiologic.

Bibliografie

1. Steiner H, Budkac A, Chaudhurid M, Koskiniemie K, Sainiof, O, Saloneng, Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management, *European Journal of Neurology*, 2010, nr. 17, p. 999-1009.
2. Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S. et al., Enterovirus surveillance – United States, 1970-2005. *MMWR Surveill. Summ.*, 2006; nr. 55, p. 1-20.
3. Shalabi M., Whitley R.J., Recurrent benign lymphocytic meningitis, *Clin. Infect. Dis.*, 2006; nr. 43, p. 1194-1197.
4. CDC. Outbreaks of aseptic meningitis associated with Echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity – United States, 2003, *MMWR Weekly*, 2003; nr. 52, p. 761-764.
5. Negrini B., Kelleher K.J., Wald E.R., Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis, *Pediatrics*, 2000; nr. 105, p. 316-319.
6. Protocol Clinic Național. Infecția Enterovirală la copil, Chișinău, 2008, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

PARTICULARITĂȚILE
CLINICO-EPIDEMIOLOGICE
ALE HERPESULUI ZOSTER

Irina RUSU¹, Constantin ANDRIUȚĂ¹,
Valentina POTÂNG-RAȘCOV¹, Raisa POPOVICI²,
Svetlana MALCOCI², Olga CREȚU², Ana GHERBOVEȚCHI²
¹Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
USMF N. Testemițanu, ²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase T. Ciorbă

Summary

Clinical and epidemiological features of Herpes Zoster

Herpes Zoster is an eruptive virosis with sporadic appearance determined by the reactivation of latent infection of VZV. The disease can relapse to those with immune deficits, being an unfavorable evolution indicator and in cases with HIV infection. The effected investigation about one group of patients with various ages with HZ permitted the making evident of some clinical and epidemiological aspects of the disease in young persons and the necessity to investigate them to HIV infection.

Key words: Herpes Zoster, immune deficits, latent infection.

Резюме

Герпес Зостер является вирусным заболеванием со спорадическими проявлениями, вызванными реактивацией латентной инфекции. Болезнь рецидивирует у лиц с иммунодефицитом, являясь прогностическим неблагоприятным признаком в случаях ВИЧ инфекции. Проведённые исследования больных с герпесом Зостер позволили выделить клинико-эпидемиологические особенности этой инфекции у молодых лиц и необходимость их обследования на наличие ВИЧ инфекции.

Ключевые слова: герпес Зостер, иммунодефицит, латентная инфекция.

Actualitatea temei

Herpesul zoster (HZ) este o maladie contagioasă, determinată de virusul varicelo-zosterian, care provoacă și varicela. Se presupune ca virusul varicelo-zosterian persista timp îndelungat (probabil, toată viața) în organismul persoanelor care au suferit de o varicelă tipică sau de o formă inaparentă [1, 2].

Noțiunea de „herpes” a fost pentru prima dată introdusă de Hipocrate. Ea derivă din limba greacă, din care cuvântul „herpein” se poate traduce în română prin „piele de găină”. Inițial această noțiune îngloba atât herpesul simplex, cât și herpesul zoster, desemnând un rash veziculos. Pliny a fost primul care a diferențiat clinic cele două maladii. Ulterior Celsus a descris că leziunile din herpesul zoster se extind „ca un șarpe”, cu aspect de curea. Termenul de „zoster” derivă tot din limba greacă, unde înseamnă „curea” și exprimă distribuția leziunilor în jurul trunchiului de la linia mediană posterioară până la cea anterioară. Relația dintre herpesul zoster și varicelă a fost pentru prima dată menționată în 1888 de către medicul vienez Janos von Bokay. El a observat că după contactul cu un bolnav de herpes zoster copiii fac frecvent varicela [2, 3].

Edgar Hope-Simpson și Albert Wander au demonstrat în 1964 că HZ apare atunci când scade imunitatea contra virusului varicelii. Edgar a ajuns la concluzii valabile și azi:

- HZ poate fi o sursă de infecție pentru varicela, în timp ce situația inversă nu este posibilă;
- Numărul cazurilor de HZ crește odată cu vârsta;
- HZ nu poate fi transmis de la alte cazuri de HZ și nu apare în focare epidemice;
- HZ apărut la copiii mici este cauzat de infecția maternă prenatală cu virusul varicelic;
- Dermatoamele cele mai des afectate de HZ sunt T1-T2 și L1-L2, fapt ce coincide cu zonele în care erupția din varicelă are intensitate maximă [3, 4];
- Reactivarea virusului varicelic este intermitentă, dar este bine controlată de imunitatea gazdei: când imunitatea scade, reactivarea este urmată de migrarea lui către dermatoamele aferente și de apariția HZ.

Ipoteza latenței virusului varicelo-zosterian în ganglionii nervoși a fost confirmată odată cu decelarea particulelor virale prin imunofluorescență sau microscopie electronică în interiorul acestor ganglioni. HZ apare în urma reactivării VZV latent cantonat în ganglionii rădăcinilor dorsale. Virusul activat migrează de-a lungul traiectelor nervoase și produce o erupție veziculoasă strict localizată la unul sau mai multe dermatoame, însoțită de o durere intensă [4, 5].

Herpesul zoster apare la toate vârstele, dar incidența maximă este de 10-15 cazuri la 1000 persoane pentru grupa populațională cuprinsă

între al șaselea și al optulea deceniu de viață. S-a constatat că aproximativ 2% din bolnavii cu herpes zoster vor avea un al doilea episod infecțios.

Contagiozitatea HZ este mai scăzută decât a varicelei și se produce prin conținutul leziunilor cutanate, producând varicela – primoinfecție cu VVZ [2, 3]. În Europa incidența herpesului zoster este de aproximativ 3 cazuri / 1.000 locuitori / an și peste 10 cazuri / 1.000 locuitori cu vârsta peste 80 de ani. Maladia se înregistrează și în R. Moldova sub forme sporadice [3, 4].

În afară de vârstă, un rol important în reactivarea VVZ îl are intervalul de timp scurs de la primoinfecția VVZ – varicela. Astfel, în țările tropicale, unde varicela afectează predominant adulții, incidența herpesului zoster este mult mai mică decât în țările temperate, unde varicela este o boală a copiilor [3, 4]. S-a observat că sexul feminin are un risc mai mare de a dezvolta nevralgia postherpetică. Incidența HZ este strâns legată de statusul imun al indivizilor. La vârstnici imunodepresia fiziologică de bătrânețe explică de ce această grupă de vârstă este predominant afectată, riscul de apariție a HZ fiind mult mai mare la acei cu imunodepresii celulare [1, 3].

Apariția HZ în cursul sarcinii este aproximativ 1/10 000 sarcini, adică 0,1%. Riscul sindromului varicelei congenitale este neglijabil, pentru ca VVZ reactivat nu pătrunde în sânge, el propagându-se pe traiectul nervilor senzitivi către dermatoamele aferente. Mama posedă anticorpi anti-VVZ, care vor neutraliza eventualele particule virale ajunse în sânge și va trimite transplacentar anticorpii anti-VVZ la făt, acesta fiind protejat împotriva varicelei în primele 6 luni de viață [2, 3, 5].

Evoluția are loc spre vindecarea leziunilor cutanate în 2 – 4 săptămâni, dar cu persistența nevralgiei, mai ales la bolnavii vârstnici. Prognosticul, în general bun, este mai rezervat la persoanele imunodeprimite, la care zona se poate generaliza și complica cu afectări neurologice [3, 4].

Obiectivul lucrării: studierea aspectelor clinice și epidemiologice ale Herpesului Zoster la diferite grupuri de vârstă ale pacienților.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 85 de pacienți cu herpes zoster, având vârstele între 13 și 94 de ani, internați în IMSP SCBI *Toma Ciorbă*, în perioada 2008 – 2010. Gradul de severitate a maladii a fost stabilit luând în considerație acuzele bolnavului, datele clinice, epidemiologice, paraclinice și de laborator.

Rezultatele obținute

Din cei 85 de pacienți examinați femeii erau 59 (69,4%) și bărbați – 25 (30,6%). Majoritatea bolnavilor, 66 (77,7%), erau locuitori din urbe, 19 (22,3%) – din zonele rurale. Elevi și studenți au fost 3 (3,5%), pensionari – 47 (55,3%), angajați în muncă – 17 (20%), șomeri și invalizi – 18 (21,2%). Vârsta pacienților internați a variat între 13 și 94 de ani, media fiind de 60,3 ani (*figura 1*).

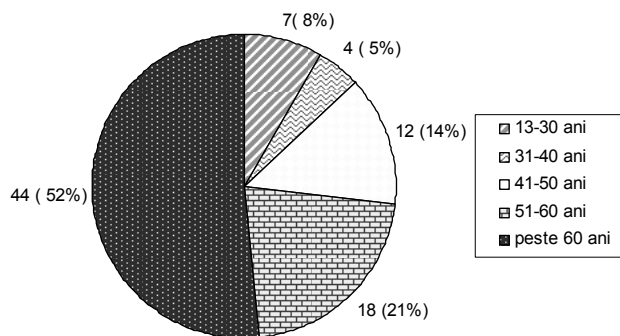


Figura 1. Repartiția bolnavilor cu HZ după vârstă.

Majoritatea pacienților 67 (78,8%) au fost trimiși la spitalizare cu diagnosticul „herpes zoster”, s-au adresat de sine stătător 13 (15,3%) bolnavi, fără a consulta medicul de familie, la 5 persoane s-a suspectat erizipelul sau meningita. La internare diagnosticul de herpes zoster a fost stabilit la 83 (97,6%), infecția herpetică și toxiinfecția alimentară – la câte 1 pacient (1,2%). Până la a 3-a zi de boală au fost internați 23 de bolnavi (27%), la a 4-7-a zi – 53 (62,4%) și la a 8-14-a zi – 9 (10,6%).

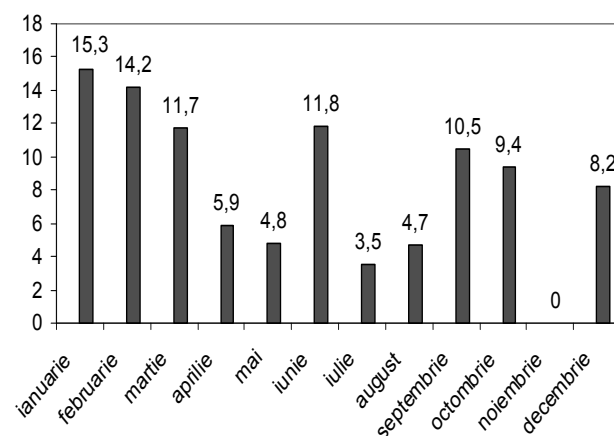


Figura 2. Repartizarea cazurilor de herpes zoster după lunile anului.

Datele din *figura 2* demonstrează că nu s-a înregistrat un caracter sezonier al cazurilor de herpes zoster, ceea ce confirmă și datele din literatură [1, 2].

La pacienții supravegheați s-au înregistrat următoarele forme clinice (*vezi tabelul*):

Frecvența formelor clinice la bolnavii cu Herpes Zoster

| <i>Formele clinice de HZZ</i> | <i>Numărul absolut</i> | <i>%</i> |
|-------------------------------|------------------------|----------|
| HZ toracic și abdominal | 53 | 62,4 |
| HZ al capului și gâtului | 21 | 24,7 |
| HZ generalizat | 5 | 5,9 |
| HZ al spatelui | 3 | 3,5 |
| HZ al membrilor | 3 | 3,5 |

La majoritatea pacienților 69 (81,3%) starea generală a fost de gravitate medie, forma severă – la 15 (17,5%) și la 1 (1,2%) pacient – ușoară. Din anamneză s-a stabilit că de varicelă în antecedente au suferit 25% din bolnavi și 15 % au fost în contact cu bolnavi de varicelă.

Maladia a debutat cu prodrom, care a durat câteva zile, manifestându-se prin slăbiciune generală, astenie, cefalee și febră. Febra 37,2 – 39,1°C s-a constatat doar la 35 (41,2%) pacienți și a durat 2-3 zile. La internarea pacienților în clinică erupții veziculare au fost prezente la 76 (89,4%) bolnavi. La ceilalți 9 (10,6%) după a 12-a zi de boală persistau doar crustele și durerile chinuitoare. Durerea, foarte intensă, resimțită ca o arsură sau înțepături pe traiectul nervilor, pe care urma să apară erupția, a fost prezentă la 83,5% bolnavi și a persistat timp de 6-8 zile. Durerea era însoțită de o hiperestezie chinuitoare, predominant în orele nocturne la 14% bolnavi. Nevralgia postherpetică a persistat la 12% pacienți și după externarea din staționar.

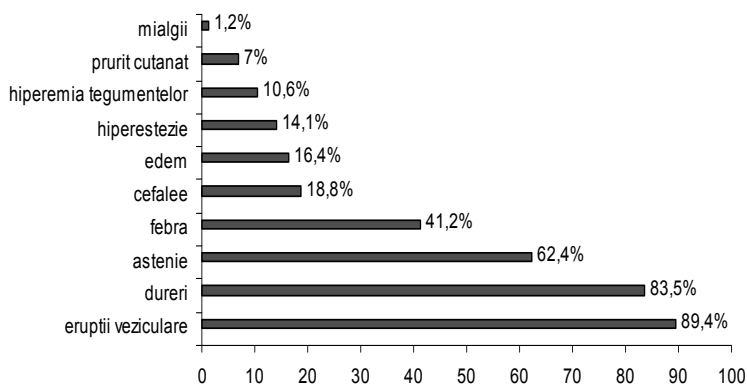


Figura 3. *Frecvența simptomelor clinice.*

Erupțiile veziculare la majoritatea pacienților au apărut în primele 2 zile de boală: în prima zi – la 35 pacienți (41,2%), în a doua zi – la 45 (52,9%), în a 3-a zi – la 4 (4,7%) și după a 3-a zi – la 1 (10,7%). La majoritatea pacienților 59 (69,4%) erupțiile au persistat timp de 8-10 zile. La elevi erupțiile au dispărut în 3-5 zile, la 8 bolnavi cu vârsta de 82-94 ani ele s-au menținut până la 2-3 săptămâni. Doar la 3 persoane erupțiile veziculare s-au transformat în pustule, asociindu-se infecția bacteriană. La 5 (5,9%) pacienți maladia inițial avea o formă localizată, apoi timp de 3-4 zile s-a generalizat prin extinderea erupțiilor veziculare pe toată suprafața corpului, fiind însoțită de intoxicație generală, dureri pronunțate și hiperestezie, care erau cu greu cupate prin analgezice.

O jumătate din pacienți – 43 (50,5%) – au suferit de hipertenzie arterială în combinație cu alte maladii cardiovasculare. Diabet zaharat, hepatite cronice nonvirale, colecisto-pancreatite au fost diagnosticate la câte 8 (9,4%) bolnavi. La 68 pacienți s-au efectuat investigații la HIV/SIDA, dintre care la 3 (4,4%) s-au depistat probe pozitive.

În hemogramă s-a stabilit anemie la 21 (24,7%) pacienți, leucopenie – la 17 (20%), devierea formulei leucocitare – la 51 (60%), eozinofilie – la 7 (8,2%), limfocitoză – la 25 (29,4%), monocitoză – la 29 (34,1%), VSH era accelerată la 41 (48,2%) pacienți. Modificări în analiza generală a urinei s-au atestat la 35 (41,2%) bolnavi.

Toți pacienții au primit tratament antiviral cu Acyclovir. S-au utilizat analgezice, antiinflamatoare, desensibilizante, vitaminele grupei B, diuretice, sedative și preparate antibacteriene pentru prevenirea și combaterea suprainfecției bacteriene.

Bolnavii cu herpes zoster s-au aflat la tratament în staționar timp de 4-10 zile – 71 (83,5%) pacienți, 11-15 zile – 14 (16,5%), externându-se în stare satisfăcătoare 26% din pacienți și cu ameliorare clinică – 74%.

Concluzii

1. Herpesul zoster rămâne o maladie ce se înregistrează mai frecvent la persoanele cu o imunitate scăzută.
2. A afectat predominant grupul de vârstă 60-90 de ani. Printre cei spitalizați au fost mai multe femei (69,4%) decât bărbați (30,6%).
3. 2/3 din pacienți s-au internat după a 5-10-a zi de boală, fapt care a determinat evoluția semigravă și gravă a bolii.
4. Maladia a evoluat tipic, cu localizarea erupțiilor veziculare de-a lungul terminațiilor nervoase, fiind însoțite de dureri violente și hiperestezie, care la o mare parte din bolnavi a persistat și după externare. La copii maladia a avut o evoluție ușoară, fără dureri tenace și persistente ca la adulți.

Bibliografie

1. В.И. Покровский, С.Г. Пак, *Инфекционные болезни и эпидемиология*. Москва, 2009.
2. Augustin Cupșa, *Boli infecțioase transmise*. Craiova, 2007, p. 8.34-8.38.
3. Vilcea Alina-Maria, Stoicescu Irina, *Herpes zoster – aspecte terapeutice*. Medicina Modernă, București, 2007, p.18-22.
4. Pozniak John, *Herpes zoster blisters on his neck and shoulder*, San Jose, California, United States, 2006.
5. Rahmanova A.G., Neverov B.A., *Boli infecțioase*, Sankt Petersburg, 2001, p. 256-263.

LEUCOENCEFALOPATIA
MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

LA PACIENȚII HIV-POZITIVI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ana PAȘNIN¹, Tiberiu HOLBAN²,
 Angela NAGĂȚ¹, Ina BĂȘTRIȚCH¹, Irina BUNESCU²
¹IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă,
²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
 USMF Nicolae Testemițanu

Summary**Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive patients in Republic of Moldova**

This study was performed at the Clinical Hospital of Infectious Disease "T. Ciorba" during the years 2008-2011. Were examined 15 cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS, with the age of 29 to 61 years, which evolved on the background of pronounced immunodeficiency (CD4 <200 c/mm). In 12 cases of 15 the disease has evolved to death despite initiation of antiretroviral therapy, only 3 cases obtained a stabilization of the neurological process.

Key words: multifocal leukoencephalopathy, AIDS, immunodeficiency, CD4, antiretroviral therapy.

Резюме**Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-положительных пациентов в Республике Молдова**

Исследование было проведено в инфекционной больнице «Т. Чорбэ» в 2008-2011.

Были изучены 15 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у больных СПИД-ом, чей возраст колебался от 29 до 61 года. Болезнь развивалась на фоне выраженного иммунодефицита. В 12-ти случаях из 15-ти болезнь прогрессировала до летального исхода, несмотря на антиретровирусную терапию. В 3-х случаях достигнута стабилизация неврологического процесса.

Ключевые слова: мультифокальная лейкоэнцефалопатия, иммунодефицит, антиретровирусная терапия, СПИД, CD4.

Actualitatea temei

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o maladie demielinizantă progresivă rară, de obicei fatală, a SNC, asociată cu stările de imunosupresie [1]. Morfopatologic se caracterizează prin arii de demielinizare multiple în SNC [5]. Este cauzată de virusul JC (o tulpină de poliomavirus) [1].

Virusul JC e destul de răspândit în populație (80% din adulți fiind expuși), dar de obicei se află în formă latentă, stocat în rinichi [2].

Un rezervor de VJC e posibil sa fie creierul (oligodendrocitele, astrocitele și neuronii stratului granular din cerebel) [8]. Reactivarea virusului are loc doar la persoane cu imunodeficiență severă: în limfoame, leucemii, persoane care primesc tratament imunosupresor – citostatice, anticorpi monoclonali – natalizumab și efalizumab folosite în scleroza multiplă și psoriazis [2, 5].

În legatură cu emergența infecției HIV, LMP se întâlnește frecvent la persoane HIV-pozitive, cu CD4 < 100 c/mm, dar la 7-25% CD4 poate fi > 200 c/mm.

Înainte de era HAART, LMP făceau de la 1% la 5% din pacienți HIV infectați [3]. Tabloul clinic este caracterizat prin dereglări de gândire, progresând spre demența severă, pareză progresivă, dereglări de vorbire, hemianopsie (50%), convulsii (nu sunt caracteristice, dar se întâlnesc, fiind un semn de implicare a substanței cenușii). Febra și cefaleea se întâlnesc rar, fiind mai caracteristice pentru toxoplasmoza cerebrală [6].

Trăsăturile neuroimagistice ale LMP sunt: leziuni multifocale, asimetrice confluențe, hipodense în substanța albă, care nu se intensifică la mărirea contrastului, fără efect de masă sau edem perilezional [5, 7]. Localizarea mai frecventă: periventricular, în centrul semioval, regiunea parietooccipitală, cerebel. Tabloul clinic poate fi în general mult mai sugestiv decât cel evidențiat la RMN [2].

Investigația LCR la virus JC prin PCR are sensibilitatea 80% și specificitatea 95% [1]. Biopsia creierului stabilește diagnosticul definitiv, dar din cauza riscului, atât pacienții, cât și medicii preferă să o evite.

TARV mărește supraviețuirea de 4 ori. Au fost încercate cidofovirul și interleukinele, fără a fi dovedită eficiența lor [1]. În iunie 2010 a fost raportat primul caz de tratament cu succes al LMP cu meflochin. De asemenea, s-a încercat tratamentul cu antidepresantul mirtazapin [6].

Conform unor date, inițierea în stadiul de debut al LMP a tratamentului antiretroviral combinat din 5 antiretrovirale (dintre care enfuvirtid în primele 6 luni) a îmbunătățit pronosticul [9]. Pronostic: durata medie de viață după apariția primelor simptome este de 1-6 luni.

Obiective: studierea particularităților clinice și evoluției factorilor ce influențează prognosticul în LMP.

Materiale și metode

Au fost studiate retrospectiv 15 cazuri de LMP, din 2008 până în 2011, la o populație de 3500 de pacienți HIV infectați, care sunt monitorizați la instituția dată. Sunt caracterizate particularitățile clinice, imagistice și evolutive. Au fost folosite metode clinice, moleculare, serologice, imunologice și imagistice.

Rezultate și discuții

Au fost identificați 15 pacienți cu LMP. În 2008 au fost înregistrate 2 cazuri, în 2009 – 3 cazuri, în 2010 – 7 cazuri, în 2011 – 3 cazuri. Limitele de vârstă sunt cuprinse între 29 și 61 de ani, vârsta medie a pacienților cu LMP – 40 ani. Intervalele de vârstă: 29-40 ani – 9 pacienți, 41-50 ani – 3, mai mult de 51 ani – 3 pacienți. Repartizarea după sex este următoarea: femei – 7 (46,66%), vârsta medie fiind de 44,7 ani; bărbați – 8 (53,33%), vârsta medie fiind de 36,0 ani.

La 7 persoane primele semne clinice ale LMP au apărut înaintea stabilirii diagnosticului HIV. La 8 pacienți LMP a apărut după stabilirea infecției HIV (la 2 – în mai puțin de 1 an, la 2 – peste 1-2 ani, la 2 – peste 2-5 ani, și la 2 – mai mult de 5 ani). Timpul mediu de la stabilirea diagnosticului HIV până la apariția LMP a fost de 27 luni.

LMP a fost prima manifestare a infecției HIV la 7 pacienți (46,66%). Din 15 pacienți, 4 (26%) au fost utilizatori de droguri.

Tabloul clinic al LMP a fost următorul: astenie generală pronunțată a fost evidențiată în toate 15 cazuri, hemi- și tetrapareze – în 14 (93,33%) cazuri, dereglări cognitive și de personalitate – în 13 (86,66%), tulburări de conștiință – în 10 (66,66%) cazuri, dizartrie sau afazie – în 10 (66,66%), febră și cefalee – în 8 (53,33%) cazuri, convulsii – în 7 (46,66%) cazuri, dereglări cerebelare – în 6 (40%), dereglări bulbare – în 5 (33,33%), pareza n. cranieni, semne meningiene, tulburări de vedere, tulburări sfincteriene au fost înregistrate în câte 3 (20%) cazuri.

Nivelul CD4 la momentul stabilirii diagnosticului LMP a fost în 4 cazuri în limitele valorilor 5-25, în 3 cazuri – 26-50, în 2 cazuri – 51-100, în 3 – 101-200 c/mm și 1 caz cu CD4 mai mare de 200 c/mm. În 2 cazuri CD4 nu s-a efectuat din motive tehnice. Limitele valorilor CD4 au fost între 5 și 620 c/mm, media – 105 c/mm. Valoarea ARN a fost în limitele 87 – 3 700 000 c/ml.

În 7 cazuri ARN-HIV nu a fost efectuat din motive tehnice. Până la 1000 c/ml încărcătură virală a fost în 2 cazuri, de la 1000 până la 10 mii – 1 caz, 10 – 100 mii – 1 caz, și mai mult de 100 mii – 2 cazuri.

LMP a fost asociat cu *wasting sindrom* în 7 cazuri, cu candidoză esofagiană – 6 cazuri, infecția generalizată cu citomegalovirus – 1 caz, toxoplasmoza cerebrală – 3 cazuri, tuberculoza pulmonară în remisie incompletă – 1 caz, pneumonie – 4 cazuri. Au fost înregistrate 2 cazuri de sindrom de reconstituire a imunității.

Au fost efectuate următoarele investigații pentru confirmare a LMP și diagnosticul diferențial: RMN – la 10 pacienți, TC – la 2 pacienți, puncția lombară – la 5, antitoxo- și anti-CMV IgM și IG G – la 14, consultația neuropatologului – la 13 pacienți.

Tabloul radiologic descris la RMN: infiltrații hiperintense în T2 și hipointense în T1 – în 7 cazuri, aspecte de demielinizare și de structurare neuronală – 5 cazuri, focare fără edem perilezional și fără efect de masă – în 2 cazuri, administrarea contrastului nu atestă accentuarea patologică a semnalității în 2 cazuri, lărgirea spațiului subarahnoidian – 2 cazuri, atrofie corticală – 2 cazuri, focare hiperintense infiltrative – 1 caz, focare circumscrise masive cu zonă de lichiefiere centrală – 1 caz, edem perilezional fără efect de masă – 1 caz, infiltrații tip gliotic – 1 caz, leziuni de focar cu răspuns gadolinofil – 1 caz, focare hemoragice (CMV) – 1 caz, dilatare hidrocefalică a sistemului ventricular – 1 caz.

Repartizarea focarelor a fost următoarea: în nucleii bazali – 7, substanța albă – 4, subcortical – 4, punte – 4, trunchi cerebral – 3, pedunculi cerebrali – 3, la nivel parietooccipital – 3, strat cortico-medular – 2, putamen – 1, talamus – 1, implicarea girusurilor postcentrale bilaterale – 1, periventricular – 1, fronto-parieto-temporo-occipital – 1, fronto-parietal – 1, temporal – 1, cerebel – 1.

În concluzie, se descriu următoarele: leucoencefalopatie multifocală progresivă – 6 cazuri, leucoencefalopatie multifocală progresivă în debut – 2 cazuri, semne de afectare a SNC pe fond de imunosupresie – 1 caz, aspect de encefalomielită acută diseminată – 1 caz.

Nu s-au putut efectua teste pentru JCV-ADN.

Tratamentul antiretroviral a fost inițiat până la apariția LMP la 5 pacienți, 7 au inițiat TARV după apariția LMP și 3 nu au primit TARV. 80% din pacienți (33,33%) au inițiat TARV până la apariția LMP, 46,67% – după apariția LMP). 12 pacienți cu LMP au decedat. Durata de timp de la apariția semnelor de boală până la deces a fost de la 3 până la 28 săptămâni, în medie 11 săptămâni.

Din 15 cazuri se înregistrează 3 supraviețuitori: femei – 2, bărbați – 1. CD4 la momentul diagnosticului LMP a fost cuprins între 50 și 100 c/mm. TARV în 2 cazuri fusese inițiat cu 1-2 ani înainte de apariția LMP, dar în ambele cazuri a fost abandonat (1 caz de nea-

derență, 1 caz de efecte adverse). Toți supraviețuitorii au fost diagnosticați cu HIV cu 1-4 ani până la apariția LMP. Durata de viață de la stabilirea diagnosticului LMP până în prezent: 7 luni – 32 luni. La RMN a fost descris LMP în debut la 2 pacienți.

După inițierea TARV a avut loc stabilizarea tabloului clinic neurologic, cu regresia unor simptome.

Concluzii

1. Tabloul clinic în LMP e dominat de dereglări motorii – hemi- și tetrapareze, astenie generală pronunțată, dereglări intelectual-mnezice și de personalitate, tulburări de conștiință.
2. Diagnosticul de LMP în majoritatea cazurilor s-a stabilit pe baza RMN, tabloul radiologic fiind caracterizat de focare hiperdense în T2 și hipodense în T1, aspecte de demielinizare și de structurare neuronală.
3. 92% din cazurile de LMP au apărut la valoarea CD4 mai mică de 200 c/mm, majoritatea având valoarea mai mică de 100, asociindu-se cu alte semne de imunodepresie severă: wasting sindrom, candidoză esofagiană.
4. Pacienții la care pe RMN s-a descris tabloul de LMP în debut și a fost inițiat TARV a avut loc o stabilizare în tablou neurologic, cu regresia unor simptome.
5. La utilizatorii de droguri cu semne neurologice, chiar și cu valorile CD4 mai mari de 200, trebuie de luat în considerație diagnosticul de LMP.

Bibliografie

1. Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, *Клинические аспекты ВИЧ инфекции*, Издательство Университета Джона Хопкинса, 2007, p. 436-437.
2. *Infectia cu virusul imunodeficientei umane. Aspecte clinico-terapeutice*. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2001, p. 149.
3. Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокштро, *Лечение ВИЧ инфекции*, 2009, с. 364-366.
4. Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А. Слюсарь, *Нейро-СПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции-СПИДе*. Медицинское информационное агенство, с. 64-65
5. *INFECTIOUS DISEASES: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention*. Central Nervous System Diseases Due to Slow Viruses and Prions, (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
6. *HUMAN VIROLOGY: 3.2. Progressive multifocal leukoencephalopathy* (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
7. OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE – 5th Ed. (2010) Section 24 Neurological disorders 24.11. *Infections of the central nervous system* (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
8. *Frequency and Large T (LT) Sequence of JC Polyomavirus DNA in Oligodendrocytes, Astrocytes and Granular Cells in Non-PML Brain*. Bayliss J., Karasoulos T., McLean. C.A. Department of Medicine, Monash University. Anatomical Pathology, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia.
9. *Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy*. Gasnault J., Costagliola D., Hendel-Chavez H., Dulioust A., Pakianather S., Mazet A.A., de Goer de Herve M.G., Lancar R., Lascaux A.S., Porte L., Delfraissy J.F., Taoufik Y.; ANRS 125 Trial Team.

INFLUENȚA REGLATORILOR CITOKINICI
ȘI A MEDIATORILOR REACȚIILOR ALERGICE
ASUPRA REACTIVITĂȚII SISTEMULUI IMUN
ÎN DIVERSE VARIETĂȚI DE ASOCIERE CU TOXOCAROZA

Valentina SMEȘNOI,
IMSP SCBI Toma Ciorbă

Summary

Cytokinens regulators and mediators of allergic reactions on immune reactivity in different varieties in association with toxocaroză

Toxocaroză is widespread and plays an important role in human pathology. The presence of parasitic invasions in patients had a significant impact on immune status. These data, together with the dynamics of immunomodulation index (CD4/CD8), suggest not only the prevalence of Th1-type immune response but also the increase of the severity rate of Th2-type immune response. Serotonin and histamine are mediators with an important role in triggering allergic and inflammatory reactions.

To investigate whether immune reactivity in 83 patients with pulmonary pathology associated toxocaroză, patients were divided into 2 groups: group 1 (Toxocaroză with pulmonary manifestations) that constituted 52 patients, the control group 2 (Toxocaroză without pulmonary manifestations) was 31 patients.

Key words: *pulmonary toxocaroză, immune reactivity, serotonin and histamine, cytokines.*

Резюме

Влияние регуляторов цитокинов и медиаторов аллергических реакций на иммунную реактивность в различных формах, ассоциированных с токсокарозом

Токсокароз широко распространен и играет важную роль в патологии человека. Наличие паразитарной инвазии пациентов оказывает значительное влияние на иммунный статус. Наряду с динамикой иммуномодулирующего индекса (CD4/CD8), предполагает не только распространенность Th1-типа иммунного ответа, но и повышение тяжести Th2-типа иммунного ответа. Серотонин и гистамин являются посредниками с важной ролью в запуске аллергических и воспалительных реакций. Была исследована реактивность иммунного ответа у 83 пациентов с токсокарозом, ассоциированным с легочной патологией. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (токсокароз с легочными проявлениями) – 52 больных, 2 – контрольная группа (токсокароз без признаков легочной патологии) – 31 больных.

Ключевые слова: *токсокароз, иммунный статус, серотонин и гистамин, легочная патология.*

Toxocaroză sau larva migrans viscerală este o zooantroponoză caracterizată prin evoluție severă recidivantă și de lungă durată, polimorfism al manifestărilor clinice, etiologic provocată de *Toxocara canis et cathis*.

Maladia are o răspândire largă și joacă un rol important în patologia umană. Grație diversității largi de simptome în această patologie, pacienții pot să se adreseze diversilor specialiști, cum ar fi medicii de familie, interniștii, oftalmologii, hematologii, gastroenterologi, neurologi, dermatologi etc.

Unii autori consideră că în formarea unui granulom parazitărilor (*Toxocaroză*, 2004; H. Nishimura et al, 2001; G. Martin et al, 2000) nemijlocit sunt implicate citokinele, cum ar fi interleukina 4 (IL-4). Eozinofilia tisulară în acest caz depinde de IL-5. În granulomatozele parazitare sunt detectate preponderent eozinofile, celule CD4 + T, precum și IL-4, în timp ce IL-2 nu este detectat, deci formarea lor nu este mediată de hipersensibilitate de tip întârziat, dar de o reacție prelungită a fazei târzii. Alți autori, de asemenea, susțin că prezența invaziilor parazitare la pacienți a avut un impact semnificativ asupra stării imune (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al, 2005). Cu toate acestea, autorii subșiniază că la cei infestați are loc activarea concomitentă a Th1 (IL-2 e de 1,4 ori mai mare decât la cei neinfestați; IFN-γ – 4 ori, TNF-α – 1,9 ori) și tipului Th2 (IL-4 în cazul celor infestați e de 2,5 ori mai mare decât la cei neinfestați, IL-5 – e de 1,5 ori, IL-10 – de 1,4 ori) de răspuns imun.

Serotonina și histaminele sunt mediatorii cu un rol important în declanșarea reacțiilor alergice și inflamatorii. Ele cresc permeabilitatea vasculară, sporesc hemotaxisul și migrarea leucocitelor în focarul inflamației, ridică conținutul de eozinofile în sânge, sporesc degranularea celulelor mastocitare și eliberarea altor mediatorii ai alergiei și inflamației. Serotonina este implicată și în reglarea acestuia, exercitând un efect inhibitor asupra răspunsului imun. Acest efect se datorează redistribuirii celulelor imunocompetente, creșterii numărului și activarea T-supresorilor, precum și a B-limfocitelor.

Astfel, informațiile cu privire la reglementarea citokinelor și efectul mediatorilor reacțiilor alergice în infecția cu toxocaroză sunt controversate și nu sunt pe deplin elucidate.

Am analizat caracterul modificărilor anumitor citokine, care au o mare importanță în infecția cu toxocaroză (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8), și ale mediatorilor reacțiilor alergice (histamina și serotonina), în diferite asocieri cu toxocaroză. Principalul grup îl constituie toxocaroză asociată și bolile aparatului respirator – TAR (toxocaroză cu manifestări pulmonare) – grupul 1, ce a cuprins 52 de pacienți; grupul 2 de control – (toxocaroză fără manifestări pulmonare) a inclus 31 de pacienți.

Nivelul de IL-2 la pacienții grupului 1 (toxocaroză asociată cu manifestări pulmonare) înainte de tratament a fost semnificativ și veridic mai mare ($p < 0,001$) decât la cei sănătoși și după tratament rata acestui indice a scăzut veridic ($p < 0,001$). Dintre pacienții grupului 2 (toxocaroză) nivelul de IL-2 înainte de tratament a fost chiar mai mic decât la cei sănătoși, dar după tratament această cifră are tendință de creștere (tabelul 1).

Tabelul 1

Conținutul de citokine și de mediatorii ai reacțiilor alergice în grupurile studiate ($M \pm m$)

| Citokine și mediatorii | Sănătoși | TAR (n-52) | | T (n-31) | |
|---------------------------|------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | | Înainte de tratament | După tratament | Înainte de tratament | După tratament |
| IL-2 (pg/ml) | 3,9±0,18 | 9,5±0,57 | 6,6±0,45■ | 3,1±0,28 | 3,5±0,28 |
| IL-4 (pg/ml) | 6,3±0,32 | 13,3±1,08 | 8,3±0,76■ | 11,8±1,91 | 8,7±1,42 |
| IL-5 (pg/ml) | 3,8±0,23 | 7,5±0,79 | 4,6±0,57■ | 7,3±1,44 | 6,3±1,08 |
| IL-8 (pg/ml) | 32,1±1,99 | 88±10,2 | 52±7,4■ | 79±13,6 | 63±14,5 |
| Histamina (ng/ml) | 0,34±0,033 | 0,60±0,039 | 0,40±0,029■ | 0,50±0,057 | 0,44±0,057 |
| Serotonina (ng/ml) | 177±22,5 | 690±55,1 | 449±32,1■ | 501±33,9● | 428±47,4 |

Semnificație statistică între indicatorii: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; ○ – grupul de bază și de control după tratament.

Nivelul de IL-4 înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ și veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), dar la pacienții cu patologie combinată, nivelul de IL-4 a fost mai mare. După tratament, nivelul de IL-4 în grupul 1 a fost redus semnificativ ($p < 0,001$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o tendință de scădere.

Acest lucru indică un tip mixt (Th1-Th2) al răspunsului imun la pacienții cu leziuni combinate înainte de tratament și după tratament. La pacienții grupului 2 înainte de începerea tratamentului a fost marcat tipul Th2 de răspuns imun și după tratament. Descoperirile noastre diferă de cele ale unor autori (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al., 2005), care susțin că în invaziile parazitare și protozoare are loc o activare simultană a Th1 și Th2 al răspunsului imun.

Nivelul de IL-5, care joacă un rol important în eozinofilia tisulară, în ambele grupuri de pacienți înainte de tratament a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,05$ pentru T), însă la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-5 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-5 în grupul cu patologie combinată a fost redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o tendință de scădere. Creșterea simultană a nivelului de IL-4 și IL-5 în ambele grupuri se datorează faptului că ambele citokine joacă un rol important în formarea granuloamelor parazitare. Acest fenomen este confirmat și de alți autori (Toxocaroză, 2004; H. Nishimura et al., 2001; G. Martin et al., 2000).

Dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv, indiferent de prezența sau absența invaziei cu toxocaroză este asociată cu creșterea producției de citokine proinflamatoare IL-8 și antiinflamatoare IL-4. Conținutul de IL-8 înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), dar la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-8 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-8 în grupul 1 a fost redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 se denotă o tendință de scădere. În studiul nostru s-a atestat de asemenea o creștere a citokinelor IL-8 și IL-4, în ambele grupuri de pacienți.

Nivelul de histamină înainte de tratament a fost mai mare decât la pacienții sănătoși în ambele grupuri ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,05$ pentru T), dar în grupul 1 conținutul de histamină a fost ceva mai mare. În același grup în dinamică se observă o reducere veridică ($p < 0,001$) a nivelului de histamina, pe când în grupul 2 s-a observat doar o tendință de scădere a conținutului de histamină.

Nivelul de serotonină în ambele grupuri, ca și în cazul nivelului de histamină, înainte de începerea tratamentului a fost mai mare decât în grupul de pacienți sănătoși ($p < 0,001$ pentru TAR și T), însă în grupul 1 nivelul de serotonină a fost mai mare decât în grupul 2 ($p < 0,01$). La pacienții grupului 1 în dinamica s-a atestat o reducere veridică a concentrației de serotonină ($p < 0,001$), pe când în grupul 2 s-a relevat doar o tendință de reducere a concentrației de serotonină.

Tabelul 2

Caracteristicile indicilor reacțiilor alergice în grupurile studiate ($M \pm m$)

| Indicii | Sănătoși | TAR (n=52) | | T (n=31) | |
|-------------------|------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | | Înainte de tratament | După tratament | Înainte de tratament | După tratament |
| Eozinofile (%) | 1,7±0,10 | 4,5±0,49 | 3,7±0,60 | 5,6±1,35 | 5,3±1,49 |
| Bazofile (%) | 0,17±0,042 | 0,13±0,055 | 0,13±0,048 | 0,06±0,045 | 0,03±0,032 |
| ILSA | 0,04±0,002 | 0,09±0,009 | 0,09±0,014 | 0,13±0,037 | 0,12±0,037 |
| CD4/CD8 | 1,32±0,038 | 2,8±0,29 | 2,3±0,12 | 2,0±0,12●○ | 2,7±0,15■○ |
| IgE (UI/ml) | 9,3±0,37 | 174±18,4 | 109±13,7■ | 181±34,5 | 94±17,9■ |
| AntiToxoIgG (NTU) | 4,4±0,43 | 37,9±2,29 | 26,3±2,29■ | 45,9±4,26 | 33,6±3,21■ |
| IA | 0,37±0,007 | 0,55±0,039 | 0,72±0,047■ | 0,58±0,041 | 0,68±0,070 |

Semnificație statistică între indicatorii: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; ○ – grupul de bază și cel de control după tratament

Caracteristicile unor indicatori ai severității reacțiilor alergice ne-au relevat (tabelul 2) că conținutul de eozinofile în grupul 1 a fost veridic ($p < 0,001$) mai mare decât în grupul celor sănătoși. Fiabilitatea diferenței în conținutul de eozinofile din grupul 2 și grupul celor sănătoși a fost normală ($p < 0,01$), deși rata absolută a eozinofiliei în acest grup a fost mai mare. Diferența nivelului de eozinofile între grupul 1 și grupul 2 nu a fost veridică. În dinamică, după tratament în ambele grupuri se observă o tendință de reducere a conținutului de eozinofile, care a fost mai pronunțată în grupul 1 ($t = 1,03$) decât în grupul 2 ($t = 0,15$).

Nivelul de bazofile în ambele grupuri nu a fost semnificativ diferit, atât în grupul de persoane sănătoase, precum și în celelalte 2 grupuri. Nu au existat nici după tratament schimbări veridice în nivelul de bazofile între grupurile de pacienți examinate.

Indicele leucocitar simplificat de alergie (ILSA) în grupul 1 a fost veridic mai mare ($p < 0,001$) decât în grupul de control. Fiabilitatea de diferențiere ILSA între grupul 2 și grupul de control a fost mai mică ($p < 0,05$), deși ILSA în acest grup a fost mai mare. Diferența dintre grupurile 1 și 2 a ILSA nu a fost veridică. În dinamică, după tratament în ambele grupuri nu s-au observat tendințe de scădere a ILSA.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) în ambele grupuri a fost veridic mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$). Cu toate acestea, în cazul grupului 1 (TAR) el a avut o tendință de scădere, iar în grupul 2 remarcăm o creștere veridică a acestui indice ($p < 0,001$), ceea ce sugerează un nivel de alergizare continua a acestor pacienți.

Nivelul de anticorpi la *T. Canis* (Antitoxo-IgG) înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost veridic mai mare decât în grupul celor sănătoși ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, conținutul de anticorpi la *T. Canis* a scăzut mai pronunțat la pacienții grupului 1 ($p < 0,001$), la pacienții grupului 2 a scăzut, de asemenea, conținutul anticorpilor anti-*Toxocara Canis* IgG, dar a fost mai puțin pronunțată ($p < 0,05$).

Indicele capacității de adaptare, calculat după IA, în tratamentul cu preparate imunomodulatoare la pacienții grupului 1 a crescut semnificativ și veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 remarcăm doar o slabă tendință de creștere a indicelui de adaptare.

Lipsa de corelație (tabelul 3) între indicatorii IL-2, IgE, anticorpii anti-*T. Canis*, eozinofilie și un nivel ridicat de IL-2 la pacienții grupului 1, în absența substanțială a IL-2 la pacienții grupului 2, predominant declarată de un răspun imun de tipul Th1 la această categorie de pacienți.

Corelația înaltă dintre IL-4 și conținutul de IgE ($r = 0,933$) la bolnavii grupului 2 ne sugerează prezența unui răspun imun de tip Th2, predominant la acești pacienți. Prezența corelației dintre gradul mediu de IL-4 și a conținutului de anticorpi la *T. Canis* ($r = 0,415$) la pacienții grupului 1 ne sugerează că pacienții din acest grup merg pe o cale mixtă de răspun imun (Th1 și Th2), cu predominarea unui răspun imun de tip Th1.

Acest lucru este confirmat de corelația dintre IL-5 (un marker al tipului Th2 de răspun imun) și eozinofilie la cei din grupul 1 ($r = 0,841$) și la pacienții grupului 2 ($r = 0,808$). Serotonina și histamina, ca mediatori ai reacțiilor alergice, de asemenea au avut o puternică corelație cu eozinofilia. De exemplu, corelația (r) histamină-eozinofilie la pacienții grupului 1 a fost 0.656, iar la bolnavii grupului 2 – 0.857

Coeficientul de corelație (r) între serotonină și eozinofilie la pacienții grupului 1 a fost 0.625, iar la cei din grupul 2 – 0.742. Se confirmă faptul că bolnavii cu predominantă Th2 a răspunsului imun sunt cei din grupul 2.

Tabelul 3

Specificații de mediu al coeficientului de corelație (r) între indicii de reacții în cadrul grupurilor de pacienți examinate ($M \pm m$)

| Citokinele și mediatorii | IgE | | Antitoxo-IgG | | Eozinofilie | |
|--------------------------|-------|--------------|--------------|-------|--------------|--------------|
| | TAR | T | TAR | T | TAR | T |
| IL-2 | 0,229 | 0,131 | 0,262 | 0,105 | 0,186 | 0,014 |
| IL-4 | 0,454 | 0,933 | 0,415 | 0,039 | 0,220 | 0,178 |
| IL-5 | 0,379 | 0,217 | 0,291 | 0,164 | 0,841 | 0,808 |
| IL-8 | 0,305 | 0,295 | 0,330 | 0,165 | 0,838 | 0,891 |
| Histamina | 0,365 | 0,290 | 0,323 | 0,235 | 0,656 | 0,857 |
| Serotonina | 0,163 | 0,378 | 0,307 | 0,147 | 0,625 | 0,742 |

Tabelul 4

Caracteristica subseturilor de limfocite în grupurile studiate ($M \pm m$)

| Indicii | Sănătoși | TAR (n=52) | | T (n=31) | |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | Înainte de tratament | După tratament | Înainte de tratament | După tratament |
| CD3 (%) (abs.) | 67,4±0,53 1,2±0,56 | 47,1±0,83 0,79±0,041 | 53,9±0,75■ 1,01±0,044■ | 48,3±1,24 0,82±0,093 | 53,7±1,53■ 0,92±0,052 |
| CD4 (%) (abs.) | 38,3±0,59 0,7±0,049 | 32,9±0,94 0,55±0,031 | 35,6±0,84■ 0,66±0,029■ | 33,6±1,24 0,59±0,080 | 36,5±1,25 0,62±0,036 |
| CD8 (%) (abs.) | 29,6±0,75 0,23±0,019 | 14,3±0,71 0,24±0,017 | 17,1±0,72■ 0,32±0,021■ | 18,1±0,97● 0,31±0,038● | 14,5±0,76■ 0,24±0,013o |
| CD4/CD8 | 1,3±0,04 | 2,8±0,29 | 2,3±0,12 | 2,0±0,12● | 2,7±0,15■ o |
| CD19 (%) (abs.) | 9,8±0,51 0,18±0,016 | 15,4±0,44 0,25±0,016 | 12,5±0,45■ 0,23±0,012 | 16,9±0,47 0,29±0,032 | 14,4±0,55■ 0,25±0,017 |
| CD16 (%) (abs.) | 12,1±0,51 0,24±0,015 | 13,5±0,29 0,23±0,013 | 15,4±0,32■ 0,28±0,012■ | 13,4±0,34 0,23±0,024 | 14,5±0,31■ 0,25±0,014 |

Semnificație statistică între indicatori: ■ – înainte și după tratament; ● – grupul de bază și cel de control înainte de tratament; o – grupul de bază și de control după tratament.

Nivelul de limfocite T-helper (CD4), în ambele grupuri, înainte de tratament a fost aproximativ același și veridic mai mic ($p < 0,001$) decât în grupul de control. După tratament, creșterea nivelului de limfocite T-helper cu un grad mai mare și veridic se observă în grupul pacienților cu toxocaroză asociată cu patologia pulmonară ($p < 0,05$), iar la pacienții grupului 2 se denotă o tendință neînsemnată de creștere a nivelului de limfocite T-helper.

Nivelul de T-limfocite supresoare (CD8) a avut particularitățile sale. La bolnavii cu patologie combinată a fost cel mai mic ($p < 0,001$), comparativ cu grupul de control. La pacienții grupului 2, înainte de tratament nivelul de limfocite T-supresoare a fost veridic mai mică decât în grupul de control ($p < 0,001$), dar veridic mai mare ($p < 0,01$) decât în grupul 1. După tratament, se denotă un nivel mai ridicat de limfocite T-supresoare la pacienții din grupul 1 ($p < 0,01$), iar la cei din grupul 2 constatăm o tendință de scădere veridică ($p < 0,01$) a acestui tip de limfocite. Aceste date, completate cu dinamica indicelui de imunoreglare (CD4/CD8), vorbesc nu numai despre prevalența grupul 1 a unui răspuns imun de tip Th1, dar și de un răspuns imun de tip Th2 la pacienții grupului 1.

Nivelul limfocitelor (CD19) în ambele grupuri a fost, înainte de tratament, aproximativ același și în mod veridic mai mare ($p < 0,001$) decât în grupul de control. Acest fapt confirmă în mod indirect predominarea în rândurile pacienților grupului 2 a răspunsului imun de tip Th2.

Nivelul de celule NK (CD16) în ambele grupuri înainte de tratament a fost aproximativ același și în mod veridic mai mare ($p < 0,05$) decât în grupul de control. După tratament, s-a remarcat ridicarea veridică în continuare a nivelului în celulelor NK în ambele grupuri de pacienți ($p < 0,05$).

Concluzii

Caracteristica modificărilor nivelului de citokine, care joacă un rol major în infecția cu *Toxocara Canis* (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8), și a mediatorilor reacțiilor alergice (histamina și serotonina), în diferite combinații de toxocaroză (viscerală, oculară, cutanată etc.) sugerează un tip mixt (Th1,Th2) al răspunsului imun la pacienții grupului 1 (toxocaroză asociată cu maladii respiratorii) înainte de tratament și după tratament. La bolnavii grupului 2 (toxocara) a fost tipul Th2 de răspuns imun înainte și după tratament.

Descoperirile noastre diferă de cele ale unor autori (Z. Sh. Azamova, 2008; Waage A. et al., 2005), care susțin că în infecții parazitare și protozoare se observă activarea simultană a Th1 și Th2 ale răspunsului imun.

Aceste date, împreună cu dinamica indicelui de imunomodulare (CD4/CD8), ne vorbesc nu numai despre prevalența în rândurile pacienților grupului 1 a unui răspuns imun de tip Th1, ci și despre gradul de severitate a creșterii răspunsului imun de tip Th2 la pacienții grupului 2.

Nivelurile semnificativ mai mari de sensibilizare celulară față de antigenele micobacteriene și bacteriene la pacienții cu patologie asociată și reducerea sensibilizării celulare după tratament la acești pacienți confirmă, de asemenea, poziția dominantă a răspunsului imun de tip Th1 la această categorie de bolnavi.

Factorii ce direcționează diferențierea răspunsului imun de tip Th2 diferă de cei care induc un răspuns imun de tip Th1, iar în unele cazuri sunt de direcție opusă, atunci când citokinele ce sunt responsabile de inducerea unui răspuns imun de tip Th1 suprimă producerea de citokine specifice, de inducere a unui răspuns imun de tip Th2 (S.A. Ketlinskaya, 2002).

Faptul că printre pacienții grupului 1 se remarcă o activare a răspunsului imun de tip Th1 și de tip Th2 explică decursul mai favorabil la această categorie de pacienți, datorită implicării ambelor ramuri ale răspunsului imun (celular și umoral). Diferențele de sensibilitate la activarea apoptozei subpopulațiilor limfocitelor T duc la schimbarea coraportului în procesul stimulării răspunsului imun care, probabil, contribuie la exprimarea optimă a activității funcționale a acestor celule în răspunsul imun. Atât la cei sănătoși, cât și la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară s-a observat o neregularitate la intrarea în apoptoză a limfocitelor CD4 + și CD8 +. Este posibil ca astfel de variații ale raportului de proliferare și apoptoză celulelor activate, în normă și în patologie, sunt menite să creeze un echilibru între

limfocitele CD4 + și CD8 +, care este optim pentru realizarea funcțiilor efectorii ale limfocitelor T (T. Yu. Grigoriev et al., 2002; A.A. Yarilin, 2001; A.A. Yarilin et al., 2000).

Bibliografie

1. Andrieși L., Raba T., Țurcan A. ș.a., *Toxocaroză. Materiale metodice*, Chișinău, 2003, 19 p.
2. Bahnea R.-G., Ivan A., Cardei E. ș.a., *Studiu clinic și de laborator, retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005-2008*, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași, 2008, nr. 112 (4), p. 938-941.
3. Bahnea R.-G., Mariana Luca M., Tarțău L. ș.a., *Farmacoterapia toxocarozelor – posibile efecte adverse*. Liliana Tarțău, Cătălina Elena Lupușoru, edit. Farmacoterapia efectelor adverse în medicină. Iași: Ed. Junimea, 2009, p. 96-102.
4. Băra C., *Imunologie fundamentală*. București: Editura medicală, 1996, 295 p.
5. Cretu C.-M., *Toxocara Spp și toxocaroză umană*. Ed. Carol Davil, 2002.
6. Ghinda S., Brumari A., Donica A., Iaschina V., Chirița A., *Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului*. Certificat de inovator nr. 398, înregistrată la ICMPC la data de 10 noiembrie 1996.
7. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V., Brumari A., Chirița A., Iaschina V., Donica A., *Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă*. Certificat de inovator nr 3, înregistrată la Institutul de Ftiziopneumologie la data de 20 noiembrie 1997.
8. Hodrea R., Stoica O., Stelescu ș.a., *Toxocaroză umană – aspecte clinico-epidemiologice*. Materialele Conferinței a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova, 2006. p. 231-235.
9. Luca M., *Parazitologie și micologie medicală*, Iași: Editura Gr. T. Popa, 2005, p. 206-209.
10. Matei D., *Forma larva migrans visceralis a infecției cu Toxocara canis, asociată cu reacție pseudoleuceemică la copil*, Medicina Modernă, 2002, vol. IX, nr. 2, 88-90.
11. Mitrea I.L., *Boli parazitare la animale cu noțiuni de parazitologie generală*, București: Editura Ceres, 2002, p. 355-368.
12. Nițulescu V., Gherman I., *Parazitologie medicală*, București, 1986, p. 580-592.
13. Păunescu V., Tatu C., Stănescu D., Medrea D., *Imunologie. Concepte fundamentale și aplicative*, 1996, Timișoara: Helicon, 718 p.
14. Plăcintă Gh., *Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală*, Curierul medical, 2006, nr. 6 (294), p. 24-27.
15. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V. ș.a., *Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova*, Curierul medical, 2007, nr. 1(295), p. 41-43.
16. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Conovali C., *Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienți cu leziuni pulmonare*. Materialele Congresului Național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională, Chișinău, 2007, p. 167-172.

TOMA CIORBĂ – OM CELEBRU
ȘI MEDIC UMANIST ILUSTRU DIN BASARABIA

Victor DEATIȘEN, Vasile ARAPU, Ludmila SIMONOV,
IMSP SCBI Toma Ciorbă

Anii se perindă, trec decenii, însă paginile istoriei păstrează cu sfințenie numele oamenilor remarcabili care, prin munca lor plină de abnegație, au contribuit la procesul de dezvoltare și perfecționare a sistemului de ocrotire a sănătății populației. Printre oamenii celebri ai acestui pământ, numele medicului umanist Toma Ciorbă ocupă, după merit, un loc de onoare. El și-a consacrat întreaga viață, cunoștințele și experiența acumulate pentru îmbunătățirea asistenței medicale și sociale acordate omului suferind.

Născut la 15 ianuarie 1864 la Chișinău, în familia Alexandrei și a lui Lublian Feodosie Ciorbă, Toma a avut o copilărie grea. Lipsit de posibilități materiale, dar dornic de a învăța, abia la vârsta de 11 ani, susținut financiar de Sidor Rocovschi, o rudă îndepărtată, a devenit elev al liceului nr. 1 de băieți din Chișinău, aceasta fiind considerată cea mai bună instituție de învățământ de pe atunci din Basarabia. După absolvirea liceului, și-a continuat studiile la Facultatea de Medicină a Universității Sfântul Vladimir din orașul Kiev, fiind bursier al zemstvei guberniale din Basarabia. Absolvind facultatea în anul 1893, a fost angajat în calitate de medic-sanitar al orașului Chișinău. Într-o perioadă relativ scurtă de timp, datorită energiei și insistenței permanente a tânărului doctor Ciorbă, a fost obținută permisiunea pentru construirea Spitalului de Boli Infecțioase. Necesitatea deschiderii acestui spital era determinată de starea sanitară nefavorabilă a orașului, unde în cartierele populate de oamenii săraci băntuiau bolile infecțioase și afecțiunile sociale.

Depășind barierele birocratice ale administrației de pe atunci, Toma Ciorbă a proiectat și a organizat construirea Spitalului de Boli Infecțioase, care și-a început activitatea în anul 1896, fiind unul dintre cele mai performante spitale din regiunea sud-vestică a imperiului rus.

Cinci construcții separate, situate la o distanță anumită una de alta, morga și alte clădiri auxiliare, făcute frumos din piatră și acoperite cu țiglă roșie, dădeau spitalului un aspect încântător pe fondul verdeții.

Toma Ciorbă devine medic-șef al spitalului, medic curant, bacteriolog prosector, econom, pedagog pentru tinerii lucrători medicali, tată bun pentru toți bolnavii. Pe atunci doctorul Ciorbă era deja un om

renumit, cunoscut de toți – de la mic și până la mare. În sfârșit, a devenit realitate visul lui despre aceea că „*combaterea eficientă a epidemiilor va fi posibilă numai atunci când va fi unită acțiunea a două organizații diferite – curativă și sanitară [...]*”.

În fruntea acestui spital doctorul Ciorbă s-a aflat mai bine de 30 de ani, pe parcursul cărora s-a manifestat nu numai ca medic talentat și organizator iscusit, ci și ca un om minunat. Înzestrat de la natură cu înțelepciune, era sincer, aprecia corectitudinea în relațiile de serviciu și nu tolera intrigile în colectiv.

Toma Ciorbă se comporta respectuos cu colegii din spital, activitatea profesională era bazată pe înțelegere reciprocă și prietenie. Între ei nu erau conflicte, colectivul medical al spitalului era o familie cimentată prin respectul reciproc, încredere, stimă față de bolnavi și dragoste de muncă.

În Chișinău activau mulți medici privați cu o bogată experiență de lucru, care îl stimau și îl apreciau mult pe doctorul Ciorbă, despre care se vorbea că însăși prezența sa la patul bolnavului îl vindecă jumătate.

Doctorul Ciorbă era un diagnostician de performanță, deseori invitat pentru consult atât de colegii din spitalul gubernial de zemstvă, cât și de medicii instituțiilor medicale private. El „cunoștea” boala din primele clipe de contact cu pacientul, reieșind din exteriorul bolnavului, respirația acestuia și din alte semne cunoscute numai lui, fără investigații de laborator. Astfel, mii de bolnavi erau puși pe picioare, fără medicamente deosebite, inclusiv antibiotice.

Doctorul Ciorbă a fost un bun exemplu de medic umanist, care și-a consacrat cunoștințele, energia și propria sănătate oamenilor suferinzi, fără a-i diferenția după proveniența socială sau naționalitate. În acest context, ca excepție, oamenii săraci erau privilegiați și ajutați cu bani pentru a procura medicamente, le trimitea lemne de foc, ameliorând viața lor. Astfel, activând în cadrul spitalului, el și-a cucerit numele de „*medic fără bani*”, deoarece în viziunea sa omul bolnav era apreciat drept pacient, și nu ca o sursă de venit.

Autoritatea ilustrului medic clinician a fost cucerită datorită cunoștințelor profunde, experienței de muncă, acestea fiind înalt apreciate atât de colegii din spital, cât și de cei din întreaga Basarabie. A fost bine

cunoscut de către colegii din orașul Sankt Petersburg, care i-au trimis de repetate ori invitație de angajare la lucru, însă doctorul Ciorbă n-a dorit să-și părăsească meleagul natal.

Toma Ciorbă acorda o deosebită atenție activității de instruire a resurselor medicale din spital, în baza căruia se efectua perfecționarea medicilor și asistentelor medicale. El a fost inițiatorul înființării în Basarabia a primei Societăți a Asistentelor de Caritate ale Crucii Roșii. Ținea, de asemenea, cursuri la Școala de Felceri și Moașe de patru ani pe lângă Spitalul Gubernial de Zemstvă.

Meritul lui Toma Ciorbă constă și în faptul implementării vaccinului antivariolic, produs autohton de o calitate înaltă, care era solicitat și de alte zemstve guberniale din sudul Rusiei. La insistența sa a fost implementată vaccinarea antivariolică obligatorie a populației din Basarabia. El a fost pionerul utilizării seroterapiei bolnavilor de difterie în Basarabia, fapt care a contribuit la reducerea considerabilă a mortalității prin această maladie.

Om și medic minunat, Toma Ciorbă avea o popularitate deosebită în rândurile populației. Era înzestrat cu un nivel înalt de cultură, permanent rezerva timp pentru a frecventa teatrul, concertele simfonice și de muzică populară. Doctorul Ciorbă era prezent la toate conferințele și consiliile medicale. El lipsea motivat numai în cazul în care era singur bolnav sau se afla la patul bolnavului.

În ultimii ani de viață a lui Toma Ciorbă, când boala progresa, colegii, prietenii apropiați și admiratorii îl vizitau permanent la domiciliu. Medicii din oraș au organizat servicii permanente în casa lui Ciorbă.

După o maladie grea, ilustrul medic umanist Toma Ciorbă s-a stins din viață la 30 decembrie anul 1936, la vârsta de 72 de ani. Moartea lui a fost una dintre cele mai mari pierderi pentru locuitorii Chișinăului și nu numai. Mii de locuitori ai orașului l-au petrecut pe ultimul drum și au depus pe mormânt o mulțime de cununi invizibile, întrețesute din recunoștință, dragoste, respect și sinceră mâhnire. Mulți plângeau și repetau cuvintele: „*Tatăl nostru, unde te duci? Ne-ai lăsat orfani! Cine ne va mângâia și ne va ajuta?*”.

Toma Ciorbă a fost înmormântat la 2 ianuarie 1937, la cimitirul Central din Chișinău.

Amintirea despre celebrul om și ilustrul medic se va păstra veșnic, fiindcă faptele bune nu se uită nicicând. În semn de recunoștință a chișinăuienilor față de Toma Ciorbă, în memoria lui este numită o stradă în vecinătatea Spitalului Clinic de Boli Infecțioase în care a activat și care astăzi îi poartă cu mândrie numele.

În fața spitalului a fost instalată o placă comemorativă cu inscripția: „*Aici a trăit și a activat în anii 1894-1935 medicul umanist Toma Ciorbă – pioner al vaccinării obligatorii antivariolice, al seroterapiei difteriei și fondator al primului spital de boli infecțioase din Basarabia, care a fost inaugurat în anul 1896*”.

MARELUI MEDIC-INFECȚIONIST ȘI UMANIST
AL SECOLULUI XX DIN BASARABIA – TOMA CIORBĂ

146 de ani de la naștere

Născut la 15 ianuarie în 1864
Într-o familie de ștab-căpitan,
După ce tatăl în 1868 din armată s-a retras
Și cu familia în Chișinău pentru totdeauna au rămas.
Tata lui Toma, având mai mulți copii,
Pentru a-i da la studii, nu prea avea subsidii,
Însă cu ajutorul unchiului său,
Toma devine elev la cel mai prestigios în Basarabia liceu,
Pe care-l finisează cu eminență
Și după a lui convingere și dorință,
A fost înscris în Universitatea din Kiev, la medicină,
Unde setea de studii și-o alină.
După absolvirea în 1893 a medicinei facultate,
T. Ciorbă în Chișinău ca medic-sanitar începe a sa activitate.
Însă densitatea sporită a populației din capitală,
Sărăcia majorității și starea antisanitară
Favorizau epidemiile, mortalitatea și deseori creau o situație excepțională,
Pentru stoparea cărora trebuia depusă o muncă extraordinară.
Toma înțelegea că este imposibilă combaterea epidemiilor
Fără cunoașterea bolilor infecțioase și aplicarea măsurilor de prevenire a lor.
Astfel, T. Ciorbă edililor orașului le-a propus
Construcția unui spital de tip închis,
Pentru izolarea și tratarea bolnavilor cu boli infecțioase,
Ce atacau populația, fiind foarte periculoase.
Acest spital a fost construit
După proiectul lui T. Ciorbă, nemijlocit,
Care în 1896 l-a finisat și amenajat,
Fiind pe atunci în Basarabia primul spital specializat!
Toma Ciorbă în calitate de prim-director îl administra,
Totodată ca medic-clinician, bacteriolog și prozector mai activa,
Însă din lipsa susținerii de la autoritățile municipale,
Precum și a medicilor particulari, care mereu îi dădeau „târcoale”,
T. Ciorbă întâmpina mari dificultăți în menținerea spitalului,
În procurarea medicamentelor și a utilajului.
Dar nu lua de la săraci bani pentru tratament și deservire,
Considerând că acești bani nu pot fi sursă de îmbogățire!
Fiind un iscusit clinician și un umanist excelent,
Meritele lui erau apreciate înalt de populație permanent.
În consecință, a fost invitat la Sankt Petersburg să activeze,
Însă el a refuzat, dorind poporul său să-l trateze.
Medicul T. Ciorbă a fost nu numai un clinician talentat,
Dar și un bun manager, un și un specialist minunat.
Pentru el colectivul spitalului era ca a doua familie,
În care activa cu cea mai mare dăruire.
Întreaga sa viață T. Ciorbă a luptat
Pentru perfecționarea asistenței medicale a celor pe care i-a salvat.

Tot ce făcea el – trata sau consulta,
Organiza campanii de vaccinare sau lecții publice prezenta,
Construia instituții medicale,
Sau instruia cadre profesionale,
Totul executa calitativ și conștiincios
Pentru a fi poporului său de folos.
El lupta cu mare înverșunare
Contra bolilor și sărăciei devastatoare.
Pentru atitudinea plină de compasiune și sinceritate,
A câștigat printre pacienți și orășeni o mare stimă și popularitate.
În legătură cu meritele sale,
În 1964, la un centenar de la a lui naștere,
Spitalul Republican de Boli Infecțioase a fost numit
În memoria lui Toma Ciorbă, ce l-a construit!
Spitale sunt multe azi în lume,
Dar nici unul nu poartă așa nume,
Numele lui Toma Ciorbă,
„Unde microbii și virusurile cu doctorii încă stau de vorbă!”.
Și astăzi e un spital mult merituos
Cu numele de „infectios”,
Care ani are peste o sută,
„Dar microorganismele încă le gustă!”.
Totodată, mai trebuie de menționat,
Că clădirile principale ale spitalului sunt protejate de Stat,
Cu toate că unii „edili” doresc să le distrugă,
Văzând în ele o periculoasă a infecției sursă!
Însă în 115 ani de funcționare a acestui spital marcant,
Răspândirea maladiilor infecțioase din el nu s-a înregistrat.
Astfel, numele Marelui doctor umanist și infecționist n-a fost uitat,
Prin denumirea spitalului și a unei străzi cu numele lui fiind immortalizat.
Memoria despre regretatul Toma Ciorbă cu sfințenie trebuie păstrată,
Din generație în generație de medici transmisă și reactualizată!
Și nicidecum spitalul nu trebuie de ruinat,
Deoarece el ca operă de artă de Stat este protejat!
Iar pe T. Ciorbă Dumnezeu să-l odihnească
În veci în Împărăția Sa Cerească!

15.01.2011

Constantin Andriuță

DOCTORUL HABILITAT ÎN MEDICINĂ,
PROFESORUL UNIVERSITAR ISAAK DROBINSKI

La un centenar de la naștere

Regretatul profesor Isaak Drobinski s-a născut la 18 martie 1911 în orașul Odesa din Ucraina, într-o familie de intelectuali. A absolvit Institutul de Medicină din Odesa, Facultatea de Medicină Preventivă, în 1933. Fiind student, în anii 1927-1929 a mai activat în calitate de hamal în portul Odesa, ulterior ca sudor la fabrica de conserve. După absolvirea Institutului de Medicină, a fost repartizat în calitate de medic-bacteriolog la Institutul de Bacteriologie din Odesa, mai târziu fiind angajat ca medic militar. În anii 1934-1941 a activat în postul de asistent, ulterior – conferențiar universitar la Catedra de Boli Infecțioase a Institutului de Medicină din Odesa.

Primele sale publicații științifice s-au referit la problemele medicinei militare și ale infecțiilor intestinale. Primul articol *Utilizarea clorului gazos în tratamentul și profilaxia tusei convulsive* a fost publicat în revista *Epidemiologie*, № 5 din 1934. În 1935 a fost publicat articolul al 2-lea în revista *Igiena muncii și tehnica securității*, cu denumirea *Despre otrăvirile habituale cu clorpicrină*, iar în 1936, în revista *Activitatea militaro-sanitară*, № 12, a văzut lumina tiparului a 3-a lucrare – *Despre utilizarea antagonismului microbial în lupta cu dizenteria în condiții de război*. Ulterior lucrările profesorului I. Drobinski au fost publicate în diverse reviste și culegeri științifice.

Până în anul 1941, profesorul I. Drobinski a izbutit să publice 22 de lucrări științifice. În 1939 a susținut cu succes teza de doctor în medicină cu tema *Arma bacteriologică și antigazul ca remediu de protecție antibacteriană*, în Ședința Consiliului Științific pe lângă Academia Militară Medicală din Sankt Petersburg.

Profesorul I. Drobinski a fost participant și veteran al celui de al Doilea Război Mondial, îndeplinind diverse funcții și ocupând variate posturi militare de răspundere.

Totodată, izbutea să elaboreze și lucrări științifice: în anii de război a publicat 19 lucrări științifice.

La sfârșitul războiului, profesorul I. Drobinski sub conducerea academicianului M. Ciumakov a participat în componența expediției de studiere a febrei hemoragice de Krimeea, care a izbucnit în unitățile militare și printre populația pașnică, fiind studiată și descrisă pentru prima dată.

Din luna septembrie 1948 până în ianuarie 1956, I. Drobinski s-a aflat în fruntea Catedrei de Boli Infecțioase a Institutului de Medicină din Donețk, unde a început a cerceta intensiv problema rickettsiozei hamazoide sau veziculiforme, paralel continuând

studierea infecțiilor intestinale și a altor particularități importante din patologia infecțioasă.

În amintirile sale despre I. Drobinski, transmise nouă către omagierea celor 75 de ani de la nașterea sa, profesorul Boris Ugriumov (un devotat prieten al profesorului I. Drobinski) de la Institutul de Boli Infecțioase din Kiev scria: „Încă fiind student, I. Drobinski a atras asupra sa atenția profesorului Catedrei de Boli Infecțioase din Odesa, V. Stefanski, apoi a profesorului L. Korovițki, sub îndrumarea benefică a cărora s-a format orizontul științific al tânărului savant”.

Un eveniment important în viața științifică a profesorului I. Drobinski a devenit apariția în 1953 a primei monografii – *Portajul de bacili și lupta cu el*, care a avut un ecou răsunător. În 1956 această monografie a fost tradusă în limba română. În opinia prof. B. B. Ugriumov, în această carte, ce a supraviețuit încercărilor timpului, într-o valență absolută este observată alianța clinicii cu microbiologia. Autorul și-a demonstrat competența majoră și în diferite discipline conexe, fiind debarasat de limitarea profesională, caracteristică pentru mulți specialiști. Aceasta se datora orizontului științific larg, de asemenea pregătirilor teoretice fundamentale de care dispunea autorul. Fiind clinician-infecționist, profesorul I. Drobinski se orienta în diverse domenii ale bacteriologiei, virusologiei, imunologiei, biochimiei etc.

Din anul 1956 și până la finele vieții sale, profesorul Isaak Drobinski este șeful Catedrei de Boli Infecțioase a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Continuându-și activitatea științifică, elucida diferite aspecte: clinice, de diagnostic, diagnostic diferențial, de terapie și profilaxie a febrei tifoide, febrei paratifoide, dizenteriei, salmonelozelor, escherichiozei, lambliazei, toxoinfecțiilor alimentare, diferitelor rickettsioze. Pentru prima dată, anume el în 1961 a publicat lucrarea despre toxocaroză pisicilor și a omului în Republica Moldova.

Studiind minuțios, pentru prima dată în lume problema rickettsiozei hamazoide, prof. I. Drobinski a publicat 34 de lucrări științifice, care mai apoi au fost puse la baza monografiei a 2-a cu denumirea *Rickettsioza hamazoidă*, editată în 1962.

În baza acestei monografii Isaak Drobinski în 1964 a susținut cu succes teza de doctor habilitat în medicină, iar în 1965 i-a fost conferit titlul științific de profesor universitar la Catedra de Boli Infecțioase a Institutului de Medicină din Chișinău.

Paralel cu investigațiile științifice în domeniul bolilor intestinale și rickettsiozelor începute încă în

Donețk, I. Drobinski pentru prima dată în Republica Moldova a purces la studierea hepatitelor virale, prima publicație apărând încă în 1957. De menționat că la această temă și în prezent lucrează discipolii regretatului profesor, care mai era interesat și de studiile infecțiilor cu focalitate naturală ca bruceloza, tularemia, toxoplasmoza, febrele hemoragice, malaria, leptospiroza etc. A studiat cu minuțiozitate infecțiile zonale din Republica Moldova. Cercetările sale în domeniul parazitologiei au fost apreciate de academicianul E. Pavlovski, care îl considera pe profesorul I. Drobinski unul dintre cei mai înflăcărați cercetători ai maladiilor umane cu focalitate naturală.

Profesorul Isaak Drobinski unul dintre primii din fosta Uniune Sovietică, în 1961, a lansat ideea precum că toxoplasmoza este o invazie primară intestinală și a propus de a delimita în clasificarea toxoplasmozei forma enterocolitică. În total, în domeniul zooantropozelor a publicat 52 de lucrări științifice.

Rezultatele investigațiilor științifice efectuate de profesorul Isaak Drobinski în domeniul infecțiilor intestinale și hepatitelor virale au fost incluse în a 3-a monografie cu aceeași denumire, editată în 1963 la Chișinău, împreună cu asistenții Catedrei de Boli Infecțioase: Vera Jitari, Valentina Halitov și V. Negrescu. În problema hepatitelor virale, studiată detaliat în Institutul de Medicină din Chișinău, au fost publicate circa 100 lucrări, inclusiv monografia a 4-a – *Hepatitele virale acute*, editată în 1972.

În amintirile sale despre regretatul profesor I. Drobinski, șeful Catedrei de Boli Infecțioase de la Institutul de Medicină din Nijni Novgorod, profesorul S. Sorinson scria: „În problema hepatitelor virale, profesorul Isaak Drobinski a fost primul din fosta Uniune și chiar din lume care a delimitat ca unitate nozologică separată hepatita virală B. Domnia Sa a argumentat faptul, deși pe atunci nimeni nu gândea astfel, – că virusul HVB nu se transmite doar pe căi artificiale, ci și pe căi naturale”.

Profesorul I. Drobinski a depus un mare efort pentru implementarea metodelor enzimatică și izoenzimatică în diagnosticul și diagnosticul diferențial al hepatitelor virale. Rapoartele sale la conferințele și congresele științifice întotdeauna se deosebeau prin noutatea și profunzimea problemei studiate, de asemenea prin posibilitatea de a prezice și a trasa căile de cercetare de mai departe a temei în cauză.

Profesorul I. Drobinski, pe parcursul activității sale rodnice, a publicat 275 de lucrări științifice în domeniul patologiei infecțioase, care și în prezent le ajută studenților, rezidenților și medicilor-practicieni, atât să studieze disciplina „Boli Infecțioase”, cât și să lupte cu această patologie. Prodigioasa și multiaspectuala activitate științifică a profesorului I. Drobinski este confirmată și prin susținerea a 32 teze de doctor și doctor habilitat în medicină de către discipolii lui, fiind sub conducerea acestei personalități marcante în domeniul infectologiei din secolul XX.

Datorită implementării metodelor noi de diagnostic, profesorul I. Drobinski pentru prima dată a

depistat în Republica Moldova astfel de maladii ca: febrele hemoragice, rickettsiozele (hamazoidă, paroxismală, rickettsioza Mozeri, febra Q, leptospiroza, hepatitele virale A, B, C, salmoneloza, colienterita, mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza, lambliaza intestinală, balantidioza, toxocaroză etc.).

Regretatul prof. I. Drobinski a fost nu numai un savant renumit în Moldova și în afara hotarelor ei, ci și un strălucit pedagog. Prelegerile lui totdeauna se deosebeau prin claritatea expunerii materialului, prin demonstrarea convingătoare a diverselor probleme complicate de specialitate. Îmbina reușit materialul didactic cu rezultatele științifice de ultima oră, fiind periodic ilustrate cu diverse exemple din practica bogată medicală sau cu diverse amintiri din activitatea dascălilor săi ori a colegilor de lucru. Adesea el remarcă studenților și medicilor tineri: „*Trebuie să privim real evenimentele din jur, să le apreciem întotdeauna adecvat și să nu vedem lumea înconjurătoare în culori trandafirii*”.

Se știe că profesorul I. Drobinski era vestit în Republica Moldova și peste hotarele ei de asemenea sub numele de „profesor zburător cu aripi”, deoarece a efectuat 1300 zboruri pe linia aviației sanitare. El întotdeauna se grăbea să facă bine tuturor – și celor suferinzi, și celor sănătoși. Despre cele 1000 de zboruri pe linia aviației sanitare ale profesorului I. Drobinski au comentat pe larg ziarele *Pravda* și *Chișinăul – gazeta de seară*. Totodată, prof. I. Drobinski a primit o telegramă de felicitare de la Ministerul Sănătății din fosta Uniune Sovietică.

Isaak Drobinski pe parcursul vieții sale a desfășurat o vastă și variată activitate publică. Până la sfârșitul vieții s-a aflat în fruntea societăților republicane a infecționiștilor și protozoologilor, a fost membru al Consiliului Științific al facultății și al Institutului de Medicină, membru al Prezidiului Consiliului Științific al Ministerului Sănătății, membru al Comitetului veteranilor de război al Institutului de Medicină, membru al Conducerii Centrale Unionale a Infecționiștilor și Protozoologilor, membru al Comisiei Unionale Centrale în domeniul hepatitelor virale etc. Pe parcursul a mai multor ani a exercitat funcția de Infecționist Principal al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, acordând un mare ajutor în organizarea serviciului antiinfecțios pe plan republican. Pentru vasta activitate în domeniul Sănătății, pentru munca sa plină de dăruire, profesorul I. Drobinski a fost decorat cu Ordinele *Krasnaia Zvezda* și *Otecestvennaia Voina 2-oi stepeni*, cu multe medalii și diplome.

Viața regretatului profesor Isaak Drobinski s-a întrerupt subit, în apogeul creației sale. Dar tot ce a avut mai bun a transmis discipolilor, medicilor, studenților, poporului, pentru ameliorarea sănătății și perfecționarea ocrotirii sănătății din Republica Moldova.

Constantin ANDRIUȚĂ, profesor universitar, Savant Emerit,
Victor PÂNTEA, profesor universitar

PROFESORULUI
UNIVERSITAR ISAAK DROBINSKI

La un centenar de la naștere

La 18 martie 2011 un centenar s-ar fi împlinit,
Dar ați plecat în al 72-lea an neîmplinit,
Lăsând mult neînfăptuit,
Căci la moarte nu v-ați gândit...

Născut pe-aceeași dată cu a Parisului Comună,
La mulți colegi și studenți le-ați întins o mână.
O mână caldă și plină de ajutor
Pentru ca ei să aibă în știință spor.

După Institutul Medical din Odesa finisat,
În 1939 devenit-ați „candidat
În științe medicale”
Cu planuri și idei de pus la cale.

Cu un Curriculum vitae bogat,
Ați urcat ierarhic neîncetat,
Șef de bacteriologie și asistent,
Apoi la catedră un bun „docent”.

În Războiul II Mondial
Ați ajuns până la final,
Cu grade de la locotenent la colonel,
Fiind mereu sub roșul drapel.

Lăsat la vatră mai apoi,
Ați îndrăgit științe noi,
Căci așa va fost menirea –
Să fiți tare și cu firea.

Ați ajuns savant cu renume
Fiind apreciat de o lume,
Ca șef la catedra *Boli Infecțioase*,
Ați adus foarte multe foloase,

Ați studiat domenii multe
La sănătate să ajute,
Dar pe placul Dumitale
Au fost hepatitele virale,

Studiate multilateral
La catedră și la spital,
Colectivele au devenit mai merituose
În patologia infecțioasă.

Ați crescut discipoli mulți,
Care sunt demult cărunți,
În știință i-ați promovat,
Și ați fost de toți stimat.

Ați fost profesor „zburător”
Pentru Țara Moldovei și-al ei popor,
Cu mii de „zboruri” la activ
Efectuate foarte productiv.

Cu aviația sanitară
Ați zburat în orice colț din țară,
La pacienți, ca să nu moară,
Să-i scăpați de grea povară.

Orator prin excelență
Și modest prin inteligență,
Cucereați toată asistența
La curs, discuție sau conferință.

Un infecționist neîntrecut
Ați fost în secolul trecut.
Să sperăm că-n acest nou veac
Vom avea un alt Isaak!

La-nceput de centenar
Comemorăm un Savant Extraordinar!
Cel ce-a fost Drobinski Isaak,
Dintre noi demult plecat.

Dumnezeu să-l odihnească
În Împărăția Sa Cerească!

18. 03. 2011

Constantin ANDRIUȚĂ,
profesor universitar,
Savant Emerit