



Editorial Board

Boris Topor	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova) Editor-in-Chief
Ion Ababii	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gheorghe Ghidirim	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Andrei Usatii	MD, PhD, Assistant Professor (Chisinau, Moldova)
Anatol Calistru	MD, PhD, Associate Professor (Chisinau, Moldova) Managing Editor

Editorial Advisory Board

Yuriy T. Akhtemiychuk	MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)
Ion Bahnarel	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Alin Bour	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Olga Cernetchi	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gheorghe Ciobanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valentin Friptu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Susan Galandiuk	MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)
Mihai Gavriluc	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Victor Ghicavai	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Nicolae Gladun	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Stanislav Groppa	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Aurel Grosu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Eva Gudumac	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Gabriel M. Gurman	MD, PhD, Professor Emeritus (Beer Sheva, Israel)
Eugen Gutu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Raymund E. Horch	MD, PhD, Professor (Munich, Germany)
Vladimir Hotineanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Iwata Hisashi	MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)
Sawa Kostin	MD, PhD, Professor (Bad Nauheim, Germany)
Vitalie Lisnic	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Lupan	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Sergiu Matcovschi	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Moldovanu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Petru Moroz	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Anatol Nacu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Anatoliy V. Nikolaev	MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Hiram Polk	MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)
Irinel Popescu	MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)
Mihai Popovici	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Viorel Prisacari	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
William Rhoten	MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)
Valeriu Rudic	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Sergio Serano	MD, PhD, Professor (Milan, Italy)
Larisa Spinei	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Eugen Tarcoveanu	MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)
Gheorghe Tabarna	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valeriy N. Zaporozhan	MD, PhD, Professor (Odessa, Ukraine)

Emeritus Members of the Editorial Advisory Board

Ion Corcimaru	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Constantin Etcu	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Filip Gornea	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Valentin Gudumac	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ion Marin	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Nicolae Opopol	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Ieremia Zota	MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

Valentina Bureatinschaia	Editorial assistant
Ludmila Covalschi	Romanian copy editor
Svetlana Grabazei	English and Russian copy editor

Welcome to the scientific and medical journal Curierul Medical!

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks after receiving them.

Bine ați venit la revista științifică medicală Curierul Medical!

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

Добро пожаловать в научно-медицинский журнал Curierul Medical!

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада, как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

Address of the Editorial Office

192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, MD-2004
the Republic of Moldova
Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209
Fax: (+38322) 295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org
Index for subscription – 32130



CONTENTS

REVIEW ARTICLES

V. Prisacari	3
Scientific activity of epidemiologists and microbiologists in the Republic of Moldova during 2008-2013	
V. V. Shkarin, O. V. Kovalishena	8
Questions of terminology and systematization of new infections	
R. V. Polibin, N. I. Briko, A. I. Mindlina	14
Some more information on the question of teaching clinical epidemiology in medical schools	
I. V. Feldblyum	18
Epidemiological surveillance of vaccine prophylaxis: development perspectives	
N. F. Nikitiuk	24
Clinical trials of immunobiological preparations as a basis for effective vaccination	
E. G. Simonova	29
Informed voluntary consent of the population as alternative healthiness education	
P. Iarvoi	36
Morbidity of viral hepatitis B and the results of combating it in the Republic of Moldova	
V. Turcan	41
Current problems in disinfectology	
V. Sirbu, L. Ciobanu, G. Guagliumi, O. Valsecchi, I. Popovici, M. Popovici	44
Intracoronary optical coherence tomography	
E. Lesnic	50
Risk factors of antituberculosis treatment failure	

RESEARCH STUDIES

V. Sardari, N. Vremere, O. Tagadiuc	59
Toll-like receptors	
O. V. Kovalishena, A. S. Blagonravova, O. A. Chubukova	64
Organization of microbiologic monitoring in epidemiologic surveillance of community-acquired pneumonia	
I. Kolesnikova, G. Mokhort, T. Petrusevich	69
Evaluation of tuberculosis epidemic situation in Ukraine and possible scenarios for its prognosis	
T. Romanenko, I. Kolesnikova	74
Immunological monitoring system of epidemiological surveillance of pertussis	
N. V. Medvedeva, E. B. Brusina, O. M. Drozdova, A. S. Pechenik	80
Modern trends of <i>Salmonella</i> epidemic process	
E. B. Brusina, L. S. Glazovskaia, T. V. Efimova	83
Epidemiology of septic infections caused by methicillin-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i>	
S. Fecioru, S. Dunca	87
The incidence of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection in the population of Botosani county, Romania	

CONTENTS continued

R. A. Levandovskiy	89
An assessment of the dental resection prosthesis fixation	
N. M. Devyatkina	92
The influence of the new dental gel Rotrin-Denta on the dynamics of some indexes on the background of experimental gingivitis	
I. E. Herasymyuk, L. V. Shkrobot	96
Morphometric characteristics of the arteries of small intestine in modeling its obstruction	
O. E. Yadlovskiy, T. A. Buhtiyarova, A. M. Demchenko	100
The antiinflammatory and analgesic activity of polimetilenimidazol derivatives	
L. Ciobanu	104
Evaluation of the oxidative stress markers in early period after coronary angioplasty	
O. Ya. Vitenok, Yu. T. Akhtemiychuk	110
Perinatal anatomy of the rectum	
T. Lozan, S. Odobescu, I. Moldovanu, L. Rotaru	113
Epidemiological and medico-social aspects of primary headaches in adolescents of the urban area in the Republic of Moldova	
R. Pretula	116
Collagenase participation in the collagen biodegradation in the liver during regression of the experimental hepatic cirrhosis	
A. Tcaciuc	121
The efficiency of the chronic obstructive bronchitis treatment with acetylcysteine, the dry extract of ivy leaves and a combination of the both	
V. Bucov, N. Furtuna, L. Turcan, A. Melnic, G. Hodireva	124
The characteristics of the completeness of the primary cycle of immunization for children aged 15-26 months in the Republic of Moldova	
S. Ghinda, V. Rudic, T. Chiriac, V. Chiroasca, A. Brumaru	127
In vitro action of the BioR and BioRZn preparations on the clinical and functional activity of T lymphocytes in patients with adverse reactions to anti-tuberculosis preparations	
A. Melnic, V. Bucov, L. Turcan, N. Furtuna	130
Results and prospects of the National Immunization Program in Moldova	
C. Spinu, P. Scoferta, V. Eder, I. Gostev, I. Spinu, E. Casiadi	133
Evaluation of the influenza, acute respiratory infections and severe acute respiratory infections by the surveillance system in the Republic of Moldova	
L. Turcan, V. Ghidirim, A. Melnic, M. Apostol	138
Acute flaccid paralysis in the children free of poliomyelitis caused by the wild virus during the postcertification period in the Republic of Moldova	
Z. Covric, V. Sofronie, A. Sofronie, O. Sofronie, I. Avadanii, T. Avadanii, N. Burca	141
Peculiarities of the epidemic process of dysentery morbidity in Chisinau	
I. Berdeu, V. Prisacari	144
Etiological structure and comparative antimicrobial resistance of microorganisms isolated from patients with septic-purulent infections treated in hospitals and on an outpatient basis	
C. Rimis, O. Sofronie, A. Scutaru	148
The etiology of wound infections and antibiotic resistance	
Gr. Balan, O. Burduniuc, E. Ursu, E. Nicoara	152
Antibiotic resistance of <i>S. pneumoniae</i> and <i>H. influenzae</i> strains isolated from the patients with community respiratory tract infections	
V. Prisacari, I. Baranetchi	155
Epidemiological aspects of septic-purulent infection in patients with spine pathology	
P. Cristalov, V. Gustiuc, A. Balaganschii	162
The evolution of the epidemic process of the acute viral hepatitis in the district of Orhei in the period of 1993-2012	
S. Gheorghitsa, Iu. Osoianu, S. Stratulat, D. Vasilescu, V. Vilc	165
Accelerating progress of Milenium Development Goals 6 on HIV/AIDS in the Republic of Moldova	
S. Gheorghitsa, S. Stratulat, Iu. Osoianu	169
Evaluation of the medical services provided to HIV-infected women during pregnancy	
V. Guriev, C. Spinu, M. Isac, O. Sajen, I. Spinu, E. Casiadi	172
Evolution of epidemical process of acute viral hepatitis B, C and D in the context of realization of National Programs for viral hepatitis B, C and D prevention	
C. Spinu, Iu. Osoianu	177
Coinfected HIV/TB diseases – the priority problem of public health	
S. Stratulat	180
Analysis of the accessibility to voluntary counseling and testing services and satisfaction by them of the population in the Republic of Moldova	
S. Gheorghitsa, V. Chicu, V. Burlacu, V. Melnic, A. Gutsu, N. Caraman, A. Gori, V. Ternovoi	185
Peculiarities of directions and causal agents' distribution of tick-borne encephalitis in the Republic of Moldova	
BOOK REVIEW	
Aurel Neamtu , reviewer	
Henrik Kehlet , reviewer	
Accelerated postoperative rehabilitation: the aeronautic model. Author: Adrian Belii	
GUIDED FOR AUTHOR	189
190	

REVIEW ARTICLES

Scientific activity of epidemiologists and microbiologists in the Republic of Moldova during 2008-2013

V. Prisacari

Epidemiological and Microbiological Scientific Society of the Republic Moldova, Chisinau

Corresponding author: usmfvprisacari@mail.md. Article received August 15, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

This article presents the scientific achievements in the field of optimization of the epidemiological surveillance and control of infectious diseases made in the Departments of Epidemiology and Microbiology of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, the centres "Control of Viral Diseases," "Specific Prevention" and "Epidemiology of Highly Contagious Diseases and Biological Security" of the National Centre of Public Health in the last five years as well as the main directions of the research in optimizing the current epidemiological surveillance and control of diseases in the Republic of Moldova from congress to congress (2008-2013), such as: the study of the epidemiology of non-communicable diseases with the introduction of a supervision and control system, adequate to that of infectious diseases; the actual continuing problem of the population's vaccination shortage; the improved surveillance and control of the associated infections as today's priority of epidemiology; the lack of the econometric studies of the epidemiological activities. The studies of the cost and profit should be not less than a common thing in the epidemiological work; the studies to determine the evolution of emerging infections as a real base of infectious diseases in human pathology becoming more modern; the study of the fauna of the Republic of Moldova, having as its aim the presence of the sources and vectors of haematofags as a storage of causal agents of infectious diseases with natural outbreaks, including the new ones.

Key words: public health, epidemiological surveillance, disease control.

Activitatea științifică a epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova în perioada 2008-2013

Au trecut 15 ani de la apariția articolului „De la ancheta focarului la supravegherea epidemiologică a sănătății publice” odată cu publicarea materialelor Conferinței științifice, dedicate celei de-a XXXV aniversare a facultății Medicină Preventivă, [1] unde, printre altele, este menționat că „Supravegherea epidemiologică este funcția directă a serviciului de medicină preventivă, iar obiectivul de supraveghere este sănătatea publică. Epidemiologul sau igienistul dirijează sănătatea populației în întregime, sănătatea colectivelor de muncă, de adolescenți, de copii etc. În aceasta și constă deosebirea principală între epidemiologie și medicina clinică, obiectul de studiu al cărei este bolnavul (individul). Precum de datoria clinicianului (terapeutului, infecționistului etc.) este de a constata diagnosticul bolii și de a trata bolnavul, datoria epidemiologului și igienistului este de a diagnostica patologia populației și de a lua măsuri de însănătoșire a ei”.

În această perioadă, facultatea Medicină preventivă din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, care în acest an a împlinit 50 de ani de la fondare, a evoluat și a fost redenumită facultatea Sănătate Publică. În 2009, parlamentul Republicii Moldova a adoptat Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice [2], iar în 2010 prin Hotărârea de Guvern [3] serviciul Medicină preventivă a fost redenumit Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice.

În acest an, este organizat primul Congres al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sa-

nită din Republica Moldova, inițiat de cele 4 societăți științifice de profil: Societatea Științifică a Epidemiologilor și Microbiologilor din Republica Moldova, Societatea Științifică a Igieniştilor din Republica Moldova, Societatea Economică, Management și Psihologie în Medicină din Republica Moldova, Asociația Medicină Socială și Management „Nicolae Testemitanu” din Republica Moldova, bineînțeles, cu susținerea Ministerului Sănătății [4].

O evoluție chiar spectaculoasă, în domeniul de activitate și de instruire a cadrelor în Sănătatea Publică care, sper cu toată încrederea, va avea reflecții pozitive asupra sănătății publice din țară.

În acest articol, voi etala doar unele realizări științifice mai importante în domeniul epidemiologiei și microbiologiei, îndreptate spre optimizarea supravegherii epidemiologice și controlului în maladiile infecțioase.

În această perioadă, colectivul catedrei Epidemiologie a USMF „Nicolae Testemitanu” și al laboratorului științific „Epidemiologia infecțiilor nosocomiale”, care funcționează în cadrul catedrei Epidemiologie (șef – prof. V. Prisacari), lucrând asupra temei „Optimizarea supravegherii epidemiologice în maladiile actuale pentru Republica Moldova” a realizat studii științifice în epidemiologia infecțiilor nosocomiale (V. Prisacari, S. Buraciov, A. Dizdari, I. Baranețchi, V. Sava, E. Leu, I. Berdeu, A. Gârlea), epidemiologia hepatitelor cronice, cirozelor și cancerului hepatic primar (V. Prisacari, A. Paraschiv), epidemiologia infecției HIV/SIDA (V. Prisacari,

L. Guțu), epidemiologia tuberculozei (Ad. Cotelea), determinarea impactului socio-economic în hepatitele virale, shigelozelor și osteitei posttraumatice (V. Tabac, V. Prisacari), optimizarea sistemului de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală (Ed. Leahu, V. Prisacari), epidemiologia accidentului cerebral vascular (M. Buga).

În rezultat au fost determinate:

- Situația epidemiologică prin hepatite cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova, factorii de risc, precum și măsurile de profilaxie primară, secundară și terțiară;
- Particularitățile epidemiologice ale morbidității prin tuberculoză la etapa contemporană în Republica Moldova, în mediul urban și rural;
- Aspectele epidemiologice și sociale ale infecției HIV/SIDA în Republica Moldova;
- Perfecționat sistemul de gestionare a deșeurilor rezultate din activitățile medicale;
- Morbiditatea reală, particularitățile etiologice și epidemiologice, factorii de risc, antibioticorezistența microbiană în infecțiile nosocomiale de profil neurochirurgical, ortopedo-traumatologic, precum și în instituțiile medicale multiprofil;
- Elaborat conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova;
- Elaborată politica și strategia de organizare a controlului infecțiilor în instituțiile medicale;
- Elaborat un complex de măsuri întru optimizarea supravegherii și controlului infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționarele de profil chirurgical;
- Elaborat sistemul computerizat de supraveghere epidemiologică a pacienților cu infecție nosocomială și monitoring al antibioticorezistenței microbiene;
- Elaborat și editat Ghidul de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății Nr.51 din 16.02.2009 „Cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale” și recomandat ca material metodic unic și de conduită în prevenirea infecțiilor nosocomiale, implementat în toate instituțiile medicale din țară;
- Studiate 165 de substanțe noi indigene (sintetice și vegetale) la proprietăți antibacteriene și antifungice, din care au fost depistate 43 de substanțe cu proprietăți antibacteriene și antifungice pronunțate;
- Elaborate două preparate antibacteriene noi din materie primă locală (Soluție Izofural – 0,05%, unguent Izofural – 0,1%), înregistrate de către Ministerul Sănătății al RM ca preparate antibacteriene noi.

În baza rezultatelor obținute, au fost publicate 106 articole științifice, obținute 6 brevete de invenție și 37 de certificate de inovator. Rezultatele cercetărilor au fost raportate la 38 de foruri științifice, inclusiv 19 internaționale, și prezentate la 28 de expoziții internaționale de inovații și tehnologii noi (Geneva, Brussels, București, Iași, Cluj-Napoca, Moscova, Sevastopol, Chișinău) în cadrul cărora au fost obținute 42

de medalii, inclusiv 34 de aur, 6 de argint și 2 de bronz și alte diplome de merit.

În 2006, ciclul de lucrări „Optimizarea supravegherii epidemiologice și elaborarea preparatelor antibacteriene” a fost distins cu Premiul Academiei de Științe a Moldovei, iar în 2009, AȘM a acordat nominalizarea „Savantul anului” (V. Prisacari). Tot în 2009, cercetătorului științific coordonator al laboratorului „Infecții intraspitalicești” S. Buraciov i-a fost decernată Medalia de Aur OMPI cu conferirea titlului „Inventator remarcabil”.

Pe parcursul ultimilor 5 ani, în cadrul catedrei Epidemiologie au fost susținute 3 teze de doctor (L. Guțu, E. Leu, V. Lungu), de asemenea, a fost organizată conferința științifică „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile nosocomiale” (2012), precum și 3 seminare științifico-practice, editată o monografie „Epidemiologie de intervenție” (V. Chicu, G. Obreja, V. Prisacari, 2008) și trei manuale: „Epidemiologia în situații excepționale” (Ad. Cotelea, V. Prisacari, 2009), „Epidemiologia în teste”, ediția II (2010), „Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi” (V. Prisacari, 2012).

Activitatea științifică a catedrei Microbiologie, Virusologie și Imunologie a USMF „Nicolae Testemițanu” (șef – acad. V. Rudic), pe parcursul ultimilor 5 ani, a fost îndreptată în mai multe direcții de cercetare: 1) Elaborarea și perfecționarea metodelor rapide de indicare și identificare a microorganismelor în patologia infecțioasă; 2) Studiul spectrului activității antimicrobiene și antifungice a unor substanțe noi sintetizate; 3) Determinarea mecanismelor de apariție a rezistenței microorganismelor la preparatele antimicrobiene; 4) Studiul activității antagoniste a diverselor tulpini de lactobacterii.

În baza cercetărilor efectuate de către colaboratorii catedrei, au fost elaborate microreactive enzimo- și imunoindicatoare, sisteme microtest și mijloace pentru monitorizarea rapidă a patologiei infecțioase și indicarea microorganismelor în diverse obiecte de mediu; testate și determinate 40 de substanțe noi sintetizate, care posedă acțiune antibacteriană *in vitro* și 30 de substanțe noi cu acțiune antibacteriană și antifungică. A fost studiată activitatea antagonistă a tulpinilor de lactobacterii, izolate din diverse produse alimentare de origine vegetală.

Rezultatele cercetărilor științifice au fost totalizate în 5 teze de doctor în științe medicale, în peste 100 de lucrări științifice publicate (monografii, culegeri, elaborări și instrucțiuni metodice, articole etc.), în 24 de brevete de invenție, multiple certificate de inovație.

Colaboratorii catedrei au participat și au prezentat rezultatele cercetărilor științifice la numeroase congrese internaționale și republicane, simpozioane și conferințe științifice, fiind apreciate în cadrul Saloanelor Internaționale de invenții cu 12 medalii de aur, 3 de argint și 2 de bronz.

În cadrul Centrului de Control al bolilor virale al CNSP (șef, dr. hab., prof. Constantin Spînu), care include 4 laboratoare științifico – practice: „Virusologie generală” (șef – dr. Igor Spînu); „Epidemiologia hepatitelor virale” (șef – dr. Vladimir Gurev); „Epidemiologia infecțiilor respiratorii virale” (șef – dr. Petru Scoferța); „Poliomielită și enteroviroze” (șef – dr. Victoria Ghidirim), pe parcursul ultimilor 5 ani au fost obținute următoarele rezultate științifice:

- În premieră, de comun acord cu Institutul de imunologie al AȘM din Moscova (Federația Rusă), a fost demonstrată acțiunea de stimulare sau supresie asupra diferitor clone de limfocite T a unor compuși din grupul glicozidelor steroide;
- De comun acord cu Institutul de poliomielită și encefalite virale „M. P. Ciumacov” al AȘM din Federația Rusă a fost descoperit și patentat un nou marker genetic al virusului poliomieltic care, în dependență de capacitatea de reproducere în culturi celulare, poate fi identificat ca virus polio sălbatic, intermediar sau vaccinal;
- De comun acord cu Institutul de virusologie “D. I. Ivanovski” din Federația Rusă a fost demonstrată, argumentată și brevetată acțiunea antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă a pacovirinei pe modele de patologii infecțioase, etiologic cauzate de virusuri cu genom ARN și ADN, inclusiv în hepatitele virale B, C, D, infecție cu herpes, gripă și HIV;
- Concomitent, a fost evidențiată și brevetată acțiunea interferonogenă a pacovirinei, manifestată prin inducerea preponderentă a interferonului de tip α de leucocite;
- În premieră, împreună cu Institutul de virusologie „D. I. Ivanovski”, au fost demonstrate capacitățile de stimulare reciprocă a virusului herpetic și virusurilor leucozei Raus, circumstanțe importante pentru evidențierea potențialului oncogen al virusului herpetic în condiții *in vitro* și *in vivo*;
- A fost demonstrat faptul că tulpinile de virus gripal, izolate în Republica Moldova de la persoanele bolnave cu diagnostic probabil „Gripă”, realizate de comun acord cu Institutul Național de Microbiologie din Marea Britanie, se încadrează totalmente în arborele genetic global;
- A fost elaborată o metodă originală de pronosticare a morbidității lunare și anuale prin infecții enterovirale în baza unor metode matematice de regresie, care permite pronosticarea până la 88% din totalul cazurilor de infecții enterovirale așteptate;
- Au fost obținute rezultate originale privind morbiditatea prin hepatite virale parenterale B și C la persoanele infectate cu HIV, în dependență de categoriile de risc (localitate, ocupație, sex), determinate și evaluate particularitățile virusologice și statutul imun la aceste categorii de persoane infectate;
- Demonstrată acțiunea benefică a produsului medicamentos „Pacovirina” (antivirală, imunomodulatoare și antioxidantă) în tratamentul complex al bolnavilor cu HVB acută (forme medii și ușoare) și HVC cronică (fază replicativă);
- Studiate particularitățile clinico-epidemiologice, imunologice și virusologice ale tratamentului antiretroviral la gravide infectate cu HIV și la nou-născuții din mame pozitive la HIV. S-a constatat că tratamentul antiretroviral la gravidele cu HIV reduce transmiterea verticală a infecției la nou-născuți de la 42,4% la 1,5%;
- Evaluată longevitatea răspunsului imun post-vaccinal peste 6-8 și 9-11 ani de la aplicarea cursului primar de vaccinare contra hepatitei virale B, demonstrată

persistența memoriei imunologice în absența nivelului protector de anticorpi anti-HBs prin aplicarea dozei Booster de vaccin Hep. B;

- Demonstrată posibilitatea reducerii nivelului de infectare cu virusuri intestinale a lucrătorilor agricoli printr-un procedeu original de expunere consecutivă a apei în bazinele de acumulare cu fitoplancton, care manifestă acțiune de concentrare a virusurilor intestinale.

Rezultatele cercetărilor au fost reflectate în Programul Național de combatere a hepatitei virale B, C, și D pentru anii 2012-2016, aprobat prin Hotărâre de Guvern Nr.90 din 13.02.2012, Planul – cadru intersectorial gradual pentru combaterea efectelor pandemiei cu virusul gripal nou A (H1N1) în Republica Moldova, aprobat prin HG nr.777 din 27.11.2009, în Ordinul MS nr.824 din 31.10.2011 „Cu privire la perfecționarea sistemului de supraveghere la gripă și infecții ale căilor respiratorii în Republica Moldova”, Hotărârea de Guvern nr.134 din 27.02.2012 cu privire la aprobarea Programului Național “Securitatea transfuzională și autoasigurarea țării cu produse sanguine pentru anii 2012-2016, Ordinul MS nr.662 din 28.06.2012 „Cu privire la implementarea vaccinării contra infecției rotavirale a copiilor în Republica Moldova”.

În baza rezultatelor obținute, au fost susținute 14 teze de doctor în medicină, inclusiv 2 teze de doctor habilitat, elaborate și publicate 701 lucrări științifice, inclusiv monografii, ghiduri, manuale – 15, circa 100 de patente, brevete, inovații.

Lucrările realizate în cadrul subdiviziunilor Centrului de Control al Bolilor Virale al CNSP au fost prezentate la numeroase Saloane naționale și internaționale de invenție de la Chișinău, Geneva, Iași, București, Cluj-Napoca, Moscova, Sevastopol, Seul etc. și distinse cu 110 medalii de aur, 37 de argint și 32 de bronz, inclusiv cu Premiul Național pentru rezultate remarcabile în domeniul medicinei.

Centrul Profilaxia Specifică al CNSP (șef, dr. Anatolie Melnic), care include: secția „Epidemiologia bolilor prevenibile prin vaccinări” (șef – dr. Laura Țurcan); laboratorul „Profilaxia specifică” (șef – dr. hab., prof. Victoria Bucov); depozitul Național de vaccinuri și secția de producere și control a mediilor nutritive (șef – Alexandru Lungu); laboratorul de referință în microbiologie (șef – Ala Halacu), monitorizează un șir de boli infecțioase, prevenibile prin vaccinări care, în prezent, reprezintă o problemă de sănătate publică, datorită potențialului epidemic și a evoluției clinice.

În cadrul acestui Centru, pe parcursul ultimilor 5 ani, au fost realizate următoarele obiective:

- Studiate legitățile procesului epidemic în rujeolă, ru-beolă, oreion, difterie, pertuse, în condițiile realizării vaccinărilor sistematice, examinat nivelul de imunitate la infecțiile respective, a păturii imune în mediul populației generale, cât și a reacțiilor postvaccinale;
- Evaluată eficiența sistemului de dirijare a imunizărilor;
- Elaborată strategia și tactica imunoprofilaxiei, planificarea imunizărilor, asigurarea din fondurile centralizate cu preparate imunobiologice, instrumente și utilaje necesare pentru efectuarea imunizărilor; respectării condițiilor lanțului frig și acoperirii vaccinale;

- Realizată supravegherea epidemiologică a difteriei, tusei convulsive și paraptusei, tetanosului, poliomielitei și paraliziiilor acute flasce, rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice, tuberculozei, meningitelor bacteriene (inclusiv provocate de meningococi, *Haemophilus influenzae*, pneumococi etc.), scarlatinei, varicelei;
- Acordat ajutorul organizatoric, consultativ-metodic și practic instituțiilor de asistență medicală teritoriale în domeniul de activitate;
- Studiată eficiența programelor de imunizare și a nivelului de imunitate postvaccinală;
- Realizată producerea permanentă și controlul mediilor de cultură pentru necesitățile laboratoarelor din țară;
- Efectuată supravegherea epidemiologică a morbidității prin infecția enterovirală, inclusiv meningita seroasă; elaborat pronosticul cu privire la situația sanitaro-epidemiologică în domeniul de activitate;
- Efectuate studii serologice de laborator în diagnosticul difteriei, tusei convulsive, tetanosului, rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice, hepatitelor virale, determinat nivelul de protecție a populației față de difterie, tetanos, tuse convulsivă, rujeolă, rubeolă, oreion, hepatită virală B;
- Acordată asistența științifico-practică, organizațional-metodică, consultativă laboratoarelor de nivel municipal/raional și regional;
- Evaluat sistemul de management al calității, efectuate investigații de performanță în rețeaua de laboratoare, implicate în diagnosticul hepatitelor virale și infecției HIV/SIDA;
- Realizată colaborarea în cadrul rețelelor regionale și internaționale, proiectelor și inițiativelor relevante pentru fortificarea capacităților naționale și ajustarea lor la standardele internaționale, care includ activități de cercetare și dezvoltare, care stau la baza calității, competenței și dezvoltării activităților de bază ale laboratorului de referință.

Rezultatele științifice au fost reflectate în Programul Național de Imunizări 2011-2015, aprobat prin Hotărârea de Guvern nr.1192 din 23.12.2010; ordinele MS: "Cu privire la vaccinarea contra infecției cu papilomavirusul uman" (Nr.722 din 28.10.2010); "Cu privire la programarea vaccinărilor pentru anul 2011 și organizarea efectuării lor" (Nr.749 din 10.11.2010); "Cu privire la implementarea vaccinului pentavalent DTP-HepB-Hib pentru imunizarea copiilor" (Nr.555 din 04.07.2011); "Cu privire la implementarea revaccinărilor contra rujeolei, rubeolei și oreionului a copiilor cu vârsta de 15 ani" (Nr.744 din 05.10.2011); "Cu privire la implementarea vaccinării contra infecției rotavirale a copiilor în Republica Moldova" (Nr.662 din 28.06.2012); 2 teze de doctor: "Particularitățile procesului epidemic în oreion și perfecționarea supravegherii epidemiologice" (N. Caterinciuc, 2009) și "Experiența lichidării epidemiei de difterie în Republica Moldova și optimizarea supravegherii epidemiologice a infecției difterice" (A. Melnic, 2009); 33 de publicații în diferite reviste de specialitate; ghidul practic „Imunizările în activitatea me-

dicului de familie" (Chișinău, 2012), care azi este implementat cu succes în practica medicală, dar și ca material didactic în instruirea viitorilor medici.

În Centrul de Epidemiologie a bolilor extrem de contagioase și securitate biologică al CNSP (șef Vasile Sohoțchi), care include secția „Epidemiologia bolilor extrem de contagioase și securitate biologică” și laboratorul științifico – practic „Microbiologia holerei, BDA și zooantroponozelor” (șef, dr. Radu Cojocar), precum și secția de monitorizare a alerțelor de sănătate publică, au avut loc următoarele activități științifice:

- De comun acord cu Universitatea de Stat „M. V. Lomonosov” din Moscova (Federația Rusă), pentru prima dată în Republica Moldova, a fost identificată o specie nouă de țânțar hematofag – *Uranotaenia unguiculata*, care se atestă ca vector activ în transmiterea agentului cauzal al infecției cu virusul West Nile;
- A fost elaborat și brevetat un procedeu original de diagnosticare a infecțiilor cauzate de enterobacterii producătoare de beta-lactamaze. Esența invenției constă în efectuarea screeningului prin metoda multiplex a reacției de polimerizare în lanț cu utilizarea tulpinilor de referință *E. coli*;
- De comun acord cu Centrul virusologic și biotehologic „Vector” din Federația Rusă, prin metode imunoenzimice (ELISA) și de polimerizare în lanț (PCR) au fost identificați agenții cauzali ai encefalitei acariene, ai infecției cu virusul West Nile, borreliozii Lyme, ehrlichiozei, babeziozei, anaplasmozei și bartonelozei în populațiile de căpușe *Ixodes*, colectate în diferite zone ale Republicii Moldova;
- În colaborare cu partenerii NATO, Forumul Trilateral Civil Militar (Statele Unite – România – Moldova), au fost realizate exerciții de simulare și răspuns integrat în cazul apariției evenimentelor de sănătate publică cauzate de agenți biologici;
- În premieră, în rezultatul unui studiu multicentric cu participarea instituțiilor de profil din Republica Moldova, România, Bulgaria, Grecia și Turcia, prin tehnici de PCR multiplex, au fost identificate la *E. coli* gene de tipul CTX-M (betalactamaze), responsabile de dezvoltarea rezistenței la antibiotice;
- Prin aplicarea tehnicilor de genotipare, realizate în cadrul studiului multicentric (Ucraina, Tadjikistan, Georgia, Armenia, Republica Moldova, Republica Azeră și Republica Belarus) a fost evidențiată frecvența și ponderea genotipurilor de rotavirusuri circulante în teritoriile nominalizate. Pentru Republica Moldova, predominant s-a dovedit a fi genotipul G9P (49%). În baza acestui studiu, a fost argumentată necesitatea includerii vaccinării rotavirale în calendarul Programului Național de Imunizări (începând cu septembrie 2012);
- În baza metodelor biologice, ecologice și microbiologice, în scopul monitorizării situației epizootologice în unele zooantroponoze, au fost elaborate pronosticuri privind persistența agenților cauzali ai tularemiei, febrei-Q, leptospirozei, borreliozii Lyme, encefalitei acariene,

virusului West Nile și Crimeea Congo în comunitățile de vectori în focarele naturale și antropurgice;

- În cadrul proiectului de cercetare „Perfecționarea supravegherii epidemiologice a maladiilor infecțioase cu transmitere prin vectori” au fost determinate 5 specii de ixodide: *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis punctata*, *H. inermis*, *Dermacentor reticulatus* și *D. marginatus*, reprezentând o semnificație epidemiologică majoră pentru sănătatea publică; au fost identificate 10 specii de țânțari hematofagi: *Anopheles maculipennis complex*, *An. hyrcanus*, *Culex modestus*, *Cx. territans*, *Cx. pipiens*, *Aedes cantans*, *Aedes vexans*, *Uranotaenia unguiculata*, *Coquillettidia (Mansonia) richiardii* și *Culiseta sp.*, aparținând sistematic la 6 genuri. Speciile *Cx. pipiens*, *C. modestus* și *Coquillettidia richiardii* sunt atestate ca vectori principali în transmiterea infecției cu virusul West Nile;
- A fost elaborat un algoritm de monitorizare a IN în instituțiile medicale de profil obstetrical, precum și standardele de control și indicatorii de evaluare.
- Rezultatele obținute și-au găsit reflectare în: Hotărârile Medicului șef sanitar de stat al Republicii Moldova cu privire la aprobarea indicațiilor metodice „Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale” (Nr.7 din 24.08.2012); „Determinarea sensibilității agenților bacterieni la preparatele antimicrobiene prin metoda difuzimetrică” (Nr.8 din 24.08.2012); „Colectarea, evidența și pronosticarea numărului mamiferelor mici în anumite teritorii” (Nr.9 din 12.10.2012); Ordinul MS Nr.938 din 25.09.2012 „Cu privire la organizarea atelierului intersectorial privind legislația națională în domeniul sănătății publice și gradul de aliniere la cadrul legal al Uniunii Europene”; Ordinul CNSP Nr.73 din 10.07.2012 „Cu privire la fortificarea capacităților sistemului național de supraveghere și răspuns la maladiile transmisibile cu potențial epidemic și evenimentelor de sănătate publică”; 4 ghiduri practice, 125 de lucrări științifice, inclusiv 3 monografii, 2 manuale, 1 standard, 3 indicații metodice, brevete și inovații. Elaborările obținute în cadrul Centrului Epidemiologia bolilor extrem de contagioase și securitate biologică au fost prezentate la Saloanele naționale și internaționale de invenție de la Chișinău, Iași și Cluj-Napoca, unde au fost menționate cu 2 medalii de aur.

În plan științific de perspectivă apropiată, Societatea Științifică a Epidemiologilor și Microbiologilor trebuie să-și mobilizeze eforturile la rezolvarea unor probleme prioritare pentru eficientizarea sistemului de supraveghere și control în Sănătatea Publică, cum ar fi:

- Studiarea epidemiologiei maladiilor neinfecțioase, cu implementarea unui sistem de supraveghere și control, adecvat celui de supraveghere în maladiile infecțioase;
- Studiarea factorilor de risc în maladiile infecțioase și neinfecțioase, cu promovarea profilaxiei primare;
- Implementarea tot mai pe larg a studiilor de tip “screening”, cu promovarea profilaxiei secundare;

- Amplificarea supravegherii epidemiologice și controlului în pneumonii;
- Problema actuală rămâne a fi vaccinarea populației. De rând cu acțiunile de menținere a nivelului înalt de cuprindere cu vaccinări în cadrul calendarului național de vaccinări, tot mai actuale devin acțiunile de cercetare și implementare a imunoprofilaxiei calitative, în corespundere cu indicatorii de calitate la nivel de individ;
- Prioritatea epidemiologiei de azi o constituie perfecționarea sistemului de supraveghere și control în infecțiile asociate cu acordarea asistenței medicale (infecțiilor nosocomiale) la toate nivelurile, în special, în elaborarea unei strategii și tacticilor de utilizare rațională a antibioticelor și dezinfectantelor în baza studiilor sensibilității/rezistenței microbiene la aceste preparate. Sub acest aspect, o problemă care se cere rezolvată, rămâne a fi elaborarea unui sistem eficient de gestionare a deșeurilor rezultate din activitățile medicale;
- Perfecționarea sistemului de înregistrare, evidență și analiză computerizată a informației epidemiologice;
- Lipsesc cu desăvârșire studiile econometrice ale activității epidemiologice. Studiile „cheltuieli – profit” trebuie să devină nu mai puțin decât obișnuite în activitatea epidemiologică;
- Devin tot mai actuale și studiile de determinare a evoluției infecțiilor emergente, cât și ponderii reale a maladiilor infecțioase în patologia umană;
- Studiarea faunei Republicii Moldova, având ca obiectiv prezența surselor și vectorilor hematofagi ca rezervor al agenților cauzali în maladiile infecțioase cu focalitate naturală, inclusiv emergente;
- Tot mai actuale devin studiile în promovarea sănătății. Azi populația este chiar dezorientată din cauza informației contradictorii apărută în mass-media;
- Și, nu în ultimul rând, o problemă actuală este instruirea cadrelor. Actualmente, a devenit absolut necesară includerea în procesul de instruire a cadrelor medicale pentru serviciul de sănătate publică a următoarelor module: metodologia cercetărilor epidemiologice, epidemiologia maladiilor non-transmisibile, epidemiologia infecțiilor nosocomiale, epidemiologia clinică.

References

1. Prisacari V. De la ancheta focarului la supravegherea epidemiologică a sănătății publice. Actualități în Medicina Preventivă [From the epidemiological outbreak to the investigation of public health. News in Preventive Medicine]. Chișinău, 1998;13-17.
2. Legea Privind supravegherea de stat a sănătății publice nr.10-XVI din 03.02.2009 [Law on state supervision of public health, № 10-XVI of 03.02.2009]. *Monitorul oficial*. 2009;67/183 din 03.04.2009.
3. Hotărârea Guvernului № 384 din 12.05.2010 “Cu privire la Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice” [Government Decision № 384 of 12.05.2010 „On State Service for Public Health Surveillance”. *Monitorul Oficial*. 2010;78-80.
4. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 301 din 25.03.2013 „Cu privire la organizarea Congresului specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar din Republica Moldova” [Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova № 301 of 25.03.2013 “On the organization of the congress of the specialists in the field of public health and health management in Moldova”].

Questions of terminology and systematization of new infections

*V. V. Shkarin, O. V. Kovalishena

Department of Epidemiology, State Medical Academy of Nijniy Novgorod, Russia

*Corresponding author: president@gma.nnov.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article is controversial and designed to give not only a certain holistic view of new infections occurring in the last 75 years, but also to initiate a discussion on this issue. The authors examine the issues of terminology, periodization and classification of new infections on the base of extensive factual material (the data about 208 new infections) and the works of Russian and foreign authors, in accordance with theoretic and practical fundamentals of modern epidemiology. While considering various terms and their definitions, the differences in the interpretations and understanding of the newness of the infections, possessing all the attributes of infectious diseases nosology, have been revealed. The authors have developed the following approaches to the systematization of the data on new infections: classification of new infections from a position of a "newness" of the infection; classification of new infections by the ways of their identifying; grouping the new infections on the base of a variety of epidemiological evidences; classification of the pathogens of new infections by their newness and the ways of their emergence; classification of the factors affecting the appearance of new infections. Based on the length of the generation life and a conventional change of generations as the new infections have appeared for the period from 1950, they are defined as the infections of 3 generations: new infections of "ancestors' generation", identified in the period of 1950-1975 (more than 100 nosologic forms); new infections of "parents' generation", identified in 1976-2000 (approximately 90 diseases); new infections of "children's generation", identified in 2001-2010 and those that will be identified until 2025 (15 nosologies for the time being). The proposed systematization allows one to structure already identified new infections, to position the new infections and new pathogens that may arise in the future, to trace the evolutionary paths of each infection and to realize a forecast.

Key words: new infections, emergent infections, terminology, classification.

Вопросы терминологии и систематизации новых инфекций

Феномен возникновения и распространения новых, неизвестных ранее, инфекционных болезней всегда интересовал широкий круг специалистов в области медицины и биологии, а также вызывал беспокойство общества. Человечество на каждом этапе своего развития решало вопросы выявления новых инфекций и борьбы с ними по-разному, в соответствии с развитием научных представлений о природе возникновения инфекций, государственными, религиозными и моральными устоями общества [1, 2, 3, 4].

На современном историческом отрезке времени можно с определенной уверенностью говорить о том, что нам открылся пласт новых инфекций. Это, несомненно, связано с развитием науки и техники, позволяющим открывать и изучать новых возбудителей, новые болезни и факторы, вызывающие их возникновение и распространение. Интенсивные социальные процессы, определяющие глобализацию, антропогенное преобразование окружающей среды, серьезные демографические изменения, приводят к существенным эволюционным изменениям и инфекционной патологии, как новой, так и хорошо изученной [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Накопленные научные факты о новых инфекциях и новых возбудителях требуют своего осмысления, обобщения и систематизации. Кроме того, опыт борьбы с новыми инфекциями также нуждается в творческой переработке и развитии.

Цель данной статьи – основываясь на обширном фактическом материале и работах отечественных и зарубежных авторов, и в соответствии с теоретическими основами современной эпидемиологии и практически аспектами деятельности общественного здравоохранения, рассмотреть вопросы терминологии, периодизации и классификации новых инфекций. Статья является дискуссионной и призвана дать не только определенное целостное представление о новых инфекциях, возникших за последние 75 лет, но и инициировать обсуждение данной проблемы среди специалистов и широкой медицинской общественности.

В терминах и определениях, связанных с данной группой инфекций, существует значительное разнообразие как формального (стилистического) плана, так и в содержании, интерпретации и употреблении. Это касается таких выражений, как «*новые инфекции*», «*вновь возникающие инфекции*», «*новые возникающие инфекции*», «*новые вновь возникающие инфекции*», «*появляющиеся инфекции*», а также английского термина «*emerging infections*» и его транслитерации на русский язык как «*эмерджентные инфекции*», также применяющейся в отечественной эпидемиологии [1, 2, 11, 12, 13, 14, 15].

В результате внимательного изучения определений, сделанных различными авторами, мы пришли к заключению, что, во-первых, эти термины не являются синонимами, во-вторых, в один и тот же термин разные авторы вкладывают различный смысл. Как следствие, создаются предпосылки для непонимания объекта обсуждения.

В результате внимательного изучения определений, сделанных различными авторами, мы пришли к заключению, что, во-первых, эти термины не являются синонимами, во-вторых, в один и тот же термин разные авторы вкладывают различный смысл. Как следствие, создаются предпосылки для непонимания объекта обсуждения.

Так, в 1992 году J. Lederberg et al. предложили термин «*emerging diseases*» (возникающие, появляющиеся болезни), обозначив их как болезни, ставшие известными в последние два десятилетия, или значимость которых может возрасти в ближайшем будущем [2].

В эпидемиологическом словаре Дж. М. Ластва (2001)

этот же термин «emerging infections» звучит по-другому – «общее название инфекционных заболеваний, которые были выявлены и таксономически классифицированы недавно» [12].

С точки зрения Г. Г. Онищенко, И. Г. Дроздова (2004), новые возникшие инфекции – это «инфекционные болезни, которые либо неожиданно появились в популяции человека, либо быстро расширяют свое присутствие в популяции с соответствующим возрастанием случаев заболеваний» [13].

Еще одно определение дано Б. Ф. Семеновым и В. В. Зверевым (2004) – «болезни, вызываемые ранее неизвестными патогенами» [15].

В публикации Ю.Н. Хомякова и др. (2004) приведено определение следующего содержания: «Новыми называются инфекционные заболевания, недавно возникшие у человека, либо ранее существовавшие в ограниченной популяции с гораздо меньшей частотой встречаемости, либо не свойственные прежде жителям данного региона» [14].

Для термина «emerging infections» наиболее корректным является перевод «возникающие инфекции», и употребляемое причастие «возникающие» («emerging») означает не однажды «возникшие» («emerged»), а периодически возникающие среди людей, преимущественно в виде вспышек и эпидемий. Эта группа инфекций является более широкой и включает: впервые выявленные инфекции («новые инфекции»), инфекции, расширяющие свой нозоарел под влиянием различных причин («впервые выявленные на данной территории»), инфекции, чья распространенность неожиданно выросла и/или имеет склонность возрастать периодически в виде эпидемий и пандемий. Именно такой широкий спектр инфекций обсуждается в тематическом американском научном журнале «Emerging Infectious Diseases». В докладе Комитета по возникающей микробной угрозе здоровью в 21 веке (Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century) под возникающей микробной угрозой подразумеваются те микроорганизмы, которые вызывают новые распознанные болезни людей, другие ранее известные патогены, которые инфицируют/инициируют новые инфекции или поражают большие группы населения, или распространяются в новые географические регионы [1].

Таким образом, употребляя термин «новые возникающие инфекции», следует понимать под ним только те новые инфекции, которые склонны к существенному распространению и периодическим эпидемическим проявлениям. Имеется еще множество новых инфекций с локальным распространением, единичными случаями заболеваний или с неустановленным нозоарелом.

Наличие в некоторых терминах слова «вновь» равнозначно наречию «опять», соответственно, «вновь возникающие инфекции» следует рассматривать как «опять возникающие инфекции». Это по содержанию близко термину «reemerging infections» – снова (опять, вновь) появляющиеся (возникающие) инфекции, обозначаемые

в отечественной эпидемиологии как «возвращающиеся инфекции». Эти термины употребляются в отношении давно известных инфекций, эпидемиологическая ситуация по которым изменилась в худшую сторону. Итак, широко употребляемый термин «emerging infections» (или транслитерация – «эмерджентные инфекции»), является широким термином, объединяющим инфекции, склонные к эпидемическим (пандемическим) проявлениям и не является абсолютным синонимом «новых инфекций».

Для определения впервые выявленных инфекций наиболее приемлем термин «новые инфекции» – «new infections», обозначаемые также как «newly discovered infectious diseases» («новые (недавно) открытые инфекционные болезни»), «newly recognized diseases» («новые (недавно) распознанные болезни»).

Как видно из представленных определений, существуют различия в трактовках и в понимании новизны инфекций. Нам представляется целесообразным предложить такой вариант определения: «Новые инфекции – это ранее неизвестные, выявленные в определенный период времени болезни, обладающие всеми признаками нозологической формы инфекционной патологии» [4, 16]. Под признаками нозологической формы инфекции подразумеваются этиология, клиническая и патологоанатомическая картина в соответствии с существующими представлениями (В. М. Блейхер, И. В. Крук, 1995).

На сегодня не существует полной ясности относительно количества новых инфекций, выявленных за последние 50-60 лет. В литературе приводятся весьма разноречивые данные по этому поводу (табл. 1). Так, В. П. Сергиев и Н. Н. Филатов (2006) опубликовали список, насчитывающий 51 нозологическую единицу (за 1977-2004 гг.), Б. Л. Черкасский (2008) представляет 36 нозологических единиц (за 1977-2004 гг.), Б. Ф. Семенов и В. В. Зверев (2004) – 72 единицы [10, 11, 15]. Кинг Холмс, заведующий департаментом глобального здоровья Вашингтонского Университета в Сиетле, США (The University of Washington, the Department of Global Health), в докладе на 49-й Межнаучной конференции по антимикробным агентам и химиотерапии (49th ICAAC – Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy), проходившей 12-15 сентября 2009 г. в Сан-Франциско, заявил, что с 1945 по 2009 гг. (за 65 лет) в мире зарегистрировано 335 новых инфекционных болезней, из которых 75% имеют зоонозное происхождение [17]. К сожалению, список новых инфекций не был опубликован.

Существуют различные предложения по структуризации новых инфекций, возбудителей и факторов [3, 14, 18, 19, 20, 21]. С нашей точки зрения, в них имеется целый ряд рациональных положений, которые мы использовали в различных разделах систематизации новых инфекций и их возбудителей.

Предлагаются нижеследующие подходы к структуризации данных о новых инфекциях.

Таблица 1

Количество новых инфекций по данным отечественных и зарубежных авторов

Авторы	Период	Число лет	Количество инфекций	Среднее количество инфекций в год
Б. Ф. Семенов, В. В.Зверев (2004) [15]	1965-2005	40	72	1,8
В. П. Сергиев, Н. Н.Филатов (2006) [10]	1972-2004	32	51	1,6
Б. Л. Черкасский (2008) [11]	1977-2004	27	36	1,3
К. Holmes (2009) [17]	1945-2009	64	335	5,2
В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена (2011) [16]	1950-2010	60	208	3,5

- Систематизация новых инфекций:

I. Классификация новых инфекций с позиции «новизны» инфекции.

II. Классификация новых инфекций по путям выявления.

III. Группировка новых инфекций на основе различных эпидемиологических признаков.

- Классификация возбудителей новых инфекций:

– по новизне;

– по путям их возникновения.

- Классификация комплекса факторов, влияющих на возникновение новых инфекций.

Это достаточно вольная кластеризация обширного перечня новых инфекций – 208 нозологий. Рассмотрим кратко представленные подходы к систематизации данных о новых инфекциях.

Классификация новых инфекций с позиции «новизны» инфекции отражает не только объективную составляющую процесса появления новых инфекций, но и его субъективную составляющую. Субъективность выражается в человеческом восприятии новизны. Что для нас «новое» – ранее не существовавшее, или ранее не известное, или изменившееся, или не вызывавшее ранее интереса? В «Толковом словаре русского языка» под редакцией Д. Н. Ушакова (1935-1940) читаем: «Новый – 1. Впервые сделанный, недавно появившийся. Сохранивший свой первоначальный вид, не тронутый временем. 2. Относящийся к ближайшему времени или к нашей эпохе. Относящийся к настоящему, последнему времени и противоположный прежнему, традиционному. 3. Этого года, последнего урожая. 4. Ранее неизвестный, вновь открытый. 5. Недостаточно знакомый; недостаточно известный. 6. Не тот, что прежде, иной, изменившийся. Другой, иной» [21].

Оценивая факты, связанные с новыми инфекциями, приходим к выводу, что имеют место все грани восприятия «нового», но чаще всего речь идет о выявлении новых болезней, а не их возникновении, т.е. о познании того, что было ранее неизвестно, о расширении наших горизонтов знаний об объективно существующем мире.

Нам представляется возможным рассматривать временные границы «новизны» инфекций с точки зрения поколения, а именно смены поколений и длительности жизни поколения.

Каждое поколение людей узнает о новых инфекциях за период своего существования, т.е. границы восприятия нового определяются средней продолжительностью жизни человека (поколения) – приблизительно 75 лет.

В демографии существует понятие «длина поколения», определяемое как «средний интервал времени, разделяющий поколения родителей и их детей» (Демографический энциклопедический словарь. Под ред. Д. И. Валентей, 1985) [22]. Длина поколения меняется в разрезе столетий. В настоящее время она определяется разными авторами в пределах 21-32 года с различиями по полу, например, 26 лет – для женщин, 27 лет – для мужчин, в среднем – 25 лет, по некоторым источникам – 30 лет, за столетие проходят 4-5 поколений людей. И если для одного поколения (родители) какие-то инфекции являются «новыми» («не известными ранее»), то для их детей они уже не представляют такой новизны в буквальном смысле слова, т.к. информация о них уже была до их рождения. Студенты, обучающиеся сейчас в медицинских вузах, рождены в эпоху, когда уже были хорошо известны ВИЧ-инфекция, геморрагические лихорадки Эбола, Марбург и Ласса, легионеллез, прионовые болезни, тогда как их преподаватели пережили волнительный период выявления этих инфекций.

Такой подход позволяет взять временной интервал 75 лет, с дискретой в 25 лет, для обозначения условного периода «новизны» выявленной болезни. Привязку временного интервала можно осуществлять как от настоящего момента, так и с учетом начала столетия как определенного рубежа истории.

Основываясь на ранее сказанном, нами был проанализирован период с 1950 года, охватывающий два последних 25-летних периода XX века и первые 10 лет XXI века. Исходя из длины поколения и условной смены поколений новые инфекции, возникшие за период с 1950 г., можно определить как инфекции 3-х поколений.

1. Новые инфекции «поколения предков» – инфекции первого поколения, выявленные в 1950-1975 гг., к ним относятся более 100 нозологий. Например, энтеровирусные, ротавирусные, риновирусные, аденовирусные и цитомегаловирусные инфекции, вирусные гепатиты, геморрагические лихорадки Марбург, Ласса, Крымская геморрагическая лихорадка, пневмохлами-

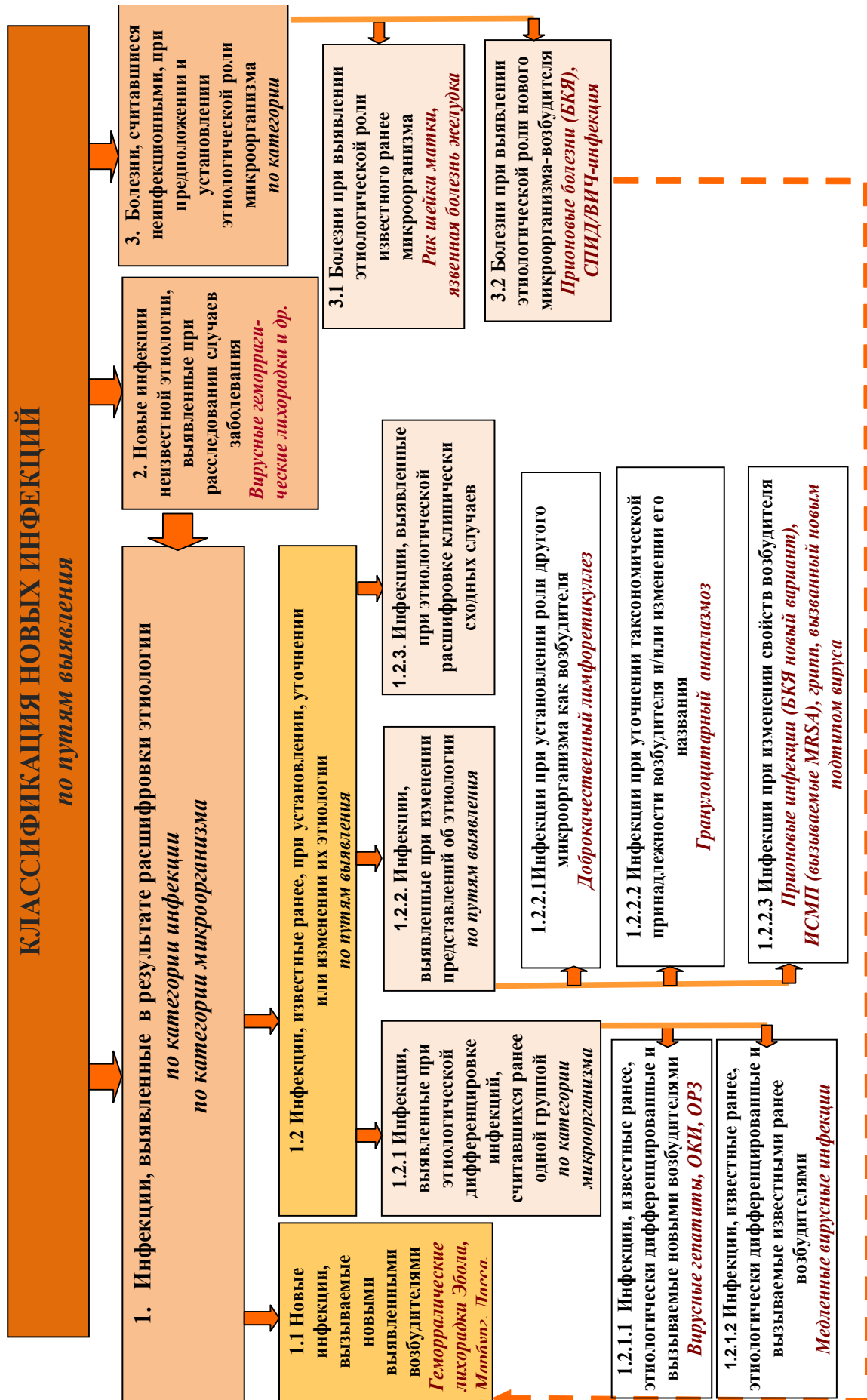


Рис. 1. Классификация новых инфекций по путям выявления.

диозы, десятки различных лихорадок вирусной этиологии (Аргентинская, Боливийская, Росс-Ривер, Батаи, Оропуш, Майяро, Буссукуара, Тамды, Карши, Чарес, Марумби и другие).

2. Новые инфекции «поколения родителей», т.е. инфекции второго поколения, выявленные в 1976-2000 гг. По нашим данным, их насчитывается около 90: СПИД/ВИЧ-инфекция, геморрагическая лихорадка Эбола, вирусные гепатиты (ГЕ, ГС, ГГ, ТТВ), синдром токсического шока, криптоспоридиоз, легионеллез, кампилобактериоз, болезнь Лайма, хеликобактериоз, болезни, вызываемые прионами, бартонеллезы, ряд вирусных лихорадок, имеющих локальный характер распространения (Бразильская, Венесуэльская, Карельская, Иссыккульская, Алхурма и др.), а также лихорадки риккетсиозного генеза (Астраханская, Монгольская, Израильская пятнистая, Африканская лихорадка клещевого укуса, пятнистая лихорадка Флиндерса и др.).

3. Новые инфекции «поколения детей», т.е. инфекции третьего поколения – 2001-2010 гг. (и далее до 2025 года). Понятно, что их пока не так много по сравнению с предыдущими поколениями – 15 нозологий, и итоги этого периода придется подводить нашим детям. Из этого поколения обращают на себя внимание получивший распространение «птичий» грипп (H₅N₁), парэховирусная инфекция, острая респираторная инфекция у детей, вызываемая *Human bocavirus*, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), острое респираторное заболевание у детей, вызываемое *Human metapneumovirus*,

дальневосточный клещевой риккетсиоз, инфекция, вызываемая вирусом *Lujō* – тяжелое заболевание с высокой летальностью, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи и вызываемые грамотрицательными микроорганизмами, содержащими плазмиду с NDM-1 геном (New Delhi metallo-beta-lactamase-1), определяющим полиантибиотикорезистентность – так называемые «супербактерии» (*NDEC – New Delhi E. coli*).

Конечно, такой подход разделения новых инфекций на разные поколения достаточно условен. Не следует забывать, что в момент появления «новой инфекции» на Земле живут как минимум 3 поколения людей, и для каждого, инфекция является «новой», но познанной в разное время собственно жизни поколения.

Взяв за основу тезис о том, что в основе возникновения новых инфекций лежит непрерывный процесс их активного выявления, реализуемый определенными путями, мы сочли возможным представить классификацию новых инфекций по путям их выявления (рис. 1).

В основу классификации положены следующие базовые классификационные признаки:

- пути выявления инфекции;
- категория инфекции по «новизне»: новая (неизвестная ранее) инфекция или известная ранее инфекция;
- категория микроорганизма-возбудителя инфекции по «новизне»: новый (неизвестный ранее) микроорганизм или известный ранее микроорганизм.

Хотя все указанные в классификации категории инфекций являются новыми, т.е. выявленными и описан-



Рис. 2. Группировка новых инфекций на основе территориальной распространённости и влияния на человеческое общество.

ными как определенная нозологическая форма впервые, по сути, абсолютную новизну представляют подгруппы 1.1, 1.2.1.1, 1.2.3. и 3.2.

Новые инфекции в процессе их выявления и последующего изучения совершают определенный путь по данной классификации, переходя из одной группы в другую по мере установления инфекционной природы, расшифровки этиологии, уточнения характеристик возбудителя и т.д. Примером такой своеобразной «миграции» является группа медленных инфекций. Нами предпринята попытка группирования новых инфекций и по другим значимым с эпидемиологической и медико-социальной точек зрения признакам – по территориальной распространенности и по влиянию на человеческое сообщество (рис. 2).

Конечно, это достаточно вольная кластеризация обширного перечня новых инфекций, и одни и те же инфекции могут быть представлены в разных группах. Группы связаны между собой и инфекции могут переходить из группы в группу при расширении научных данных об их распространенности и значимости. Но, тем не менее, важно выделить группы инфекций на основании именно этих признаков, поскольку именно распространенность и «стрессорность» новых инфекций оцениваются в первую очередь и обращают на себя внимание как общества в целом, так и здравоохранения.

Именно вольный подход позволяет нам, во-первых, определить их как группировку новых инфекций, а не как классификацию, требующую более четкой аргументации, а, во-вторых, назвать эту группировку «3+3+2», исходя из ее структуры.

Последняя группа сформирована из инфекций, чье значение еще необходимо оценить, и микроорганизмов, предположительно, возбудителей инфекций, которые нуждаются в дальнейшем изучении их роли в патологии человека. Мы их обозначили, как «инфекции, находящиеся в «зале ожидания»». В эту группу включены инфекции, вызываемые вирусами Карши, Банна, Ганджом, Бханджа, Батан, Тетнанг, Бандья, *Eyach*, Трибеч, Хурдун, вирусами полиомы JC и BK, риккетсиями *R. parkeri*, *R. helvetica*, *R. reschlimanii* и ряд других.

И, наконец, своеобразное «белое пятно» – пока еще не известные новые инфекции, которые возникнут в будущем и потребуют классификации.

Предложенная систематизация новых инфекций, включающая классификацию с позиции «новизны» инфекции, классификацию согласно путям выявления новых инфекций и группирование на основе различных эпидемиологических признаков, представляет интерес с нескольких точек зрения и позволяет:

- структурировать все уже выявленные новые инфекции,
- позиционировать новые инфекции, которые возникнут в будущем,
- проследивать эволюционные пути каждой инфекции и прогнозировать дальнейшее развитие ситуации,

- определять отдельные нозологии или группы, которые требуют дальнейшего изучения в том или ином направлении,
- позиционировать ряд новых потенциальных возбудителей, которые в будущем могут послужить этиологическими факторами новых инфекций.

Таким образом, представлены различные классификации новых инфекций, каждая из которых имеет свои положительные и проблемные аспекты и служит улучшению систематизации большого количества непрерывно возникающих новых инфекционных заболеваний. Уточнение и коррекция классификации новых инфекций должны осуществляться постоянно вслед за научными достижениями по их исследованию и появлением новых инфекций, т.е. бесконечно.

References

1. Microbial threats to health: emergence, detection, and response / MS Smolinski, MA Hamburg, J Lederberg, editor(s); Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century, Board on Global Health. <http://www.nap.edu>. Washington: Nat. Acad. Press, 2003;367.
2. Emerging infections. Microbiology threats to Health in the United States / J. Lederberg, RE Shope, SC Oaks, editor(s). Washington: Nat. Acad. Press, 1992.
3. Supotnitskiy MV. Mikroorganizmy, toksiny i epidemii [Microorganisms, toxins and epidemics]. M.: Vuzovskaya kniga [University book], 2000;276.
4. Shkarin VV, Kovalishena OV. Novye infektsii: terminologiya, sistematizatsiya, perspektivy [New infections: terminology, systematization and perspectives]. Nizhniy Novgorod: Izdatelstvo NizhGMA, 2012;512.
5. Briko NI, Pokrovskiy VI. Globalizatsiya i epidemicheskiy protsess [Globalization and epidemic process]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2010;4:4-10.
6. Briko NI. Epidemiologicheskiy nadzor – instrument vyavleniya novykh nozologicheskikh form bolezney [Epidemiological surveillance - a tool for detecting the new nosological forms of diseases]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2004;1:4-7.
7. Lobzin YuV, Finogeev YuP, Volzhanin VM, et al. Infeksionnye bolezni. Problemy adaptatsii [Infectious diseases - problems of adapting]. Sankt - Petersburg: Elbi-SPb, 2006;391.
8. Lobzin YuV, Tsinzerling VA. Infeksionnye zabolevaniya cheloveca: nekotorye nereshennyye voprosy terminologii, diagnostiki i patomorfologii [Human infectious diseases: some unsolved questions of terminology, diagnosis and pathomorphology]. *Vestnik Sankt - Peterburgskoy med. akademii poslediplomnogo obrazovaniya [Journal of Sankt-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Training]*. 2009;1(2):3-9.
9. Lvov DK. Novye i vozvrashchayushiesya virusnye infektsii - dremlyuschiy vulkan [Emergent and re-emerging viral diseases - a sleeping volcano]. *Zhizn bez opasnostey [Life without dangers]*. 2009;1:52-61.
10. Shkarin VV, Kovalishena OV. Infeksionnye bolezni: beskonechnyi protsess obnoveniya [Infectious diseases: an infinite process of renewal]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy [Epidemiology and infectious diseases. Current items]*. 2011;2:70-73.
11. Sergiev VP, Filatov NN. Infeksionnye bolezni na rubezhe vekov [Infectious diseases at the crossroads of centuries]. M.: Nauka, 2006;571.
12. Cherkasskiy BL. Globalnaya epidemiologiya [Global epidemiology]. M.: Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2008;446.
13. Last YM. A dictionary of Epidemiology. Oxford, 2001;195.
14. Onischenko GG, Drozdov IG. Aktualnye aspekty problemy protivodeystviya biologicheskoy opasnosti [Current aspects of combating the problem of biological hazards]. *Vestnik RAMN [Journal RAMN]*. 2004;5:14-20.
15. Homyakov YuN, Homyakova TI, Severin SE. Ugroza razvitiya novykh infeksionnykh bolezney. Biobezopasnost i molekulyarnye mekhanizmy patogenez [The threat of emerging infectious diseases. Biosecurity and molecular mechanisms of pathogenesis]. *Vestnik nauchno-issledovatel-*

- skogo instituta molekulyarnoy meditsiny [Bulletin of the Research Institute of Molecular Medicine]. 2004;4:6-24.
16. Semenov BE, Zverev VV. Printsipy immunoprofilaktiki novykh i vozraschayuschikhsya infektsiy [Principles of immunization of emerging and reemerging infections]. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular medicine]*. 2004;4:75-79.
 17. Shkarin VV, Kovalishena OV. Infektsionnye bolezni: beskonechnyy protsess obnovleniya ... [Infectious diseases: an infinite process of renewal...]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy [Epidemiology and infectious diseases. Current items]*. 2011;2:70-73.
 18. King Holmes. Chair of the University of Washington Department of Global Health. 2009, 49 th ICAAC. www.icaac.org
 19. Botvinkin AD, Merinov SP, Melnikova OV, et al. Novye i vozraschayuschiesya infektsii. [Emerging and reemerging infections]. *Zhurn. infektsionnoy patologii. [Journal of infectious diseases]*. 2001;8(2-3):5-17.
 20. Morse S. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerging Infectious Disease*. 1995;1(1):7-15.
 21. Shope RL. Arboviral zoonoses in Western Europe. In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / G. W. Beran, J. H. Steel (eds.). Boca Raton: CRC Press, 1994;227-235.
 22. Litvin VYu, Emelyanenko EN, Pushkareva VI. Patogennye bakterii, obshchie dlya cheloveka i rasteniy: problema i fakty [Pathogenic bacteria, common for humans and plants: the problem and the facts]. *Zhurn. mikrobiol [Journal of microbiology]*. 1996;2:101-104.
 23. Tolkovyy slovar russkogo yazyka [Dictionary of Russian: V 4 t. Pod red. D. N. Ushakova; Edited by DN. Ushakova. M., 1935-1940.
 24. Demograficheskiy entsiklopedicheskiy slovar [Demographic Encyclopedic Dictionary]. Gl. red. Valentey DI [Edited by Valentey DI]. Sovetskaya entsiklopediya [Soviet encyclopedia], 1985;321.

Some more information on the question of teaching clinical epidemiology in medical schools

*R. V. Polibin, N. I. Briko, A. I. Mindlina

Department of Epidemiology and Evidence Based Medicine
I. M. Secenov First State Medical University of Moscow, Russia

*Corresponding author: briko@mma.ru. polibin.r@gmail.com. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article presents the definition, purpose and objectives of clinical epidemiology. It describes the different aspects of clinical epidemiology (theoretical, methodological and practical) that should be included in the educational programs. The purposes of medical higher education institutes include the formation of competences on evaluation of the diagnostic and healing process effectiveness in clinical practice as well as the effectiveness of preventive and anti-epidemic measures. Nowadays it is necessary to prepare qualified specialists with relevant professional knowledge, skills and decision-maker abilities in order to use the methods of disease treatment and prevention according to the evidence-based medicine standards. Many leading medical educational organisations have introduced Clinical Epidemiology in the compulsory course as one of the fundamental disciplines. Modern educational programs on the discipline of Epidemiology require the expansion of the teaching of Clinical Epidemiology both in the basic educational programs and in the selected disciplines.

Key words: epidemiology, evidence-based medicine, education.

К вопросу о преподавании клинической эпидемиологии в медицинских вузах

Клиническая эпидемиология является разделом эпидемиологии, включающим методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, профилактики и лечения для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента.

Существует мнение о противоречивости словосочетания «клиническая эпидемиология». Основной предмет изучения эпидемиологии – степень заболеваемости инфекционными и неинфекционными болезнями, т.е. уровень организации жизни населения, в то время как клиническая эпидемиология подразумевает принятие клинического решения в отношении конкретного больного, т.е. на уровне отдельного организма. Однако, в последние годы термин «клиническая эпидемиология»

применяется в медицинской науке и практике здравоохранения во все более широком смысле.

Культивируемое в рамках традиционного врачебного образования понятие «клиническое мышление», к сожалению, не всегда означает четкую и целостную концепцию врачевания и, чаще всего, основано на аналогиях и эмпирическом опыте [1]. Традиционное медицинское мировоззрение и научно-обоснованная медицинская практика, клинический опыт и интуиция – необходимые составляющие врачебного искусства. Однако ни один клиницист не может иметь достаточного опыта, чтобы свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Врач постоянно стоит перед проблемой выбора наиболее эффективного и безопасного лекарственного или профилактического средства, метода диагностики и лечения. Клинические решения в области

диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного больного должны быть эпидемиологически обоснованы, опираться на результаты исследований населения. Именно эпидемиологические исследования лежат в основе выбора правильного решения, и тем самым, играют важную роль в совершенствовании практической деятельности.

Цель клинической эпидемиологии – оптимизация диагностики, профилактики и лечения в отношении конкретного пациента, на основе результатов оценки лечебно-диагностического процесса при использовании данных эпидемиологических исследований. Клиническая эпидемиология также разрабатывает научные основы врачебной практики – свод правил для принятия клинических решений. Главный постулат клинической эпидемиологии – каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах [1, 2].

Задачей клинической эпидемиологии, прежде всего, является разработка научно-обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, развития, прогноза течения болезни, методов профилактики и лечения. Данные, получаемые в эпидемиологических исследованиях, применимы также для эпидемиологического обоснования профилактических программ в области инфекционных и неинфекционных болезней.

В последнюю четверть минувшего века разработка научно-доказательных клинических рекомендаций по наиболее важным медицинским проблемам была мировой тенденцией развития медицины и здравоохранения. В 90-х годах принцип подготовки клинических рекомендаций претерпел существенные изменения: от метода экспертных оценок и консенсуса до современных методов отбора и критической оценки научных фактов. Обычно инициаторами клинических рекомендаций (guidelines) выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, создающие экспертные группы, в задачу которых входят изучение всей доступной литературы по определенному вопросу, ее критическая оценка на базе соответствующих современных принципов и формулирование четких рекомендаций. Будучи внедренными в практику, научно-обоснованные клинические рекомендации обеспечивают, помимо всего прочего, колоссальный экономический эффект, о чем свидетельствуют, например, отчеты американского агентства по политике в области здравоохранения и научных исследований (AHCPR) [1].

Для решения данных вопросов используются различные виды эпидемиологических исследований: от исследований типа «случай–контроль» и групповых исследований до широкомасштабных многоцентровых рандомизированных клинических и полевых исследований. «Золотым стандартом» считаются рандомизированные контролируемые исследования. Чем тщательнее поставлен эксперимент, тем выше вероятность, что его результаты обусловлены реально существующей связью между

явлениями, а не артефактом или случайным стечением обстоятельств, и тем меньше вероятность возникновения случайных и систематических ошибок [2].

В настоящее время в рамках кохрановского сотрудничества (Cochrane Collaboration) продолжает активно развиваться направление по созданию и совершенствованию базы данных опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, в которой с помощью метаанализа суммируются данные, полученные в ходе разных исследований по одной и той же проблеме [3].

Проблема необходимости получения наиболее достоверных научных фактов стоит перед врачом со времен глубокой древности. Исследователи пытались получить научные доказательства для подтверждения тех или иных закономерностей в медицине на основании результатов экспериментов [4, 5].

В России клиническая эпидемиология пока не получила должного развития. К сожалению, многие клинические рекомендации до сих пор построены на чисто эмпирических данных и не имеют достаточной доказательной базы. Многие ведущие медицинские образовательные учреждения ввели клиническую эпидемиологию в обязательный курс в качестве одной из фундаментальных дисциплин [6]. В связи с этим современные образовательные программы по изучению дисциплины «эпидемиология» нуждаются в расширении преподавания вопросов клинической эпидемиологии, как в рамках основных образовательных программ, так и выборочных.

В настоящее время необходима подготовка квалифицированных специалистов, обладающих компетентными профессиональными знаниями, умениями и навыками принятия управленческих решений для проведения лечебных и профилактических мероприятий с использованием принципов доказательной медицины.

Клиническая эпидемиология входит в структуру современной эпидемиологии и является методологией доказательной медицины [7]. Часто эти разделы пересекаются, и при составлении образовательных программ бывает достаточно сложно провести грань между содержанием раздела «доказательная медицина» и «клиническая эпидемиология». Однако знак равенства между этими понятиями ставить не стоит [8].

В задачу медицинских вузов входит формирование у будущих врачей представления о том, что каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах, а также научить их использовать данные эпидемиологических исследований для принятия клинических решений в отношении конкретного пациента.

Как и любой другой раздел, клиническая эпидемиология имеет теоретические, методологические и практические аспекты (табл. 1).

Студенты, обучающиеся как на медико-профилактическом, так и на лечебном факультете должны освоить

Таблица 1

Теоретические, методологические и практические аспекты клинической эпидемиологии

Теоретические аспекты клинической эпидемиологии	Методологические аспекты клинической эпидемиологии	Практические аспекты клинической эпидемиологии
Основное содержание разделов		
Этапы развития и содержание клинической эпидемиологии. История, цель и перспективы развития.	Степень доказательности различных видов эпидемиологических исследований.	Принципы использования результатов клинических эпидемиологических исследований с целью организации системы выявления и учета различных инфекционных и неинфекционных заболеваний.
Эпидемиологическое обоснование понятий «норма» и «патология» в клинической практике. Оптимизация процесса диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного пациента.	Статистические методы оценки диагностической, лечебной и профилактической деятельности.	Принципы использования результатов клинических эпидемиологических исследований для принятия обоснованного решения о назначении конкретному человеку препаратов для профилактики различных инфекционных и неинфекционных болезней (иммунобиологических препаратов, антибиотиков и др.).
Оптимизация процесса диагностики, профилактики и лечения конкретного пациента.	Выявление факторов риска, определяющих развитие заболевания.	Принципы использования результатов клинических и эпидемиологических исследований для принятия обоснованного решения о назначении конкретному больному препаратов для лечения различных инфекционных и неинфекционных болезней (различные лекарственные средства).
	Эпидемиологическое обоснование профилактических мероприятий и оценка их эффективности.	
	Эпидемиологическое обоснование постановки диагноза и прогноза течения заболевания.	
	Принципы разработки клинических рекомендаций и профилактических программ.	

основные вопросы клинической эпидемиологии (табл. 2).

При этом для студентов, обучающихся по специальности «медико-профилактическое дело», при изучении клинической эпидемиологии акцент должен быть сделан на методологию эпидемиологического обоснования принятия решения в отношении профилактического

вмешательства для конкретного человека, а для студентов, обучающихся по клиническим специальностям – и в отношении лечебного вмешательства.

Более глубокое изучение клинической эпидемиологии может осуществляться в рамках дополнительной дисциплины для студентов, обучающихся по клиническим

Таблица 2

Конечные цели обучения студентов, относящиеся к разделу «Клиническая эпидемиология» на додипломном уровне

Знания	Умения	Навыки
Определение целей и задач клинической эпидемиологии.	Находить доказательную информацию в базах данных.	Владеть алгоритмом научного обоснования профилактических и лечебных вмешательств и оценки их эффективности.
Этапы становления клинической эпидемиологии и перспективы ее развития.	Оценивать степень достоверности различных клинических исследований.	
Базы данных, содержащие результаты различных эпидемиологических исследований; доказательная система для принятия обоснованных решений по проведению лечебных и профилактических мероприятий.		
Цели использования клинической эпидемиологии в медицинской практике.		

Таблица 3

**Конечные цели обучения студентов, относящиеся к разделу «Клиническая эпидемиология»,
которая изучается как дополнительная дисциплина**

Знания	Умения	Навыки
Эпидемиологическое обоснование понятий «норма» и «патология» в клинической практике.	Давать эпидемиологическое обоснование понятий «норма» и «патология» в клинической практике.	Владеть алгоритмом разработки научно обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, развития, прогноза течения, профилактики болезни и методов лечения.
Эпидемиологическое обоснование постановки диагноза и прогноза течения заболевания.	Давать эпидемиологическое обоснование постановки диагноза и прогноза течения заболевания.	
Эпидемиологическое обоснование лечения и оценка эффективности лечебных вмешательств.	Давать эпидемиологическое обоснование лечения и оценивать эффективность лечебных вмешательств.	
Оптимизация процесса диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного пациента на основе результатов эпидемиологических исследований.	Применять статистические методы в оценке диагностической, лечебной и профилактической деятельности.	
Методология разработки и обоснование различных клинических рекомендаций, профилактических программ в отношении инфекционных и неинфекционных болезней.		
Статистические методы оценки диагностической, лечебной и профилактической деятельности.		
Область применения клинической эпидемиологии: организация системы выявления и учета, профилактики и лечения различных инфекционных и неинфекционных заболеваний.		

специальностям с формированием у них профессиональных компетенций (табл. 3).

Продолжение изучения клинической эпидемиологии должно осуществляться на последипломном уровне. При этом применение клинической эпидемиологии на практике является более важным для клиницистов при принятии научно-обоснованных клинических решений. В связи с этим, с нашей точки зрения, введение данного раздела в качестве обязательной дисциплины необходимо для студентов, обучающихся в интернатуре и ординатуре по клиническим специальностям, а также на курсах повышения квалификации для врачей.

Если на додипломном уровне изучение клинической эпидемиологии сводится к освоению основ этого раздела,

то на последипломном уровне изучение клинической эпидемиологии должно быть направлено на углубленную подготовку квалифицированного специалиста, обладающего профессиональными компетенциями, знаниями, умениями и навыками принятия научно обоснованных управленческих решений (табл. 4).

На сегодняшний день, с нашей точки зрения, следует поставить вопрос о необходимости формирования нового специалиста – клинического эпидемиолога, в сферу деятельности которого войдет разработка и оценка клинических рекомендаций и стандартов по диагностике, профилактике и лечению различных заболеваний, а также персонификация данных направлений в медицине с использованием принципов доказательной медицины.

Таблица 4

Конечные цели клинической эпидемиологии на последипломном уровне

Знания	Умения	Навыки
Существующие стандарты и клинические рекомендации по выявлению, диагностике, лечению и профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний.	Принимать обоснованные решения по проведению диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.	Владеть алгоритмом оптимизации процесса диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного пациента.
Технология принятия научно обоснованных решений по проведению профилактических и лечебных мероприятий.	Применять результаты поиска и отбора доказательной информации для разработки научно обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, методов лечения и профилактики.	
	Организовывать систему выявления и учета, профилактики и лечения различных инфекционных и неинфекционных заболеваний.	

Изучение и широкое применение клинической эпидемиологии клиницистами и эпидемиологами будет способствовать разработке научно обоснованных стандартов по диагностике, профилактике и лечению различных заболеваний, направленных на эффективную, безопасную и экономически рентабельную лечебную и профилактическую деятельность. Развитие клинической эпидемиологии и расширение преподавания этого раздела в медицине будут способствовать прогрессу медицинской науки и практики здравоохранения.

References

1. Bashhinskiy SE. Evidence-Based Medicine i Mezhdunarodny zhurnal meditsinskoj praktiki [Evidence-Based Medicine and International journal of medical practice]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki [International journal of medical practice]*. 1996;1:6-11.
2. Fletcher R, Fletcher S, Vagner Ye. Klinicheskaya epidemiologiya [Clinical Epidemiology]. M.: Media Sfera, 1998;345.

3. Grinhalh T. Osnovy dokazatelnoy meditsiny [Bases of evidence-based medicine]. M: GEOTAR-MEDIA, 2004;240.
5. Briko NI, Polibin RV, Mindlina AY. Klinicheskaya epidemiologiya: istoriya stanovleniya i perspektivy razvitiya [Clinical epidemiology: history of formation and development prospects]. *Meditsinskiy almanakh [Medical almanac]*. 2012;3(22):28-31.
6. Briko NI. Nauchno-prakticheskie i obrazovatelnye aspekty klinicheskoy epidemiologii [Scientific and practical, and educational aspects of clinical epidemiology]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of Russian academy of medical sciences]*. 2012;9:65-69.
6. Sackett D, Haynes B, Guyatt G, et al. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. 2nd ed. Boston, Mass.: Little Brown, 1991.
7. Pokrovskiy VI, Dalmatov VV, Stasenko VL, et al. Proekt pasporta nauchnoy spetsialnosti 14.00.30, epidemiologiya [Draft of the passport of scientific specialty 14.00.30, epidemiology]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2009;5:53-56.
8. Briko NI, Pokrovskiy VI. Epidemiologicheskie issledovaniya, klinicheskaya epidemiologiya i dokazatel'naya meditsina [Epidemiological researches, clinical epidemiology and evidence-based medicine]. *Sechenovskiy vestnik [Sechenov's bulletin]*. 2010;2:106-111.

Epidemiological surveillance of vaccine prophylaxis: development perspectives

I. V. Feldblyum

Department of Epidemiology, E. A. Vagner State Medical Academy of Perm, Russia
Corresponding author: irinablum@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The purpose of this research is to generalize the accumulated experience and determine the ways to improve the system of epidemiological surveillance of vaccination in the future. **Materials and methods.** The work has been done on the basis of generalized results of the author's numerous studies concerning the implementation of epidemiological surveillance system of vaccination and the review of the data taken from Russian and foreign literature about the prospects of vaccination development. **Results.** The new technologies to realize the surveillance of vaccination as a measure have been presented; the basic concepts and the structure of the vaccination surveillance have been formulated; and the ways for further development have been determined. **Conclusion.** The surveillance of vaccination enables to provide a proactive impact on infectious morbidities as well as to ensure the flexibility of vaccination schedule and the transition from centralized control of epidemic process to the regional level.

Key words: epidemiological surveillance, vaccination.

Эпидемиологический надзор за профилактической вакцинацией: перспективы развития

Введение

Вакцинопрофилактика занимает приоритетные позиции среди мер, направленных на снижение заболеваемости, смертности и обеспечение активного долголетия. Успехи в практике массовой иммунизации населения бесспорны. Натуральная оспа ликвидирована в глобальном масштабе, полиомиелит – в Европейском регионе. В стадии завершения программа элиминации кори. До спорадического уровня снижена заболеваемость дифтерией, коклюшем, эпидемическим паротитом, краснухой, гепатитом В. Вакцинопрофилактика признана одним из крупнейших достижений XX века, и мы уже не представляем существование человека без вакцинации против целого ряда тяжелых инфекционных

заболеваний, уносивших миллионы человеческих жизней в довакцинальную эпоху. Многолетнее применение вакцинопрофилактики против многочисленных инфекций сформировало феномен «вакцинозависимости» нашего общества – когда снижение охвата населения профилактическими прививками, применение неадекватных эпидемической ситуации схем иммунизации, дефекты в организации прививочного дела приводят к активизации эпидемического процесса, возникновению локальных вспышек и эпидемий [1, 2, 3, 4].

При этом следует заметить, что перечень инфекций, контролируемых средствами специфической профилактики и регламентируемых национальными календарями прививок, с каждым годом все увеличивается и составля-

Таблица 1

Педиатрические и эпидемиологические аспекты вакцинопрофилактики

Уровни реализации вакцинопрофилактики	Цель вакцинопрофилактики	Факторы, определяющие эффективность вакцинопрофилактики
Организменный	Предупреждение заболевания	Качество вакцины, состояние здоровья прививаемого, организация прививочного дела
Популяционный	Предупреждение заболеваемости	Охват профилактическими прививками, уровень популяционного иммунитета, побочное действие вакцин, гибкость прививочного календаря

ет в различных странах от 12 до 17 нозоформ. Сегодня обсуждается вопрос о включении в национальный календарь профилактических прививок России иммунизации против таких тяжелых и распространенных инфекций как пневмококковая, папилломавирусная, ротавирусная, ветряная оспа. Расширение национальных календарей профилактических прививок потребует разработки и внедрения в практику комбинированных вакцин. Как известно, ни одна из комбинированных вакцин не вызывает побочных действий, которые не были бы связаны с каким-либо ее компонентом в отдельности. Имеются опасения, что одновременная подверженность воздействию множественных конъюгированных антигенов может привести либо к усилению, либо к подавлению иммунного ответа [5]. Обзор Cochrane, сделанный в 2009 году, показал, что применение комбинированных вакцин не приводит к значительному увеличению частоты серьезных побочных проявлений, однако реакции слабой степени выраженности могут регистрироваться достаточно часто. Определяя прогноз развития вакцинопрофилактики до 2020-2030 гг., Б. Ф. Семенов с соавторами делают вывод о том, что и на фоне эпидемиологического благополучия в новом столетии массовые профилактические прививки останутся актуальными.

Вместе с тем, мы должны понимать, что возможности экстенсификации специфической профилактики не безграничны. Проводимая массовая иммунизация населения против инфекционных заболеваний не может осуществляться безмерно и бесконтрольно. Состояние вакцинопрофилактики оценивается в современных условиях, как правило, по двум критериям – субъективному (запись о произведенных прививках) и объективному (показатель заболеваемости, ее клинические проявления, частота осложнений и летальных исходов). Ценность информации о привитости населения весьма условна, косвенна и формальна, так как не отражает главного результата – фактической защищенности различных возрастных и социальных групп от той или иной инфекции. Что касается второго показателя – заболеваемости, его значимость минимальна для оценки прививочной работы, особенно на региональном уровне в условиях элиминации ряда инфекций (полиомиелит, корь) и спорадического уровня интенсивности эпидемического процесса (дифтерия, столбняк, коклюш, краснуха, острый гепатит В).

Изложенное выше позволяет заключить, что такое массовое, эффективное, экономически рентабельное про-

филактическое мероприятие как вакцинопрофилактика в условиях эпидемического благополучия требует новых технологий оценки. Как известно, вакцинопрофилактика реализуется на организменном (предупреждает развитие заболевания) и популяционном (препятствует развитию эпидемического процесса) уровнях (табл. 1).

Эффективность вакцинопрофилактики на организменном уровне определяется качеством медицинских иммунобиологических препаратов, состоянием здоровья прививаемых и организацией прививочного дела (отбор на прививку, организация «холодовой цепи», техника введения и т.д.). Ответственность за обеспечение гарантированной защиты привитых лиц от инфекций лежит на плечах клиницистов.

Обеспечение эпидемического благополучия населения с помощью вакцинопрофилактики возложено на государственную санитарно-эпидемиологическую службу. Эффективность вакцинопрофилактики как мероприятия (на популяционном уровне) зависит от охвата отдельных возрастных и социальных групп населения профилактическими прививками, уровня популяционного иммунитета, гибкости прививочного календаря и побочного действия вакцин. Упредить развитие эпидемического процесса на социально-экосистемном (популяционном) уровне возможно, овладев технологией управления вакцинопрофилактикой как мероприятием.

Технологии управления вакцинопрофилактикой, как мероприятием, были разработаны и представлены нами ранее в виде системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой. Эти технологии закреплены законодательством (Закон Пермской области о вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний, 1997) и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений (на уровне учреждений) и государственной санитарно-эпидемиологической службы (на территориальном уровне) [6, 7, 8].

Целью настоящего исследования является обобщение накопленного опыта и определение путей дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой.

Материал и методы

Работа выполнена на основании обобщения результатов собственных исследований автора по реализации системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, а также обзора данных отечественной и зарубежной литературы по перспективам развития

вакцинопрофилактики. В статье представлен целый ряд уточняющих моментов по терминологии, основным понятиям и содержанию системы, а также определены основные направления ее развития с учетом новых достижений в области эпидемиологии, диагностики и профилактики инфекций, управляемых средствами специфической профилактики.

Результаты и обсуждение

Идея рассматривать вакцинопрофилактику не только с клинических и иммунологических позиций, но и с эпидемиологических, принадлежит академику В. Д. Белякову, а в условиях осуществления массовой иммунизации она приобретает особую актуальность. Использование эпидемиологического метода исследования для оценки фактической эффективности вакцинопрофилактики инфекционных болезней в различных возрастных группах и на различных территориях, а также дифференцированной оценки пользы и вреда от проводимой массовой иммунизации населения является тем инструментом врача-эпидемиолога, который позволяет ему своевременно принимать управленческие решения. Поскольку предложенная нами технология контроля за вакцинопрофилактикой основана на использовании эпидемиологи-

ческого метода исследования и предусматривает сбор и оценку информации о состоянии прививочной работы, автор позволил себе использовать термин «эпидемиологический надзор».

Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой – это наблюдение за показателями, характеризующими состояние вакцинопрофилактики как мероприятия в целях своевременного обнаружения дефектов в организации прививочного дела и принятия управленческих решений по изменению стратегии и тактики иммунизации и обеспечению гибкости прививочного календаря.

Система эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой представлена тремя подсистемами: информационной, диагностической и управленческой (рис. 1).

Информационная подсистема включает мониторинг документированной привитости (процент выполнения плана, своевременность вакцинации лиц декретированных возрастов), серологический мониторинг (иммуноструктура населения, оценка напряженности иммунитета в группах эпидемиологического риска, оценка напряженности иммунитета в индикаторных группах), мониторинг побочного действия вакцин, социально-экологический мониторинг (контроль качества вакцин, «холодовая

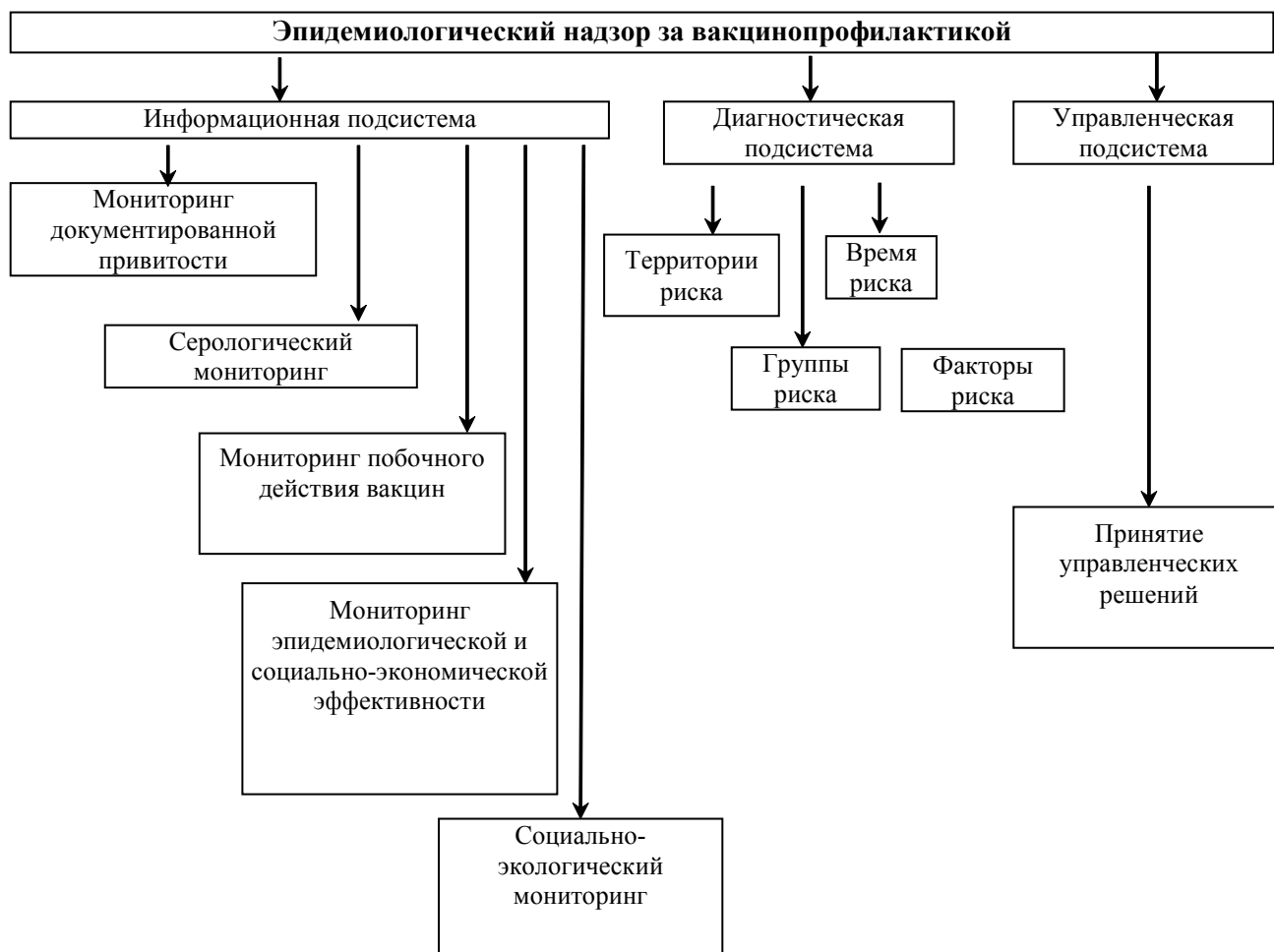


Рис. 1. Структура системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой.

цепь», правильность отбора детей на прививку, экологические факторы, фактор питания и т.д.), мониторинг эпидемиологической и социально-экономической эффективности (уровень заболеваемости и проявление эпидемического процесса, индекс и коэффициент эффективности – «затраты-выгода»).

Диагностическая подсистема предусматривает определение территорий (медицинских учреждений, врачебных участков), групп и времени риска по тому или иному показателю, характеризующему вакцинопрофилактику с последующим выходом на факторы риска.

Критерии и показатели оценки вакцинопрофилактики на популяционном уровне представлены на рисунке 2.

Управленческая подсистема предусматривает принятие обоснованных решений по коррекции индивидуального, коллективного и популяционного иммунитета, внесению изменений в национальный и региональный календари профилактических прививок и совершен-

ствованию организационных основ прививочного звена.

Говоря о перспективах развития системы эпидемиологического надзора в современных условиях, следует заметить, что увеличение числа и расширение объема профилактических прививок, широкое использование комбинированных вакцин, изменение регламентируемых схем иммунизации требует использования информационных технологий с разработкой и внедрением в практику органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора соответствующих программных продуктов. Для определения объемов профилактических прививок, не регламентируемых нормативными документами, целесообразно на уровне региона на основе корреляционного и регрессионного анализа определить те объемы профилактических прививок, которые обеспечат достижение целевых показателей заболеваемости по той или иной инфекции. На территории Пермского края эти технологии широко используются при таких инфекциях



Рис. 2. Критерии и показатели оценки вакцинопрофилактики как мероприятия.

как туберкулез, клещевой энцефалит, грипп [9, 10, 11].

Особую значимость в условиях спорадического уровня заболеваемости, гетерогенности прививаемых популяций и проведения вакцинопрофилактики по единой для всех регионов России схеме приобретает серологический контроль (мониторинговые и скрининговые исследования). Следует заметить, что если раньше в целях оценки иммунологической эффективности вакцинопрофилактики использовались результаты (диагностические, профилактические, по эпид. показаниям) исследования сыворотки крови детей, отобранных рутинно, то в настоящее время методология серологического мониторинга претерпела существенные изменения. Отбор лиц для обследования в рамках серологического мониторинга проводится строго в соответствии с основными принципами формирования основных «индикаторных» групп, регламентированными нормативными документами. Сыворотки исследуются одновременно в одной и той же лаборатории. Исследования носят многоцелевой характер: в сыворотке крови одновременно определяются антитела к целому ряду инфекций (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, гепатит В). Оценка поствакцинального иммунитета осуществляется по числу серонегативных лиц, проценту лиц имеющих антитела в защитных титрах и по средней геометрической титров.

Исследования последних лет по оценке противодифтерийного иммунитета показали, что информация о количестве вырабатываемых противодифтерийных антител не всегда дает достоверный ответ на вопрос о степени защищенности от дифтерии. Была установлена приоритетная роль высокоавидных антител в защите от дифтерии, что требует, при организации серологического мониторинга в рамках эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, определения не только уровня антител, но и их авидности [12].

На основе оценки поствакцинального иммунитета в «индикаторных» группах (исследования «случай-контроль» и когортные) разработана и внедрена в работу педиатрической службы иммунизация детей с железодефицитной анемией [13], перенесших осложненные формы инфекционных заболеваний [14], с синдромом нарушения противoinфекционной защиты [15].

Низкий уровень состояния здоровья детей Пермского края, высокая частота распространения среди детского населения иммунопатологических состояний и значительные расхождения показателей документированной привитости и фактической защищенности (серопротекции) обусловили внедрение на данной территории программы «Вакцинопротекция», предусматривающей неспецифическое фармакологическое сопровождение специфической профилактики. В соответствии с этой программой, за две недели до планируемой иммунизации и через две недели после прививки назначают комплекс препаратов (ундевит, нагипол, экстракт элеутерококка), обеспечивающих не только повышение иммунологической эффективности иммунизации, но и снижение частоты неблагоприятных событий поствакцинального

периода, а также улучшение качества здоровья детей [16].

Осуществление вакцинопрофилактики в новом правовом поле (Закон РФ «О вакцинопрофилактике инфекционных болезней», 1998) диктует необходимость оптимизации мониторинга побочного действия вакцин с регистрацией на уровне лечебно-профилактических организаций не только поствакцинальных осложнений, но и сильных поствакцинальных реакций, интеркуррентных заболеваний с последующим определением факторов риска их возникновения и принятием соответствующих управленческих решений. Между тем существующая в России система регистрации и анализа поствакцинальных реакций требует совершенствования. Она не позволяет выявить все случаи побочного действия вакцин [17]. Специально проведенное нами исследование с использованием трех способов изучения и оценки событий поствакцинального периода (журнальный учет участковым педиатром, экспертная оценка историй развития детей и анкетирование) показало, что фактическая распространенность событий поствакцинального периода значительно превышает регистрируемый уровень (31,3 на 100 привитых против 4,2 соответственно) [15]. Между тем, анализ причин возникновения сильных и необычных поствакцинальных реакций является основой профилактики поствакцинальных осложнений и залогом доверия населения к профилактическим прививкам.

В рамках социально-гигиенического мониторинга установлено негативное влияние загрязнений атмосферного воздуха на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета, так как происходит интоксикация организма ребенка экзоксенобиотиками, а также развитие вторичного иммунодефицитного состояния. На основании проведенных исследований предложен комплекс неспецифической медико-экологической реабилитации детей, проживающих на территории экологического риска [18]. Установлено влияние на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета характера питания детей. Так, сбалансированное организованное питание по макро- и микронутриентам обеспечивает более высокий уровень серологической защиты от дифтерии. Наибольшее влияние на формирование иммунитета оказывают такие нутриенты, как витамины С, В₂, В₆, фолатин, йод, общий и животный белок (коэффициенты линейной корреляции колеблются от 0,3 до 0,5 при $p < 0,05$) [19].

Выводы

Управление иммунопрофилактикой, как мероприятием, на основе эпидемиологического надзора за ней, позволяет обеспечить гибкость прививочного календаря, упреждающе воздействующего на заболеваемость, переход от централизованного управления эпидемическим процессом к региональному и своевременное устранение дефектов в организации прививочного дела с целью создания популяционного иммунитета населения к инфекциям.

References

1. Semenov BF, Zverev VV, Khaitov RM. Ozhidaemye sobytiya v razviti vaksino profilaktiki do 2020-2030 gg. [Prospects for development of immunoprophylaxis up to 2020-2030]. *Zhurn. Mikrobiol [Journal Microbiology]*. 2010;2:105-111.
2. Narkevich MI, Tymchakovskaya IM. Osobennosti rasprostraneniya difterii v Rossii na fone massovoy immunizatsii detey [Specific features of the spread of diphtheria in Russia in the presence of mass immunization of children]. *Zhurn. Mikrobiol [Journal Microbiology]*. 1996;2:25-29.
3. Semenov BF, Baranov AA. Vaksino profilaktika detskikh infektsiy: perspektivy, problemy, resheniya. Vaksino profilaktika pri narushenii zdorovya [Vaccine prophylaxis of childhood infections: perspectives, problems, solutions. Vaccine prophylaxis in health damage]. M, 2001.
4. Update on vaccine-derived polioviruses – World-wide, January 2006–August 2007. *MMWR*. 2007;56:996-1001.
5. The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Geneva: World Health Organization, 2010.
6. Zakon Permskoy oblasti o vaksino profilaktike infektsionnykh bolezney [Law of Perm region on the vaccine prevention of infectious diseases]. 1997.
7. Feldblyum IV. Kontseptsiya epidemiologicheskogo nadzora za vaksino profilaktikoy [The concept of surveillance of vaccine prevention]. *Zhurn. Mikrobiol [Journal Microbiology]*. 1995;4:119-122.
8. Feldblyum IV. Nauchnye i metodicheskie osnovy upravleniya immuno profilaktikoy v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za aerolnymi antropozami, upravlyayemyimi sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteryia, kor) [Scientific and methodological bases of management of immunoprophylaxis in the surveillance of aerosol anthroponoses controlled by means of specific prophylaxis (diphtheria, measles). Avtoref. diss. dokt. [PhD thesis]. Moscow, 1995;51.
9. Devyatkov MYu, Lebedeva TM, Komkov BD. K voprosu o profilaktike kleshechego entsefalita [About the prevention of tick-borne encephalitis]. *Zhurn. Uralskoe meditsinskoe obozrenie [Ural Medical Review]* 1997;3:24-26.
10. Feldblyum IV, Devyatkov MYu, Isaeva NV, et al. Vaksino profilaktika gripa u vzroslykh [Vaccine prophylaxis of influenza in adults]. Sb. mater. kraevoy nauch-prakt. konf. «Gripp, epidemiologiya i vaksino profilaktika» [Collection of the materials of regional scientific and practical conference Vaccine Prophylaxis of Influenza in adults]. Khabarovsk, 2004;31-34.
11. Devyatkov MYu. Ispolzovanie epidemiologicheskogo nadzora za tuberkulezom dlya optimizatsii protivotuberkuleznykh meropriyatii na regionalnom urovne [The use of surveillance to optimize the anti-TB activities at the regional level]. Avtoref. kand. diss. [Author's abstract of PhD thesis]. Perm, 1999;23.
12. Kraeva LA, Tseneva GYa, Nikolaeva AM, et al. Rol vysokoavidnykh antitoksicheskikh antitel v otsenke nevospriimchivosti k difterii i infektsionnoy immunitetu [Role of high avidity antitoxic antibodies in the evaluation of immunity to diphtheria infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2011;4:20-24.
13. Perminova OA. Individualnaya immunizatsiya detey s anemiy kak osnova povysheniya urovnya populyatsionnogo protivokorevogo i protivodifteryinogo immuniteta [Individual immunization of children with anemia as a basis for raising the level of population immunity to measles and diphtheria]. Avtoref. kand. diss. [Author's abstract of PhD Thesis]. Perm, 2002;22.
14. Schukina TA. Povyshenie effektivnosti aktivnoy immunizatsii protiv difterii i kori u detey, perenessikh oslozhnennye formy ostrykh infektsionnykh zabolevaniy [Improving the efficiency of active immunization against diphtheria and measles in children who have had complicated forms of acute infectious diseases]. Avtoref. diss. kand. [Author's abstract of PhD thesis]. Perm, 2005;24.
15. Lvova II. Povyshenie effektivnosti immunizatsii protiv difterii i kori u detey s sindromom narusheniya protivoinfektsionnoy zashchity [Improving the efficiency of immunization against diphtheria and measles in children with the syndrome of immune defense disorder]. Avtoref. dokt. diss. [Author's abstract of doctoral dissertation]. Perm, 2004;49.
16. Yakovlev IB, Feldblyum IV, i dr. Vaksino protektsiya. Metodicheskie rekomendatsii [Vaccine prophylaxis. Guidelines. Methodical recommendations]. Perm: GOUVPOPGMARoszdruva, 2005;32.
17. Medunitsin NV. Vaksinologiya [Vaccinology]. Moscow: «Triada-KH», 1999;272.
18. Oskirko AA, Feldblyum IV, Koryukina IP, i dr. Taktika immunizatsii detey protiv difterii na territoriyakh ekologicheskogo riska [Tactic of immunization of children against diphtheria in the areas of ecological risk]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian pediatric journal]*. 1999;4:42-44.
19. Otavina ML. Sostoyanie fakticheskogo pitaniya v razlichnykh detskikh i podrostkovykh kollektivakh i ego vliyaniye na formirovaniye postvaksinalnogo protivodifteryinogo immuniteta [The state of actual nutrition in different child and adolescent groups and its impact on the formation of post-vaccination diphtheria immunity]. Avtoref. kand. diss. [Author's abstract of PhD thesis]. Perm, 2003;20.

Clinical trials of immunobiological preparations as a basis for effective vaccination

N. F. Nikityuk

Scientific Center for Expertise of Medical Preparations, Moscow, Russia

Corresponding author: nikityuk_n@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The epidemiological situation referring to a number of infectious diseases, presenting manageable infections, requires more careful oversight, beginning with the preclinical and clinical studies, vaccine production, control of technological process and the serial production of the preparation and finishing with applying the product by the consumer. The effectiveness of immunization depends on a number of factors arising from the choice of the design of the drug clinical trials. Widely used in the medical practice newly created domestic vaccine preparations and oversea vaccine preparations, presented for the registration for the first time, require careful clinical study to examine their quality by defining security settings and immunologic efficiency. The expertise of immunobiological preparations is based on the evaluation of safety and efficacy, by which by the ratio of risk-benefit of the examined drug is determined. So, it is necessary to find the optimal design of the clinical trial that will objectively determine the ratio between the security and antigenic activity of the drug. The selection of volunteers for a clinical study is carried out on the basis of inclusion and exclusion criterias, taking into account legal and ethical principles, based on existing national requirements for the quality of medicines, and the principles of Helsinki Declaration. During the clinical trials on vaccine preparations the selection of the optimal dosage and immunization scheme, the establishment of preventive vaccine effectiveness, the exploration of the possibility of expanding the indications for medical use and the identification of previously unknown side effects of registered vaccine preparations are performed. The organization and conduct of clinical trials of immunobiological preparations is a fundamental component in the system of epidemiological monitoring of vaccine preventable infections. A properly planned and administered clinical trial of the vaccine products is a guarantee of the effectiveness of the population vaccination.

Key words: vaccines, inclusion and exclusion criterias, immunization, safety.

Клинические испытания иммунобиологических препаратов как основание для эффективной вакцинации

Среди иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) вакцинные препараты составляют весомую группу, что определяет их значимость в практическом здравоохранении. Вакцинные препараты применяются практически в любой области медицины с целью профилактики, диагностики и лечения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Среди различных групп медицинских иммунобиологических препаратов, применяемых для иммунопрофилактики инфекционных болезней, вакцины являются наиболее эффективным средством предупреждения инфекционных заболеваний.

На современном этапе большое значение имеет осуществление контроля над качеством и эффективностью проводимой иммунопрофилактики на территории. С этой целью мониторинг проведения клинических исследований иммунобиологических препаратов, их производства и качества является неотъемлемым элементом эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями. Одним из основных этапов мониторинга в этом направлении является проведение клинических исследований иммунобиологических препаратов.

В Российской Федерации проведение клинических исследований иммунобиологических препаратов нормативно закреплено следующими основными руководящими документами: Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005) «Надлежащая клиническая практика», Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. ФЗ от 27.07.2010 № 192, ФЗ от 11.10.2010 №271, ФЗ от 29.11.2010 № 313), при-

казом Минздравсоцразвития РФ № 750Н от 26.08.2010 «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [1-8].

Клиническое исследование вакцинного препарата – это изучение испытываемой вакцины с привлечением здоровых добровольцев после получения положительных результатов доклинического исследования данного препарата.

Цели клинических исследований вакцинных препаратов: государственная регистрация препарата, изучение возможности расширения показаний для медицинского применения в пострегистрационном периоде и выявление ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных вакцинных препаратов.

Задачи клинических исследований вакцинных препаратов: определение безопасности и реактогенности вакцинных препаратов, определение иммуногенных свойств вакцины с последующим подбором оптимальных дозировок и схемы иммунизации, установление профилактической эффективности исследуемой вакцины.

Клинические исследования вакцин проводятся при внедрении в практику вновь разработанных вакцин, регистрации зарубежных вакцин, изменении возрастных дозировок вакцин, изменении схемы иммунизации, изменении технологии изготовления препарата, изменении раздела инструкции по применению вакцинного препарата.

Система организации и проведения клинических исследований иммунобиологических препаратов формируется в зависимости от:

– вида вакцинного препарата (живые, инактивиро-

ванные, расщепленные (сплит-вакцины), субъединичные (химические) вакцины, анатоксины, рекомбинантные, конъюгированные, виросомальные вакцины, вакцины с искусственным адъювантом и комбинированные, т. е. ассоциированные поливакцины),

- содержания вспомогательных веществ в составе вакцинного препарата (адъюванты, стабилизаторы, иммуностимуляторы и другие),
- цели применения в практике здравоохранения (профилактическая, лечебная),
- принадлежности препарата к национальному календарю профилактических прививок (плановые или по эпидемиологическим показаниям),
- условий при его производстве, транспортировке и хранении, соблюдении «холодовой» цепи,
- схемы иммунизации и дозирования (возрастной охват вакцинацией и/или ревакцинацией, соблюдение интервала между введениями вакцины),
- показаний и перечня противопоказаний к применению соответствующего вакцинного препарата (временных и постоянных).

На современном этапе клинические исследования иммунобиологических препаратов проводятся методами, включающими нижеследующие виды клинических исследований.

1. Слепой метод клинического исследования (замаскированный), при котором одной и более участвующим в клиническом испытании сторонам неизвестно, какой из исследуемых препаратов назначен добровольцу. При этом применяются следующие методы:

- простой слепой метод (при неосведомленности добровольцев о назначенном им препарате),
- двойной слепой метод (при неосведомленности добровольцев, исследователей, мониторов и лиц, выполняющих статистическую обработку данных).

2. Центровые клинические исследования, которые включают:

- одноцентровое клиническое исследование – исследование, проводимое в одном исследовательском центре,
- многоцентровое клиническое исследование – исследование, проводимое в двух или нескольких исследовательских центрах одной страны,
- международное многоцентровое клиническое исследование – клиническое исследование, проводимое в различных странах.

3. Контролируемое исследование (иногда используется синоним «сравнительное»), в котором исследуемый препарат сравнивают с препаратом сравнения, эффективность и безопасность которого хорошо известны. В качестве препарата сравнения (референс-препарата) применяется коммерческий аналог исследуемого препарата или препарат однонаправленного действия, используемый для сравнения в клиническом испытании и предназначенный для проверки достоверности и

правильности контроля. Контролируемое клиническое исследование возможно также с применением плацебо, используемого в качестве контроля при испытании препаратов и внешне не отличающегося от испытуемого препарата (физиологический раствор или растворитель, используемый при приготовлении вакцины).

4. Неконтролируемое исследование (не сравнительное), при котором группа контроля (сравнения) не используется.

5. Открытые клинические исследования – исследования, при проведении которых все его участники (исследователи и добровольцы) знают о получаемом препарате, при этом препарат сравнения или плацебо не используется, следовательно, отпадает необходимость формирования контрольных групп.

6. Рандомизированное клиническое исследование – клиническое исследование, которое предусматривает процесс распределения добровольцев, отличающихся по полу, возрасту и расе по основным и контрольным группам случайным образом (единица выборки), что предоставляет одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат.

8. Пострегистрационное клиническое исследование – клиническое исследование вакцинного препарата, осуществляемое после государственной регистрации в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, возможного расширения показаний к применению данной вакцины, а также выявления нежелательных реакций на ее действие с последующим внесением изменений в инструкцию по применению препарата.

9. Проспективное исследование – исследование, проводимое в соответствии с протоколом клинического исследования до появления результатов и их обобщения.

10. Ретроспективное исследование (историческое) – изучение ранее проведенных клинических исследований, анализ результатов по литературным обзорам и отчетам предварительных клинических исследований.

Правовые принципы организации и проведения клинических исследований основываются на соблюдении правил, изложенных в «Надлежащей клинической практике» (GCP) и предусматривают соответствие протоколу, рассмотренному и одобренному комитетом по этике, содержание которого должно отвечать существующим требованиям нормативных документов. При проведении клинического исследования преследуется главная цель – соблюдение прав субъекта исследования на охрану его здоровья, минимизация возможного негативного влияния исследования на его физическое и психическое здоровье.

Организационные подходы к проведению клинических исследований сводятся к следующим основным требованиям: одинаковые по возрасту и полу группы участников (основная и сравнительная), одна и та же серия вакцины, единые сроки забора крови у привитых; постановка сывороток крови в одной лаборатории с использованием зарегистрированных тест-систем.

Отбор контингента для участия в клиническом исследовании осуществляется в соответствии с критериями по включению и исключению, которые указываются в протоколе клинического исследования. Особое внимание обращается на лиц из групп риска, они подвергаются тщательному лабораторному обследованию. Количество лиц, участвующих в клиническом исследовании, так же как и время, затраченное на его проведение, определяется, исходя из характера препарата, схемы его введения, сбора и оценки материала по эффективности и безопасности. Кроме того, при отборе контингента для клинического исследования необходимо ориентироваться на перечень противопоказаний к введению данного препарата и на показатели иммунного статуса. Все клинические исследования должны соответствовать стандартам, описанным в GCP.

Этапы (фазы) клинических исследований. Клинические исследования проводятся после получения результатов доклинического исследования. Исследования с участием людей можно начинать, если данные, полученные в ходе доклинических исследований, доказывают, что препарат безопасен и дальнейшие исследования на людях не будут подвергать их ненужному риску.

Процесс изучения вакцинного препарата – это проведение четырех фаз клинического исследования (табл. 1). Каждая фаза – это отдельное клиническое исследование, предусматривающее изучение препарата в соответствии с целями и задачами данного клинического исследования. Если препарат успешно проходит испытания в первых трех фазах, он получает регистрационное удостоверение. Исследования 4-ой фазы – это пострегистрационные исследования.

I-ая фаза клинического исследования проводится на небольшой (от 20 до 100 человек) группе здоровых добровольцев. В ходе ее проведения определяются показатели безопасности, реактогенности и предварительные данные по иммуногенности вакцины. На основании этих параметров осуществляется подбор дозы и способа введения вакцины.

Дизайн I-ой фазы клинических исследований соответствует, как правило, открытому неконтролируемому рандомизированному исследованию. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в проведении контролируемых клинических исследований с использованием плацебо. Использование контрольной группы позволяет выявить возникновение нежелательных явлений, не связанных с введением вакцин (например, вспышки ОРЗ, ОРВИ и т.п.). Показатели, определенные в I-ой фазе исследований, используются при планировании последующих фаз клинических исследований.

II-ая фаза клинического исследования проводится после получения результатов I-ой фазы, подтверждающих предварительную безопасность препарата на большой группе здоровых добровольцев (100-500 человек).

При проведении этой фазы клинических испытаний последовательно решаются следующие задачи:

- определение оптимальной дозы и схемы введения препарата по показателям безопасности, переносимости и эффективности,
- определение оптимальной дозы и возрастных схем введения препарата, если препарат предназначен для профилактики и лечения взрослых и детей различного возраста.

В соответствии с поставленными задачами II-ая фаза

Таблица 1

Этапы (фазы) клинического исследования

Этапы/ фазы	Кол-во участников	Цели исследования	Основные задачи	Тип исследования
I фаза	От 20 до 100 чел	Переход к последующим фазам исследования	Безопасность Реактогенность Иммуногенность	«Открытые», не плацебо-контролируемые исследования
II фаза (IIa, IIб)	От 100 до 500 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение оптимальных доз и схем иммунизации по показателям реактогенности, безопасности, иммуногенности в различных возрастных группах.	Рандомизированные контролируемые исследования (плацебо, препарат сравнения).
III фаза	От 300 до 3 000 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение иммунологической и профилактической эффективности, подтверждение безопасности, реактогенности и эффективности.	Рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования (плацебо, препарат сравнения).
IV фаза	Несколько тысяч чел.	Пострегистрационные исследования	Определение эпидемиологической и экономической эффективности, сбор информации о побочных явлениях, расширение и/или уточнение показаний к применению. Мониторинг эффективности и безопасности.	«Открытые» или контролируемые многоцентровые исследования.

исследований может выполняться в несколько этапов (фаза II^a и фаза II^b). Фаза II^a – это пробные исследования, спланированные для определения уровня безопасности препарата на отобранных группах добровольцев. В задачи данного исследования может входить определение реактогенности добровольцев к различным дозам препарата в зависимости от возраста, дозы введения и т.д. Фаза II^b – это четко регулируемые исследования, спланированные для определения эффективности и безопасности воздействия препарата на добровольцев. Основной задачей этой фазы является определение оптимального уровня дозирования для проведения третьей фазы.

Дизайн клинического исследования II-ой фазы должен соответствовать контролируемым испытаниям, т.е. обязательным условием здесь является наличие основной (добровольцы, получающие исследуемый препарат) и контрольной (добровольцы, получающие препарат сравнения или плацебо) групп.

Основной задачей II-ой фазы является проведение исследований, направленных на определение иммуногенности соответствующего активного компонента(ов) и безопасности вакцины-кандидата в выбранной группе добровольцев.

Исследования, проводимые во II-ой фазе, должны быть направлены на оценку таких показателей состояния иммунной системы вакцинируемого, как возраст, этническая принадлежность, пол, наличие материнских и фоновых антител. Для определения иммунного ответа необходимо определить дозу вакцины, кратность или интервал между введением вакцины, схему иммунизации и способ введения вакцины.

III-я фаза клинического исследования – это широкомасштабные рандомизированные контролируемые клинические исследования, направленные на оценку профилактической и/или лечебной эффективности.

По результатам III-ей фазы клинических испытаний решается вопрос о регистрации вакцинного препарата путем проведения экспертизы результатов проведенных клинических исследований.

После регистрации вакцины и выдачи регистрационного удостоверения проводится мониторинг ее эффективности и безопасности в условиях практического применения, т. е., – уже **IV-ой фазы клинического исследования**. Эти исследования относятся к постмаркетинговому надзору или пострегистрационным испытаниям. Цель таких исследований состоит в мониторинге нежелательных реакций и определении эпидемиологической и профилактической эффективности в рамках программ вакцинопрофилактики.

Проведение пострегистрационных исследований (фаза IV) оправдано также целью определения частоты и характера поствакцинальных реакций и осложнений, связанных с иммунизацией.

Основной задачей клинического исследования вакцинного препарата на всех его этапах является оценка показателей его безопасности и эффективности, что

определяется качеством изучаемого препарата.

Безопасность вакцинного препарата – один из основных критериев оценки качества вакцины, связанный с отсутствием отрицательного действия на функции органов и систем организма человека и риска причинения вреда здоровью в результате введения различных доз исследуемого препарата.

Оценка показателей безопасности новых препаратов начинается при проведении доклинических исследований на чувствительных к предполагаемому возбудителю животных путем отработки дозы и схемы иммунизации с последующим перерасчетом выбранной оптимальной дозы для введения человеку.

В дальнейшем, при проведении клинических исследований безопасность препарата оценивается на всех этапах, начиная с I-ой фазы и заканчивая постмаркетинговыми исследованиями.

Если испытания предусматривают изучение нескольких доз препарата, то его введение начинают с наименьшей дозы, и лишь после получения результатов, характеризующихся низкой реактогенностью и безопасностью данной дозы, переходят к более высоким дозам. Таким образом, выбирают ту максимальную дозу, которая удовлетворяет требованиям переносимости, реактогенности и безопасности препарата.

При испытании препарата на детях необходимо предусмотреть поэтапные исследования, начиная со старших возрастных групп и придерживаясь следующих возрастных градаций: 10-14 лет, 6-9 лет, 2-5 лет, 7 мес.-24 мес. и первые 6-12 месяцев жизни.

С целью изучения безопасности ИЛП необходимо проведение лабораторно-инструментального обследования каждого субъекта, включенного в клиническое испытание. Обследования добровольцев осуществляются в следующие сроки:

- первое обследование – за 1-3 суток до вакцинации,
- последующие обследования при испытании инактивированных вакцин после каждой прививки включают:
 - измерение АД – в течение 5 суток,
 - снятие показаний ЭКГ и др., исследования сердечно-сосудистой системы в первые 3-4 суток,
 - функция внешнего дыхания – в первые 24-28 часов и на 7-8 сутки,
 - обследование нервной системы в течение 48-72 часов,
 - клиническое и биохимическое исследование крови, анализ мочи в первые 48-72 часов.

При испытании живых вакцин – однократно в сроки максимальной выраженности общей или местной специфической поствакцинальной реакции.

В случае если у привитого субъекта какой-либо из определяемых показателей будет выходить за пределы нормальных величин, исследование повторяют через 6-7 суток, а данный субъект отстраняется от получения последующих прививок испытываемым препаратом.

Определение иммунологической безопасности проводится после анализа материалов доклинических исследований препарата в следующей последовательности: 1) проведение клинико-лабораторных исследований на ограниченной группе людей в рамках I-ой фазы программы испытания по изучению специфической активности лабораторных серий препарата, 2) выявление иммунозависимых заболеваний у вакцинированных в контролируемых исследованиях в рамках II-III-ей фаз клинических испытаний, 3) изучение иммунологической безопасности в пострегистрационном периоде исследования препарата (IV фаза).

Длительность наблюдения зависит от выявления сроков восстановления возможных иммунологических нарушений, но не менее 6-и месяцев после введения препарата.

Иммунологическая безопасность препарата оценивается на основании показателей, определяемых иммунологическими исследованиями (Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины основных классов, фагоцитарная активность лейкоцитов и т.д.).

Реактогенность препарата – свойство препарата вызывать местные или общие реакции организма определяются в течение первых 5-7 дней после каждого введения препарата, при необходимости наблюдение продолжается весь период наблюдения.

Оценка реактогенности препарата зависит от вида препарата, способа его введения (накожное, внутримышечное, подкожное, внутримышечное, интраназальное, *per os*), места введения препарата (средняя треть плеча, подлопаточная область спины, передняя поверхность бедра, слизистые оболочки ротовой и носовой полостей).

Реактогенные свойства препарата оцениваются по показателям местных (область места введения препарата) и общих (системные реакции организма на введение препарата) реакций.

С целью предупреждения развития поствакцинальных реакций и осложнений, не более чем за две недели до вакцинации, проводится скрининг добровольцев с забором крови и мочи на определение исходных показателей состояния организма. Кроме того, добровольцы подвергаются тщательному обследованию терапевтом и другими специалистами. Все «фоновые» показатели обследования вносятся в индивидуальную регистрационную карту привитого субъекта. Нежелательные явления подлежат регистрации в соответствующей форме с указанием отдельных симптомов или синдромов.

В процессе обработки данных нежелательные явления перечисляются, классифицируются по тяжести проявления, а также по органам и системам; оценивается частота их возникновения. Результаты такого анализа являются основой для оценки безопасности исследуемого препарата.

Нельзя продолжать введение препарата пациентам, у которых наступило серьезное нежелательное явление, вне зависимости от того, связано ли оно с приемом препарата или нет. Решение о продолжении вакцинации или ее

отмене может быть принято только после консультации и с письменного согласия медицинских мониторов.

Показателем результативности исследуемого вакцинного препарата является его эффективность – характеристика степени положительного влияния препарата на течение и продолжительность заболевания или его предотвращение при конкретной инфекции.

Различают следующие виды эффективности:

- иммунологическая – сравнительная оценка результатов титров специфических антител в сыворотках крови, взятых до и после вакцинации в основной и контрольной группах,
- эпидемиологическая – оценка эффективности иммунизации при применении вакцины в практическом здравоохранении,
- профилактическая – потенциальные защитные свойства вакцины, которые оцениваются в контролируемых клинических исследованиях путем сравнения показателей заболеваемости в группе привитых и в группе получивших плацебо,
- экономическая – определение затрат, связанных с заболеванием среди привитых и не привитых субъектов и затрат на проведение иммунизации,
- лечебная – способность исследуемого препарата влиять на тяжесть, течение, сроки и исход заболевания в сравниваемых группах (основная и контрольная).

По результатам проведенного клинического исследования проводится анализ показателей безопасности, иммуногенности и эффективности, на основании которого оценивается соотношение риск-польза изучаемого вакцинного препарата.

Таким образом, организация и проведение клинического исследования иммунобиологических препаратов является основополагающей составляющей в системе эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями. Правильно спланированное и качественно проведенное клиническое исследование вакцинного препарата является гарантией эффективности вакцинопрофилактики, проводимой среди населения.

References

1. Natsionalnyy standart Rossiyskoy Federatsii (GOST R 52379-2005) «Nadlezhaschaya klinicheskaya praktika» [National standard of the Russian Federation (GOST P 52379-2005) «Appropriate clinical practice»].
2. Federalnyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 12 aprelya 2010 g. № 61-FZ «Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv» [The federal law of the Russian Federation of April 12, 2010 No. 61-FZ «About the circulation of medicines»].
3. Sanitarnye pravila SP 3.3.2.561-96 «Gosudarstvennye ispytaniya i registratsiya novykh immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov» (utv. Postanovleniem Goskomsanepidnadzora RF ot 31 oktyabrya 1996 g. № 33) [Health regulations SP 3.3.2.561-96 «State tests and registration of new immunobiological medicines» (approved by the Resolution of the State Committee on Sanitary and Epidemiology Surveillance of the Russian Federation on October 31, 1996 No. 33)].
4. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 266 ot 19 iyunya 2003 g. «Ob utverzhdenii pravil klinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii». [Order No. 266 by the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation of June 19, 2003. «About the approval of the rules of clinical practice in the Russian Federation»].

5. Standart otrasli OST 42-51199 «Pravila provedeniya kachestvennykh klinicheskikh ispytaniy v Rossiyskoy Federatsii» (utv. MZ RF ot 29 dekabrya 1998 g.) [The branch standard of OST 42-51199 “Rules of carrying out high-quality clinical tests in the Russian Federation” (approved by the Ministry of Health of Russian Federation of December 29, 1998).
6. Prikaz Minzdravsotsrazvitya RF № 750N ot 26 avgusta 2010 g. «Ob utverzhdenii pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya i form zaklyucheniya komissiy ekspertov» [The order of Ministry of Health and Social Development by Russian Federation No 750N of August 26, 2010 “About the approval of the rules of carrying out examination of medicines for medical application and forms of the conclusion by the commission of experts”].
7. Prikaz ot 23 noyabrya 2011 g. №1413N «Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsiy po sodержaniyu i oformleniyu neobhodimyykh dokumentov, iz kotorykh formiruetsya registratsionnoe dose na lekarstvennyy preparat dlya meditsinskogo primeneniya v tselyakh ego gosudarstvennoy registratsii» [The order of November 23, 2011 No. 1413N “About the approval of methodological recommendations on the contents and registration of necessary documents of which the registration file on the medicine for medical application for its state registration is formed”].
8. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 15 oktyabrya 2012 g. №1043 «Ob utverzhdenii Polozheniya o federalnom gosudarstvennom nadzore v sfere obrascheniya lekarstvennykh sredstv» [The resolution of the Government of the Russian Federation of October 15, 2012 No. 1043 “About the approval of the regulation on federal state supervision in the sphere of the circulation of medicines”].

Informed voluntary consent of the population as alternative healthiness education

E. G. Simonova

Department of Epidemiology and Evidence Based Medicine
I. M. Secenov First State Medical University of Moscow, Russia

Corresponding author: simonova_e_g@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

In this article the author presents an original research on the development of a system to create an informed voluntary consent of the population to implement the measures on prevention, localization or elimination of the epidemic process. The basic principles of the earlier existing system of health education have been described. The need of a new system aimed at the formation of population's readiness to participate in the prevention programs has been scientifically proved. A definition of the population's informed consent in the context of the epidemiologist' management activities has been proposed. The place and role of the formation of the informed consent in the management of the epidemic process has been shown. The comparative characteristics of different approaches to inform the population are presented: advocacy, social mobilization, hygiene education and training of the population. In the terms of system approach and social marketing, the general characteristic of the system to create an informed voluntary consent of the population has been presented, its goals and objectives have been formulated, and the organizational and functional structure has been developed. The main target groups – the objects for informing – have been examined. A particular attention is paid to studying the use of modern information and communication channels (mass media, Internet and others) to create the informed consent. The necessity of the differentiated approach to the choice of methods of informing the population about the prevention of infectious diseases has been demonstrated.

Key words: health education, informed consent, epidemic process, prevention

Информированное добровольное согласие населения как альтернатива санитарному просвещению

В Российской Федерации, как и в странах бывшего СССР, одним из главных направлений деятельности по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения традиционно было санитарное просвещение. Являясь разделом здравоохранения и медицинской науки, санитарное просвещение разрабатывало вопросы теории и практики повышения санитарной культуры населения, опираясь на опыт не только медицинских дисциплин, но и социологии, психологии, педагогики [1]. Стройная система санитарно-эпидемиологического просвещения сформировалась еще в 20-е годы прошлого века. В её основу было положено использование различных методов и форм гигиенического обучения населения, таких как устное слово, печать, радио, кино, телевидение, народные университеты, «школы здоровья» и т.п. Санитарно-эпидемиологическое просвещение в СССР было обязательным разделом деятельности каждого лечебно-профилактического, санитарно-

эпидемиологического учреждения, а также каждого медицинского работника. При этом организационно-методические функции осуществляли республиканские, краевые, областные и городские дома санитарного просвещения совместно с соответствующими кабинетами в санитарно-эпидемиологических станциях. Кроме органов здравоохранения, распространением медицинских и гигиенических знаний занимались различные культурно-просветительские учреждения, профессиональные союзы, общество «Знание» Красного Креста и Красного Полумесяца и другие организации. Для координации их работы по санитарно-эпидемиологическому просвещению были созданы межведомственные советы, Центральный НИИ санитарного просвещения МЗ СССР.

В XXI веке эффективно функционирующая прежде система санитарно-эпидемиологического просвещения оказалась практически разрушенной. В связи с этим возникла необходимость разработки новой, не менее

действенной системы, позволяющей не только информировать население об эпидемиологической ситуации и рисках, возникающих в современных социально-демографических и природных условиях, но и вовлекать его в реализацию профилактических программ. Научное обоснование создания такой системы представлено нами в рамках концепции управления эпидемическим процессом, согласно которой альтернативой санитарному просвещению является информированное добровольное согласие населения (ИДСН) на осуществление профилактической и противоэпидемической деятельности [2].

Понятие ИДСН заимствовано из клинической медицины, где под информированным согласием понимается добровольное принятие пациентом курса лечения или терапевтической процедуры после предоставления врачом адекватной информации [3]. В противоэпидемической практике ИДСН – это добровольное согласие населения на проведение необходимых профилактических и противоэпидемических мероприятий на основе реализации соответствующих информационно-коммуникационных программ.

Формирование ИДСН достигается путем реализации комплекса мероприятий по информированию населения, которые в противоэпидемической практике признаются неотъемлемым элементом управления эпидемическим процессом и чаще всего относятся к профилактическим мероприятиям. Считается, что если деятельность по санитарно-эпидемиологическому просвещению, ги-

гиеническому воспитанию, социальной мобилизации населения и т.д. оказывает влияние на эпидемический процесс, то эти мероприятия, наряду с другими профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями, следует относить к элементам контроля [4]. Между тем, по своей направленности данные мероприятия различаются. Так, если режимно-ограничительные мероприятия направлены на источник возбудителя инфекции, санитарно-ветеринарные, дезинфекционно-дератизационные и др. мероприятия – на разрыв механизма передачи возбудителя, а специфическая и неспецифическая профилактика – на восприимчивость населения, то мероприятия по формированию ИДСН не направлены непосредственно ни на одно из звеньев эпидемического процесса (рис. 1).

Такое рассмотрение служит основанием для отнесения мероприятий по формированию ИДСН наряду с другими факторами, определяющими эффективность системы управления эпидемическим процессом, к опосредованным факторам (рис. 2).

Отнесение мероприятий по формированию ИДСН к эпидемиологическому надзору представляется нам более логичным только в том случае, когда речь идет о сборе и анализе информации о готовности населения к участию в профилактических программах.

В связи со сложностью процесса формирования ИДСН его следует рассматривать в виде самостоятельной системы, имеющей собственные цели, задачи, объекты,

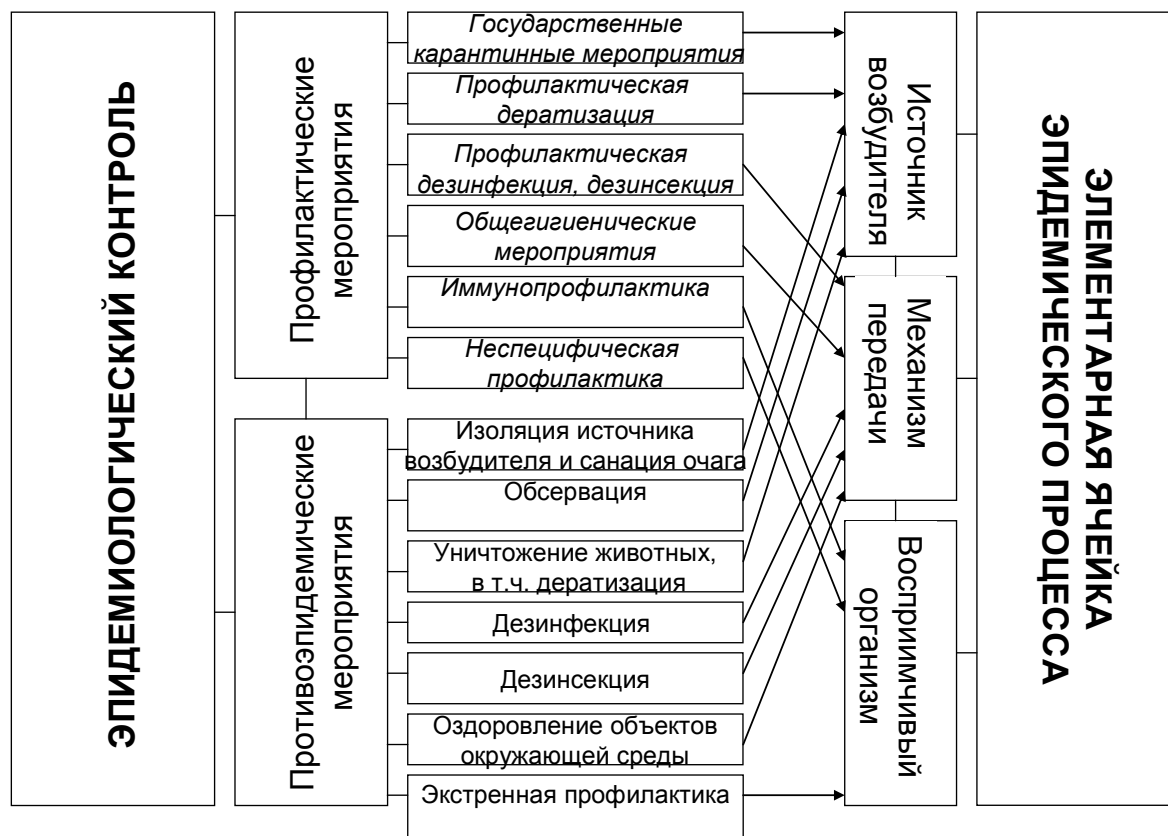


Рис. 1. Непосредственное влияние профилактических и противоэпидемических мероприятий на эпидемический процесс.



Рис. 2. Место ИДСН в структуре системы управления эпидемическим процессом.

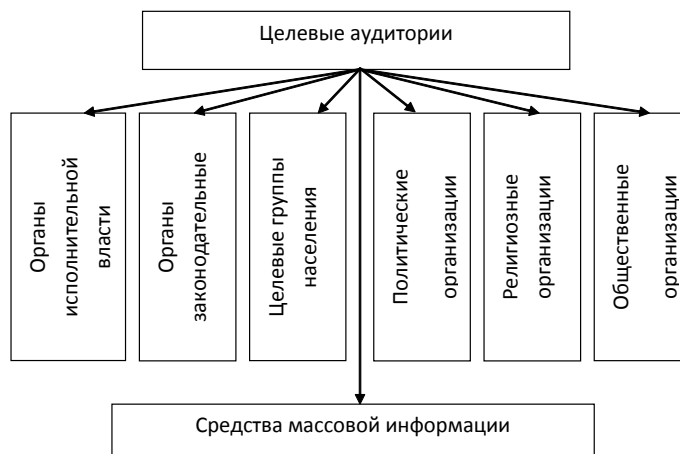


Рис. 3. Объекты формирования ИДСН.

специфичные методы, а также функциональные связи с другими компонентами управления эпидемическим процессом, прежде всего, с эпидемиологическим надзором и контролем.

Цель системы формирования ИДСН заключается в обеспечении готовности населения к реализации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на повышение эффективности управления эпидемическим процессом. В задачи системы входит разработка и реализация мероприятий, направленных на формирование ИДСН.

Объект формирования ИДСН – население. В противоэпидемической практике, в отличие от клинической, объекты формирования ИДСН представляют собой не столько отдельных пациентов, сколько определенные группы населения. Ими могут быть как группы риска, так и другие категории населения, от которых в конечном счете зависит успех планируемых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Так, в случае реализации долгосрочных профилактических программ объектами формирования ИДСН становятся органы власти местного самоуправления, бизнес-сообщества, а также политические, религиозные, общественные движения и другие формирования, способные влиять на возможность реализации управленческих решений. Данные контингенты являются целевыми аудиториями для передачи информации (рис. 3).

Подходы к формированию ИДСН многообразны, однако, исходя из их направленности, следует выделить основные, доказавшие свою эффективность в мировой практике общественного здравоохранения. В качестве таких коммуникационных подходов применяются адвокаты, социальная мобилизация, гигиеническое воспитание, просвещение населения и т.д.

Адвокаты – это коммуникация с лицами, принимающими решения, с помощью средств массовой информации (СМИ), состоящая в аргументации в пользу какого-либо профилактического или противоэпидемического мероприятия с целью получения целенаправленной поддержки в области политики, законодательства или определенной программы.

Социальная мобилизация населения – это процесс объединения всех потенциальных партнеров (объектов формирования ИДСН) в целях привлечения внимания и создания межсекторальной политической и ресурсной поддержки конкретной деятельности, направленной на реализацию профилактических программ. Примером социальной мобилизации служат проводимые национальные дни или недели иммунизации населения. Социальная мобилизация, также как и другие подходы, подразумевает сочетание возможности выбора и добровольного участия. При этом в идеале каждый член общества оказывается охваченным, у каждого появляется своя роль, каждый должен почувствовать свой вклад в общие усилия. Опыт организации социальной мобилизации связан с работой таких международных организаций как ВОЗ, ЮНИСЕФ и др. В 1985 г. эти организации совместно определили социальную мобилизацию в качестве основной задачи, решение которой было необходимым для ускоренной реализации расширенной программы иммунизации.

Социальная мобилизация невозможна в условиях межведомственной разобщенности, и, наоборот, ее организация способствует укреплению связей между различными ведомствами.

Гигиеническое воспитание и просвещение населения в настоящее время рассматривают как единый процесс, целью которого является формирование у населения здорового образа жизни, способствующего сохранению и укреплению здоровья. В Российской Федерации эта задача реализуется посредством гигиенического обучения декретированных групп населения. Профессионально-гигиеническому обучению подлежат контингенты, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов, питьевой воды, воспитанием и обучением детей, и, непосредственно, их питанием, а также с коммунальным и бытовым обслуживанием населения. При этом остальные целевые группы населения оказываются не охваченными в должной мере гигиеническим воспитанием и обучением, в результате чего проводимые мероприятия оказываются несистемными, что отражается на готовности

населения к участию в профилактических программах.

Международный опыт разработки информационно-коммуникационных программ показывает, что все перечисленные подходы обладают различной степенью эффективности в зависимости от преследуемых целей. Так, если речь идет об изменении поведения населения, то одно лишь информирование в процессе гигиенического обучения вряд ли справится с поставленными задачами. Для их решения предлагаются комплексные программы, примером одной из них служит программа COMBI (communication for behavioural impact), направленная на изменение поведения населения при помощи коммуникации и используемая для профилактики лихорадки Денге [5].

Несмотря на существование различных подходов, в основе формирования ИДСН лежат процессы коммуникации и информирования населения, представленные в виде системы (рис. 4).

Непосредственное информирование населения в системе формирования ИДСН является конечным этапом, которому предшествуют определение объектов информирования; оценка уровня информированности целевых групп населения, разработка содержания информационных программ, исходя из конкретной эпидемиологической ситуации, управленческих целей и информированности населения, выбор адекватных методов и форм информирования, и, наконец, оценка эффективности и коррекция мероприятий, проводимых в рамках рассматриваемой системы.

Выявление целевых аудиторий происходит в ходе проведения эпидемиологического надзора и основывается на определении групп риска по отношению к той или иной инфекционной болезни. Однако группы эпидемиологического риска и целевые группы информирования не всегда совпадают, поэтому их следует различать. Так,

например, для информирования в отношении профилактики «детских» инфекций в качестве целевых групп населения рассматривают родителей, работников детских учреждений, а также женщин детородного возраста.

Среди объектов формирования ИДСН отдельного рассмотрения требуют СМИ, которые в настоящее время представляют собой инструмент государственного и общественного воздействия на массовое сознание и формирование общественного мнения. СМИ являются объектом и активным субъектом информационной политики, в известной мере оказывают информационное влияние абсолютно на все целевые группы населения, формируя как положительное, так и отрицательное общественное мнение в отношении профилактических мероприятий.

Огромный поток информации, зачастую ложной, обрушивающийся на население через СМИ и интернет, приводит к негативным тенденциям в динамике эпидемического процесса и затрудняет формирование ИДСН. Ситуация усугубляется широкой антипрививочной пропагандой, осуществляемой в т.ч. и через СМИ, и, как следствие, массовыми отказами населения от вакцинации – самого эффективного профилактического и противоэпидемического мероприятия. Ярким примером последствий антипрививочного движения явилась эпидемия дифтерии в станах СНГ, где в 90-х годах прошлого века на фоне снижения охвата вакцинацией заболело 140 тыс. и умерло 5 тыс. человек [6].

Оценка уровня информированности целевых групп населения чрезвычайно важна для понимания степени готовности населения к реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Изучение информированности включает оценку знаний, выявление отношения населения к проблеме, а также особенностей его поведения в связи с эпидемиологическими рисками.

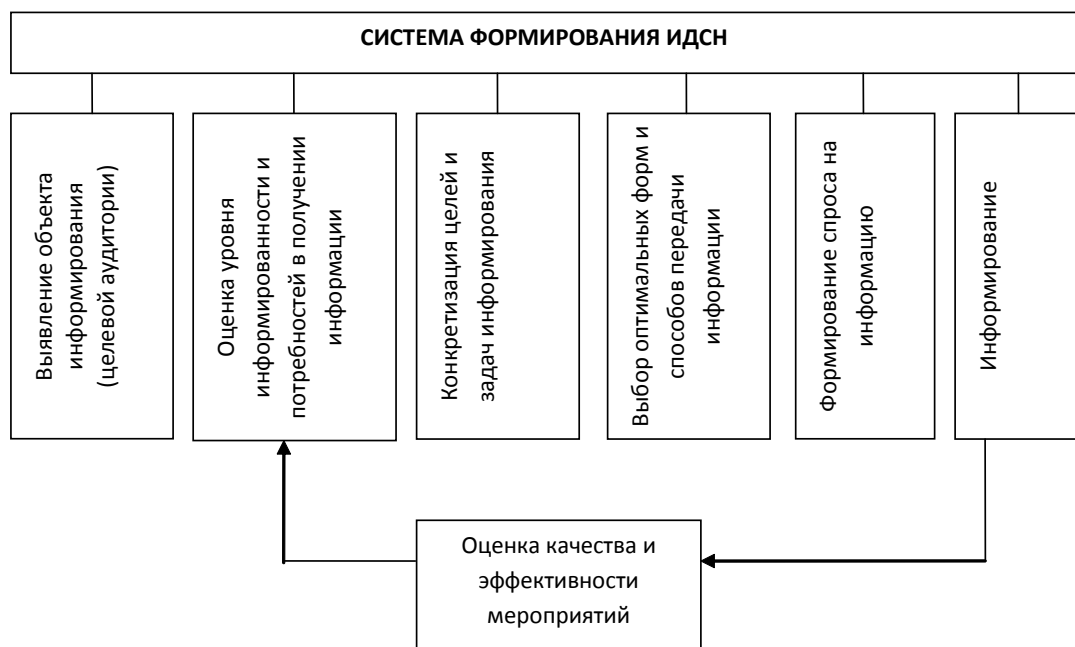


Рис. 4. Организационно-функциональная структура системы формирования ИДСН.

Традиционными методами изучения информированности населения являются анкетирование и интервьюирование, которые применяются, как правило, в рамках эпидемиологических исследований, т.к. требуют значительного времени, специальной подготовки, привлечения дополнительных сил в виде социологов, психологов, педагогов и средств массовой информации. Несмотря на это, в последние годы выявление уровня информированности населения все чаще выступает в качестве задач исследований [7, 8]. Средствами для определения информированности населения являются опросники типа КАР (Knowledge, Attitudes and Practices) или КАРВ (Knowledge, Attitudes, Practices and Behaviours), в которые включаются вопросы, позволяющие оценить знания населения, его отношение к проблеме, особенности навыков и поведения. Оценка информированности населения осуществляется по рейтинговым шкалам и обычно выражается в процентном отношении или согласно трем уровням – низкому, среднему и высокому.

Наибольшее количество материалов, посвященных изучению информированности населения, накоплено в отношении ВИЧ-инфекции. Во всем мире признано, что ВИЧ-инфекция является «болезнью дефицита знаний». В исследованиях показана значимость и необходимость обучения населения вопросам эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции, просвещения на основе формирования у населения мотивации к безопасному поведению [9].

Наши исследования подтвердили недостаточный уровень информированности разных групп населения по вопросам эпидемиологии и профилактики различных инфекций. Например, в исследовании, посвященном изучению информированности молодежи (студенты вуза, учащиеся медицинского колледжа и профессионального лица) о путях и факторах передачи ВИЧ, а также методах профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа, было установлено наличие ошибочных знаний (Е. Г. Симонова, Е. А. Антонова, 2007). Так, 26-42% респондентов считали, что ВИЧ передается при укусе насекомых, 14-50% – что заразиться ВИЧ-инфекцией можно в плавательном бассейне, 8-27% полагали, что ВИЧ передается при совместном употреблении пищи, 8-18% утверждали, что можно заразиться от человека, кашляющего рядом и т.д. Изучение отношения населения к проблеме показало, что у учащихся лица самый низкий уровень личной причастности к проблеме. В 42% молодежь из данной целевой группы считала, что проблема ВИЧ/СПИДа их не касается, в 67% не признавала возможность инфицирования, т.е. фактически отрицала наличие факторов риска в своем поведении.

Еще один пример – результаты изучения информированности населения по проблеме сальмонеллез у детей до года, проведенного нами в г. Москве, в связи с ретроспективно выявленными стабильно высокими уровнями спорадической заболеваемости в данной возрастной группе (А. А. Филиппова с соавт., 2012). При интервьюировании матерей детей раннего возраста установлено, что в достаточном объеме информацией по

вопросам эпидемиологии и профилактики сальмонеллезом владел всего 1% респондентов из контрольной группы (здоровые дети) и 98% из опытной (переболевшие дети). Необходимую информацию, как показало исследование, родители получали уже после заболевания ребенка.

В противоэпидемической практике информированность населения оценивают по показателям, получаемым в ходе проведения эпидемиологического надзора. Так, показателем, характеризующим уровень информированности в отношении вакцинации, являются регистрируемые отказы от прививок. По данным разных авторов они колеблются в достаточно широких пределах. Так, при анализе эпидемиологической ситуации по бешенству в РФ за период с 1990 по 2006 год нами выявлено, что среди заболевших гидрофобией людей, обратившихся за антирабической помощью, отказы от курса назначенного лечения составили 13%, а случаи самовольного прекращения лечения или нарушения в схеме лечения наблюдались в 26% случаев. В 2006-2011 годах данные показатели составили уже 63,0 и 19,0% соответственно, что свидетельствует о крайне низкой информированности населения.

Анализ причин отказов от профилактических прививок, госпитализации, лабораторного обследования, лечения и т.д. свидетельствует о наличии, по меньшей мере, двух основных групп причин. К первой группе относятся отсутствие должного информирования, т.е. недостаточная информированность, а также наличие искаженной или ложной информации. Чаще всего искаженную информацию население получает в интернете, посещая сомнительные непрофессиональные сайты. Вторую группу составляют причины, связанные с неправильно преподнесенной информацией. Информирование, ограниченное передачей информации лишь о необходимости проведения какого-либо мероприятия обречено на провал. Как бы убедительно ни выглядела информация, без предоставления человеку права принять альтернативное решение и объяснения всех последствий отказа, вряд ли возможно достижение добровольного согласия. Этот постулат подтверждается теорией и практикой принятия эффективных управленческих решений: решение будет единственно верным тогда, когда принимающий решение имеет достаточную информацию для оценки всех имеющихся альтернатив.

В качестве индикаторов информированности населения по той или иной проблеме используют также такие показатели как отказы от госпитализации, несоблюдение противоэпидемического режима в очагах инфекции, рискованное поведение и т.д. Одним из таких показателей принято считать обращение за медицинской помощью. Между тем, показатели обращения населения к врачу не следует рассматривать как абсолютно достоверные и объективные данные, т.к. на них, как известно, оказывает влияние целый ряд факторов, которые включают доступность, качество медицинской помощи и т.д. Информирование может привести к реализации, как минимум, двух сценариев в отношении обращения населения к врачу.

Первый сценарий, приводящий к изменению поведения населения и его отношения к проблеме, способствует снижению рисков, предупреждению заражения населения и, в результате, уменьшению обращаемости населения к врачу. Второй – не меняет поведения населения, повышая при этом его настороженность, приводя в итоге к росту обращаемости.

Другой подход к определению информированности населения, закладываемый в существующие сегодня программы мониторинга, заключается в сборе информации об объемах информационно-разъяснительной работы, проводимой с населением. Между тем, число выступлений в СМИ, подготовленных информационных материалов и т.д. вовсе не отражают уровень информированности населения. Они свидетельствуют лишь о количественных показателях информирования, но не подразумевают оценку его качества, которое зависит от содержания передаваемой населению информации.

Содержание информирования должно ориентироваться на оценки, полученные в ходе изучения информированности населения с учетом региональных, национальных, возрастных, поведенческих и прочих особенностей целевых групп. Содержание информирования определяется его целями и задачами, которые также вытекают из результатов надзора и зависят от конкретной эпидемиологической ситуации, качества и эффективности, проводимых профилактических или противоэпидемических мероприятий, а также уровня информированности населения. Конечной целью информирования, как было показано выше, является повышение степени готовности, или как принято говорить, приверженности населения к проведению конкретных профилактических или противоэпидемических мероприятий. Задачи информирования зависят от конкретной ситуации и заключаются в повышении уровня знаний, изменении отношения к проблеме, создании мотивации к изменению поведения, привычек населения и т.д. В зависимости от поставленных задач для каждой конкретной целевой аудитории дифференцируется и содержание информации. Так, информация, передаваемая в процессе адвокации и предназначенная для органов власти с целью поддержки реализуемых программ по формированию ИДСН, должна содержать факты, способные убедить аудиторию в необходимости поддержки данной деятельности. Самыми убедительными аргументами в этой ситуации являются предоставляемые социально-экономические расчеты, прогнозы развития эпидемического процесса, динамика демографических показателей под его воздействием и т.д.

С целью максимального восприятия информация должна быть краткой, предельно конкретной, понятной и воспроизводимой.

Примером дифференцированного подхода к определению содержания информационного материала служит деятельность ВОЗ, CDC и других профессиональных организаций по информированию населения по вопросам эпидемиологии, эпизоотологии и профилактики бешенства. По данной проблеме в настоящее время разработаны различные информационные материалы,

предназначенные для обучения, формирования навыков безопасного поведения населения, в т.ч. детей разных возрастов, педагогов, родителей и взрослых людей в целом [10].

Формы и способы передачи информации населению выбираются в зависимости от объектов, целей и содержания информирования, а их реализация основывается на методах социального маркетинга (Е. Г. Симонова, Е. А. Антонова, 2007). Данные методы позволяют изучить закономерности продвижения и распространения конечного информационного продукта с учетом происходящих изменений в психологии населения. К таким изменениям в настоящее время относятся повышение самооценки и уровня собственной значимости, появление потребности в медицинских, в том числе профилактических, услугах более высокого качества, рост настороженного и взыскательного отношения к ним и т.д. При этом учитывается восприятие целевыми аудиториями той или иной проблемы, различные уровни информированности, разные точки зрения на проведение профилактических мероприятий и собственное участие в них, а также спрос населения на информацию.

Результаты исследований в области изучения наиболее востребованных источников информации показали наличие территориальных, возрастных и других различий. Так, по нашим данным, 68% студентов ВУЗа г. Калуги назвали СМИ главным источником информации о ВИЧ/СПИД инфекции. На получение информации в стенах учебных заведений указали 45% студентов колледжа и 42% учащихся лица. Установлено, что роль семьи, как источника информации о ВИЧ/СПИДе, не одинакова для различных групп молодежи. Так, если для учащихся средних учебных заведений мнение родителей и родственников более значимо, то с повышением уровня образования все более важными в качестве источника информации становятся СМИ и сверстники. Среди студентов ВУЗов г. Хабаровска предпочтительными источниками получения информации по той же проблеме являлись телевидение (62,7%), учебные заведения (48,8%) и родители (28,4%). При этом интернет как источник информирования молодежи указывался только 2% респондентов [11].

Определение населением приоритетных источников получения информации зависит и от доверия населения к различным информационным источникам. Исследования показали, что оно различается в значительной степени. Так, Г. В. Архангельская и И. А. Зыкова, изучая возможности оптимизации информационной работы, показали, что в 2005 году население в большей степени доверяло ученым (68%) и специалистам Роспотребнадзора (48%), а в меньшей – СМИ (25%) и представителям власти (18%) [12]. В то же время, самым удобным способом получения информации те же группы населения считали СМИ (66%), далее в рейтинге информационных источников по удобству следовали личная беседа со специалистом (33%), листовки в почтовом ящике (19,7%), плакат в поликлинике (4,7%) и лекция в клубе (0,7%).

Интернет с каждым годом приобретает все большую информационную значимость для населения. Так, при

оценке потребности в получении сведений об инфекционных заболеваниях, включая сальмонеллез, нами установлено, что 87% респондентов хотело бы получать информацию на специализированных сайтах в интернете, всего 7% – из брошюр и листовок, а при личной беседе с врачом – только 6%. Таким образом, тематические сайты в современных условиях являются источником первичной информации, при этом размещенная на них информация не всегда оказывается профессиональной и объективной. Согласно опросу матерей, проживающих в столице, самыми посещаемыми являются непрофессиональные сайты, созданные для продвижения определенных товаров и услуг, в т.ч. медицинских. Население не осведомлено должным образом о возможности получения информации из официальных источников. Создание пресс-службы Роспотребнадзора является одним из первых шагов на пути информирования населения по вопросам профилактики инфекционных болезней.

Абсолютно невостребованным информационным каналом для продвижения эпидемиологически значимой информации в Российской Федерации является мобильная связь. Между тем, при помощи SMS-рассылок в настоящее время успешно продвигаются различные товары и услуги. Данная проблема состоит в невостребованности информации, отсутствии спроса на нее у населения, а также определенном недоверии к информации, получаемой таким способом. Исследование, проведенное в 2011 году в г. Ставрополе на уровне муниципального образования показало, что первые три позиции в рейтинге каналов информирования занимают способы передачи информации без использования технических средств. Так, 78% респондентов в качестве самых приоритетных способов получения срочной информации отметили старшего по дому (78%), объявления на дверях подъезда (64%), а также сообщение соседей (32%) [13].

Иначе обстоит ситуация с сельским населением, которое представляет собой целевую группу населения для информирования о профилактике большинства зоонозных, в т.ч. природно-очаговых инфекций. Данная целевая группа характеризуется низким спросом на информацию, иными потенциальными источниками и способами информирования, которые в современных условиях экономического развития требуют дополнительного изучения. Исследователи относят проблему информирования данной группы населения к проблеме «информационного неравенства» [14]. По результатам социологических опросов, в России 60% граждан никогда не пользовались интернетом, а современными гаджетами в настоящее время владеет менее 1% населения. Из числа населения, регулярно пользующегося интернетом, чаще других с целью получения информации его посещает молодежь и лица среднего возраста (от 18 до 30 лет) с невысоким доходом (ниже прожиточного минимума), проживающие преимущественно в столичном регионе [15]. Выявленные реалии нельзя не принимать во внимание при планировании мероприятий по информированию населения.

Формирование спроса на информацию осуществля-

ется путем предоставления информации определенными способами и в определенной форме, способными вызвать у населения интерес к ее получению в большем объеме. Такими способами могут быть распространение листовок, издание плакатов и другой полиграфической продукции, содержащей информацию в краткой, емкой, наглядной и красочной форме, способной привлечь внимание населения к проблеме.

Функционирование системы формирования ИДСН не возможно без элементов обратной связи. В связи с этим мероприятия должны оцениваться по конечным результатам, т.е. по уровню информированности населения, с точки зрения качества и эффективности. Таким образом, формирование ИДСН представляет собой процесс передачи информации, где с одной стороны необходимая информация передается населению, а с другой – от населения получается информация о его готовности к проведению мероприятий, служащая основой для дальнейшего совершенствования системы. Применение системного подхода и принципов социального маркетинга позволило разработать систему формирования ИДСН, отвечающую современным запросам общества.

References

1. Baranovskiy LV, Sokolov IS. Essays on the history of the Soviet hygiene education. M.: Sanitarnoe prosveshchenie, 1965.
2. Simonova EG. The concept of management of the epidemic process – from theory to practice. *Meditinskii almanakh*. 2012;3:43-46.
3. Pokulenko TA. The principle of informed consent: a challenge to paternalism. *Bioetika: problemy i perspektivy* [Bioethics: problems and perspectives]. www.philosophy.ru
4. Bolotovskiy VM, Micheeva IV, Lytkina IN. Measles, rubella, mumps: the unified management of the epidemic process. M., 2004.
5. Parks, Will, Lloyd Linda. Planning social mobilization and communication for dengue fever prevention and control: a step-by-step guide, 2004.
6. Mac AN. Physicians about antivaccination movement and its inventions in the media. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009;4:1-24.
7. Solov'yev DV, Rodina OV, Garmash UU. The assessment of the level of knowledge of the possibility of infection, treatment and prevention of parental hepatitis B and C and HIV infection among patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011;3:39-43.
8. Novikova UB, Shulyak UA, Demidovich LL. The study of the knowledge of the possibility of infection, treatment and prevention of parenteral hepatitis B and C and HIV infection among narcological hospital patients. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2013;2:80-86.
9. Pokrovskiy VV. The activities of NGOs to combat against AIDS in the Russia. *Kruglyy stol [Round table]*. 2003;1:36-37.
10. <http://www.cdc.gov/rabies/resources/training>
11. Sidelnikov UN, Morozova AM, Zavorotneva AA. The knowledge of the students of Khabarovsk on HIV / AIDS. *Dalnevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii [Far East journal of infectious pathology]*. 2009;15:97-106.
12. Arkhangelskaya GV, Zykova IA. Optimization of information work on the problems of radiation hygiene to populations residing in the territory of radioactive contamination. *Radiatsionnaya gigiena [Radiation hygiene]*. 2008;1(3):4-11.
13. Yakovlev II. Distribution channels – socially important information at the community level. *Vestnik adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 1 [Bulletin of Adyge state University. Series 1]*. 2011;4:138-143.
14. Zeytunyan MA. The problem of the digital divide in the modern Russian society. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 1 [Bulletin of Adyge state University. Series 1]*. 2010;3:78-81.
15. <http://bd.fom.ru>

Morbidity of viral hepatitis B and the results of combating it in the Republic of Moldova

P. Iarovoi

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: piarovoi@cns.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

Viral hepatitis B remain to be a global, social and medical problem, including for the Republic of Moldova, where the morbidity due to this infection is higher in comparison with other countries in Europe. This article discusses the results of the preventive measures, especially vaccination, for viral hepatitis B, taken during the last years. In the prevaccination period the number of cases registered annually among children of 0-2 years old vary from 419 in 1986 to 296 in 1989 (the year of the start of the incomplete selective vaccination), while the index of morbidity vary respectively from 1,6‰ up to 1,2‰. The annual average number in the prevaccination period amounted to 343 cases and the incidence rate – to 1,38‰. The index of the morbidity in the second period decreased respectively from 1,1‰ to 0,62‰. The average number of the reported cases in this period amounted to 150, and the morbidity rate – to 0,71‰. Due to the absence of the vaccine the newborn children resumed getting the universal vaccination only in the autumn of 1994. In the third period the incidence decreased from 70 cases in 1995 (the year of the start of total complete vaccination) to 2 cases in 2006. The indices of the morbidity in this period were, respectively, 0,39‰ and 0,02‰. The annual average number was 14 cases, and the index of morbidity – 0,11‰. Thus, we can conclude that the vaccination of newborns and other risk groups is a very effective preventive measure and its further realization as well as nonspecific preventive measures will contribute from year to year to a significant reduction of the morbidity, and to the replacement of the current generation highly affected by the virus HB by another generation little affected by it.

Key words: viral hepatitis B, vaccination, morbidity.

Morbiditatea prin hepatita virală B și rezultatele combaterii ei în Republica Moldova

Introducere

Hepatitele virale A, B, C și D au fost și au rămas o problemă social-medicală stringentă, chiar dacă în ultimii ani au fost obținute rezultate semnificative în combaterea lor. În special, asta se referă la hepatitele virale parenterale, dat fiind faptul că în consecință apar complicații destul de grave – hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer primar hepatic. În rândul celor trei parenterale înregistrate în Republica Moldova, cea mai mare pondere o avea hepatita virală acută B. Ținând cont de faptul, că în anii 80 ai secolului trecut, în practica medicală a apărut un preparat de profilaxie foarte eficient – vaccin contra hepatitei virale B, începând cu anii 90 ai sec. XX a fost declanșată campania de combatere a hepatitei virale B, aplicând două măsuri preventive: vaccinarea contingentelor deliberate și ridicarea responsabilității personalului medical în procesul de sterilizare a instrumentarului medical cu implementarea celui de o singură folosință.

Etiologia. Hepatita virală B este o infecție virală, antropoză hemotransmisibilă, care decurge cu afectarea predilectă a ficatului și cu o multitudine de manifestări de la portaj de virus până la forme manifeste cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute, cirozei și carcinomului hepatocelular [1].

Virusul hepatic B (VHB) este un virus ADN de formă sferică, cu diametrul de 42 μm și face parte din familia *Hepadnaviridae*, genul *Hepadnavirus*. Principalele sale antigene sunt: AgHBs (antigenul de suprafață), AgHBc (antigenul central al VHB) și AgHBe (antigen legat de antigenul central).

AgHBs constituie învelișul extern al virusului hepatitei B și are o structură complexă lipoglicoproteică. El conține un determinant antigenic comun care poate fi cuplat în diverse combinații cu câte o pereche de subdeterminanți antigenici y, w, r și d. AgHBs apare în sângele bolnavilor înainte de

debutul bolii. Anticorpul anti-HBs apar în coalescență și prezența lor semnifică vindecarea bolnavului.

Componența centrală (nucleo capsida virionului) este alcătuită din capsidă, ADN polimerază și genomul viral. Capsida, compusă din 180 de capsomere conține un polipeptid și formează antigenul central al virusului hepatic (AgHBc). El este decelat în celulele hepatice, dar este absent în sânge.

Anticorpul anti-HBc sunt anticorpi specifici IgM și prezența lor indică o infecție acută sigură. Ei dispar odată cu vindecarea bolii. Antigenul Hbe denotă faza de multiplicare a virusului.

Antigenul Hbe este un polipeptid solubil care apare în sângele bolnavilor de timpuriu, odată cu AgHBs. Când evoluția bolii este favorabilă, după o lună de la apariția icterului, apar și anticorpul anti-HBc.

Genomul VHB este o componentă esențială a nucleocapsidei. El constă dintr-un ADN circular, parțial bicatenar [2].

Istoric. Remarcat încă din secolul al V-lea înaintea erei noastre, de către Hipocrate, formele contagioase de icter au fost înregistrate frecvent în sec. XVII și XVIII, cu ocazia campaniilor militare din Flandra, a războaielor lui Napoleon, a războiului de secesiune din SUA, purtând numele de „icter soldătesc”. În timpul primului și celui de al doilea război mondial, epidemii masive de icter au fost semnalate în rândul armatelor beligerante, ca și în populația civilă.

În ultimele decenii, numeroase țări din Europa și din întreaga lume, înregistrează indici crescuți de morbiditate, hepatitele virale caracterizându-se printr-o extindere cu adevărat pandemică. Această stare de lucruri a impulsat cercetări de mare amploare ale căror rezultate sunt promițătoare.

Astfel, în 1967, S. Krugman și colaboratorii, în experimentări pe om, au demonstrat existența a două hepatite: hepatita infecțioasă cu incubare scurtă, determinată de unele seruri,

notate cu MS1 și hepatita serică, cu incubatie lungă, provocată de serurile MS2.

După descoperirea antigenului australian de către Blumberg în sângele unui indigen din Australia, s-a putut stabili existența unei relații între acest antigen, denumit AgAu și HV (Blumberg 1967). AgAu este însă prezent numai în hepatita MS2, deci cu virus de tip B (Giles și colab. 1969). Întrucât acum este bine stabilit acest fapt, s-a considerat că cea mai corespunzătoare denumire a acestui antigen este HB (AgHB) [3].

Ca formă nosologică de sine stătătoare, în țara noastră, hepatita virală B (HVB) a fost înregistrată pentru prima dată în 1966 la nivel de 34,3 cazuri la 100 000 de locuitori.

În anii următori, morbiditatea a crescut treptat, atingând în 1974 nivelul maxim de 85,5‰. Ulterior, incidența scade până la 47,9‰ în 1979, după care urmează o altă fază de creștere a incidenței până la 76,6‰ în 1987. Începând cu 1988, urmează a doua fază de reducere a nivelului de morbiditate, care continuă până în prezent, constituind în 2012 indicele de 2,67‰ (fig. 1, tab. 1).

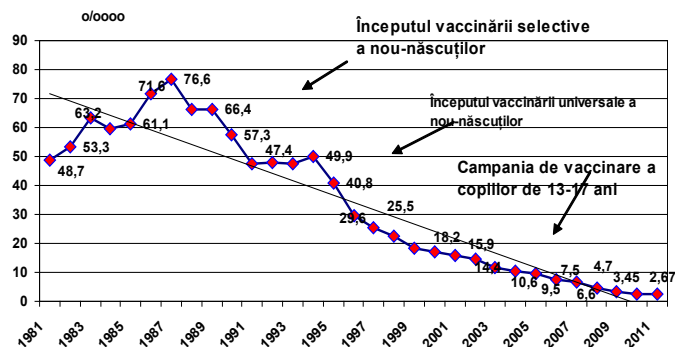


Fig. 1. Dinamica morbidității prin hepatita virală B, în Republica Moldova (1981-2011).

În combaterea HVB se evidențiază trei perioade: prevaccinală, a vaccinării, și a vaccinării universale a nou-născuților.

Analiza datelor pe parcursul a circa 40 de ani, prezentate în tabelul 1, demonstrează că incidența prin HVB acută e mult mai înaltă în orașe în raport cu cea din raioane (1969-2006).

Tabelul 1

Morbiditatea prin HVB acută în Republica Moldova

Anul	Total		Inclusiv			
			Orașe		Raioane	
	Cazuri absolute	Incidență %/10000	Cazuri absolute	Incidență %/10000	Cazuri absolute	Incidență %/10000
1966	1166	34,3				
1967	1415	41,0				
1968	1693	48,3				
1969	1828	51,5	461	60,3	1367	48,7
1970	1919	52,9	508	63,6	1411	48,8
1971	2219	60,8	630	76,8	1589	56,2
1972	2847	77,0	735	83,1	2112	75,1
1973	2925	78,1	827	89,9	2098	74,3
1974	3239	85,5	952	99,6	2287	80,7
1975	3089	80,6	963	96,7	2126	74,7
1976	3079	79,6	932	90,3	2147	75,4
1977	2298	58,9	822	78,9	1476	51,7
1978	1986	50,4	731	70,5	1255	43,3
1979	1896	47,9	702	66,2	1194	41,2
1980	1952	48,8	780	70,3	1172	40,5
1981	1960	48,7	869	77,2	1091	37,9
1982	2158	53,3	1045	89,2	1113	36,6
1983	2577	63,2	1146	95,0	1431	50,2
1984	2443	59,4	1012	79,3	1431	50,5
1985	2520	61,1	1090	84,2	1430	50,5
1986	2986	71,6	1286	78,6	1700	67,1
1987	3221	76,6	1316	94,0	1905	67,9
1988	2814	66,3	1310	88,8	1504	54,3
1989	2838	66,4	1347	89,7	1491	51,9
1990	2512	57,3	1197	89,7	1312	46,1

1991	2068	47,4	885	58,2	1183	41,6
1992	2082	47,8	972	64,5	1110	34,1
1993	2065	47,6	955	63,7	1021	33,5
1994	2166	49,9	935	62,4	1195	32,8
1995	1770	40,8	802	53,8	930	32,6
1996	1304	29,6	617	41,4	669	23,8
1997	1102	25,5	477	31,9	600	21,1
1998	983	22,7	318	25,6	638	20,7
1999	789	18,2	287	23,2	483	15,7
2000	751	17,2	-	-	296	12,43
2001	678	15,9	-	-	293	12,28
2002	614	14,4	-	-	285	11,8
2003	483	11,6	153	16,46	242	9,33
2004	451	10,7	134	14,43	218	8,16
2005	402	9,5	109	11,73	235	8,77
2006	298	7,1	80	8,62	187	7,01
2007	238	6,64	72	7,77	154	7,01
2008	168	4,7	58	6,22	109	4,13
2009	123	3,45	41	4,39	80	3,04
2010	93	2,61	36	3,85	57	2,17
2011	95	2,67	-	-	-	-

În această perioadă s-au constatat indici ai morbidității de 1,2-2,4 ori mai înalți în rândurile populației urbane, incidența acestei patologii la orașe fiind, începând cu 1989 (anul inițierii vaccinării unor grupuri de risc), de la 89,7 o/oooo până la 8,62 o/oooo în 2006, constituind o scădere de 10,4 ori, iar în localitățile rurale – de la 51,9 o/oooo în 1989 până la 7,01 o/oooo, sau de 7,4 ori. Așadar, indicii morbidității prin HVB au diminuat practic uniform în ambele medii, atât în cel urban, cât și în cel rural. O importanță epidemiologică o are re-

partizarea morbidității pe grupuri de vârstă în deferite perioade de aplicare a măsurilor de profilaxie, în special, specifice.

Din tabelul 2 rezultă că în comparație cu morbiditatea prin HVB, în perioada prevaccinală, în rândul copiilor de 0-2 ani incidența acestei patologii s-a redus de la 1,2‰ în 1989 până la 0,02‰ în 2006, sau de 60 de ori. În grupul copiilor de 3-6 ani – respectiv, de la 1,1‰ până la 0, iar în grupul copiilor de 7-14 ani – de la 0,58‰ până la 0,02‰ în 2006, sau de 28,5 ori. În grupul adolescenților și celor vârstnici (15 și mai

Tabelul 2

Repartizarea morbidității prin HVB acută conform grupurilor de vârstă, anii 1980-2007.

Perioada prevaccinală

Anii	Total		Grupuri de vârstă							
	abs.	‰	0-2 ani		3-6 ani		7-14 ani		≥ 15 ani	
			abs.	‰	abs.	‰	abs.	‰	abs.	‰
1980	1952	48,8	250	1,1	93	0,3	125	0,23	1484	50,8
1981	1960	48,7	287	1,3	98	0,3	159	0,30	1416	47,9
1982	2158	53,3	292	1,3	172	0,6	173	0,32	1521	50,7
1983	2577	63,2	322	1,3	192	0,7	184	0,33	1879	62,1
1984	2443	59,4	370	1,5	176	0,7	152	0,27	1745	57,3
1985	2520	61,1	354	1,4	191	0,6	184	0,32	1791	58,6
1986	2986	71,6	419	1,6	297	0,9	262	0,45	2008	65,3
1987	3221	76,6	361	1,4	294	0,9	367	0,62	2199	71,1
1988	2814	66,3	384	1,5	285	0,8	344	0,58	1801	57,9
1989	2838	66,4	296	1,2	355	1,1	351	0,58	1836	60,4
media	2547	61,5	334	1,4	215	0,7	230	0,40	1768	58,2
%	100		13,1		8,5		9,0		69,4	

Perioada vaccinării selective

1990	2512	57,3	244	1,10	342	0,99	357	0,58	1569	49,9
1991	2068	47,4	136	0,55	241	0,68	292	0,47	1399	44,4
1992	2082	47,8	130	0,64	284	0,87	343	0,54	1325	42,1
1993	2065	47,6	122	0,63	218	0,70	299	0,47	1426	45,3
1994	2166	49,9	119	0,62	226	0,75	337	0,52	1484	47,0
media	2179	50,0	150	0,71	262	0,80	326	0,52	1441	45,7
%	100		6,9		12,0		15		66,1	

Perioada vaccinării totale a nou-născuților

1995	1770	40,8	70	0,39	168	0,59	261	0,39	1271	40,0
1996	1304	29,6	37	0,23	107	0,39	208	0,31	952	29,8
1997	1102	25,5	23	0,15	57	0,22	157	0,23	865	27,1
1998	983	22,7	15	0,10	42	0,16	162	0,24	764	23,9
1999	789	18,2	8	0,05	19	0,07	100	0,15	662	20,3
2000	751	17,2	4	0,03	10	0,04	71	0,11	666	20,5
2001	678	15,9	2	0,014	9	0,04	58	0,09	609	18,7
2002	614	14,4	5	0,04	5	0,02	57	0,07	547	18,9
2003	483	11,6	2	0,04	2	0,03	37	0,05	442	13,2
2004	451	10,7	1	0,01	0	0	64	0,123	386	14,7
Media	892,5	20,7	17	0,10	42	0,16	118	0,176	716	22,7
%	100		1,9		4,7		13,22		80,22	

Perioada vaccinării adolescenților și altor grupuri de risc

2005	402	9,5	2	0,02	2	0,01	29	0,04	369	14,0
2006	269	7,5	2	0,02	0	0	15	0,02	254	8,7
2007	238	6,6	4	0,04	0	0	12	0,08	222	7,6
2008	168	4,7	1	0,01	0	0	2	0,01	165	5,68
2009	123	3,45								
2010	93	2,61								
2011	95	2,67								
Media	198	5,29	1,3	0,01	0,3	0,001	8,3	0,02	114	5,14

mulți ani) morbiditatea s-a redus de la 60,4‰ în 1989 până la 12,1‰ în 2006, sau de circa 5 ori. Această descreștere se datorează atât măsurilor specifice, cât și celor nespecifice de profilaxie, aplicate în republică. În 1989, în procesul epidemic natural al HVB intervine o acțiune eficientă de profilaxie specifică - vaccinarea selectivă a tuturor nou-născuților din mame pozitive la antigenul de suprafață a virusului hepatitei B (AgHBs), care a contribuit, în mare măsură, la reducerea evidentă a nivelului morbidității de la 66,4‰ până la 49,9‰ în 1994. În toamna lui 1994, a fost implementată imunizarea universală a nou-născuților contra HVB, a unor grupuri de risc (medici, copii din familii cu bolnavi de hepatită cronică). Această măsură, precum și unele măsuri de profilaxie nespecifică (utilizarea pe scară largă a instrumentarului medical jetabil, testarea donatorilor de sânge la prezența AgHBs și anti-HCV cu test-sisteme de sensibilitate și specificitate mai înalte, reducerea administrării remediilor pe cale injectabilă, regim strict de sterilizare a utilajului medical) au contribuit la reducerea semnificativă a nivelului morbidității până la 7,48‰ în 2006. La aceste rezultate a contribuit, în mare măsură, și realizarea „Programului Național de combatere a

hepatitelor virale B, C și D”, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 507 din 02.06.97, în perioada 1999-2000 a fost realizată vaccinarea unui alt grup de risc - personalul medical din secțiile cu risc sporit de infectare, care au contact direct cu sângele și preparatele din sânge, și un arsenal imens de măsuri preventive nespecifice [4].

După cum rezultă din datele prezentate în tabelul 2, în perioada prevaccinală numărul cazurilor înregistrate anual în rândul copiilor de 0-2 ani oscila de la 419 în 1986, până la 296 în 1989 (anul de start al vaccinării incomplete selective), iar indicele morbidității, respectiv, de la 1,6‰ până la 1,2‰. Media anuală în perioada prevaccinală a constituit 343 de cazuri, iar indicele morbidității - 1,38‰.

În perioada a doua a vaccinării selective a nou-născuților, numărul cazurilor înregistrate la acest grup de vârstă s-a redus de la 244 în 1990 (anul de start al vaccinării complete selective, adică cu toate cele trei doze conform schemei 0-1-6 luni) până la 119 în 1994 (anul de start al vaccinării totale incomplete). Indicele morbidității, în cea de a doua perioadă, s-a redus respectiv de la 1,1‰ până la 0,62‰. Media cazurilor înregistrate în această perioadă a constituit 150, iar

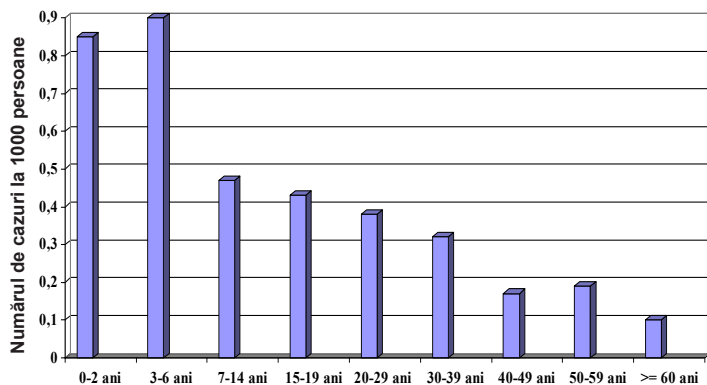


Fig. 2. Incidența prin hepatita virală B în diferite grupuri de vârstă în Republica Moldova (media pe anii 1990-1992).

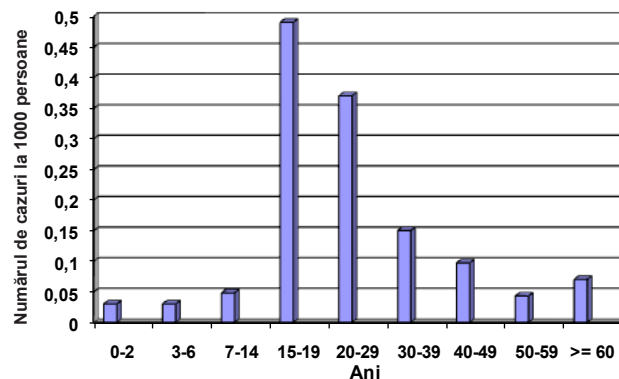


Fig. 3. Incidența prin hepatită virală B conform grupurilor de vârstă, în perioada postvaccinală (media pe a. 2001-2004).

indicele morbidității – 0,71‰. Din cauza lipsei de vaccin s-a revenit la vaccinarea universală a copiilor nou-născuți în toamna lui 1994.

În a treia perioadă, morbiditatea s-a redus de la 70 de cazuri în 1995 (anul de start al vaccinării totale complete) până la 2 cazuri în 2006. Indicii morbidității, în această perioadă, au fost de, respectiv, 0,39‰ și 0,02‰. Media anuală a constituit 14 cazuri, iar indicele morbidității 0,11‰.

Analiza și evaluarea datelor morbidității prin HVB în grupul de vârstă de 3-6 ani a evidențiat unele particularități în dinamica reducerii morbidității. Astfel, debutul reducerii semnificative a indicilor morbidității îi revine anului 1995, când copiii vaccinați selectiv în anii 1990-1992 au depășit vârsta de 3 ani. În continuare, în acest grup revin copiii perioadei vaccinării totale și morbiditatea scade galopant de la 168 de cazuri în 1995 până la 0 cazuri în 2006.

Vaccinarea selectivă și totală a nou-născuților, pe parcursul ultimilor 18 ani, precum și implementarea altor măsuri preventive nespecifice, în special efectuarea tuturor vaccinărilor cu seringi jetabile, au contribuit eficient la reducerea morbidității copiilor de 7-14 ani - de la 62-58‰ în ultimii ani ai perioadei prevaccinale (tab. 2) până la 0,12-0,017‰ în ultimii ani ai perioadei vaccinării totale. Această reducere semnificativă a contribuit la schimbarea raportului dintre nivelurile de morbiditate în rândul copiilor și nivelul morbidității persoanelor de 15 și mai mulți ani. Dacă pe tot parcursul perioadelor prevaccinale și vaccinării selective predomină nivelul morbidității copiilor (fig. 2), apoi în perioada vaccinării totale predomină morbiditatea adolescenților și adulților (fig. 3).

Dacă în anii perioadei prevaccinale ponderea morbidității copiilor de până la 2 ani constituia 13%, apoi în perioada vaccinării totale 1,4%.

Ponderea morbidității în grupul copiilor de 3-6 ani a constituit, respectiv, 8,5%, 12% și 3,3%, în 2006 – 0%, pe când a celor de 7-14 ani a crescut nesemnificativ de la 9%, în perioada prevaccinală, până la 9,7% în perioada vaccinării totale, în 2006 constituind 0% [5]. În total, dacă în perioada prevaccinală ponderea morbidității copiilor a constituit 30,6%, apoi în perioada vaccinării totale – 14,4%. În urma acestui fenomen, a crescut evident ponderea morbidității în rândul adolescenților și adulților – de la 69,4% în perioada prevaccinală, până la 85,6% în perioada vaccinării totale și până la 95% în 2006. Această situație a și stat la baza afectării adolescenților de 13-17 ani (fig. 1), și a altor persoane cu risc sporit de infectare, care concomitent cu ridicarea cerințelor față de măsurile de prevenție nesporită, a contribuit, în mare măsură, la introducerea morbidității în continuare.

Așadar, putem deduce că vaccinarea nou-născuților și a altor grupuri de risc este o măsură preventivă foarte eficientă și efectuarea ei în continuare, precum și a măsurilor preventive nespecifice vor contribui la reducerea semnificativă, an de an, a morbidității și la substituirea generației actuale înalt afectată de virusul HB cu o altă generație puțin afectată.

References

1. Shuvalova EP. Infektsionnye bolezni. [Infectious diseases]. Moskva, 2005.
2. Dimache G, Panaitescu M. Microbiologia și parazitologia medicală [Medical microbiology and parasitology]. București, 1999:284-285.
3. Teodorovici Gh. Epidemiologia bolilor transmisibile [Communicable Diseases Epidemiology]. Vol. I. Iași, 1976:262-263.
4. Iarvoiu P. Un semicentener de activitate în domeniul medicinei preventive [Fifty years of activity in the field of preventive medicine]. Chișinău, 2007:14-36.
5. Ordinul nr. 401 al MS RM din 30.12.04 "Cu privire la campania de vaccinare împotriva hepatitei virale B a copiilor cu vârsta de 13-17 ani (a.n. 1988-1992)". [The order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova № 401 of 30.12. 04 About the vaccination campaign against VHB for children of 13-17 years old (born in 1988-1992)].

Current problems in disinfectology

V. Turcan

Centre of Public Health, Balti, the Republic of Moldova

Corresponding author: cmpbalti@yahoo.com. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The work contains a description of the basic problems existing in disinfectology in the Republic of Moldova. It presents the research results of the quality and efficiency of 97 biocidal agents. The medical workers' professional knowledge and skills in the field of disinfectology in medical and pharmaceutical institutions has been evaluated. The incidence of primary and secondary medical personnel diseases, associated with disinfectology activities (transportation, storage, preparation and the use of biocidal products) for the last 15 years has been studied. The main perspectives for the development and creation of a national policy for disinfectology have been indicated and discussed. The creation of a unified system for regulating the use of effective and environmentally safe biocidal agents has been proposed. In the Republic of Moldova disinfectology as a science about the public health is faced with numerous problems related to the introduction of the new technologies in the field of disinfection, dissection and the disratization. The shortcomings in the work of disinfectology scheme and in the training of the persons involved in organizing and conducting the disinfection measures adversely affect the population health and environment. The absence of a complete package of normative and legislative documents and the incorrect interpretation of those already existing causes serious socio-economic problems.

Key words: disinfectology, monitoring, biocidal agents.

Probleme actuale în dezinfectologie

Actualitate

Dezinfectologia fiind una din cele mai tinere științe ale sec. XX, parte inalienabilă a epidemiologiei, actualmente își consolidează pozițiile prin sistematizarea, perfecționarea și implementarea noilor tehnologii în domeniul asigurării sănătății publice [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Se știe că în majoritatea țărilor măsurile de dezinfecție, imunoprofilaxia și educația pentru sănătate constituie arsenalul principal în asigurarea stabilității epidemiologice. Importanța profilaxiei specifice în prevenția bolilor transmisibile este indiscutabilă, însă, conform datelor oficiale publicate de Organizația Mondială a Sănătății, numai circa 20% din bolile infecțioase sunt imunodirijabile. Din aceste considerente, profilaxia nespecifică și, îndeosebi, metodele dezinfectologice joacă un rol principal și hotărâtor în lupta cu maladiile transmisibile.

Una din cele mai principale și actuale probleme este asigurarea strategiei naționale în domeniul dezinfectologiei. O deosebită atenție necesită dezvoltarea dezinfectologiei ca știință a sănătății publice. Această afirmație este justificată nu numai de necesitatea prevenției și combaterii bolilor seculare transmisibile, dar și de apariția noilor boli infecțioase, precum și de recunoașterea ordinii infecțioase a unor maladii aparent netransmisibile, de altă natură. Actualmente, este unanim acceptată relația dintre infecția cu virus hepatic B și/sau C și hepatomul primar.

Este recunoscută și etiologia virală Epstein-Barr a limfosarcomului Burkitt și a sarcomului nasofaringian. În ultimele două decenii, s-a demonstrat etiologia virală a unor cazuri de neoplasm, a unor leucocite și limfocite (cu retrovirusuri din clasa HTLV).

În domeniul neurologiei s-a demonstrat natura infecțioasă, virală, a unor encefalite subacute și cronice (panencefalite sclerozante subacute de etiologie rujeolică, leuconevraxită etc.).

În 60-70% din cazuri, endocardita infecțioasă este semna-

lată între 0,16 și 5,4 cazuri la 1000 de pacienți, iar letalitatea este apreciată la o medie de 20-30% de etiologie stafilococică și 70-80% - fungică. Endocardita acută este o infecție produsă cel mai frecvent de *Staphylococcus aureus*. Trebuie de menționat și importanța epidemiologică a agenților patogeni neconvenționali (ATNC) sau prioni, care sunt responsabili de encefalopatia subacută spongiformă transmisibilă.

Infecțiile urinare la gravide sunt cauzate în 60% din cazuri de colibacili, urmate de *Enterobacter* – 13%, *Proteus* – 9% și *Klebsiella* – 1,5%, respectiv [7, 8].

Astfel, în condițiile actuale și în viitorul apropiat, atât bolile transmisibile precum și bolile netransmisibile (microbiologic asociate) rămân a fi una din cauzele principale ale morbidității și letalității înalte la populația umană. Iată de ce, imunoprofilaxia nu este în stare să asigure prevenția tuturor bolilor transmisibile și, îndeosebi, a celor necunoscute.

Din cele menționate mai sus rezultă, că la soluționarea problemei în cauză, în mare măsură, trebuie să contribuie organizarea corectă, rațională a măsurilor și mijloacelor de decontaminare a diferitor patogeni în mediul ambiant. În ceea ce privește agenții patogeni, se cere utilizarea eficientă a noilor tehnologii în domeniul dezinfecției, sterilizării, deratizării și dezinsecției, care ar asigura o situație epidemiologică favorabilă în populația umană [9, 10].

Calitatea și eficacitatea măsurilor dezinfectologice, întreprinse în majoritatea ramurilor economiei naționale depinde, în mare măsură, de nivelul de calificare profesională și responsabilitate a specialiștilor implicați în circuitul dezinfectologic [3, 5, 6].

Rezultatele testării nivelului cunoștințelor și abilităților profesionale a 422 de asistente medicale, implicate în aplicarea măsurilor dezinfectologice, relevă o mare îngrijorare. Competența tinerilor specialiști în problemele ce țin de profilaxia nespecifică constituie doar 18,1 la sută, inclusiv în dezinfecție – 24,3%, sterilizare – 22,7%, dezinsecție – 15,2% și derati-

zare – 10,3%. Implicarea personalului medical cu pregătire insuficientă în domeniul dezinfectologiei pune în pericol asigurarea situației epidemiologice în IMS și reduce considerabil eforturile depuse în prevenția infecțiilor nosocomiale (IN). Nivelul de cunoștințe și abilități practice ale asistentelor medicale, după 3-4 ani de activitate, a fost apreciat în mărime de $92 \pm 2,5\%$. Pregătirea profesională a medicilor chirurghi, traumatologi, ginecologi în domeniul aseptiei și antisepsiei constituie $95,7 \pm 3,5\%$, a stomatologilor - numai $87,9 \pm 1,2\%$. Acest indicator în anii 2009-2010 a constituit doar $45 \pm 1,5\%$.

Astfel, este de neconceput asigurarea eficientă și calitativă a măsurilor dezinfectologice, inclusiv în focarele de boli infecțioase, în lipsa unei strategii naționale de planificare, achiziționare, reglementare și alternanță a produselor biodistructive.

Actualmente, în IMS și farmaceutice din Republica Moldova sunt implicate în circuitul dezinfectologic peste 120 de produse biodistructive (PBD). Asortimentul este destul de variat și reprezintă, practic, toate grupurile de PBD. Ponderea produselor tensio-active constituie 37,5%, dintre care 68 la sută sunt prezentate de compușii cuaternari de amoniu, 20,8% le revine alcoolilor (etilic – 75,2%, izopropilic – 24,8%), 12,5% – halogenilor, inclusiv preparatelor clorigene – 82,3% și iodofoarelor – 17,7%, câte 8,3% dezinfectantelor glutaraldehidice și oxidofore, 5,8% – acizilor, altor grupuri de PBD – 6,8%. În ultimii 5 ani, ponderea dezinfectantelor policompoziționale s-a majorat de 2,2 ori, în comparație cu anii 2003-2007. Concomitent, se atestă o diminuare evidentă a calității și siguranței PBD. Rezultatele cercetărilor efectuate în anii 2011-2012 a 97 de probe de PBD denotă o necorespondere cu 38,1 la sută a proprietăților fizico-chimice (pH, densitate, consistență, miros, culoare). Concentrația substanțelor active în preparatele investigate a corespuns numai în 77,8% cazuri.

Din aceste considerente, asigurarea eficacității măsurilor dezinfectologice în instituțiile antituberculoase și focarele de tuberculoză a devenit o problemă destul de dificilă în prevenția IN [11].

Apariția *M. tuberculosis*, rezistentă la mai multe antibiotice și dezinfectante, a fost favorizată, în special, atât de tratamentul necorespunzător, neregulat sau incomplet efectuat în anii 1980-1990, sec. XX, precum și de utilizarea incorectă a dezinfectantelor, îndeosebi a compușilor cuaternari de amoniu. Spectrul biocidal al acestor preparate este limitat. Manifestă proprietăți reduse și împotriva virusurilor. Din această cauză, virusul hepatitei A a fost propus pentru includere în nomenclatorul test-virusurilor pentru aprecierea virucidă a proprietăților PBD multicompoziționale [12].

Majoritatea dezinfectantelor importate și omologate în Republica Moldova nu dispun de rezultatele cercetărilor bacteriologice și virusologice, în conformitate cu Standardul European EN 14476. Este foarte important ca la planificarea și achiziționarea produselor tuberculocide de acordat o atenție deosebită compoziției chimice, spectrului de acțiune și compatibilității componentelor biocide. Nivelul de majorare a rezistenței microorganismelor la preparatul antimicrobian este invers proporțional numărului de biocide prezente în el. Totodată, este necesară o organizare corectă a sistemului de măsuri, care reies din aprecierea condițiilor și factorilor ce

condiționează eficacitatea dezinfectării, profilul instituției medicale, a mecanismului de dezvoltare a procesului epidemic în dependență de infecție, nivelul de poluare microbiană și de rezistența microorganismelor la produsele biodistructive [10, 13].

Una din căile prioritare, la etapa actuală, care ar contribui benefic la prevenirea bolilor transmisibile și acțiunilor nefaste asupra ecosistemului uman, prin efectuarea măsurilor nespecifice, este implementarea sistemului de monitorizare a acestor activități [14]. În acest scop, este absolut necesară elaborarea și implementarea unui sistem complex de măsuri legislativ-organizatorice, medico-sociale și științifico-tehnice, inclusiv tehnologii informaționale analitice, care vor asigura supravegherea permanentă a calității și eficacității lucrărilor dezinfectologice, estimarea și pronosticarea valorilor indicatorilor care le caracterizează, determinarea interrelațiilor de cauză și efect pentru elaborarea noilor măsuri întru reducerea impactului factorilor nocivi și de agresiune asupra sănătății populației umane și mediului ambiant [15, 16, 17].

Lipsa unei metodologii coerente în aprecierea autenticității, calității, eficacității și inofensivității produselor biodistructive policompoziționale, pe de o parte, și dotarea insuficientă cu utilaj, dispozitive, reactive și specialiști de înaltă calificare, pe de altă parte, favorizează apariția pe piața de desfacere a Republicii Moldova a PBD necalitative și, evident, periculoase ecologic și igienic.

Studiul epidemiologic retrospectiv pentru anii 2000-2012 demonstrează că unul din factorii principali ai poluării mediului ocupațional și celui ambiant cu produse biodistructive și, preponderent, cu substanțe clororganice, oxidofore, tensioactive este nerespectarea circuitului dezinfectologic. În 53,2% cazuri (în perioada 2000-2004 – 87,2%) produsele biodistructive sunt depozitate și păstrate pe o perioadă de lungă durată în încăperi avariate, neutilitate cu inventar și mobilier necesar. În 33,7% cazuri (în 2000-2004 – 62,9%) prepararea și păstrarea soluțiilor de lucru se efectuează în recipiente deschise, în încăperi cu umiditatea relativ sporită și fără sistem de ventilație.

Rezultatele examenului medical profilactic și a chestionării lucrătorilor, implicați în tehnologii dezinfectologice (producere, preparare, ambalare/reambalare, depozitare, comercializare și utilizare), confirmă acțiunea toxică a PBD asupra sănătății lor. Simptome de intoxicație acută și cronică cu dezinfectante, inclusiv clororganice la persoane cu durata de muncă de până la 1 an (367 de oameni) au fost depistate în 6,0% cazuri, la 1-2 ani (452 de oameni) – 7,7%, la 2-3 ani (199 de oameni) – 14,6%, la 3-6 ani (132 de oameni) – 21,2% și peste 6 ani (145), respectiv 28,3%. Adresarea lucrătorilor pentru acordarea asistenței medicale este de 1,5 ori mai frecventă în lunile anotimpului rece, ceea ce confirmă prezența lor timp îndelungat sub influența factorilor nocivi.

Evident, că supravegherea stării de sănătate a populației constituie o obligațiune nu numai a serviciului de sănătate publică, dar și a multor altor servicii și specialiști din diverse ramuri ale economiei naționale. Schimbul de informații între serviciile cointeresate (medico-sanitare și farmaceutic, sănătate publică, ecologie, sanitaro-veterinar, protecție civilă

și situații excepționale etc.) trebuie să devină condiții de coerență permanentă, de importanță socio-economică, soluționarea cărora ar permite în mare măsură implementarea mai eficientă a monitoringului dezinfectologic, care va contribui esențial la fortificarea sănătății publice și igienizarea mediului înconjurător.

Concluzii

În Republica Moldova, dezinfectologia ca știință a sănătății publice se confruntă cu multiple probleme ce țin de implementarea noilor tehnologii în domeniul dezinfecției, dezinsecției, sterilizării și deratizării.

Deficiențele existente în asigurarea circuitului dezinfectologic și instruirea persoanelor implicate în organizarea și efectuarea măsurilor dezinfectologice se reflectă negativ asupra sănătății populației umane și mediului ambiant.

Lipsa unui pachet integral de acte normative și legislative și interpretarea incorectă a celor existente favorizează probleme importante de ordin socio-economic.

Propuneri

- Asigurarea strategiei naționale în domeniul dezinfectologiei și dezvoltarea ei ca știință a sănătății publice.
- Elaborarea și implementarea tehnologiilor noi în domeniul dezinfecției, sterilizării, dezinsecției și deratizării.
- Perfecționarea sistemului de planificare, achiziționare, reglementare și alternanță a produselor biodistructive.
- Implementarea monitoringului microbiologic în dezinfectologie. Elaborarea sistemului unic informațional, crearea Fondului Național și teritorial (municipal, raional sau regional) de informație în domeniul dezinfectologiei.
- Elaborarea unei metodologii coerente în evaluarea autenticității, calității, eficacității și inofensivității produselor biodistructive policompoziționale.
- Crearea și renovarea bazei tehnico-materiale a serviciilor implicate în circuitul dezinfectologic prin reutilizarea lor cu mijloace, tehnologii și tehnică performantă pentru excluderea amplificării factorilor de nocivitate asupra populației umane și mediului ambiant.
- Soluționarea problemei în Republica Moldova privind pregătirea, instruirea și asigurarea tuturor ramurilor economiei naționale, unde este necesar, cu specialiști de înaltă calificare profesională, în realizarea măsurilor dezinfectologice.
- Excluderea barierelor manageriale și economico-sociale în activitatea dezinfectologică, prin neadmiterea incompatibilității între servicii și specialiști, implicarea persoanelor necompetente în circuitul dezinfectologic.
- Monitorizarea activităților și schimbărilor, care au loc în cadrul fiecărei ramuri a economiei naționale, instituție, organizație și obiect, întru asigurarea managementului calității și eficacității măsurilor dezinfectologice.
- Elaborarea, standardizarea, diferențierea și perfectarea actelor normative în domeniul dezinfectologiei, efectuarea în baza rezultatelor a cercetărilor științifico-practice și în funcție de particularitățile epidemiologice ale infecțiilor transmisibile.

References

1. Țurcan V. Conceptul de viziune privind dezvoltarea serviciului dezinfectologic în Republica Moldova [Vision of the development concept of disinfectologic service in Moldova]. Materialele conferinței practico-științifice. Călărași, 2005;100-110.
2. Țurcan V. Geneza istorică a dezinfectologiei [Historical Genesis of disinfectology]. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. V. 1. Chișinău, 2004;488-494.
3. Țurcan V. Dezinfectologia: noțiuni de bază și elemente practico-științifice [Disinfectology: basic notions and scientific-practical elements]. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. 2003;2A:73-75.
4. Karabelnikov IV. Teoreticheskiye aspekty dezinfektologii [Theoretical aspects of disinfectology]. *Dezinfektsionnoye delo*. 2009;3:29-32.
5. Shandala MG. Aktualnye voprosy obshchey dezinfektologii [Actual issues of common disinfectology]. *Izbrannyye lektsii*. Moskva: «Meditsina», 2009;20-22.
6. Shkarin VV, Shafeyev MI. Dezinfektologiya [Disinfectology]. Nizhniy Novgorod: Izdatelstvo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii [The publishing house of the Nizhny Novgorod state medical Academy]. 2008;11-12.
7. Chiotan M. Boli infecțioase [Infectious diseases]. București: Național, 2002;13.
8. Ivan A. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile [A treaty of epidemiology of communicable diseases]. București: Polirom, 2002;807-809.
9. Prisacaru V. Epidemiologia generală [General epidemiology]. Manual. Chișinău: Meșterul Manole, 2012;197, 207.
10. Țurcan V. Aspecte dezinfectologice privind profilaxia infecțiilor nosocomiale [Disinfectological issues on prevention of nosocomial infections]. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2005;2:29-32.
11. Țurcan V, Țurcan R. Aspecte privind utilizarea dezinfectantelor tuberculocide în practica medicală [Aspects of the use of tuberculous disinfectants in medical practice]. Materialele conferinței științifico-practice consacrate aniversării a 140 ani de la fondarea Spitalului Clinic Municipal Bălți „Actualități în acordarea asistenței medicale”. 2012;206-209.
12. Elbakyan RM, Zamyatina NA, Kudryavtseva YeE, i dr. Sravnitel'naya kharakteristika virulitsidnoy aktivnosti dezinfitsiruyushchikh sredstv na osnove chetvertichnykh ammoniyevykh soyedineniy s razlichnym kompozitsionnym sostavom i khloramina B v otnoshenii virusov gepatita A i poliomiylita [Comparative characteristic of virucidal activity of disinfectants based on quaternary ammonium compounds with a different compositional structure and chloramine B against hepatitis A and polio] *Dezinfektsionnoye delo [Disinfection]*. 2009;1:35-39.
13. Shkarin VV, Vorobyeva ON, Yermolova SA, i dr. Izucheniye antimikrobnogo deystviya novogo preparata alkatsetam i kompozitsiy na yego osnove [The study of antimicrobial activity of a new drug alkatsetam and its compositions]. *Dezinfektsionnoye delo [Disinfection]*. 2008;1:49.
14. Tsurkan VA. Dezinfektologicheskiy monitoring primeneniya khlorosoderzhashchikh sredstv na territorii uyezda Belts, Respublika Moldova. [Disinfectology monitoring of the use of chlorine-containing products on the territory of the county of Balti, Moldova]. *Dezinfektsionnoye delo [Disinfection]*. 2004;1:36-38.
15. Sokolova NF. Metodicheskoye obespecheniye otsenki effektivnosti i bezopasnosti dezinfektsionnykh sredstv [Methodical support of efficacy and safety of disinfectants]. *Dezinfektsionnoye delo [Disinfection]*. 2011;23:56-57.
16. Tsurkan VA. Monitoring antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov, vydelennykh ot bolnykh i s vneshey sredy lechebno-profilakticheskikh organizatsiy [Monitoring of antibiotic resistance in microorganisms isolated from patients in the environment of health care organizations]. *Dezinfektsionnoye delo [Disinfection]*. 2012;3:26-29.
17. Rutella WA, Weber DS. Creutzfeld-Jakob Disease: Recommendations for disinfection and sterilization. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:1348-1356.

Intracoronary optical coherence tomography

V. Sirbu¹, *L. Ciobanu², G. Guagliumi¹, O. Valsecchi¹, I. Popovici², M. Popovici²

¹Hospital of Holy Pope Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

²Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: Cancelaria2004@mail.ru. Manuscript received, July 01, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The cardiovascular departments of the hospital of Holy Pope Giovanni XXIII in Bergamo, Italy and of the Institute of Cardiology in Chisinau, the Republic of Moldova have a fruitful history of collaboration in the field of interventional cardiology and intracoronary imaging in particular. We have recently expanded our collaboration by adding the method of Optical Coherence Tomography (OCT) into the armamentarium of imaging in the catheterization laboratory. OCT is an innovative, real time, tomographic imaging modality able to visualize tissues at microstructure level. It delivers the rays of near-infrared light through the wall of the coronary artery using small diameter optical fibres. The light that illuminates the vessel is absorbed and backscattered or reflected by the structures of the tissues with different degrees of density, thus creating an image with an axial resolution of 10-20 μm . This technology allows acquiring high definition images of long segments of coronaries for a few seconds. For the time being, OCT is mainly used in the researches, providing insights into the pathophysiology of the atherosclerotic plaque and the vascular response to stenting. It also has a potential for clinical application, such as pre-interventional evaluation of coronary arteries, procedures guidance and follow-up assessment of vascular healing after the stent implantation. A joined database has been created by the two institutions in an effort to study *in vivo* the morphology of the coronary arteries in different pathologies. This review is focused on the potential fields of application of OCT in different clinical and scientific institutions.

Key words: optical coherence tomography, percutaneous coronary intervention, coronary stent.

Tomografia prin coerență intracoronariană

Introducere

Departamentul de Patologie Cardiovasculară al Spitalului "Ospedale Papa Giovanni XXIII" din or. Bergamo (Italia) și Laboratorul de Cateterism Cardiac al Institutului de Cardiologie, Chișinău (Moldova) au o istorie importantă de colaborare în domeniul cardiologiei intervenționale și al imagisticii arterelor coronariene. Recent capitolele de colaborare au fost suplimentate cu Tomografia de Coerență Optică (Optical Coherence Tomography-OCT), care a fost inclusă în lista tehnicilor de imagistică coronariană utilizate în laboratoarele noastre. A fost creată și o baza de date comună, care la momentul actual, conține informații referitoare la 600 de proceduri efectuate cu utilizarea acestei tehnici, într-un efort de a studia morfologia arterelor coronariene a cordului în diverse situații clinice. Articolul dat reprezintă o privire de ansamblu asupra posibilităților domeniului de aplicație clinică și științifică a OCT.

Introducerea intervențiilor coronariene percutane (PCI) a avut un impact revoluționar în raport cu evoluția patologiei coronariene (CAD), în ultimele decenii angiografia coronariană devenind "standardul de aur" pentru stabilirea prezenței, localizării și severității leziunilor arterelor coronariene epicardice. Marele merit al acestei tehnologii este reducerea evaluării patologiei aterosclerotice la un singur parametru ușor de cuantificat: severitatea stenozei. Metodele de *imaging* intracoronarian permit vizualizarea din interior a vasului tratat (în cazul dat - a arterelor coronariene) și oferă oportunitatea de a analiza patologia nu doar de pe poziția profilului lumenului vascular obținut la angiografie. Ultrasunetul intracoronarian (IVUS) și angioscopia au fost primele metode, care au oferit informații suplimentare cu privire la morfologia interioară

a arterei coronare „*in vivo*” și în timp real. Tomografia prin coerență optică (OCT) este o metodă inovativă sub aspectul că permite vizualizarea peretelui vasului studiat la nivel de microstructură. OCT folosește raze infraroșii (laser) cu o lungime de undă de 1300 nm, care scanează peretele vascular și realizează imagini cu o rezoluție axială de 10-20 de microni. Practic, se obține o adevărată „biopsie optică” cu posibilitatea de a analiza peretele vascular cu rezoluție microscopică în timp real (fig. 1). Deoarece se bazează pe o analiză subtilă a morfologiei leziunilor și realizează măsurări precise, această nouă tehnologie are potențialul de a depăși multe dintre limitările tehnicilor precedente. Rezoluția de excepție a OCT crează condiții ideale pentru măsurarea proprietăților țesutului vascular [1]. Diferite tipuri de țesuturi au diferite proprietăți optice. Acest fapt face din OCT o unealtă deosebit de utilă pentru studierea țesuturilor pe modele experimentale *ex vivo*, în condițiile laboratorului de anatomie patologică, cât și *in vivo* în timp real, urmărind evoluția plăcii în diferite etape de aterogeneză, precum și răspunsul țesutului vascular la implantarea stentului coronarian sau răspunsul la terapia farmacologică [1, 2, 3]. Această nouă modalitate imagistică are potențialul de a elucida mecanismul de eșec al procedurii de implantare a stentului pe termen lung, cât și de a ghida strategia operatorie în cazuri complicate. Noua tehnologie permite obținerea de imagini de înaltă definiție de segmente lungi de arteră coronariană în doar câteva secunde. Astfel de caracteristici ale vasului precum diametrul minim, segmentele de referință, cuantificarea stenozelor devin instantaneu disponibile după efectuarea scanării OCT. Această tehnică a devenit o unealtă utilă la etapele de preprocedură, pentru a obține informații detaliate cu privire la natura și amploarea

reală a patologiei aterosclerotice, date care ajută la structurarea strategiei de tratament, atât imediat după procedura de implantare de stent, când permite evaluarea răspunsului vasului tratat, cât și ulterior (fig. 2) pentru urmărirea rezultatelor curative de durată [5].

Examinarea arterelor coronariene în timpul intervențiilor electiv: cu cât mai complexă este intervenția planificată, cu atât mai utile pot fi informațiile obținute cu ajutorul acestei metode. Publicațiile recente demonstrează pentru acestea o sensibilitate și specificitate comparabilă cu analiza histologică pentru caracterizarea tipului de plăci coronariene [6]. Identificarea plăcii cu risc pentru embolizare distală rămâne o provocare în timpul procedurilor de angioplastie percutană și implantarea de stent, astfel că specificarea morfologică a plăcilor existente are implicații prognostice. Plăcile care prezintă un important conținut lipidic se regăsesc la originea complicațiilor periprocedurale severe. Așa-numitul *no reflow*, absența fluxului de sânge în artera coronariană după procedura de implantare de stent, survenită prin embolizarea distală a conținutului lipidic al plăcii, reprezintă un fenomen evitabil [7, 8]. Cunoașterea repartizării topografice a plăcii calcifice în arterele coronariene poate ajuta la planificarea operației, sugerând uneori necesitatea folosirii tehnicilor particulare (așa-numitele tehnici de aterectomie rotațională (fig. 3). În cazul în care este abordată o leziune la nivelul arterelor coronariene, OCT permite o evaluare atentă a anatomiei segmentului ce conține leziunea, se pot determina parametrii dimensionali ai vasului principal, gradul de răspândire a patologiei în ramul secundar, gradul de calcifiere și unghiul *run-off* de origine a ramului secundar. Aceste caracteristici sunt esențiale în alegerea strategiei și instrumentelor, care ar putea oferi cele mai bune rezultate cu rate de complicație minime [9]. Modalitățile recente de reconstrucție și vizualizare tridimensională oferă informații spectaculoase în acest sens. Cunoașterea extinderii reale a patologiei aterosclerotice în vasul studiat ajută în alegerea lungimii corecte a stentului, iar cunoașterea diametrelor segmentelor de referință (segmentul sănătos al vasului studiat) ajută la selectarea diametrului corect al stentului, evitând astfel de complicații cum ar fi poziționarea stentului pe o placă, disecția vasului tratat sau aplicarea unui stent subdimensionat.

Evaluarea arterelor coronariene în timpul Sindromului Coronarian Acut. În timpul infarctului miocardic acut cu evidențe angiografice de ocluzie a arterei coronariene, înlăturarea trombilor și stabilizarea hemodinamică cu recuperarea adecvată a fluxului sanguin coronarian este o condiție importantă atât pentru pacient, cât și pentru operator. Angiografia comportă o posibilitate limitată de identificare a leziunii responsabile pentru ocluzia vasului, în schimb OCT oferă șansa de a face distincția dintre unele particularități morfologice cu importanță diagnostică, cum ar fi ruptura plăcii cu tromboză ulterioară, spasmul coronarian, disecția coronariană spontană, hematumul intramural sau eroziunea endotelială (fig. 4). Folosind această tehnologie în timpul infarctului miocardic acut, înainte de implantarea stentului, unii cercetători au demonstrat coexistența mai multor plăci

vulnerabile în același vas [10]. Identificarea mai multor plăci rupte în timpul sindromului coronarian condiționează operatorul să adopte o atitudine mai agresivă de tratament, folosind farmacologia adjuvantă, doze mai mari de antiagregante plachetare, statine etc.

Evaluarea rezultatelor imediate ale procedurii de implantare a stentului coronarian. OCT oferă informații complete cu privire la interacțiunea între vasul tratat și stentul aplicat [11]. În era folosirii stenturilor metalice, rezultatul procedurii de stenting putea fi compromis pe termen de durată din cauza restenozei – creșterea exagerată a țesutului intrastent cu revenirea simptomatologiei anginoase. La momentul actual, stenturile acoperite cu substanță citostatică (DES - *drug eluting stent*) sunt preferate în aproape 80% de proceduri, cu scopul evitării acestei complicații. Deși DES-urile au dat rezultate mai bune privitor la restenoza pe termen îndelungat, au apărut preocupări privind tromboza DES-urilor, o complicație care invocă un nou infarct miocardic în teritoriul tratat. Respectiv, și procedura de implantare optimă a stentului a devenit o exigență de valoare majoră [12]. Astfel de parametri, cum ar fi apozitia perfectă la peretele vasului, indicii de expansiune și simetricitate, patologia reziduală a segmentului de referință, poate da o idee cu privire la calitatea generală a intervenției efectuate (fig. 5). Cuantificarea acestor date poate fi importantă în prezicerea rezultatelor de durată după PCI. Un procent relativ mare de imperfecțiuni tehnice, după implantarea stentului, s-a raportat în segmentele de suprapunere a mai multor stenturi, în prezența leziunilor calcificate severe, la aplicarea stenturilor lungi (fig. 6). Acești parametri au fost identificați ca predictor de tromboză tardivă a stentului DES [12, 13]. Prin folosirea sistematică a OCT, Ozaki a demonstrat, că apozitia incompletă a stentului la peretele vasului este mai frecvent cauzată de imperfecțiunile tehnice în timpul operației, decât de cauze dobândite ca urmare a procesului de remodelare pozitivă a vasului tratat. O evaluare mai detaliată a vasului cu ajutorul acestei tehnici microscopice demască inclusiv leziuni minime, cum ar fi proeminența țesutului intrastent, disecția vasului de către marginile stentului, prezența microtrombilor reziduali. Studii recente au arătat că disecțiile arterelor coronariene cu obstrucționarea fluxului sanguin au fost asociate cu rezultate negative [5].

Evaluarea în timp a răspunsului vascular la implantarea stentului. O evaluare precisă a proceselor de endotelizare cât și a răspunsurilor vasculare la implantarea stentului poate ajuta în stratificarea riscului posibilelor complicații la pacienții tratați prin angioplastie. Livrarea constantă în peretele vasului a inhibitorilor puternici ai ciclului celular prin intermediul DES blochează migrația celulelor musculare netede și proliferarea țesutului, ca răspuns la lezarea vasului în timpul procedurii [14]. Cantitatea și distribuția țesuturilor care acoperă stenturile medicate este în mare parte sub limita de rezoluție a ultrasunetului intracoronarian și a angiografiei. Studiile de patologie umană au observat prezența segmentelor de stent descoperite și cu apozitie incompletă la peretele vascular în cazul pacienților decedați prin tromboză de stent (TS) [15] - o complicație cu o incidență anuală de 0,4-0,6% în prima gene-

rație de DES [30]. Un studiu recent, folosind co-registrarea *ex vivo* între OCT și histologie, a demonstrat o sensibilitate și o specificitate excelentă pentru OCT în detectarea segmentelor de stent cu lipsa de țesut [16] (fig. 7B). Și în cazul studiului efectuat de noi, la acest subiect; s-a confirmat prezența acestui fenomen *in vivo* la pacienții tratați pentru tromboză tardivă a stentului medicat [17]. Deși segmente de stent descoperite și flotante în lumenul vasului au fost raportate și la pacienți asimptomatici după implantarea DES, poziționarea acestui fenomen în segmentele lungi pare să dețină un rol important (fig. 7).

Reacțiile de hipersensibilitate segmentară a vasului.

Deși prezintă o incidență rară, acestea sunt cauza constituirii micro-ambientului trombogen, care se poate complica cu tromboza stentului [18]. Polimerii non-degradabili (purători de substanțe citostatice în stenturile medicate) s-au dovedit a fi implicați în evocarea reacțiilor de hipersensibilitate localizată, cauzând remodelarea pozitivă a vasului, tratat cu stenturi medicate, acoperite cu sirolimus, iar stenturile acoperite cu paclitaxel s-au dovedit a fi declanșatoare a necrozei mediei și a tunicii musculare, fapt care poate duce la dilatare arterială și depunere excesivă de fibrină [14]. Caracteristicile optice ale țesuturilor inflamate din jurul celulelor stentului au un aspect specific, ușor de determinat prin OCT. În cazurile noastre de tromboză tardivă a stenturilor medicate, procentul ridicat de leucocite eozinofile în trombusul aspirat și examinat histologic, a fost asociat cu suprafața neregulată a lumenului vasului, cu formarea cavitațiilor în jurul stentului și cu atenuarea semnalului optic din OCT [17]. Astfel, OCT posedă capacitatea unică de identificare în timp real a hipersensibilității locale și a proceselor de inflamație mediate celular. Totuși, este nevoie de date care provin din studii cu date numeroase de evidență sub acest aspect pentru a valida afirmația de mai sus.

Procesul de neoateroscleroză accelerată. Alte mecanisme în plus la întârzierea endotelizării și toxicității vasculare, pot avea rol etiologic în complicațiile survenite la distanță după tratamentul cu stent. Folosind angioscopia, Higo constată, la 10 luni de la implantarea stentului medicat, o creștere de 35% în neointima cu aspect patologic, observație pentru care a emis ipoteza că dezvoltarea neoaterosclerozei accelerate este parțial cauzată de prezența stentului medicat [19]. Această ipoteză a fost confirmată de studii de patologie umană, care au depistat progresiunea accelerată a plăcii aterosclerotice după implantarea DES [15]. Ateroscleroza accelerată, detectată prin OCT, prezintă un aspect specific, cu segmente de atenuare a semnalului optic din cauza acumulării de lipide, co-localizate cu semnale intense luminoase focale, care la rândul-le sugerează prezența macrofagilor activați și a cristalelor de colesterol.

Concluzii

Tomografia prin coerență optică intracoronariană permite vizualizarea perfectă, în timp real, a micro-ambientului vascular cu o rezoluție unică disponibilă la momentul actual. Detalii anterior inaccesibile vizând arhitectura plăcii aterosclerotice și răspunsul vascular la implantarea stentului pot fi acum ușor observate și cuantificate. Acest fapt permite

înțelegerea în profunzime a procesului de evoluție a patologiei coronariene cu adoptarea metodelor adecvate de tratament. Progresele în tehnologia OCT au permis extinderea ariei de aplicare a acesteia, atât ca instrument de cercetare, cât și ca unealtă importantă de diagnostic și de ghidare a procedurii de implantare percutană a stentului coronarian.

Legendele figurilor

Figura 1. Prezentarea schematică a principiilor de funcționare a OCT. Tehnologia OCT folosește raze infraroșii pentru scanarea peretelui arterei coronare. Pentru acest scop se utilizează fibrele optice cu diametru mic, care sunt introduse în lumenul arterei. Undele laser sunt absorbite și reflectate de către diferite tipuri de țesuturi, iar aceasta permite obținerea unei imagini de mare rezoluție a vasului studiat (10-20μm).

Figura 2. Evaluarea arterei coronariene până și imediat după tratamentul cu angioplastie și stent. Identificarea automată a conturului vascular cu ajutorul algoritmului dedicat, cuantificarea extinderii patologiei aterosclerotice, determinarea diametrelor segmentelor sănătoase și comparația acestora cu segmentele afectate. Reconstrucția longitudinală a vasului (A). Imagini în secțiune transversală a vasului cu identificarea segmentelor sănătoase (B și D) și a celor patologice (C). Aceeași arteră coronariană, după tratamentul cu angioplastie percutană și aplicare de stent în reconstrucția longitudinală (A1), reprezentarea în secțiuni transversale (B1-D1) cu evidența secțiunii cu aria de secțiune transversală minimală (C1).

Figura 3. Plăci aterosclerotice cu morfologie diversă și caracteristici specifice ale semnalului optic în OCT. A – placă fibrotică cu acumulări moderate de lipide și risc minim de ruptură și embolizare distală a materialului în cazul implantării unui stent coronarian. B – placă cu conținut important de material lipidic (TCFA) și risc avansat de embolizare distală a materialului și de complicații periprocedurale în timpul implantării de stent. C – placă cu conținut important de material calcificat, care se extinde pe 270° de circumferință vasculară și care necesită tehnici particulare de angioplastie cu aplicarea aterectomiei rotaționale. D – placă fibrotică disecată, care a cauzat protruziunea materialului rezidual în lumen printre celulele stentului implantat.

Figura 4. Microambianța vasculară evaluată cu ajutorul OCT în timpul Sindromului Coronarian Acut: A - placă cu conținut lipidic important, evidențe de ruptură (asterix) și prezența materialului trombotic (săgeată); B – stenoză severă a arterei coronariene de către o placă calcificată (asterix) și prezența materialului trombotic (săgeată); C – eroziune endotelială (asterix) cu material trombotic pe suprafață; D – disecția tunicii interne a arterei coronariene cu poarta de intrare (asterix) a lumenului fals creat (săgeată), hematom intramural care reduce lumenul vasului; E – hemoragie spontană în tunica medie a vasului (asterix), care reduce lumenul vasului și nu are poartă de intrare.

Figura 5. Exemple de complicații în timpul procedurii, identificate cu ajutorul OCT. (A) – disecția unei plăci de către stent (săgeată); (B) – stentul care nu este bine expansivat și nu este atașat la peretele arterei; (C) – stent care nu

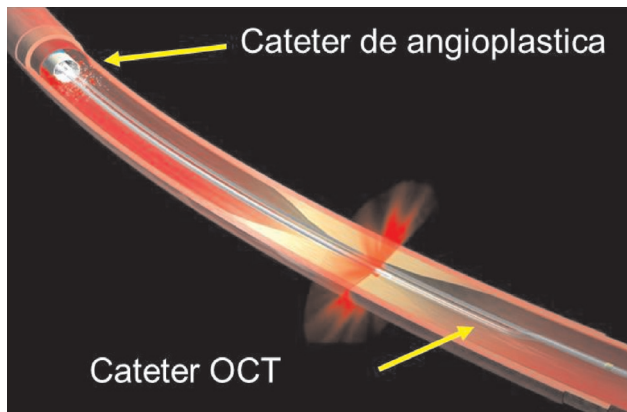


Fig. 1. Prezentarea schematică a modalității de funcționare a OCT.

este bine expansionat din cauza prezenței unei plăci calificate (asterix); (D) – embolizarea materialului de placă în OST-ul unui ram și compromiterea fluxului sanguin (săgeată); (E) - ruptura tunicii medii a arterei coronariene de către un stent supraexpansat (săgeată).

Figura 6. Evaluarea leziunii aterosclerotice la nivelul bifurcației trunchiului comun cu artera descendentă anterioară și circumflexă (leziune complexă la nivelul bifurcației; pre-procedural, imediat după implantarea stentului coronarian și la 9 luni distanță după procedură. A – segmentul arterei coronariene distale, tratat cu stent (A1) și rezultat bun la distanța de 9 luni (A2); B – segmentul coronarian la nivelul bifurcației cu arie de secțiune transversală minimă și stenoză importantă, cu rezultat bun imediat după aplicarea stentului și a metodei de “kissing” – (B1) acest rezultat se menține perfect la distanța de 9 luni (B2); C – segmentul coronarian proximal (C1) – cu rezultat perfect după implantarea stentului și cu menținerea unui bun rezultat la distanță (C2). **Figura 7.**

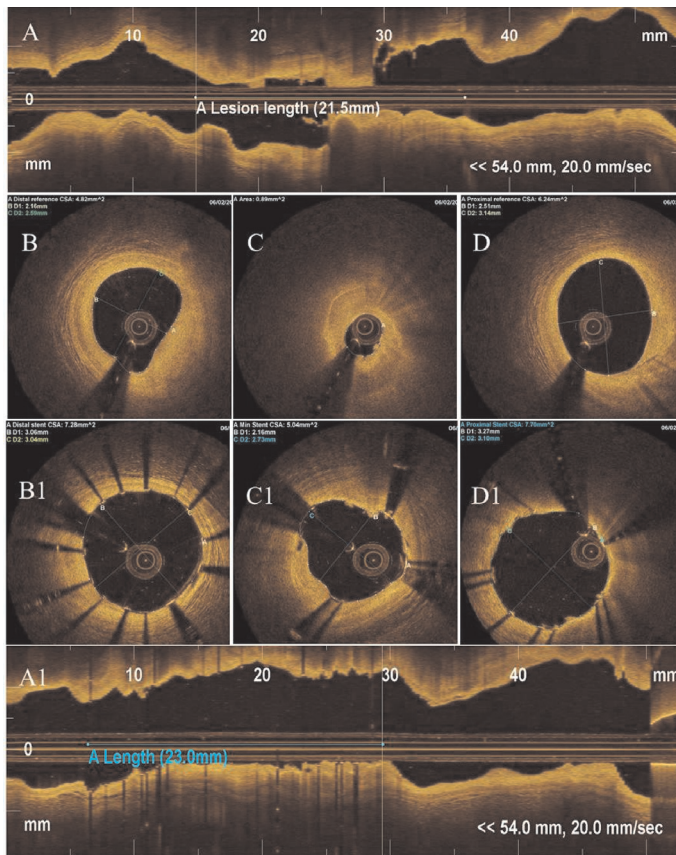


Fig. 2. Evaluarea arterei coronariene până și imediat după tratamentul cu angioplastie și implant de stent.

Diferite scenarii de interacțiune între stent și vasul tratat, identificate la distanță după tratamentul prin angioplastie percutană. A – evidențe de țesut cu caracteristici optice de omogenitate și cu aspect regulat (endotelizare fiziologică a

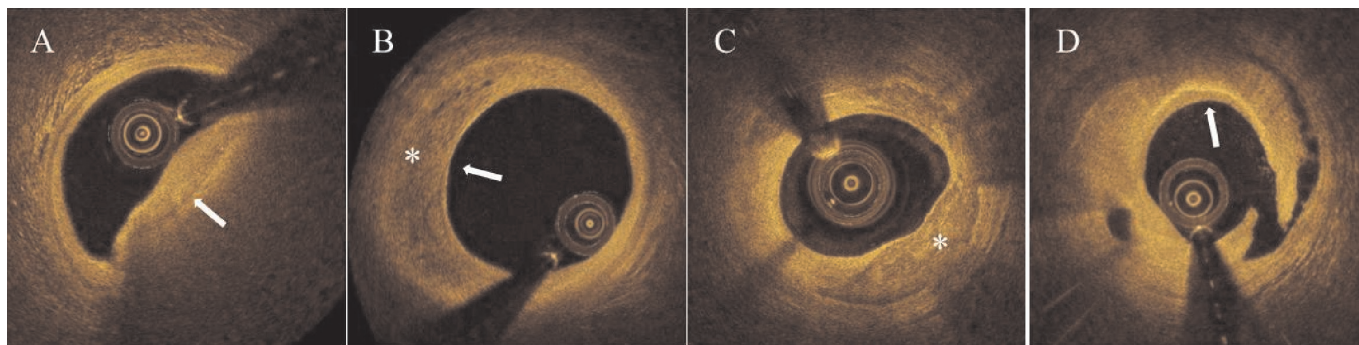


Fig. 3. Plăci aterosclerotice cu morfologie diversă și caracteristici specifice ale semnalului optic în OCT.

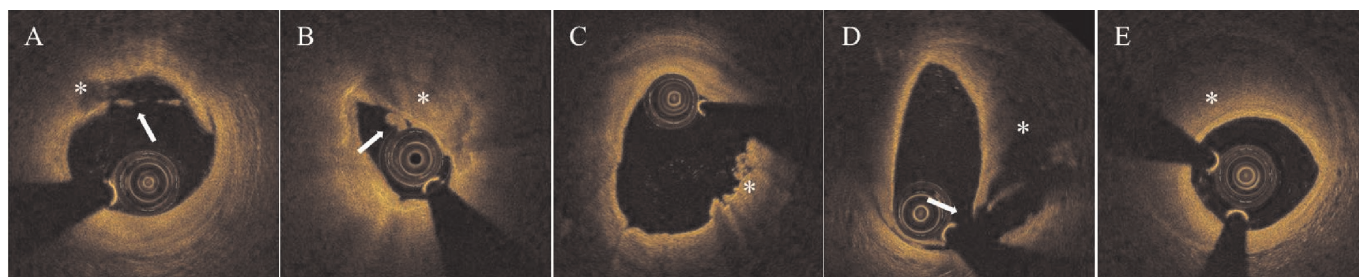


Fig. 4. Microambianța vasculară evaluată cu ajutorul OCT în timpul Sindromului Coronarian Acut.

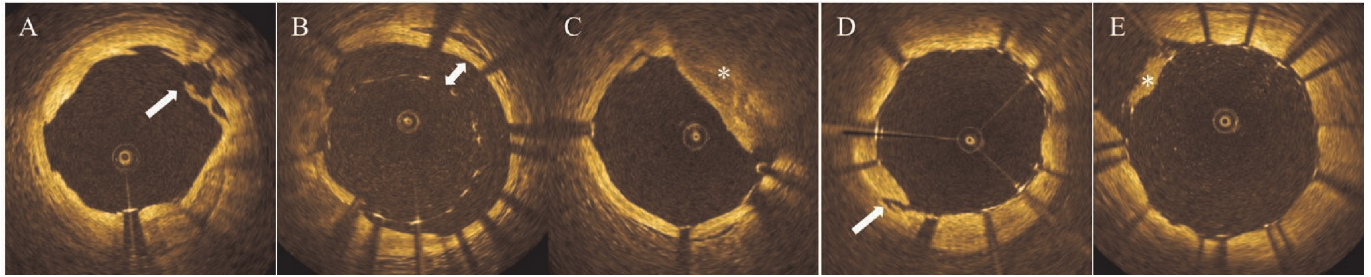


Fig. 5. Exemple de complicații în timpul procedurii, identificate cu ajutorul OCT.

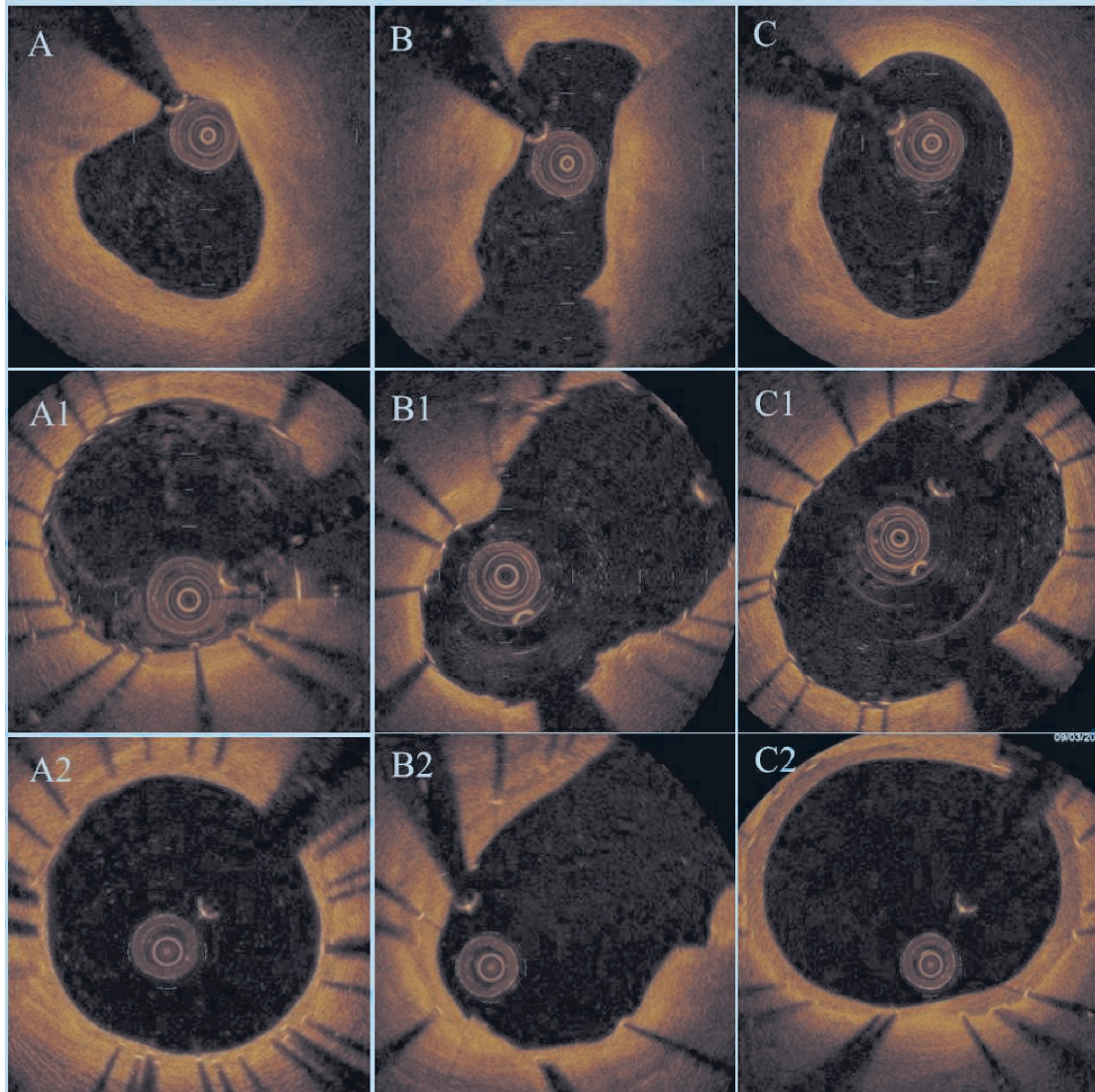


Fig. 6. Evaluarea leziunii aterosclerotice la nivelul bifurcației Trunchiului Comun cu Artera Descendentă Anterioară și Circumflexă (Medina 1,1,1) pre-procedural, imediat după implantarea stentului coronarian și la 9 luni distanță după procedură.

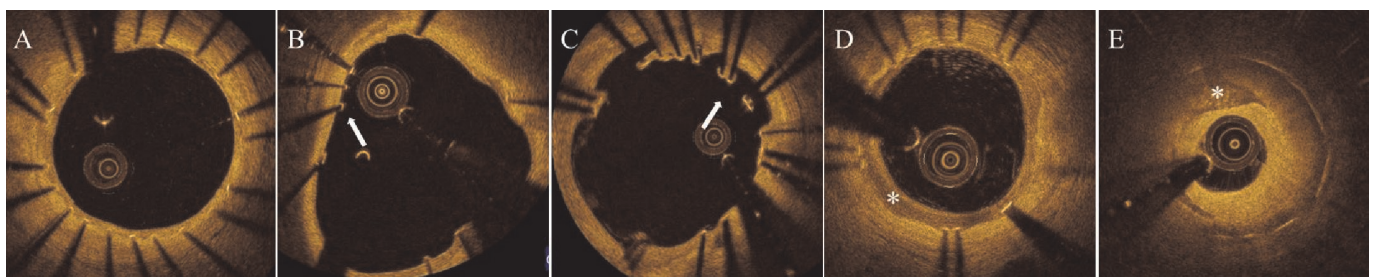


Fig. 7. Diferite scenarii de interacțiune între stent și vasul tratat, identificate la distanță, după tratamentul prin angioplastie percutană.

stentului); B – evidențe de cantitate minimă de țesut care acoperă stentul (orele 8-12) și celule metalice neacoperite (săgeată) prin lipsa endotelizării stentului din cauza efectului citotoxic excesiv al stentului medicat; C – celulele stentului care nu contactează cu peretele vasului (săgeată); D – evidențe de fibrină (ce demonstrează endotelizarea defectuoasă, patologică a stentului), anunțată prin atenuarea semnalului optic; E – proces de restenoză intrastent, cauzat de accelerarea procesului aterosclerotic indus de către stentul medicat (asterix).

References

1. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol.* 2006;97:1172-1175.
2. Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, et al. Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:76-84.
3. Takarada S, Imanishi T, Kubo T, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis.* 2009;202:491-497.
4. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, et al. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J.* 2009;30:1348-1355.
5. Attizzani GF, Patrício L, Bezerra HG. Optical coherence tomography assessment of calcified plaque modification after rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011. doi: 10.1002/ccd.23385
6. Kyono H, Guagliumi G, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography (OCT) strut-level analysis of drug-eluting stents (DES) in human coronary bifurcations. *EuroIntervention.* 2010;6:69-77.
7. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-939.
8. Kitabata H, Kubo T, Akasaka T. Identification of multiple plaque ruptures by optical coherence tomography in a patient with acute myocardial infarction: a three-vessel study. *Heart.* 2008;94:544.
9. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-80.
10. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-202.
11. Prati F, Capodanno D, Pawlowski T, et al. Local delivery versus intracoronary infusion of abciximab in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:928-34.
12. Guagliumi G, Sirbu V. Optical coherence tomography: high resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:237-47.
13. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1357-1365.
14. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J.* 2010;31:1470-1476.
15. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach. *Heart.* 2009;95:1913-1919.
16. Wessely R, Blaich B, Belaiba RS, et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery. *Thromb Haemost.* 2007;97:1003-1012.
17. Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, et al. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:625-628.
18. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;12-20.
19. Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V, et al. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation.* 2011;123:274-281.
20. Nakano M, Vorpahl M, Otsuka F, et al. Ex vivo assessment of vascular response to coronary stents by optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:71-82.
21. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115:2426-2434.
22. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004;109:701-705.
23. Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:616-24.
24. Kume T, Okura H, Kawamoto T, et al. Images in cardiovascular medicine. Fibrin clot visualized by optical coherence tomography. *Circulation.* 2008;118:426-427.
25. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1314-1322.

Risk factors of antituberculosis treatment failure

E. Lesnic

Department of Pneumophthysiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received July 08, 2013; accepted accepted October 02, 2013

Abstract

The Republic of Moldova reports the highest incidence of tuberculosis (114,3/100 000) and the lowest level of succes in its treatment (52,3%) among the european region countries. In most of the patients (90%), the antituberculosis treatment failure is correlated with social risk factors (low social and economic status, problematic social-epidemiological categories of the population) and biological ones (young age, male sex, some physiological conditions, associated diseases). Clinical risk factors (the heavy clinical forms with chronic evolution), therapeutic risk factors (the empiric treatment of multidrug-resistant tuberculosis, treatment interruptions, the individualisation of the standard treatment) and administrative risk factors (interrupted supplying, suboptimal treatment quality, the presence of expired drugs, bad storing conditions) prevail in the regions with the defficiencies in the management of the heath care system. The combination of the risk factors is acquiring more importance than the threat of just one risk factor. The study of the risk factors before the beginning of the tuberculosis treatment is important for taking the risk reduction measures and increasing the succes rate.

Key words: tuberculosis, treatment failure, risk factors.

Factorii de risc ai eșecului tratamentului tuberculozei

Actualitatea temei

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice a oricărui stat. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de tuberculoză, corespunzător unei prevalențe de 178/100 000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese survenite în urma tuberculozei, 455 000 fiind HIV pozitive [79]. Amploarea răspândirii tuberculozei diferă de la țară la țară, însă cei mai înalți indicatori epidemiologici sunt înregistrați în țările economic slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare. Cea mai mare incidență s-a înregistrat în Asia de Sud, iar în Europa regiunile cu cele mai înalte incidențe sunt: statele Europei de Est, țările Baltice și țările CSI [79]. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Moldova, înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, fiind plasată pe locul 2 printre țările cu cea mai înaltă povară epidemiologică și pe primul loc cu cea mai joasă rată a succesului terapeutic [8]. Potrivit estimărilor OMS, R. Moldova se confruntă cu cea mai alarmantă situație în tuberculoză de după cel de-al doilea război mondial, cauzele incriminate fiind: creșterea ponderii populației, care trăiește sub nivelul minim de existență, supraaglomerația, diminuarea rezistenței generale a populației datorită subnutriției și stresului social, radiația și poluarea mediului înconjurător, migrația intensă, răspândirea infecției HIV [6]. Majorarea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii 1990, odată cu debutul crizei socio-economice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice. În 1998 numărul de bolnavi de TB, a ajuns la 10190, sau cu 3560 mai mult decât în 1990. Finanțarea neadecvată a sistemului de sănătate a determinat epuizarea medicamentelor antituberculoase, ceea ce a influențat negativ eficacitatea terapeutică, a crescut numărul bolnavilor cu eșec terapeutic, crescând direct indicatorii mortalității bolnavilor cronici [22]. În 2001 a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei, care a demarat printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins în întreaga țară în 2005 [16].

La baza PNCT stau 2 principii: depistarea a cel puțin 70% din cazurile noi prin microscopia sputei și atingerea ratei de 85% a succesului terapeutic. În pofida tuturor intervențiilor realizate de Guvern, Ministerul Sănătății, suportului financiar imens din partea donatorilor străini (64,0 mln dolari SUA), niciunul din obiective nu a fost atins [4]. Astfel, o treime dintre cazurile depistate revin celor mai contagioase forme ale tuberculozei și anume: cota parte de 37,4% le revine cazurilor cu microscopia sputei pozitivă, iar cota de 38,0% – cazurilor cu forme distructive ale parenchimului pulmonar (înregistrate în 2011), iar ratele succesului terapeutic se mențin constant la cele mai mici valori înregistrate în Regiunea Europeană (rata maximă în 2006-62%, având tendință descendentă 57,8% – 2008, 57,3% – 2009, 52,3% – 2010, 53,4% – 2011). Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,4% și abandonului 2011 – 7,7% [1].

Cauzele ratei crescute ale eșecului terapeutic includ mai mulți factori, clasificați în:

1. factori biologici;
2. factori imunogenetici;
3. factori clinici și terapeutici;
4. factori farmaceutici și farmacologici;
5. factori administrativi;
6. factori social epidemiologici.

Factori biologici ce țin de macroorganism

Factorii biologici ce țin de macroorganism sunt: vârsta cu risc fiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, boli asociate procesului specific.

Factorii biologici ce țin de microorganism: populația micobacteriană rezistentă, anumite spoligotipuri de micobacterii.

Literatura de specialitate raportează că vârsta tânără (18-44

de ani) presupune un risc mare pentru dezvoltarea eșecului datorită factorilor socio-economici agravanți, depistați la 90% dintre bolnavii tineri: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare. Literatura de specialitate a constatat că femeile de vârstă reproductivă au risc mai mare pentru TB, decât bărbații de aceeași vârstă și sunt expuse unui risc mai mare de a dezvolta eșec terapeutic [2]. Feminizarea epidemiei HIV determină creșterea ratei TB perinatale la gravide și TB congenitale la făt, rate în creștere și în țările cu prevalență redusă a tuberculozei, datorită migrației femeilor din zone cu incidență înaltă a TB. TB perinatală prezintă o rată mică a succesului terapeutic și o rată înaltă a mortalității materno-fetale, datorită diagnosticului tardiv, proceselor extinse, cu multiple localizări extrarspiratorii. Sarcina la bolnava de TB, se soldează frecvent cu nașterea de feți morți, prematuri, hipoponderali, cu întârzierea creșterii intrauterine, iar rata mortalității fetale este de 6 ori mai mare [51]. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, cum ar fi sarcina, lactația, constituie factori de risc pentru eșec. Studiile de complianță terapeutică relatează despre rata crescută a eșecului terapeutic datorită întreruperii tratamentului de către gravidă, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [2]. În timpul gravidității, tratamentul este standardizat, supunându-se strategiei DOTS. Streptomycină se va înlocui cu etambutol, pentru prevenirea ototoxicității nervului vestibulo-cochlear fetal și a surdității congenitale [20]. Nou-născutului i se va administra vitamina K după naștere pentru prevenția hemoragiei postnatale. Gravidă și lăuza trebuie consiliată să urmeze regulat tratamentul pentru prevenția TB congenitale la făt și transmiterii aerogene la copil. Lăuza va fi consiliată să alăpteze, iar copilul va urma chimioprofilaxie timp de 6 luni [20].

Factorii de risc biologici ai eșecului sunt co-morbiditățile. Sindromul imuno-deficienței dobândite prin infecția HIV a modificat evoluția naturală a tuberculozei, cauzând moartea a fiecare al treilea bolnav HIV infectat în R. Moldova. Studiile naționale atestă eficacitatea redusă a tratamentului TB (succes terapeutic 22,4%) în co-infecția HIV, cu rata înaltă a decesului de 62,2% și insuccesului terapeutic (eșec și abandon) - de 7,6% [44]. În comparație cu alte boli oportuniste care apar în stadiile avansate ale infecției HIV, TB poate apărea în orice stadiu, indiferent de nivelul limfocitelor CD4. Studiile eficacității terapeutice a tratamentului TB în stadiul clinic C3 al infecției HIV au prezentat rata fatalității precoce înaltă (43-85%) și rata eșecului tratamentului TB - 23%. Drept cauze determinante ale insuccesului terapeutic au fost menționate: deteriorarea profundă a tuturor funcțiilor organismului, diareea cronică cu *Cryptosporidium*, malabsorbția intestinală, cașexia. Se recomandă ca bolnavii de TB, HIV-pozitivi să urmeze același tratament antituberculos standardizat ca și bolnavii HIV-negativi și să se opteze pentru preparate neinjectabile. Însă dacă pacientul are diaree cronică, cu dereglarea absorbției intestinale și se suspectează ineficiența tratamentului peroral, preparatele antituberculoase vor fi administrate parenteral [56]. Tratamentul TB este prioritar față de tratamentul antiretroviral, care va fi inițiat după atingerea

toleranței la cel antituberculos, peste 8 săptămâni [20]. Dacă limfocitele T CD4 > 200/mm³, tratamentul antiretroviral se va începe după finalizarea tratamentului TB. Administrarea precoce și simultană a tratamentului TB și antiretroviral poate să reducă aderența pacientului la tratament, crește riscul apariției efectelor adverse prin interacțiunea medicamentoasă și a sindromului inflamator de reconstituire imună. Sindromul reconstituirii imune apare la 1/3 dintre pacienți, cu nivelul limfocitelor CD4 < 50/mm³ și se manifestă prin febră, mărirea ganglionilor limfatici, progresarea infiltratelor pulmonare și poate fi confundat cu eșecul terapeutic [79]. Unii autori atenționează asupra prevalenței mai înalte a TB-MDR la bolnavii HIV pozitivi (34%), decât la bolnavii HIV negativi [82], ceea ce explică rata mai înaltă a eșecului terapeutic. Actualmente, se recomandă efectuarea testării sensibilității medicamentoase la începutul tratamentului TB la toți pacienții HIV-pozitivi, iar dacă nu sunt resurse, se va efectua doar pacienților cu probabilitate înaltă de TB-MDR (cu contact de TB-MDR, tratament repetat după eșec terapeutic, recidivă și abandon) [80].

Alte condiții care provoacă sindromul imunodeficienței dobândite sunt: patologiile neoplazice, mai frecvent ale sistemului limfoganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), imunodeficiența secundară tratată cronic cu corticosteroizi sau imunomodulatoare (blocații TNF-alfa în artrita reumatoidă și boala Crohn), bolile respiratorii nespecifice cronice, patologiile aparatului digestiv, patologiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tip I/II), bolile renale cronice, patologiile sistemului nervos central și patologiile psihiatrice. Aceste patologii scad reactivitatea imună și rezistența nespecifică, scad concentrația și bioavailabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea tratamentului, predispune aderenței reduse și conferă risc crescut eșecului terapeutic [13, 18, 36, 37].

Expunerea la frig și umezeală este considerat un factor climateric, care scade imunoreactivitatea organismului, fapt care crește morbiditatea prin patologia respiratorie specifică și nespecifică în țările cu climă temperată. Frigul este considerat factor de risc pentru progresia și recidiva tuberculozei, iar bolnavii expuși frigului au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului. Sub acțiunea combinată a frigului și a antigenelor micobacteriene are loc perturbarea cu inversarea raportului limfocitelor Thelper 1 și limfocitelor Thelper 2 și creșterea activității limfocitelor Thelper 2, ceea ce expune bolnavul la un risc înalt pentru eșec al tratamentului tuberculozei și recidiva precoce [29].

Factorii biologici corelați cu microorganismul infectant

Include factorii: populația micobacteriană inițial rezistentă și anumite spoligotipuri micobacteriene. Neregularitatea tratamentului și asocierea redusă a preparatelor determină selecția tulpinilor rezistente la regimurile standard și extensia rezistenței inițiale. Riscul eșecului este maxim, la administrarea tratamentului empiric, neadaptat spectrului de sensibilitate. Rezistența medicamentoasă la un preparat sau mai multe, apare în dependență de durata tratamentului: până la 1 lună, prin mutații spontane, apar 2-5% tulpini rezistente, mai mult

de 3 luni apar 35-45% tulpini rezistente, mai mult de 6 luni de tratament – 75-85% din tulpini sunt rezistente. Rezistența se dezvoltă mai rapid în cadrul administrării tratamentului protejat, precum în TB, preparatele active sunt izoniazida și rifampicina, iar cele care previn achiziționarea rezistenței la preparatele active sunt etambutolul și pirazinamida. Astfel încât excluderea etambutolului sau pirazindamidei din asocierea standard, expune rapid la dezvoltarea TB multidrogrezistente. Micobacteriile devin rezistente în urma mutațiilor genomice spontane, încât o tulpină sălbatică, care este de regulă sensibilă, are probabilitatea de a dezvolta 1 rezistență la rifampicină, 100 de rezistențe la izoniazidă, 100 de rezistențe la streptomycină, 100 de rezistențe la etambutol la presiunea tratamentului standard [8]. Menținerea unui tratament continuu și corect administrat este primordială pentru inhibiția proliferării mutațiilor rezistenți, natural selecționați [77].

Anumite spoligotipuri, cum ar fi spoligotipul Beijing, se asociază cu rate înalte ale eșecului tratamentului TB, recidivei precoce și mortalității înalte, datorită virulenței deosebite și transmisibilității rapide în instituțiile cu profil medical. S-a determinat prevalența înaltă a spoligotipului Beijing (sușă B0), la 51,1% dintre bolnavii de TB-MDR înregistrați în Rusia. Spoligotipul Beijing este cauza majoră a insuccesului terapeutic în Rusia și a 70% dintre pacienții cu recidive precoce [44].

Factori imunogenetici

Imunitatea mediată celular, definită ca hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției bolii [24]. S-a stabilit că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate scăzute ale tratamentului antituberculos și, în majoritatea cazurilor, sunt determinate de tulburările sistemului imun [25]. Manifestările clinice variate în tuberculoză reflectă dezechilibrul între agresivitatea micobacteriilor și mecanismele de apărare imună. Celulele sistemului macrofagic (neutrofilele, macrofagele alveolare și celulele dendritice) sunt inițiatorii răspunsului imun în TB, prin activarea limfocitelor T și B. Formarea granulomului tuberculos este prima etapă pentru blocarea evoluției infecției tuberculoase în boală, iar eșecul formării granulomului determină progresia bolii [24]. Rolul dominant în formarea granulomului tuberculos îl au macrofagele alveolare, însă cooperarea limfocitară este esențială în organizarea structurală a granulomului. Deficitul răspunsului imun celular prin limfopenia limfocitelor T, s-a determinat la 60-100% dintre bolnavii de tuberculoză, fapt care agravează evoluția bolii [25]. Studiul subpopulațiilor limfocitare a determinat reducerea cantității limfocitelor T, în special a subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper/limfocitelor T supresor și creșterea moderată a monocitelor. La administrarea de lungă durată a tratamentului biologic cu blocanți ai TNF-alfa (influximab) pentru boli cronice inflamatorii, precum artrita reumatoidă și boala Crohn, precum și în evoluția naturală a infecției HIV, are loc depleția limfocitară, consecutiv dezintegrarea granulomului și progresia infecției tuberculoase latente în tuberculoza diseminată [24].

Literatura de specialitate în domeniul imunologiei aduce dovezi, că odată cu dezvoltarea hipersensibilității întârziate, au loc perturbări pronunțate ale răspunsului imun umoral [34]. Intensitatea răspunsului umoral este heterogenă, determinând severitatea și extensia bolii și explică diferența rezultatelor terapeutice, administrând același tratament standard [11]. Utilizând tehnica ELISA pentru determinarea concentrației serice a anticorpilor împotriva antigenelor micobacteriene, s-au constatat concentrații foarte crescute ale IgG și IgA la bolnavii de TB infiltrativă, extinsă și TB fibrocavitară [26]. Iar la persoanele cu răspuns imun sever diminuat (infecțai HIV, copiii de vârstă fragedă) s-a constatat un titru scăzut al tuturor anticorpilor, ceea ce conferă un prognostic nefavorabil bolii [31]. Suprasolicitarea sistemului imun umoral determină eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresia procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimoase și eșecul terapeutic [24].

La dezvoltarea eșecului terapeutic contribuie, pe lângă virulența agentului etiologic, și complexitatea tratamentului antituberculos. Tratamentul TB scade intoxicația endogenă, ameliorează starea bolnavului. La bolnavii cu tulburări imune persistente, tratamentul antituberculos standard nu împiedică progresia TB. Totuși, s-a determinat că în 2-20% din cazurile de tuberculoză, chimioterapia antituberculoasă manifestă acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea, pe care o induce [27]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene, rezultate în urma degradării micobacteriilor sub acțiunea preparatelor antituberculoase cu acțiune bactericidă, poate fi considerată predictivă imunodeficienței secundare chimioterapiei antituberculoase și a eșecului terapeutic [24]. Deficitul răspunsului imun celular, secundar chimioterapiei antituberculoase crește durata tratamentului și expune riscului dezvoltării eșecului terapeutic [33].

Studiile imunogenetice, afirmă că haplotipul pacientului influențează rezultatul terapeutic. Utilizându-se tehnica reacției de polimerizare în lanț, s-a determinat că anumite haplotipuri, precum haplotipul HLA-DQB1*0502, este mai frecvent identificat la bolnavii de tuberculoză pulmonară severă și se asociază mai frecvent cu insuccesul terapeutic, iar haplotipurile DQA1*0601 și DQB1*0301, au rol protectiv, vindecarea constatându-se mai frecvent la bolnavii cu aceste haplotipuri [32]. Alte studii, au demonstrat că haplotipul pacientului HLA-DR2 conferă risc crescut pentru forme severe cu distrucții extinse și evoluție nefavorabilă, iar haplotipul HLA-A11 și HLA-B15 conferă protectivitate contra infecției tuberculoase. Studii imunogenetice în țările cu prevalență înaltă a infecției HIV, au constatat faptul că haplotipul HLA-A2-DRB1*1502 conferă susceptibilitate la infecția tuberculoasă și mortalitate precoce înaltă la bolnavii HIV-infecțai [32].

Factori clinici și terapeutici

Factorii clinici aparțin particularităților clinico-radiologice ale bolii, severității, complicațiilor asociate. Factorii terapeutici includ tipul tratamentului, regularitatea lui, bioavaliabilitatea substanței active.

Particularitățile clinico-radiologice, care conferă risc sporit pentru eșec sunt: formele clinice extinse cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, diseminarea extinsă sau generalizată a infecției, asocierea complicațiilor cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax). Tuberculoza fibrocavitară și tuberculoza diseminată prezintă cel mai mare risc pentru eșec dintre toate formele clinico-radiologice [71]. Despitarea tardivă, asociată non-aderenței terapeutice, datorită nivelului social jos și stigmei, expune riscului crescut pentru eșec [13].

Conform Protocolului Național «Tuberculoza la adult», tratamentul este obligatoriu și este indicat cu scopul: 1. vindecării pacientului și restabilirii calității vieții și productivității; 2. reducerea riscului de recidivă; 3. prevenirea decesului; 4. prevenirea instalării rezistenței medicamentoase; 5. prevenirea complicațiilor; 6. prevenirea răspândirii infecției [20]. Principiile tratamentului sunt: 1. administrarea standardizată și etapizată (fază intensivă și fază de continuare); 2. asocierea medicamentelor, regularitatea și continuitatea administrării lor; 3. gratuitatea medicamentelor; 4. supravegherea tratamentului pe toată durata lui [79]. Tratamentul TB în cadrul strategiei DOTS clasice, transpus în Protocolul Național de Tratament al TB, constă în administrarea chimioteraputelor de linia 1, timp de 2 luni, în fază intensivă, în condiții intraspitalicești și 4 luni în fază de continuare (în condiții de ambulator - în rețeaua instituțiilor de medicină de familie, în cabinetul de ftiziopneumologie sau în sanatoriile specializate), sub directă supraveghere a personalului medical [20]. Dacă starea pacientului nu permite externarea, faza de continuare va fi administrată în staționarul de TB sau alt spital, dacă gravitatea pacientului este determinată de altă patologie și bolnavul nu este microscopic pozitiv. Tratamentul DOTS clasic constă în administrarea standardizată și etapizată a medicamentelor de linia 1, care au acțiune bactericidă, de sterilizare și de prevenire a rezistenței medicamentoase. Sunt diferențiate 2 categorii de tratament. Categoria I de tratament se administrează cazurilor noi cu TB sensibilă la preparatele antituberculoase presupusă sau confirmată, ca și cazurilor noi la care sensibilitatea medicamentoasă nu s-a efectuat sau rezultatele nu sunt cunoscute [80]. Schema terapeutică constă în administrarea zilnică în faza intensivă a 4 chimioterapute: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol sau streptomycină și în faza de continuare - 2 chimioterapute: izoniazida și rifampicina. Categoria II se administrează cazurilor cu tratament repetat după abandon, eșec și recidivă. Se administrează timp de 2 luni zilnic, în fază intensivă 5 chimioterapute: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină și timp de 1 lună - 4 chimioterapute: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, succedată de faza de continuitate de 3 luni cu administrare zilnică a izoniazidei, rifampicinei și etambutolului [20]. Categoria II se indică pacienților cu tratament repetat, deoarece au probabilitate înaltă pentru TB-MDR, cu toate că acest regim este ineficient și poate amplifica drogrezistența [4]. Categoria II de tratament repetat cu medicamente de primă linie tinde să dispară, odată cu introducerea de rutină, a testului de sensibilitate medicamentoasă tuturor pacienților li se administrează

tratament repetat provizoriu, până la obținerea rezultatului testului [80]. Dozele se calculează corespunzător greutateii bolnavului la începutul tratamentului și se administrează zilnic în ambele faze. Isoniazida a fost recomandată cu 5 mg/kg, ca apoi din 2012, să fie crescută la 10 mg/kg, rifampicina 15 mg/kg (doza maximă admisă 300 mg), pirazinamida 25 mg/kg (doza maximă admisă 1500 mg), streptomycină 15 mg/kg (doza maximă admisă 1000 mg), etambutolul 15 mg/kg (doza maximă admisă 1200 mg) [20]. Pentru raționalizarea muncii medicilor cu sarcină mare de lucru, sunt create combinații de 2-5 medicamente antituberculoase, care facilitează prescrierea regimului, micșorând riscul erorilor de prescripție [80]. Societatea Americană Toracică specifică în raportul oficial, că tratamentul complet al tuberculozei constă în ingestia a 182 de doze de izoniazidă și rifampicină și 56 de doze de pirazinamidă și etambutol timp de 6 luni. Riscul eșecului crește odată cu scăderea numărului de doze ingerate în decurs de 6 luni și de creșterea duratei de întrerupere a tratamentului [35]. Eșecul tratamentului antituberculos anterior, conferă risc major pentru un al doilea eșec și definește cazul cronic de TB [70], definiție exclusă din ediția a 4-a a Ghidului Tratamentului OMS. Cel de-al doilea eșec este indiciul unei înalte probabilități că tratamentul nu corespunde spectrului de sensibilitate medicamentoasă, adică pacientul este infectat cu o sușă drogrezistentă, însă tratamentul este administrat empiric, cu medicamente de linia I-a. Se recomandă tratamentul simptomatic și patogen. De asemenea, se asociază obligatoriu intervențiile de excludere sau reducere a intensității factorilor cu risc de îmbolnăvire, precum fumatul, consumul de alcool pe durata tratamentului, utilizarea intravenoasă a drogurilor [53, 72]. Pentru dezvoltarea și menținerea aderenței terapeutice se recomandă integrarea în tratamentul standard a programului educațional al pacientului și familiei acestuia, cu asigurarea suportului social, psihologic și material [53].

Tratamentul nestandardizat, neregulat, administrat cu întreruperi crește riscul eșecului terapeutic, recidivării și dezvoltării drogrezistenței [70]. Langedam MW. a afirmat că recomandările primului Ghid OMS al Tratamentului Tuberculozei, editat în 1993, care a pus baza tratamentului standardizat, a fost respins de 83 (48%) din cele 174 de țări raportoare la OMS. Însă peste 10 ani, majoritatea țărilor lumii au inclus aceste recomandări în programele naționale de control al TB. Deși recomandările sunt adoptate de toate statele Regiunii Europene, revista publicațiilor editate în perioada 2000-2010, demonstrează că rata tratamentului incorect în țările Regiunii Europene ajunge la 67% [63]. Rezultatul direct al tratamentului incorect este dezvoltarea multidrogrezistenței, mai ales în cazul administrării tratamentului protejat (un medicament are acțiune bactericidă, precum izoniazida și rifampicina, iar restul medicamentelor au rol de prevenție a dezvoltării rezistenței împotriva celui activ) [64]. S-a constatat că riscul multidrogrezistenței crește, atunci când pe toată durata tratamentului s-a administrat rifampicină [80]. Van der Werf MJ., în urma realizării revistei literaturii de specialitate, a stabilit că tratamentul incorect crește riscul apariției drogrezistenței de 26 de ori la bolnavii de TB sensibilă [77].

Ca și orice intervenție iatrogenă, tratamentul TB poate

manifesta reacții adverse. Reacțiile minore nu necesită întreruperea sau modificarea regimului standard de tratament. Reacțiile moderate necesită întreruperea regimului standard de tratament, iar după dispariția lor, medicamentele sunt reintroduse treptat în doze mici. Reacția care apare după introducerea unui medicament demonstrează că anume acesta este responsabil de reacția adversă și se stopează definitiv [20]. Reacțiile majore impun întreruperea completă a tratamentului, până la restabilirea clinică și normalizarea indicatorilor biochimici, cu reintroducerea treptată, în doze mici și în asocierea redusă. Regimul terapeutic adaptat toleranței și testului de sensibilitate la medicamente, se numește individualizat. Tratamentul individualizat prezintă risc crescut pentru eșec datorită întreruperilor, administrării schemelor neadecvate, adaptate toleranței pacientului, în doză redusă, pe o durată mai scurtă și cu utilizarea a mai puțin de 4 preparate în fază intensivă.

Literatura de specialitate atenționează că devierile de la regimurile standard sunt făcute intenționat în cazurile cu efecte adverse, interacțiunilor medicamentoase și intoleranță medicamentoasă, boli asociate, la acești pacienți constatându-se mai frecvent eșecul terapeutic [30, 67].

Deși devierile conștientizate de la tratamentul standard sunt cele mai frecvente în țările cu incidență scăzută a TB, literatura de specialitate atenționează despre erorile terapeutice determinate de slaba pregătire a personalului medical din țările sărace [74,76]. Eroarea iatrogenă este comisă frecvent de medici necalificați, alopați (aparținând confesiunilor Ayurveda, Unani, specialiști homeopați etc.), care au cunoștințe reduse despre TB, componența și durata tratamentului standardizat. Deoarece tratamentul constă în asocierea medicamentelor antituberculoase, lucrătorii prescriptori necalificați confundă preparatele, combinațiile, dozele și durata administrării. Erorile de prescripție și confundarea medicamentelor sunt două cauze iatrogene responsabile de eșecul terapeutic, prevenibile prin programe didactice de instruire și reînnoire a cunoștințelor medicilor și a personalului medical prescriptor al tratamentului TB [55]. În țările, în care tratamentul nu este susținut de programele naționale de control al TB, presiunea laboratoarelor farmaceutice și a brand-urilor influențează alegerea regimului terapeutic, iar bolnavii cu resurse financiare limitate nu-și pot procura tratamentul etiologic. Deși tratamentul TB este gratuit în majoritatea țărilor din lume, el nu este accesibil celor mai săraci [79]. Dooley a stabilit cauza eșecului terapeutic în 49% din cazuri - combinația greșită de medicamente, iar în 19% - durată insuficientă a tratamentului [43]. Jammati H. a stabilit că nivelul insuficient de instruire al personalului medical și tratamentul non-DOTS au fost responsabili de eșecul terapeutic la 78% dintre bolnavii din Iran [54].

La multitudinea factorilor contributivi ce țin de tratament (continuitatea tratamentului standardizat, administrarea sub directă observație, medicamente de calitate optimă), literatura științifică atenționează că biovalabilitatea medicamentelor este corelată cu intensitatea activității bactericide. Biovalabilitatea redusă a medicamentelor antituberculoase în anumite boli asociate, precum bolile aparatului digestiv,

diabetul zaharat, infecția HIV, bolile renale cronice, tratamentul repetat tuberculos poate cauza eșecul terapeutic [37, 56, 75]. Concentrații scăzute ale medicamentelor antituberculoase (cea mai scăzută a rifampicinei) s-au determinat la bolnavii cu diabet zaharat dezechilibrat, corelându-se cu rata crescută a eșecului tratamentului la acești bolnavi și cu rata înaltă a tuberculozei multidrog rezistente. Multiple studii au determinat biovalabilitatea redusă a medicamentelor antituberculoase la pacienții HIV pozitivi în stadiul clinic C3, datorită epuizării rezervelor organismului și diareei cronice cu *Cryptosporidium* [31]. Deaceia, cu scopul ajustării dozei medicamentelor la concentrația serică și prevenirii eșecului terapeutic, Societatea Americană Toracică recomandă efectuarea dozării concentrației serice a izoniazidei și rifampicinei la toți bolnavii care rămân baciloscopic pozitivi, la sfârșitul fazei intensive de tratament [35]. Studii sumare au evidențiat și alți factori cauzali ai biovalabilității reduse a tuberculostaticelelor în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare: medicamente antituberculoase de calitate suboptimală, păstrarea lor în condiții neadecvate, utilizarea medicamentelor cu activitate bactericidă necunoscută, cu termen expirat, utilizarea preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, în patologii nespecifice, prescrierea tratamentului de un personal paramedical sau cu cunoștințe insuficiente în domeniu [54].

Factori sociali

Factorii sociali cu risc crescut pentru eșec sunt: statutul social, economic, educațional redus, apartenența la grupuri sociale/etnice/religioase extreme, consumul cronic/abuziv de alcool, utilizarea drogurilor, stigmatizarea bolnavilor, grupurile social-epidemiologice periclitante: migranții, deținuții, persoanele fără loc de trai, bolnavii din focare epidemiologice.

TB este o boală a sărăciei, iar populația social-vulnerabilă este ținta bolii și a eșecului terapeutic [1]. Fatiregun a stabilit că în Nigeria, factorii sociali cu risc major pentru eșec sunt: sexul masculin, vârsta tânără, domiciliul rural, nivel socio-economic redus și condițiile precare de viață [49]. Albuquerque M. a stabilit că în Brazilia un factor social determinant al rezultatului redus al tratamentului, este capul familiei cu statut educațional jos [36]. Studii internaționale au constatat că insuccesul terapeutic este cel mai frecvent la persoanele fără loc de trai, consumatoare de alcool, droguri și persoanele eliberate din închisori [36, 49, 52, 54]. Consumul abuziv de alcool (> 40 ml/zi bărbați, > 20 ml/zi femei), sau prezența tulburărilor asociate consumului de alcool, determină un risc sporit pentru boli respiratorii infecțioase: tuberculoza, pneumonii comunitare, pneumonii cu bacili gram negativi, datorită depresiei răspunsului imun și blocarea mecanismelor de apărare gastro-intestinală [54]. Mecanismele de acțiune ale alcoolului constau în inhibiția răspunsului imun mediat celular (citotoxicitate directă asupra limfocitelor T și B) și mediat umoral (inhibiția neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor și scăderea sintezei TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-10, oxidului de azot) [24]. Eșecul și abandonul tratamentului TB, recidiva și decesul precoce este mai frecvent la consumatorii de alcool, deoarece TB evoluează cu necroză pulmonară extinsă, pneumonii prin suprainfecție, septicemii, empiem.

Prevalența eșecului tratamentului TB la bolnavii cu abuz de alcool variază de la 10 la 30% [54]. În USA, s-a constatat că prevalența TB la alcoolici este de 55 de ori mai mare ca la populația generală și ajunge la incidența de 464/100 000, iar rata eșecului și abandonului ajunge la 22,1%. Riscul crescut pentru TB și eșec terapeutic, este conferit de particularitatea social-dezadaptată a bolnavului alcoolic: șomajul, absența locului stabil de trai, frecventarea localurilor cu incidență mare a surselor de infecție, deficit nutrițional, boli asociate alcoolismului (depresie psihică, boli ale tractului gastro-intestinal, neoplazii) [17]. Riscul crescut pentru eșec este conferit și de rata mai înaltă a infecției cu sușe drogrezistente și prin suprainfecție în cursul tratamentului antituberculos. M. Fleming a menționat faptul că 62% din bolnavii de TB ruși erau consumatori de alcool, 60% prezentau depresie, aceștia abandonând tratamentul chiar în fază intensivă și 17% evoluând cu eșec, iar TB-MDR s-a constatat de 8 ori mai frecvent decât la bolnavii neconsumatori. Menținerea unei prevalențe înalte a utilizatorilor de droguri intravenoase (estimativ 20 000 în R.Moldova), conferă gravitate epidemiei de tuberculoză în țara noastră, în pofida tuturor intervențiilor de reducere a riscurilor, de educație sanitară, informare și menținere a aderenței la tratamentul antituberculos [6]. Nu s-au găsit studii în literatura de specialitate despre riscul tabagismului în dezvoltarea eșecului tratamentului tuberculozei. Însă bronșita cronică tabagică și etilo-tabagismul asociat, îi atribuie un risc social și medico-biologic bolnavului de tuberculoză datorită depistării tardive, extensiei, întârzierii involuției procesului specific și recidivei precoce.

Migrația, ca factor causal al insuccesului terapeutic, este studiată insuficient. Laifer G. a constatat că eșecul terapeutic în Anglia este mai frecvent la persoanele vârstnice și la migranții proveniți din țările cu incidență crescută a tuberculozei [62]. Кочеткова Л, a menționat, că în perioada 2006-2011 au fost depistați 14 000 de bolnavi de TB în Moscova, 20% au rămas pe teritoriul Rusiei și au urmat tratamentul, 17% au fost repatriați, iar restul rămân în continuare să muncească, ca migranți ilegali, în rândul cărora efectuarea și monitorizarea tratamentului, măsurilor de control și profilaxie a TB nu sunt posibile. Bolnavii de tuberculoză, repatriați în țara de origine pentru tratamentul antituberculos, revin în Rusia, în faza de continuare a tratamentului, la aceștia riscul insuccesului terapeutic fiind foarte mare, datorită non-aderenței terapeutice și absenței suplirii cu medicamente [59]. Însă nu doar migrația, dar și simplul transfer dintr-o regiune geografică în alta, în interiorul aceleiași țări, determină insuccesul tratamentului până la 30% din bolnavii de TB, datorită întreruperii tratamentului antituberculos și pierderii din supravegherea medicului referent [2].

Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare reprezintă un grup socio-epidemiologic numeros, cu risc major pentru eșec datorită infectării cu sușe drogrezistente, întreruperii tratamentului tuberculozei după eliberare, colaborării insuficiente cu departamentele de sănătate locale în vederea continuării tratamentului după eliberare, activitățile planice de integrare socială necalitative și barierele ce țin de pacient (absența locului de trai, neangajarea în câmpul muncii, consumarea

alcoolului și drogurilor, infecția HIV) [10]. În pofida faptului că tratamentul TB se efectuează sub stricta supraveghere a personalului medical al instituției penitenciare (închisoarea este locul ideal pentru tratamentul TB), rata eșecului ajunge la 16,5-20%. Factorii asociați eșecului sunt: vârsta tânără a deținutului, nivelul jos de instruire, consumul de tutun, alcool și droguri, durata lungă a detenției, suprafața mică *per* deținut (sub 2 m pătrați). Reyes N. explică neregularitatea tratamentului prin efectul „prizonier-pacient” – dorința de a fi în continuare bolnav, datorită sejurului mai favorabil, hrana mai calorică și condițiile de întreținere mai bune în închisoarea-spital decât în închisoarea de ispășire a pedepsei. Există și cauze legate de atingerea altor scopuri, cum ar fi rezervarea unor medicamente precum rifampicina pentru vinderea altor deținuți și plata datoriilor sau transmiterea familiilor lor. Autorul a menționat și întreruperea tratamentului la transferarea pacientului dintr-o închisoare în alta [69].

Non-complianța terapeutică

Complianța terapeutică este definită ca modalitatea prin care pacientul urmează instrucțiunile tratamentului prescris [1]. Haynes a definit complianța „măsura prin care comportamentul unei persoane se supune recomandărilor medicului sau furnizorului de servicii medicale” [53]. Literatura de specialitate indică înlocuirea treptată a termenului „compliance”, care denotă supunere oarbă și acceptare, cu „aderență terapeutică”, centrată pe pacient, respectându-i sistemul de valori și credințe. Popa-Velea O. a stabilit că principala cauză a non-complianței o reprezintă relația deficitară dintre medic și pacient datorită lipsei comunicării cu pacientul, lipsei încrederii reciproce, lipsei suportului din partea medicului și nerespectarea confidențialității [19].

Non-complianța terapeutică, este o problemă majoră în tratamentul tuberculozei, datorită tratamentului de lungă durată (cel puțin 180 de zile), multiple preparate (cel puțin 4), efecte adverse frecvente (2-20% din bolnavi), nivelul scăzut de instruire al bolnavului, stabilizarea procesului specific sub tratament [39]. Multiple studii au determinat că non-complianța terapeutică este o cauză primară a eșecului terapeutic, abandonului, recidivei și decesului precoce [1, 19, 53]. Neregularitatea administrării tratamentului este o cauză mai frecventă a insuccesului terapeutic, decât adevăratul eșec terapeutic, iar rezultatul direct al non-complianței este selecția tulpinilor rezistente la regimurile standard de tratament [4]. Gradul de non-complianță la tratamentul TB variază în diferite studii de la 17-70% [9, 19, 36, 41].

Reviu literaturii de specialitate a stabilit factorii determinanți ai non-aderenței la tratamentul anti-TB: 1. factorii socio-economici: statutul socio-economic scăzut, analfabetismul, nivelul scăzut de instruire școlară, șomajul, condițiile instabile de trai, idei preconcepționate despre boală, costurile ridicate ale transportului și medicamentelor; 2. factori ce țin de sistemul medical: servicii medicale slab dezvoltate, lipsa de instruire a furnizorilor medicali despre aderență și menținerea ei, absența suportului social și comunitar; 3. factori ce țin de tratament: tratament de lungă durată, multiple preparate, efecte adverse, interacțiunea cu alte medicamente utilizate în patologii

cronice, ameliorarea rapidă a stării generale aflându-se în tratament; 4. factori ce țin de boală: extensia procesului specific, severitatea, complicațiile; 5. factori ce țin de pacient: cunoștințe reduse despre boală și tratament, stigma pacientului, motivația slabă în vindecare și neîncrederea în eficiența tratamentului [38, 42]. Recunoașterea acestor factori permite identificarea pacientului non-aderent și instituirea măsurilor de îmbunătățire și menținere a aderenței la tratament [1]. Trialurile clinice efectuate în țările cu incidență joasă și resurse financiare mari, au demonstrat că pentru reducerea ratei eșecului și abandonului, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar ajustat profilului pacientului [81]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos, trebuie să țină seama de factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale. Luând în calcul necesitățile pacientului, tratamentul antituberculos trebuie administrat acasă, la serviciu, la colțul străzii, în bar sau în orice alt loc unde este convenabil bolnavului. Observarea directă a ingestiei medicamentelor, reprezintă o tehnică de supraveghere a aderenței terapeutice, aplicată în special pacienților din instituțiile de corecție, închisori, aziluri, adăposturi [79].

Literatura de specialitate a stabilit următoarele grupuri de pacienți cu risc crescut de non-compliance la tratamentul TB: 1. pacienți cu eșecuri ale tratamentelor anterioare; 2. bolnavi de TB utilizatori de droguri și consumatori de alcool; 3. bolnavi de TB cu boli psihice și mentale. Oprea N., în studiul „Factorii psihici care determină refuzul sau întreruperea tratamentului tuberculozei” a subliniat că TB este o boală psihosomatică, iar tipul psihologic al pacienților non-compliance este alexitemic (cu capacitate scăzută de verbalizare și de diferențiere a sentimentelor), excesiv de anxioși, cu prag înalt al excitabilității, depresivi și cu tulburări de personalitate. Se atenționează asupra rolului fiziologului în dezvoltarea reacției de tip armonic față de boală și tratament, diminuarea reacției ipohondrice (mărirea gravității bolii) și a reacției obsesiv fobice (frică de efecte adverse) față de tratamentul antituberculos. Autorul a recomandat efectuarea training-urilor și sesiunilor de intervenții psihoterapeutice, pentru îmbunătățirea stării psihice, aderenței terapeutice, scăderii nivelului de anxietate și fortificarea sentimentului de încredere în succesul tratamentului [17]. Informarea bolnavului, în cursul mai multor ședințe psihoterapeutice despre TB și necesitatea administrării regulate a tratamentului, crește compliancea terapeutică. Antrenarea psihologilor în aceste activități îi fac pe pacienți mai responsabili, realiști și insistenți în vindecarea TB. Psihoterapia aplicată acestor pacienți scade nivelul anxietății, îi adaptează condițiilor externe și interne ale mediului prin stimularea abilităților de comunicare și reglementare emoțională [17]. Pentru creșterea suportului din partea familiei, se recomandă distribuirea materialelor educative și organizarea cursurilor de instruire a pacienților și rudelor bolnavului. Aceste obiective sunt realizate prin intermediul TB-cluburilor, ca măsură de implicare a sectorului non-guvernamental în controlul tuberculozei.

Multiple surse de specialitate, au menționat că o cauză importantă a depistării tardive a bolii și non-aderenței terapeutice este stigmatizarea bolnavului de TB [13, 57, 66, 73]. Stigma este diferită în funcție de vârstă, sex și etnie. Bolnavii de tuberculoză posedă un grad mai înalt al stigmei, dacă au nivel redus de școlarizare, sunt co-infecțați HIV sau au provenit din focare unde s-au înregistrat persoane decedate prin progresia tuberculozei [41]. Cauzele stigmatizării sunt: frica de a fi izolat de societate, rejețat de familie și eșecul matrimonial. Stigmatizarea este cauza majoră a non-aderenței la tratamentul antituberculos, în comunitățile etnice și culturale marginalizate, a migranților și păturilor social-vulnerabile extreme (utilizatori de droguri, persoane fără loc de trai stabil, persoane HIV infectate etc.) [17, 18, 42].

Factori administrativi

Factorii administrativi includ toate nivelurile de management al cazului de tuberculoză. Asigurarea nesatisfăcătoare cu medicamente antituberculoase, pe plan național, determină întreruperea tratamentului, iar asocierea redusă a medicamentelor la majoritatea bolnavilor conferă riscul dezvoltării și amplificării pe scară națională a drogrezistenței, fenomen descris în perioada 1998-2003 în R. Moldova. Aceasta a dus la majorarea ratei eșecului prin administrarea tratamentului empiric la bolnavii de TB-MDR. Incompetența în planificarea și distribuirea medicamentelor, reținerea și întârzierea în distribuire determină întreruperea tratamentului la bolnavii domiciliați în localități îndepărtate, rurale, sau care aparțin diferitor comunități etnice și religioase extreme [2]. Procurarea medicamentelor nestandardizate, fără garanția calității lor, transportul și păstrarea defectuoasă explică concentrațiile serice reduse și biovalabilitatea nesatisfăcătoare, ceea ce conferă riscul dezvoltării drogrezistenței și eșecului terapeutic. Utilizarea preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, în afecțiuni nespecifice, poate explica rata înaltă a drogrezistenței primare în țările cu utilizare necontrolată a medicamentelor antituberculoase [21].

Concluzii

Republica Moldova face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene, cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei și raportează cea mai joasă rată a succesului terapeutic: 52,3% în 2011 și o rată înaltă a eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,6%.

La 90% dintre bolnavii de TB, eșecul este direct corelat cu factorii de risc sociali, care includ statutul social, economic scăzut, apartenența la păturile social-epidemiologice extreme (migranți, persoane fără loc de trai, comunități etnice), consumul de alcool și droguri. Factorii sociali au o influență majoră asupra factorilor de risc biologici ce țin de macroorganism: vârsta tânără, co-morbiditățile. Bolile asociate și anumite stări fiziologice (sarcina, lactația), reduc biovalabilitatea plasmatică a medicamentelor antituberculoase, cresc rata efectelor adverse și determină individualizarea tratamentului antituberculos. Factorii biologici influențează factorii de risc clinici:

proces specific sever, extins, cu complicații asociate. Factorii imunogenetici explică heterogenitatea răspunsului imun la același tratament standard. Anumite comorbidități, tratate cu preparate biologice și infecția HIV, agravează deficitul răspunsului imunității celulare prin depleția limfocitară și predispune riscului înalt al fatalității precoce. Suprasolicitarea imunității umorale prin hipersecreția imunoglobulinelor, citokinelor și altor substanțe biologice active, provoacă distrucții necrotice cazeoase extinse, care determină prelungirea tratamentului și expun riscului eșecului. Tratamentul antituberculos contribuie la dezvoltarea sindromului de imunodeficiență secundară, prin alergizarea organismului la preparatele antituberculoase și la exo/endotoxinele eliberate prin distrugerea micobacteriilor.

Factorii terapeutici au o pondere covârșitoare în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare. Datorită resurselor financiare reduse, tratamentul este administrat empiric, fără evaluarea sensibilității prin teste de sensibilitate medicamentoasă. Non-aderența terapeutică este influențată atât de factorii sociali (stigma este maximă la păturile vulnerabile) cât și de cei clinici și terapeutici (stabilizarea procesului sub tratamentul specific predispune întreruperea lui). Factorii administrativi prevalează în țările slab dezvoltate, datorită nedevelopării infrastructurii și birocratismului sistemului de sănătate.

Asocierea factorilor de risc presupune un risc și mai mare, decât severitatea unui singur factor de risc. Înaintea inițierii tratamentului fiecărui pacient cu tuberculoză, este importantă evaluarea factorilor de risc pentru eșec, pentru stabilirea măsurilor de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

References

1. Bivol S, Scutelnicu O, Soltan V. Study report: Risk factors associated with default and failure of antituberculosis treatment in R. Moldova. Chisinau, 2009;37.
2. Capcelea L. Tuberculosis and factors-determinants of succes rate. *Curierul Medical*. 2012;54(2):85-87.
3. Calancea V, Iavorschi C. Particularitățile psihoneurotice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară [Psychoneurotic features of patients with pulmonary tuberculosis]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. [Bul. Acad. Science Moldova]. 2011;4(32):218-222.
4. Ciobanu A. Study report: Risk factors assessment associated with the treatment adherence in patients with multi-drug resistance tuberculosis enrolled in DOTS Plus. Chișinău, 2010;78.
5. Centre for policies and health services. Study report: Study of attitudes and practices of the population regarding tuberculosis. București, 2007;23.
6. Ciobanu S, Kavtaradze M. Study report: Associated analysis of National Control Programme in the Republic of Moldova. Chișinău, 2010;46.
7. Crudu V. The antituberculosis drug resistance trends over the last 10 years in the Republic of Moldova. *Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases*. 2006;9:124.
8. Crudu V. National study report: Antituberculosis drug resistance surveillance in the Republic of Moldova. Chișinău, 2011;34.
9. Didilescu C. Tuberculoza în România [Tuberculosis in Romania]. *Pneumologie*. 2011;60(2):70-73.
10. Doltu S, Sircu S, Gulea O, et al. Efficiency of standard antituberculosis treatment in patients with pulmonary tuberculosis in the penitentiary sector. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. [Bul. Acad. Science Moldova]. 2007;3(12):73-78.
11. Ghinda S, Lesnic E, Chiroșca V, et al. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. In: IVth National Congress Phthisiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;103.
12. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr.1409 din 30 decembrie

- 2005 "Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Tuberculozei pentru anii 2006-2010" [Resolution of the Government of the Republic of Moldova № 1409 of 30 December 2005 "On approving the National Program for the Control and Prevention of Tuberculosis for 2006-2010]. *Monitorul Oficial*. 27.01.2006;N16-19, p. II, art. 87.
13. Iavorschi C, Emelianov O, Bolotnicov V, et al. Factorii de risc ai depistării tardive a tuberculozei pulmonare [Risk factors of the late detection of pulmonary tuberculosis]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XI. 2011;3:325-329.
14. Matcovschi S, Ustian A, Nikolenko I. Tuberculoza și sărăcia [Tuberculosis and poverty]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2006;2(6):37-40.
15. Nalivaico N. Managementul internațional al tuberculozei pulmonare în condițiile epidemiologice internaționale [International management of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological conditions]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2011;4(32):206-211.
16. Ordinul Ministerului Sănătății al RM Nr.180 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova”. [Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova №180 "On the optimization of activities in the field of control and prevention of tuberculosis in the Republic of Moldova]. Chisinau: Tipografia Centrală, 2007;130.
17. Oprea N. Raport: Studiul factorilor de risc determinanți ai întreruperilor tratamentului antituberculos [Psychic risk factors assessment, determinants of antituberculosis treatment interruption]. Chișinău, 2010;126.
18. Pisarenco S, Gerbiș T. Particularitățile tuberculozei pulmonare cu diferiți factori de risc [Features of pulmonary tuberculosis with different risk factors]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2006;2(6):40-43.
19. Popa-Velea O. Report: Complanța terapeutică și strategiile de ameliorare [Therapeutic compliance and increasing strategies]. București, 2000;34.
20. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adulți [Clinical National Protocol. Tuberculosis in adults]. Chișinău, 2010;80.
21. Tolmaci V, Malanciuc Iu. Some management deficiencies in tuberculosis control in the Republica Moldova. *Public health*. 2011;4:31-36.
22. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoza pulmonară [Death causes from pulmonary tuberculosis]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XII. 2012;3:238-243.
23. Ustian A, Zbanț A, Cetulean M, ș.a. Eficiența strategiei DOTS la cazurile noi de tuberculoză pulmonară în municipiul Chișinău [Efficiency of DOTS in new cases with pulmonary tuberculosis in the municipality Chisinau]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XI. 2010;3:285-288.
24. Drannik GN. *Klinicheskaya Immunologia* [Clinical Immunology]. Kiev, 2010:552.
25. Karaulov AV. *Klinicheskaya immunologiya i alergologiya* [Clinical immunology and allergology]. *Медицинское информационное агентство [Informational medical agency]*. 2002:650.
26. Nivitskiy VV, Strelis AK, Serebriakova VA, et al. Immunity status bolnikh infiltrativnym tuberculozom legkikh na fone protivotuberkuloznoy khimioterapii. [Immune status of the patients with pulmonary tuberculosis]. *Immunology*. 2007;28:27-30.
27. Nikolaeva SV. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tuberculoza legkikh pri razvitii pobochnykh deystvii protivotuberkuloznykh preparatov* [Clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis in the development of side effects of anti-TB drugs]. PhD degree thesis. Irkutsk, 2003:145.
28. Popov AV. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti infiltrativnogo tuberculoza legkikh* [Clinical and epidemiological features of infiltration pulmonary tuberculosis]. PhD degree thesis. Moscow. 2002;18.
29. Popov AV, Sukhovei IuG, Kostolomova EG. *Nekotorye dannye k vozmozhnym mekhanizmam vliyaniya pereokhlajdeniya na reaktivatsii tuberkuloza* [Some data about cold influence on tuberculous reactivation]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. 2003;4:97.
30. Filinyuk OV, Feliker IG. *Mnojestvenno lekarstvenno-ustoychiviy tuberkuloz: faktory riska, prichiny neudachi v lechenii* [Multi-drug resistance tuberculosis: risk factors of antituberculosis treatment]. Tomsk: Pechiatnaya manufaktura, 2012:124.

31. Haertonova IM. Klinicheskie proyavleniya i pokazateli immuniteta u bolnykh s tuberkulozom na fone HIV infektsiy [Clinical and immunological indices in pulmonary tuberculosis patients with HIV infection]. Nauchnye trudy k 85 letiyu zaslujenogo deyatelya nauki M. M. Averbakha [Scientific works to the 85-anniversary of the honored worker of science M.M. Averbuch]. Moskva, 2010:246-249.
32. Tashpulatova FK. Effektivnost khimioterapii tuberkuloza s uchyotom geneticheskogo fonda [Efficiency of antituberculosis treatment in relation with the genetic fund]. *Akt. prob. tub i bolez. legk. [Actual problems of tb and lung disease]*. 2006:127-128.
33. Khonina NA, Nikonov SD. Osobennosti immuniteta u bolnykh s razlichnymi formami tuberkuleza [The features of the immunity in patients with various forms of TB]. *Problemy tuberkuleza. [Problems of Tuberculosis]*. 2000;1:30-32.
34. Acosta C. Tuberculosis stigmatization is associated with disease concealment and poor treatment adherence. In Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S248.
35. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicine*. 2006;161:1376-1395.
36. Albuquerque M. Factors associated with treatment failure, dropout and death in tuberculosis, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(7):1573-1582.
37. Baker M. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMJ*. 2011;9:1741-1745.
38. Bates MN. Risk of tuberculosis and relapse from exposure to tobacco smoke: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;26:335-342.
39. Becerra MC. Using treatment failure of DOTS to identify patients with MDR-TB. *Int. J. Tuberculosis Lung Diseases*. 2000;4(2):108-114.
40. Braga Weleres J. Is DOT crucial to increase treatment efficacy in TB? In Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;330.
41. Courtwright A, Turner A. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health J*. 2010;4:34-42.
42. Dodor E, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2008;12(9):1048-1054.
43. Dooley K. Risk factors for TB treatment failure, default, relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140-142.
44. Dornbiewsky F. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence and dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA*. 2005;293:2726-2731.
45. European Centre of Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: ECDC, 2012.
46. Espinal MA. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int. Journal of Tub. and Lung Diseases*. 2001;5:887-893.
47. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2003;7:607-608.
48. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-163.
49. Fatiregun A. Treatment outcomes among TB patients in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2009;8:1000-1004.
50. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Research*. 2006;39(11):1387-1397.
51. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on peri-atal outcome. *Am. Journal Perinatal*. 1998;15(5):303-306.
52. Fleming MF. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in Russian TB patients. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2006;10(1):565-70.
53. Haynes R, Montague P, Oliver T. Interventions for helping people to follow prescriptions for medications. Oxford: Cochrane, 2009;56.
54. Jamaati HR. Contributing factors for antituberculosis treatment failure. *Tanaffos*. 2003;2(7):61-68.
55. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2009:260.
56. Khan FA. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Inf. Disease*. 2010;8:234-236.
57. Kipp AM, Punggrassami P, Nilmanat K. Socio-demographic and AIDS-related factors associated with tuberculosis stigma in southern Thailand. *BMC Public Health*. 2011;30(11):675-677.
58. Kyzyl-Oll M. Specific features of the course of pulmonary tuberculosis in relation to some antigens of the HLA complex. *Akt. prob. tub. i bolez. legk. [Actual problems of TB and lung diseases]*. 2009;12:53-57.
59. Kochetkova EY, Seltsovsky PP, Gorbunov AV. Particularities of the epidemiologic situation of Tuberculosis in Moscow. In: Abstract Book: 5-th Congress of the Int. Union Againsts TB and Lung Diseases. Dubrovnik, 2010;S267.
60. Kornilova S. Clinical and morphological features of tuberculosis in HIV infection. *Act. prob. tub. i bolez. legk. [Actual problems of TB and lung diseases]*. 2008;10:13-20.
61. Kurbatova E, Yazenny B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S331.
62. Laifer G. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am. J. Med*. 2007;120:350-356.
63. Langendam MW, van der Werf MJ, Huitric E, et al. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2011;26-28.
64. Lipsitch M, Levin BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Arch. Bronchopneumol*. 1997;33(11):588-590.
65. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area. *Euro Surveillance*. 2010;18:195-199.
66. Mishra P. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in DOTS. *Patient Educ. Couns*. 2006;63:29-37.
67. Mitchison DA. Role of individual regimen in the chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2000;4:796-806.
68. Morsy A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East. Med. Health J*. 2003;9:689-703.
69. Reyes H. Pitfalls of TB management in prisons. *Int. J. of Prisoner Health*. 2007;3:43-67.
70. Saravia JC. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2005;9:421-429.
71. Smailova G, Sagintaeva G. The causes of prolongation of the intensive phase in regimens of chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale [Bul. Acad. Science Moldova]*. Bull. Acad. Science Moldova. 2011;4(32):43-44.
72. Slama K. Association between exposure to tobacco smoke and tuberculosis: A qualitative systematic review. Int. Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, 2007;S236.
73. Tarasyuk O, Verbinets A. Psychosocial characteristics of patients with pulmonary detected tuberculosis. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. [Bul. Acad. Science Moldova]*. 2011;4(32):79-81.
74. Tessema B. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2009;9:371-373.
75. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Inf. Diseases*. 2003;188(8):1146-1155.
76. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Knowledge of tuberculosis-treatment prescription of health workers: a systematic review. *Eur. Resp. J*. 2012;39(5):1248-1255.
77. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Multi-drug resistance after inappropriate tuberculosis treatment. *ERJ*. 2012;39(6):1911-1119.
78. World Health Assembly 44.8. Tuberculosis control programmer. Geneva, 1991.
79. World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances. WHO Report. Geneva, 2011:113.
80. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk for MDR TB. Policy statement. Geneva, 2009.
81. Williams G. Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries. *Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;12:601-605.
82. Zimina V, Vasilyeva I. Primary drug resistance in HIV/TB patients. In: Abstract Book of ERS Annual Congress. Amsterdam, 2011:S937.

RESEARCH STUDIES

Toll-like receptors

*V. Sardari, N. Vremere, O. Tagadiuc

Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: veronicasardari@mail.ru. Manuscript received May 15, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The study results of the last 10-12 years have established that the activity of the nonspecific immunological protection system is based on a limited set of specific membrane receptors, which have been called molecular 'pattern recognition receptors' (PRRs) that recognize pathogen associated molecular patterns (PAMPs). After the detection of PAMPs PRRs trigger an inflammatory response that leads to the destruction of pathogens. Toll-like receptors (TLRs) refer to PRRs, along with three other families: NOD-Like receptors, RIG-I-Like receptors and C-type Lectin receptors. In humans, TLRs are present on dendritic cells, macrophages, neutrophils, B-lymphocytes, mast cells, enterocytes, some cells of the central nervous system (astrocytes), hepatocytes, etc. The attempts have been made in order to obtain vaccines against microbes, as well as the vaccines designed to trigger or enhance an anti-tumor immune response by stimulating the TLRs and other similar receptors. The suppression or enhancement of TLRs activity is an important pathogenic mechanism, underlying many infectious or immunological diseases (including autoimmune). These mechanisms can be used for the further elaboration of new methods and algorithms for prevention, diagnosis and treatment of the mentioned diseases. Thus, not only strong fundamental data on the mechanisms of the innate immunity have been accumulated and the attempts to apply these results have been made, but also it has been managed to integrate the non-specific immunity mechanisms with the adaptive immunity and to found a new field in immunology – an integrated immunology, which creates the background for new therapeutic, diagnostic and preventive strategies in the future.

Key words: toll-like receptors, molecular pattern, pathogens.

Тoll-подобные рецепторы

Nowadays, the "nonspecific resistance of the body" concept is fundamental when relating to the intimate molecular mechanisms of the development of the body's primary response to the harmful actions of various pathogens such as bacteria, viruses, fungi, etc. In mammals, the nonspecific resistance is directly involved in the activation and subsequent orientation of the adaptive immune response. Thus, a unique body protection system against various pathogens is generated.

The innate immunity mechanism has been preserved throughout the evolution, its function being quick and efficient fight against the pathogens penetrating the body. The nonspecific immune protection system primarily does not recognize the individual antigens specific to certain pathogens, but it recognizes a string of common structures characteristic of many representatives of a group of such organisms. This type of recognition is based on a limited set of specific membrane receptors, which have been called molecular 'pattern recognition receptors' (PRRs) that recognize pathogen associated molecular patterns (PAMPs). The discovery of the PRRs, involved in the production and development of the body response reaction to the pathogen invasion, is one of the latest, fundamental achievements [2]. The presence of PRRs is a proof of the structural and metabolic "economy" principle, which is characteristic of living organisms. Thus, the mammalian cells, possessing a limited number of receptors with a defined area of recognition, may specifically apprehend and bind a significantly higher number of pathogens due to the ability of recognizing joint molecular patterns of their antigens. As a result, the spectrum and the number of

the pathogens, against which the cell and the whole body are protected, significantly increases, such a major response being achieved with the relatively modest resources.

Substances with different structures, properties and origin, such as lipopolysaccharides (LPS) of gram-negative bacteria, peptidoglycan (PGN) of gram-positive bacteria, double-stranded RNA (dsRNA) of viruses, β -glycans of fungi and others refer to typical PAMPs. These structures are found in germs (bacteria, viruses, fungi, parasites), but not in mammals. After their detection, PRRs trigger an inflammatory response leading to the destruction of the pathogens.

The Toll-like receptors (TLRs) belong to the PRRs category that initiates a pro-inflammatory signaling pathway together with the other three categories of PRRs – NOD-Like receptors, RIG-I-Like receptors and C-type Lectin receptors. The TLRs family comprises a significant number of phylogenetically related proteins present in both vertebrates and invertebrates. TLRs, specific to the organisms that are at various stages of evolutionary development, show both similarities and differences in the structure, conformation and properties that determine the peculiarities of their activation mechanisms and the accomplishment of the specific intracellular response [17].

The Toll-like receptors are named so because of the similarity to the protein encoded by the Toll gene present in *Drosophila*. Jules Hoffmann (Nobel Prize, 2011) has proved that the Toll gene does not only control the dorso-ventral pattern during embryogenic development of *Drosophila* but is also involved in the immune defense of the fly. The protein produced by the Toll gene is an important transmembrane

receptor for the antifungal immunity of the adult *Drosophila* without which it can not survive a fungal infection [13, 14, 19].

Currently about 15 different forms of TLRs are attested. In humans, this type of receptors is found on dendritic cells, macrophages, neutrophils, B-lymphocytes, mast cells, enterocytes, cells of the central nervous system (astrocytes), hepatocytes, etc. Some cells are characterized by an individual set of TLRs, which determines the specific response of the cell to the activation of this set of receptors. Thus, TLR1 is expressed in all types of leukocytes, including monocytes, polymorphonuclear leukocytes, T and B lymphocytes and NK cells; TLR2, TLR4 and TLR5 are found on cell membranes of the monocytic series; TLR3 is found in human dendritic cells, etc. [16]. The area of cellular distribution of TLRs allowed their division by the following categories:

1. Ubiquitous or pervasive in most of the cells (TLR1).
2. Restricted to a limited number of cells (TLR2, TLR4 and TLR5).
3. Specific for a particular type of cells (TLR3) [15] (fig. 1).

All the representatives of the TLRs family are transmembrane proteins of type 1 that possess two common structural domains for all individual TLRs crucial for the achievement of their functions: the extracellular domain (N-terminal) containing repetitive sequences rich in leucine (leucine-rich repetitive domain), a single transmembrane helix and cytoplasmic domain (C-terminal) – TIR (Toll/IL-1 receptor), similar to the cytoplasmic domain of the receptor family for IL-1.

The above mentioned structural elements are directly involved in the recognition and binding of specific PAMPs, and in the transfer of information within the cell with the induction of the immune and metabolic responses [8, 15].

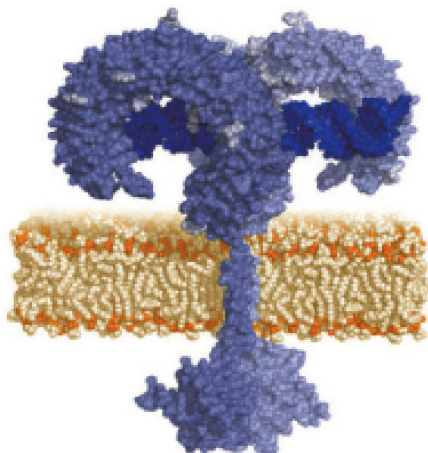


Fig. 1. The generic structure of TLRs.
(<http://www.invivogen.com/review-trlr>).

The TLRs family members are able to recognize certain pathogens and to orchestrate a corresponding response of the nonspecific and adaptive immunity due to the capacity of identifying PAMPs common to various microorganisms that invade the human body. The lipoproteins with triacylated N-terminal cysteine are recognized by TLR1, which forms a heterodimer with TLR2, whereas diacylated lipoproteins are recognized by TLR6 in cooperation with TLR4; the double-

stranded RNA specific to viruses is recognized by TLR3; TLR4 may specifically bind lipopolysaccharide; TLR5 recognizes flagellin; the members of TLR7-TLR9 subfamily recognize viral or bacterial single-stranded RNA, as well as compounds with cyclic elements in their structures, such as the heme or the nucleic acids (CpG sequences of the bacterial DNA) (tab. 1) [10, 17]. Despite the wide variety of ligands recognized by the TLRs, all receptors have leucine-rich repetitive regions and after the binding of the ligand, the extracellular domains form a dimer in the form of „m”.

The TLRs studies have established two features of the ligand recognition mechanism, which allow the identification of a significantly large number of ligands by a relatively limited number of Toll-like receptors.

Some TLRs possess the ability to recognize the same structural pattern, common to many pathogens, which the latter cannot modify easily and quickly.

The same TLRs can recognize several common structural patterns of the pathogen. For example, TLR4 recognizes not only lipopolysaccharides, but also a number of viral glycoproteins.

Recent studies have revealed the existence of the endogenous ligands of TLRs. The heat shock proteins (HSPs) physiologically involved in the folding, assembly and the transport of proteins are produced in increased amounts in stressful situations. Some specific forms of HSPs - HSP60 and HSP70, eliminated by the necrotized cells, activate the inflammatory process with the help of TLRs. The TLR4 induces tissue damage, the inflammatory process being activated by HMBG1 (high mobility group 1) – a nuclear protein, released by cells in the terminal stage of apoptosis. During traumatic processes, many proteolytic and glycolytic enzymes are released in the tissues, which cleave the extracellular matrix components into heparansulfat, hyaluronic acid, the domain A fibronectin and biglican, which, in turn, activate the TLRs and induce a non-specific immune response. Now it is established that the TLRs are activated by the following endogenous ligands: 1. TLR2 - HSP60, HSP70, 96 Da glycoprotein of the endoplasmic reticulum, minimally modified LDL, HMBG1, 2. TLR3 - mRNA, 3. TLR4 - HSP60, HSP70, Gp96, fibronectin, heparan sulfate, oligosaccharides of hyaluronic acid, the protein A of surfactant, HMBG1, 4. TLR7 - mRNA, 5. TLR9 - DNA, the chromatin-IgG complexes [16].

Activation of TLRs triggers several intracellular signaling pathways. The intracellular TIR domain (Toll/IL-1 receptor) is essential for the intracellular translation of the signal. After the detection of PAMPs, TLRs form dimers and/or associate with other receptors or molecules that determine the interaction of the TIR domain with the intracellular adapter molecules. At the moment, scientists recognize the adapter functions of four molecules: 1. MyD88 (myeloid differentiation factor 88), 2. the inductor adapter of IFN- β containing the TIR domain (TRIF or TICAM1), 3. the adapter protein similar to MyD88 (TIRAP or MAL protein) and (4) the adapter molecule related to TRIF (TRAM or TICAM2). MyD88 and TRIF mediate two signaling pathways known as the MyD88-dependent pathway

Table 1

The Toll-like receptors and the variety of ligands recognized by them (Wikipedia)

Receptor	Ligand(s)	Ligand location	Adapter(s)	Location	Cell types
TLR 1	Multiple triacylated lipopeptides	Bacteria	MyD88/MAL	Cell surface	Monocytes/macrophages; a subset of dendritic cells; B lymphocytes
TLR 2	Multiple glycolipids	Bacteria	MyD88/MAL	Cell surface	Monocytes/macrophages myeloid dendritic cells mast cells
	Multiple lipopeptides	Bacteria			
	Multiple lipoproteins	Bacteria			
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria			
	HSP70	Host cells			
	Zymosan (Beta-glucan)	Fungi			
	Numerous others				
TLR 3	Double-stranded RNA, poly I:C	Viruses	TRIF	Cell compartment	Dendritic cells B lymphocytes
TLR 4	Lipopolysaccharides	Gram-negative bacteria	MyD88/MAL/ TRIF/TRAM	Cell surface	Monocytes/macrophages; myeloid dendritic cells; mast cells; B lymphocytes ; intestinal epithelium;
	Several heat shock proteins	Bacteria and host cells			
	Fibrinogen	Host cells			
	Heparan sulfate Fragments	Host cells			
	Hyaluronic acid fragments	Host cells			
	Nickel				
	Various opioid drugs				
TLR 5	Flagellin	Bacteria	MyD88	Cell surface	Monocyte/macrophages; a subset of dendritic cells; intestinal epithelium;
TLR 6	Multiple diacyl lipopeptides	Mycoplasma	MyD88/MAL	Cell surface	Monocytes/macrophages; mast cells; B lymphocytes;
TLR 7	Imidazoquinoline	Small synthetic compounds	MyD88	Cell compartment	Monocytes/macrophages; plasmacytoid dendritic cells ^[28] ; B lymphocytes;
	Loxoribine (a guanosine analogue)				
	Bropirimine				
	Single-stranded RNA	RNA viruses			
TLR 8	Small synthetic compounds; single-stranded RNA		MyD88	Cell compartment	Monocytes/macrophages; a subset of dendritic cells; mast cells;
TLR 9	Unmethylated CpG Oligodeoxynucleotide DNA	Bacteria, DNA viruses	MyD88	Cell compartment	Monocytes/macrophages; plasmacytoid dendritic cells; B lymphocytes;
TLR 10	Unknown		Unknown	?	
TLR 11	Profilin	Toxoplasma gondii	MyD88	Cell compartment	Monocytes/macrophages; liver cells; kidney cells; urinary bladder epithelium;
TLR 12	Profilin	Toxoplasma gondii	MyD88		Neurons; plasmacytoid dendritic cells; conventional dendritic cells; macrophages;
TLR 13	Bacterial ribosomal RNA sequence "CGGAAAGACC"	Virus, bacteria	MyD88, TAK-1	Cell compartment	Monocytes/macrophages; conventional dendritic cells;

and the TRIF-dependent pathway. TIRAP and TRAM function as contact molecules with the TIRA and TRAM proteins that link MyD88 to TLR2 and TLR4 and TRIF to TLR4 [11, 20]. The adapter molecules induce successive activation cas-

cases of different members of the kinase family, associated to the IL-1 receptor (IRAK – IL-1 receptor associated kinase).

These events end with the activation of the transcription factors NF- κ B, Jun, Fos and others and the production of a

number of cytokines. An important role among cytokines, the synthesis of which is induced by the activation of TLRs, is played by the pro-inflammatory interleukins – IL-1, IL-6, IL-8, FNO- α , IL-12 and others, which regulate the systemic inflammatory response that precedes the adaptive immune responses. The set of produced cytokines is determined by the type of activated TLR. Thus, TLR4 triggers the synthesis of IL-1, IL-6 and IL-8, while TLR2 triggers the synthesis of IL-12 and TNF- α .

The synthesized cytokines induce the rapid development of the non-specific immune response and coordinate the initiation of the adaptive response through multiple mechanisms – IL-1 activates the immunocompetent cells in the inflammatory site and stimulates the production of other proinflammatory cytokines, IL-8 amplifies the neutrophils' chemotaxis, increases their activity and adhesion capacity as well as the enzyme release, IL-6 is the main regulator of the B-lymphocytes transformation into plasmocytes, IL-12 is the stimulator of NK cells, etc. In addition to inflammatory cytokines, as a result of TLRs activation by microbial products, antimicrobial effector molecules are formed, for example, nitric oxide synthases. Thus, the TLRs and the intracellular cascades, induced by them, are an integral, crucial part of the protection mechanisms of the immunological adaptation of organisms, including the human ones, coexisting with numerous microorganisms.

Stimulation of Toll-like receptors, expressed on the cell membrane, as well as in the cytoplasm and on the lysosomal membranes of dendritic cells, triggers the receptors' maturation, resulting in the synthesis of co-stimulatory molecules and in the increase of the capacity of antigen presence in these cells. Although the dendritic cells play a crucial role in the induction of the acquired immunity, the acquired immune response is initiated at the level of receptors with great phylogenetic prevalence of the innate immune system [9]. The pathogen recognition by the Toll-like receptors helps the specific targeting of the acquired immune system (involving specific B and T lymphocytes), finally leading to the elimination of the pathogen.

The complexity of the dendritic cell activation process is enhanced by the fact that there are multiple populations of dendritic cells, different by location, function and phenotype. Dendritic cells differ greatly by the types of expressed Toll-like receptors and, therefore, differ by the type of detected pathogens and the type of immune response that the receptors can initiate.

At the same time, the halting or the amplification of the TLRs activity is an important aspect of the pathogenetic mechanisms underlying many infectious or immunological diseases. Thus, it has been established that the persons with the diminished activity of the TLR4 receptors are five times more susceptible to the development of serious bacterial infections, compared to those with normal expression of the same receptor. However, the hyperexpression of TLR4 represents a favourable background for an exaggerated protective reaction and the development of a severe systemic inflammatory response in people with sepsis.

After the discovery of the first Toll-like receptors in 1997, the understanding of the molecular bases of the innate immunity has been significantly improved [9]. The TLR family and their signaling pathways have been analyzed in great detail. To date, there is a significant evidence of the TLR involvement in such inflammatory and immune diseases as rheumatoid arthritis, diabetes, allergies/asthma and atherosclerosis [12]. The latest studies attest the involvement of TLRs in the diseases with an autoimmune pathogenetic element, caused by TLRs inappropriate activation by endogenous ligands, as a result, a "sterile" autoimmune inflammation is developed. The endogenous activation of TLR7 and TLR9 by certain RNA and DNA is one of the mechanisms of the lupus and psoriasis development. TLR2, TLR4 and MyD88 are the promoters of the renal transplant rejection [4]. The mutation or the deficiency of TLR4 and TLR2 affects the LDL metabolism and modifies or damages the LDL forms, which favours the emergence and the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases [6].

The results of TLRs research have allowed the formation of a theoretical foundation and the elaboration of new pharmacotherapeutical remedies (with a low molecular mass and nucleic acid-based), whose mechanism of action is based on the specific activation or inhibition of these receptors [1, 10]. Two types of medications at the stage of clinical trials have been proposed.

1. The agonists of TLRs - appropriate for the treatment of the diseases accompanied by immunodeficiency.
2. The antagonists of TLRs - immunosuppressant remedies used in the therapy of immunoinflammatory pathologies.

The contemporary data about the nature of nonspecific immunity and the role of TLRs in its operating mechanisms allowed us to suppose that the activation of this segment of the immune system via PAMPs carrying drugs can form a rapid and non-specific defense against a large number of pathogens. Modern vaccines that are elaborated on the base of this concept would be able to induce a rapid and effective protection reaction against microorganisms that are resistant to traditional antibacterial drugs [5, 18]. On the base of the purification of the viral protein that inactivates TLRs the vaccines against the hepatitis B virus (HBV), the human papilloma virus, the herpes simplex virus, the respiratory syncytial virus and the Epstein-Barr virus have been tested.

The ongoing research in this field is expected to improve not only the vaccines against microbes, but the vaccines designed to trigger or to improve the anti-tumor immune responses as well. The progress in this area depends both on the better use of adjuvants designed to enhance the innate immunity by stimulating the Toll-like receptors and other similar receptors and the methods for the transformation of the dendritic cells into the cells that contain a sufficient amount of antigens [7].

Another type of progress concerning a clinical application is expected to be achieved in the domain of the autoimmune and the inflammatory diseases treatment. For example, the promising results have been obtained, with the help of animal

models of inflammatory diseases, both by interfering with the innate immunity through the blocking the TLRs and by inhibiting the immune response associated to the illness caused by the manipulation of dendritic cells.

The contemporary data regarding the role of Toll-receptors in the formation of the immune response, significantly facilitate the understanding of the mechanisms of the emergence of allergic, autoimmune, neoplastic, polyetiologic infectious and inflammatory endogenous conditions. These data create the theoretical foundation necessary for further elaboration of new methods and algorithms for prevention, diagnosis and treatment, based on the knowledge of the structure, properties, functions and location of TLRs [3].

In conclusion, based on the results of the studies during the last 10-12 years, we can state that the nonspecific immunological protection system is based on a limited set of specific membrane receptors, which have been called molecular 'pattern recognition receptors' (PRRs), which also include the Toll-like receptors – TLRs, that recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). The recognition of pathogens by Toll-like receptors helps the acquired immune system to find a target (involving specific B and T lymphocytes) and ultimately to eliminate the pathogen. The TLRs are involved in the pathogenesis of the inflammatory, immune, autoimmune and neoplastic diseases. The study of the TLRs has allowed the formation of a theoretical foundation and the elaboration of new pharmacotherapeutical remedies, whose mechanism of action is based on the specific activation or inhibition of the TLRs.

Thus, the scientists have accumulated not only conclusive fundamental data about the nonspecific immunity mechanisms and made attempts to practically apply the results, but they have also managed to integrate the nonspecific immunity mechanisms with those of the adaptive immunity, thus, forming a base for the substantiation of the new branch in immunology – the integral immunology, which creates the prerequisites for the inauguration of new therapeutic, diagnostic and prophylactic strategies in the future.

References

1. Akashi-Takamura S, Furuta T, Takahashi K, et al. Agonistic Antibody to TLR4/MD-2 Protects Mice from Acute Lethal Hepatitis Induced by TNF- α . *The Journal of Immunology*. 2006;176:4244-4251.
2. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol. Lett.* 2003;85:85-95.
3. Akira S, Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Immunology*. 2005;17(1):1-14.
4. Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B.* 2009;85(4):143-156.
5. Hackett CJ. Innate immune activation as a broad-spectrum biodefence strategy: prospects and research challenges. *J. Allergy clin. immunol.* 2003;112:686-694.
6. Hansson GK, Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25(6):1085-7.
7. Hochrein H, O'Keefe M. Dendritic cell subsets and toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;183:153-79.
8. Istvan B, David MS, David RD. The Structural Biology of Toll-Like Receptors. *Structure*. 2011;19(4):447-459.
9. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216.
10. Jiang Q, Asachi S, Miyoke K, et al. Lipopolysaccharide induces physical proximity between CD14 and toll-like receptor 4 (TLR4) prior to nuclear translocation of NF-kappa B. *G. Immunol.* 2000;165(7):3541-4.
11. Kawai T, Takeuchi O, Fujita T, et al. Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IRF-3 and the expression of a subset of LPS-inducible genes. *J. Immunol.* 2001;167:5887-5894.
12. Keogh B, Parker AE. Toll-like receptors as targets for immune disorders. *Trends in Pharm. Sci.* 2011;32:435-442.
13. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996;86:973-983.
14. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997;388(6640):394-7.
15. Muzio M, Bosisio D, Polentarutti N, et al. Differential Expression and Regulation of Toll-Like Receptors (TLR) in Human Leukocytes: Selective Expression of TLR3 in dendritic cells. *J. Immun.* 2000;164:5998-6004.
16. Rifkin IR, Leadbetter EA, Busconi L, et al. Toll-like receptors, endogenous ligands and systemic autoimmune disease. *Immunol. Reviews.* 2005;204(1):27-42.
17. Roach JC, Glusman G, Rowen L, et al. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(27):9577-9582.
18. Valiante NM, O'Hogan D, Ulmer J. Innate immunity and biodefence vaccines. *Cell. Microbiol.* 2003;5:755-766.
19. Wagner H. Innate immunity's path to the Nobel Prize 2011 and beyond. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1089-92.
20. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway. *Science.* 2003;301:640-643.



Organization of microbiologic monitoring in epidemiologic surveillance of community-acquired pneumonia

O. V. Kovalishena, *A. S. Blagonravova, O. A. Chubukova

Department of Epidemiology, Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russia

*Corresponding author: a.blagonravova@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article deals with the results of the microbiological monitoring during the observation of the patients with community-acquired pneumonia, who have been admitted to a hospital therapeutic department. The quantitative criteria for assessing the etiological significance of microorganisms isolated from sputum have been proposed. The microbial landscape in the presence of community-acquired pneumonia have been studied, the prevalence of the fungi of the genera *Candida*, *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus spp.* have been found. The differences in the etiological structure of pneumonia caused by monocultures and the microbial associations have been identified. The microbial associations including 2 to 4 microorganisms have been examined. While evaluating the susceptibility of pathogens to antibiotics a high proportion of multi-drug resistant strains has been established. The fact that the microbial associations demonstrate a higher prevalence of antibiotic resistance compared to monocultures has been proved. So, it has been established that the microbial associations manifest a greater stability and a higher resistance to the disinfectants compared to the single-associant microbes that form these associations. We have proved the efficacy of the microbiological monitoring organized along with the observation of patients according to the developed parameters. The ways of improving the microbiological monitoring system for epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia have been suggested.

Key words: community-acquired pneumonia, microbiological monitoring, surveillance.

Организация микробиологического мониторинга при эпидемиологическом надзоре за внебольничными пневмониями

Введение

Необходимость совершенствования эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями (ВП) обусловлена высокой медико-социальной значимостью данной патологии [1, 2, 3, 4]. Число взрослых больных пневмонией в год в 5 ведущих европейских странах превышает 3 млн. случаев, в США эта цифра составляет 5 млн., причем 1,2 млн. нуждается в госпитализации, и из них 60 тыс. умирает. Согласно данным официальной статистики, в России заболеваемость пневмонией взрослых в 2006-2010 гг. колебалась от 344,0 до 403,4 случаев на 100 тыс. населения. В стационарах Нижегородской области заболеваемость внебольничными пневмониями составляет, в среднем, $143 \pm 9,7$ на 1000 пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения, а удельный вес пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» среди всех госпитализированных больных колеблется от $7,6 \pm 1,7\%$ до $16,7 \pm 1,6\%$ [5]. Актуальность и значимость ВП требовали внедрения учета и регистрации этой нозологической формы на государственном уровне, в связи с чем с 2011 года информация о заболеваемости пневмонией учитывается в Форме №1 и №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных инфекциях» (Приказ Росстата «Об утверждении формы N 482 от 31.12.2010).

Современные отечественные и международные руководства по лечению пневмоний подчеркивают необходимость установления этиологического диагноза, что существенно повышает требования к уровню лабораторного обследования больных. Несмотря на достижения медицинской науки, диагностика, этиологическая расшифровка, лечение и регистрация пневмоний до настоящего времени представляют определенные трудности [2, 3, 6, 7, 8, 9]. Сложности постановки этиологического

диагноза в значительной степени определяются отсутствием универсального информативного субстрата для обнаружения возбудителей внебольничной пневмонии.

Традиционно этиологическая расшифровка ограничивается микробиологическими исследованиями мокроты. Однако их диагностическая ценность «сдерживается» следующими обстоятельствами:

- примерно у 30% больных пневмонией кашель имеет непродуктивный характер;
- выделение культуры возбудителя из мокроты возможно не ранее, чем через 48 часов от момента ее забора;
- ряд пневмотропных возбудителей принципиально не может быть выделен из мокроты при использовании стандартного набора питательных сред, прежде всего, это касается факультативных и облигатных внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*);
- трудности в разграничении «резидентных» и патогенных микроорганизмов, колонизирующих дыхательные пути;
- для полноценного микробиологического исследования пригодны лишь образцы мокроты, содержащие менее 10 клеток плоского эпителия и более 25 лейкоцитов в поле зрения микроскопа (при $\times 100$);
- результативность микробиологического исследования существенно снижается у «предлеченных» больных, т.е. у получавших антибактериальные препараты до момента забора мокроты.

Таким образом, внебольничные пневмонии имеют следующие особенности, которые необходимо учитывать при проведении микробиологического мониторинга:

- полиэтиологичность заболевания,

- различие в механизмах развития внебольничных пневмоний в зависимости от этиологического агента и условий заражения,
- разнообразие свойств возбудителей, выделенных у пациентов, в том числе чувствительности к антибиотикам,
- сложность лабораторной диагностики, связанной с выделением микроорганизмов и интерпретацией полученных результатов с целью установления возбудителей внебольничной пневмонии.

Целью данного исследования является совершенствование микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями.

Материал и методы

Для этиологической расшифровки пневмоний и характеристики выделенных микроорганизмов организован микробиологический мониторинг в рамках проспективного наблюдения за госпитализированными в профильные (терапевтические, пульмонологические, торакальные) отделения пациентами. Материалом для микробиологических исследований, в основном, являлась мокрота, значительно реже – промывные воды бронхов, аспират трахеобронхиального дерева и др. клинический материал, рекомендуемый для выявления возбудителей пневмоний, что связано с чрезвычайно редким назначением соответствующих процедур (бронхо-альвеолярный лаваж и т.п.), не входящих в стандарт обследования пациентов с пневмонией.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмониями госпитализированных пациентов проводился по стандартным методикам в 6 профильных отделениях 4-х стационаров Нижегородской области за период 2008-2011 гг., на основании 5221 историй болезней пациентов, из них – 769 историй болезней пациентов с диагнозом «пневмония». Углубленное проспективное эпидемиологическое наблюдение осуществлялось за пациентами с пневмониями 6 отделений 4 стационаров на протяжении 16 месяцев (174 взрослых пациента с пневмонией) по специально разработанным параметрам.

Микробиологические методы исследования включали методы выделения и идентификации аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов – стандартные бактериологические методы исследования клинического материала (мокрота, мазки из ротоглотки, кровь).

Определение спектра резистентности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и стандартами CLSI на среде Мюллер-Хинтон. Для обнаружения фрагмента ДНК *Staphylococcus aureus* и фрагмента ДНК гена *mecA* использован набор реагентов «Ампли Сенс MRSA-скрин-титр-FL». Для выявления устойчивости штаммов к дезинфектантам применялась методика «Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфи-

цирующим средствам (ДС) (варианты)» (патент 2378363, 2010 г.); по авторской модификации этой методики на чувствительность к ДС тестировались микроорганизмы-ассоцианты и микробные ассоциации.

Обработка материала проводилась с использованием прикладных статистических программ Excel 2003 и Word 2003, STATISTICA 6.0 и EpiInfo™ version 3.5.1. При статистической обработке материала были использованы методы вариационной статистики (относительные показатели представлены как $p \pm 2m$) и оценки достоверности различий показателей (критерий t-Стьюдента, критерий χ^2).

Результаты и обсуждение

К значительным трудностям при верификации результатов бактериологического исследования приводит то, что этиология пневмонии может быть непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей дыхательные пути. Поэтому для оценки результатов исследований клинического материала, взятого из дыхательных путей, с учетом стандартных подходов, данных различных авторов (Л. В. Колотилова с соавт., 1989; М. В. Ланкина, 2002., А. Н. Маянский с соавт., 2004; В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич, 2007; А. Г. Чучалин с соавт., 2010 г.), а также результатов собственных исследований, нами предложены критерии определения этиологической значимости выделенных из мокроты микроорганизмов. В качестве этиологически значимых должны рассматриваться те микроорганизмы, концентрация которых в клиническом материале превышает обычное их содержание в составе нормальной флоры верхних дыхательных путей и ротоглотки (таб. 1). Для

Таблица 1

Количественная оценка этиологической значимости выделенных микроорганизмов

Виды микроорганизмов	“Норма” КОЕ/мл мокроты [10]	Количество КОЕ/мл мокроты как один из критериев этиологической значимости
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	Наличие
<i>Streptococcus spp.</i>	10^5-10^9	$> 1*10^9$
<i>Enterococcus spp.</i>	10^2-10^4	$> 1*10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3-10^4	$> 1*10^4$
CoNS ¹	10^3-10^4	$> 1*10^4$
<i>Enterobacteriaceae</i> ²	$10-10^2$	$> 1*10^2$
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	Наличие
НГОБ ³	-	Наличие
<i>Candida spp.</i>	10^2-10^3	$> 1*10^3$

¹ CoNS – коагулазо-негативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. xylosum*, *S. intermedius*).

² Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans*, *E. aerogenes*, *C. freundii*).

³ НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*).

лучшей интерпретации результатов желательнее проводить посеы мокроты параллельно с посевами мазков из ротоглотки. При одновременном выделении идентичных микроорганизмов из мокроты и ротоглотки, необходимо учитывать только то количество микроорганизмов, которое получается как разница между ними.

Количественным критерием этиологической значимости микроорганизмов, выделенных их мокроты, пригодной для исследования, считался рост для *Streptococcus spp.* > 1*10⁹ КОЕ/мл, для *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* и CoNS – > 1*10⁴ КОЕ/мл, для семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans*, *E. aerogens*, *C. freundii*) – > 1*10² КОЕ/мл, для *Candida spp.* – > 1*10³, для *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, и для *Haemophilus influenzae* – наличие роста.

Особенностью ВП является частое выделение ассоциаций микроорганизмов, что может существенно влиять на прогноз и лечение заболевания.

Среди всех микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с внебольничными пневмониями в ходе микробиологического мониторинга, этиологически значимыми признаны 55,1% микроорганизмов. Этиологическая расшифровка получена у 79,0 ± 3,3% пациентов. Микроорганизмы выделялись как в виде монокультур (47,2 ± 4,5%), так и в составе ассоциаций (52,8 ± 4,5%), p = 0,39. Выявлено выраженное видовое и родовое разнообразие микроорганизмов – 13 родов, 19 видов (табл. 2).

В общей структуре выделенные микроорганизмы распределились следующим образом: лидировал род *Candida spp.* (*C. albicans* – 1-е ранговое место), род *Streptococcus spp.* занимал 2-е ранговое положение (*S. viridans* – 2-й ранг, *S. pneumoniae* – 4-й ранг), а *Staphylococcus spp.* – 3-е ранговое положение.

Вопрос об этиологической значимости грибов рода *Candida* требует дальнейшего изучения. Грибы рода *Candida*, которые многими исследователями не рассматриваются как возбудители внебольничных пневмоний, заняли лидирующую позицию. Необходимо отметить, что грибы рода *Candida* учитывались только при выделении этих микроорганизмов из мокроты в количествах более 1000 в мл. Такой высокий удельный вес грибов рода *Candida* в структуре микробного пейзажа может быть связан с несколькими причинами. С одной стороны, образцы мокроты для бактериологического исследования получены в среднем, через 4 (1-8) дня стационарного лечения, так как не у всех пациентов продуцирование мокроты наблюдалось с первых дней госпитализации. Кроме того, большей части пациентов проводилось антибактериальное лечение еще на догоспитальном этапе, что также является фактором, способствующим размножению грибов. С другой стороны, на фоне антибактериальной терапии этиологически значимая микрофлора угнетается и замещается грибами.

Ассоциации включали от 2-х до 4-х микроорганизмов. Лидирующее положение заняли 2-х компонентные ассоциации (68,2 ± 11,5%), достоверно превышая

3-х и 4-х компонентные ассоциации (21,2 ± 10,1%, 10,6 ± 7,6%, p < 0,0000001). Имелись определенные различия в этиологической структуре пневмоний, вызванных моновозбудителем и микробными ассоциациями. Ассоцианты характеризовались видовым разнообразием с присутствием грибов рода *Candida*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*. Наиболее часто выделялись следующие микробные ассоциации – *Enterococcus spp.*+ *Candida spp.* и *Streptococcus spp.* + *Candida spp.*

При оценке чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам установлено, что доля полирезистентных штаммов составила 34,0 ± 9,6%. *S. pneumoniae* был устойчив в 46,2 ± 13,8%, *Streptococcus spp.* – в 65,5 ± 8,8%, *Enterococcus spp.* – в 50,0 ± 11,1%, *Staphylococcus spp.* – в 80,0 ± 6,3%, представители семейства *Enterobacteriaceae* – в 85,2 ± 6,8%, НГОБ – в 58,3 ± 14,2% (рис. 1).

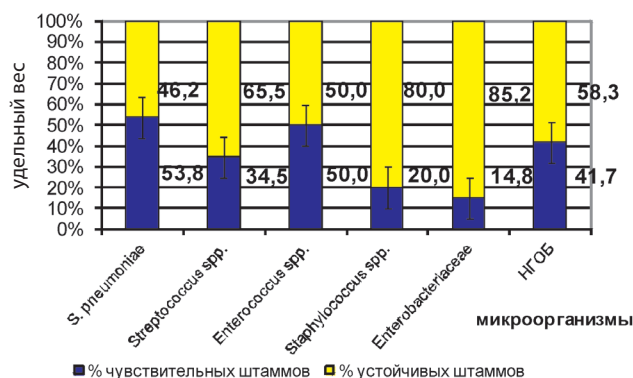


Рис. 1. Оценка чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам.

Среди устойчивых штаммов рода *S. pneumoniae* наиболее распространен фенотип резистентности MLS_B (66,7% ± 13,0% штаммов). Среди *Staphylococcus spp.* 32,5 ± 8,7% штаммов характеризуются метициллинорезистентностью, что подтверждено обнаружением у них *mecA*-гена.

Ассоцианты продемонстрировали большую распространенность устойчивости к антибиотикам по сравнению с монокультурами – в 1,3-4 раза в зависимости от вида микроорганизма и антибиотика.

Изучена чувствительность выделенных ассоциаций и микроорганизмов-ассоциантов к дезинфицирующим средствам из разных групп химических соединений – хлорсодержащим (действующее вещество дихлоризоциануровая кислота), ПАВ (действующее вещество – третичный амин), кислородсодержащим (действующее вещество – перекись водорода).

При исследовании устойчивости ассоциаций к дезинфицирующим средствам (ДС) выявлен феномен проявления большей устойчивости микробных ассоциаций к ДС по сравнению с отдельными микробами-ассоциантами, формирующими данные ассоциации. Ассоциации микроорганизмов (3,2 ± 3,1%) обладают большей устойчивостью к ДС по сравнению со штаммами-ассоциантами (1,4 ± 1,3%), протестированными отдельно; 51,7 ± 8,9 vs 26,8 ± 8,0% штаммов имели неполную чувствительность

Таблица 2

Удельный вес и ранговое положение микроорганизмов в структуре микрофлоры при внебольничной пневмонии

Виды микроорганизмов	Доля и ранговое положение микроорганизмов в структуре микрофлоры при внебольничной пневмонии						При пневмониях в целом	
	Монокультуры		Ассоцианты		Всего		%	Ранг
	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг		
Streptococcus spp.	23,3 ± 10,9		17,5 ± 6,0		19,1 ± 5,3		17,6 ± 2,4	
<i>S.pneumoniae</i>	10,0 ± 7,7	4	4,4 ± 3,2	8	5,9 ± 3,2	4	5,6 ± 2,9	4,5
<i>S.viridans</i>	13,3 ± 8,8	2,5	13,1 ± 5,3	2	13,2 ± 4,6	2	12,0 ± 4,1	2
Enterococcus spp	11,7 ± 8,3		8,1 ± 4,3		9,1 ± 3,9		8,0 ± 3,4	
<i>E.faecalis</i>	3,3 ± 4,6	8,5	5,6 ± 3,6	6,5	5,0 ± 2,9	7	4,4 ± 2,6	9
<i>E.faecium</i>	8,3 ± 7,1	5	2,5 ± 2,5	12	4,1 ± 2,7	9,5	3,6 ± 2,3	12
Staphylococcus spp.	21,7 ± 5,3		16,9 ± 3,0		18,2 ± 2,6		18,8 ± 2,5	
<i>S.aureus</i>	3,3 ± 4,6	8,5	3,1 ± 2,7	11	3,1 ± 2,3	12	4,0 ± 2,5	10,5
CoNS	18,3 ± 10,0		13,8 ± 5,5		15,0 ± 4,8		14,8 ± 4,5	
<i>S.epidermidis</i>	13,3 ± 8,8	2,5	10,0 ± 4,7	3	10,9 ± 4,2	3	9,6 ± 3,7	3
<i>S.saprophyticus</i>	5,0 ± 5,6	6	3,4 ± 2,9	9,5	4,1 ± 2,7	9,5	4,0 ± 2,5	10,5
<i>S.intermedius</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>S.xylosum</i>							0,8 ± 1,1	17,5
Enterobacteriaceae	5,0 ± 5,6		15,0 ± 5,6		12,2 ± 4,4		13,6 ± 4,3	
<i>E.coli</i>	1,7 ± 3,3	12,5	5,6 ± 3,6	6,5	4,5 ± 2,8	8	5,2 ± 2,8	7
<i>C.freundii</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>K.pneumoniae</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,6 ± 1,6	14
<i>E.agglomerans</i>	3,3 ± 4,6	8,5	6,3 ± 3,8	5	5,5 ± 3,1	5,5	5,2 ± 2,8	7
<i>E.sakazaki</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>E.aerogens</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,7 ± 3,3	12,5	0,6 ± 1,2	16,5	0,9 ± 1,3	18	0,8 ± 1,1	17,5
НГОБ	5,0 ± 5,6		5,6 ± 3,6		5,5 ± 3,1		8,0 ± 3,4	
<i>P.aeruginosa</i>	1,7 ± 3,3	12,5	1,9 ± 2,2	15	1,8 ± 1,8	13	2,4 ± 1,9	13
<i>A.calcoaceticus</i>	3,3 ± 4,6	8,5	3,4 ± 2,9	9,5	3,6 ± 2,5	11	5,6 ± 2,9	4,5
Candida spp.	30,0 ± 11,8		35,6 ± 7,6*		34,1 ± 6,4*		32,4 ± 5,9	
<i>C.albicans</i>	30,0 ± 11,8	1	24,4 ± 6,8	1	25,9 ± 5,9	1	24,8 ± 5,4	1
<i>C.glabrata</i>			7,5 ± 4,2	4	5,5 ± 3,1	5,5	5,2 ± 2,8	7
<i>C.krusei</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>C.tropicalis</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>Aspergillus fumigatus</i>			0,6 ± 1,2	16,5	0,5 ± 1,0	19,5	0,4 ± 0,8	22
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,7 ± 3,3	12,5			0,5 ± 1,0	19,5	0,4 ± 0,8	22

($p = 0,025$). Устойчивость проявлялась по отношению к кислородосодержащим ДС, неполная чувствительность – к трем исследуемым ДС. Отмечено, что устойчивый штамм делает устойчивой всю ассоциацию, не полностью чувствительный(ые) штамм(ы)-ассоциант(ы) делает(ют) не полностью чувствительной всю ассоциацию – 1,4 ± 1,3%; устойчивость штамма-ассоцианта придает устойчивость и ассоциации; ассоциация, состоящая из чувствительных по отдельности штаммов, имеет неполную чувствительность к одному или нескольким ДС – 20,7 ± 7,3%; ассоциации являются не полностью чувствительными к одному ДС из-за неполной чувствительности штаммов-ассоциантов, а также имеют

неполную чувствительность и к другим ДС при полной чувствительности штаммов по отдельности.

Установлено, что частота высеваемости микроорганизмов на протяжении года различна. Так, для грибов рода *Candida* можно проследить повышение частоты высеваемости в весенний и летний период, для *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus spp.* – в осенний период. Уровень высеваемости грибов рода *Candida* в составе ассоциаций и в виде монокультур на протяжении всего года превышает высеваемость других микроорганизмов, что является, вероятно, отражением назначения пациентам с внебольничной пневмонией агрессивной антибактериальной терапии, на фоне которой отмечается либо

присоединение грибов к возбудителям внебольничных пневмоний с образованием ассоциаций, либо полное их замещение.

Проведен сравнительный анализ данных организованного проспективного наблюдения с данными микробиологическим мониторинга и рутинного обследования пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония». Установлена эффективность проводимого нами микробиологического мониторинга при проспективном наблюдении за пациентами по разработанным параметрам при сравнении с рутинным ведением больных в тот же период. Бактериологическое обследование пациентов проводилось в 8,7 раз чаще – в 100% случаев vs $11,46 \pm 1,4$, $p = 0,0000001$. Положительные результаты при исследовании образцов мокроты от этих же пациентов встречались в 2 раза чаще – $79,0 \pm 3,3\%$ vs $38,9 \pm 23,0\%$, $p = 0,0005$.

Согласно результатам собственных исследований усовершенствованы и дополнены новыми рекомендациями существующие параметры микробиологического мониторинга, что позволяет улучшить этиологическую расшифровку пневмоний при эпидемиологическом надзоре.

Выводы

По результатам организованного микробиологического мониторинга при проспективном наблюдении установлены высокий удельный вес положительных результатов микробиологического исследования мокроты, видовое и родовое разнообразие микроорганизмов с преобладанием ассоциаций микроорганизмов, преимущественно 2-х компонентных. Выделенные микроорганизмы, изолированные у пациентов с пневмониями характеризуются полирезистентностью к антибиотикам. Ассоцианты демонстрируют большую распространенность устойчивости к антибиотикам по сравнению с монокультурами, выявлен феномен проявления большей устойчивости микробных ассоциаций к ДС по сравнению с отдельными микробами-ассоциантами. Обнаружено, что ассоциации, состоящие из чувствительных по отдельности микроорганизмов-ассоциантов, проявляют неполную чувствительность к ДС.

На основании проведенных исследований показано, что для совершенствования микробиологического мо-

нитинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями необходимо:

- давать характеристику микробного пейзажа, включая монокультуры и ассоциации,
- выявлять сезонные колебания высеваемости,
- устанавливать распространенность и динамику антибиотикорезистентности,
- оценивать распространенность и динамику чувствительности к дезинфицирующим средствам.

References

1. Andreeva IV, Stetsyuk OU. Infektsii dykhatelnykh putey: novyy vzglyad na starye problemy. Pulmonologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya [Respiratory infections – a new look at old problems. Childhood Pulmonology childhood: Problems and solutions]. M., 2009;9:83-90.
2. Chuchalin AG. Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike: Posobie dlya vrachev [Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for the diagnosis, treatment and prevention: A guide for doctors]. M., 2010;106.
3. Strozhakov GI. Sovremennaya taktika vedeniya bolnykh vnebolnichnoy pnevmoniey na ambulatornom i stacionarnom etapakh [Modern tactics of treatment of patients with community-acquired pneumonia in the outpatient and inpatient institutions]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]*. 2009;1:89.
4. Gentile A. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(1):5-15.
5. Blagoravova AS, Chubukova OA, Shirokova IYu, et al. Vnebolnichnaya pnevmoniya u gospitalizirovannykh patsientov [Community-acquired pneumonia in hospitalized patients]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika [Epidemiology and vaccination]*. 2011;61(6):71-77.
6. Balasanyants GS, Torkatyuk EA. Mikrobnyy peyzazh respiratornogo trakta u bolnykh s legochnoy patologiyey [Microbial landscape of the respiratory tract in patients with pulmonary pathology]. *Zhurn. Mikrobiol.* 2010;6:7-11.
7. Zilber AP. Etyudy respiratornoy meditsiny [Studies of Respiratory Medicine]. M.: Medpress-inform, 2007;792.
8. Storozhakov GI, Karabinenko AA. Diagnostika i lechenie pnevmoniy: Osnovnye printsipy [Diagnosis and treatment of pneumonia: Fundamentals]. M.: MIA, 2008;168.
9. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunskiy LS. Pnevmonia [Pneumonia]. M.: MIA, 2006;464.
10. Zelenova EG, Zaslavskaya MI, Salina EV, et al. Mikroflora polosti rta: norma i patologiya [Oral microflora: norm and pathology]. *Lektsii dlya studentov stomatologicheskogo fakulteta. Uchebnoe posobie S.P. Rasanov; red. A.N. Mayanskiy [Lectures for the students of stomatology faculty. Textbook by S.P. Rasanov, edited by A.N. Mayanskiy]*. N. Novgorod: NGMA, 2004;158.



Evaluation of tuberculosis epidemic situation in Ukraine and possible scenarios for its prognosis

I. Kolesnikova, *G. Mokhort, T. Petrushevich

Department of Epidemiology, O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: mohort@yandex.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The work is aimed at the assessment of the epidemiological situation of tuberculosis (TB) in Ukraine and the development of possible scenarios of outlooks incidence of this infection in the short and medium term perspective. It is established that the epidemic situation of tuberculosis in Ukraine is an emergency. This fact is indicated by the following parameters: since 1995 more than 1% of the population has been suffering from TB (460 219 patients were registered in tuberculosis institutions in 2011), and the intense morbidity indicator was 68.1 per 100 thousand people in 2012, what was twice as much as the epidemic threshold (30.0 per 100 thousand of population). A strong inverse statistical correlation (rank correlation coefficient ranges from 7836 to 8718) between the incidence of TB and human development index (HDI) has been proved in the countries of the WHO European Region. The major factor contributing to the spread of TB in Ukraine is one of the lowest rates of HDI in Europe, which in 2010 was 0.725 in Ukraine (the 43^d place among 51 countries in the WHO European Region, and at the same time the 8th place by TB incidence). The prognosis of TB morbidity in Ukraine has two possible scenarios: an optimistic scenario (there is a statistical tendency to moderate decrease in the incidence of TB) and a pessimistic one (a gradual increase in the incidence of TB, which can be associated with the negative tendencies of the global crisis and European development). In Ukraine, a severe statistical tendency to the increase of intensive indicators of TB associated with HIV infection stands in favor of the latter scenario.

Key words: tuberculosis, morbidity, human development index, prognosis.

Оценка эпидемической ситуации по туберкулёзу в Украине и возможные сценарии её прогноза

Введение

Одной из главных угроз для здоровья человечества среди инфекционных болезней в современный период является туберкулез (ТБ). Сегодня эта болезнь не ликвидирована ни в одной стране мира, поэтому ослабление борьбы с ней во многих, как экономически развитых, так и развивающихся странах было преждевременным, что и привело к выходу ситуации из-под контроля.

Туберкулез – это социальная болезнь, поэтому заболеваемость ТБ растет в странах, где имеют место плохие социально-экономические условия, низкий уровень благосостояния населения, примитивная санитарная культура. Эпидемия туберкулеза в большинстве развивающихся стран набирает темп и становится все более опасной. Недостатки в работе системы здравоохранения, распространение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и развитие устойчивых к лекарствам форм туберкулеза – все это способствует развитию эпидемии. Ежегодно во всем мире большое количество людей умирает от этой болезни.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) треть населения планеты (около 1,9 млрд.) инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ). Согласно данным статистики ежегодно во всем мире от ТБ погибает до 2 млн. человек. По оценкам ВОЗ в период между 2000 и 2020 годами, почти один млрд. человек будет инфицирован ТБ, 200 млн. человек заболеет этой болезнью и 35 млн. погибнет от туберкулеза, если контроль над эпидемией не будет усилен. ТБ является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая только ВИЧ. В мире в 2011 году 8,7 млн. человек заболели ТБ и 1,4 млн. человек умерли от этой болезни. Более 95% случаев

смерти от ТБ имеют место в странах с низким и средним уровнем доходов. ТБ является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте от 15 до 44 лет. В 2010 году 10 млн. детей стали сиротами в результате смерти их родителей от ТБ.

ТБ является одной из основных причин смерти людей с ВИЧ. ТБ со множественной лекарственной устойчивостью имеет место практически во всех странах, где проводятся исследования. Некоторые положительные тенденции развития пандемии ТБ свидетельствуют о том, что число людей, которые ежегодно заболевают туберкулезом, уменьшается, хотя и довольно медленно. За период с 1990 по 2011 г. смертность от ТБ уменьшилась на 41%. В 2011 году около 80% зарегистрированных случаев ТБ пришлось на 22 страны. В некоторых странах за последние 20 лет даже удалось достичь значительного сокращения заболеваемости, это Китай, Бразилия, Камбоджа [1, 2].

В 1995 году ВОЗ зафиксировала в Украине эпидемию туберкулеза, поскольку количество больных превышало 1% населения. Эпидемия ТБ прогрессировала в Украине вплоть до 2010-х годов и приобрела угрожающие масштабы. Статистика свидетельствовала о том, что в Украине в последние годы ежедневно в среднем регистрировалось до 82 новых больных туберкулезом, и ежегодно умирало от этой болезни от 7 до 11 тыс. больных, что составляло более 30 человек в день [3, 4].

Цель работы – оценить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Украине, основываясь на результатах эпидемиологического анализа проявлений эпидемического процесса туберкулезной инфекции и предоставить ориентировочный прогноз заболеваемости туберкулезом или наиболее вероятные сценарии прогноза. Для достижения поставленной цели нами была проанализирована

многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом и смертности от него в Украине за последние 13 лет (2001-2012), изучена структура заболеваемости туберкулезом в Украине по возрастному, профессиональному и социально-бытовому признакам. Также определен относительный риск заболеваемости туберкулезом среди отдельных групп населения (медицинские работники, контактные лица из очагов туберкулеза). Проведен сравнительный анализ многолетней динамики смертности и заболеваемости туберкулезом в Украине и других странах Европейского региона ВОЗ (страны ЕС и СНГ) за период 1980-2010 гг.

Материал и методы

Нами проанализированы статистические данные материалов бюллетеня «Туберкулез, ВИЧ-инфекция/СПИД», Киев, «Медицина», 2011 [3], статистического приложения к «Докладу о человеческом развитии» (ООН, 2011) [5], европейской базы данных «Здоровье для всех» (состояние на январь 2011) [6], государственных и отраслевых статистических отчетов учреждений здравоохранения Украины за период 2001-2011 годов [4].

При выполнении задач нашей работы использовались описательные и аналитические приемы эпидемиологического метода исследования. Также применялся статистический прием определения коэффициента ранговой корреляции для определения связи между уровнем заболеваемости туберкулезом и уровнем развития человеческого потенциала (индекс развития человеческого потенциала – ИРЧП) в странах Европейского Региона ВОЗ.

Результаты и обсуждение

Наибольший показатель заболеваемости (84,1 на 100 тыс. населения) и смертности (25,3 на 100 тыс. населения)

имел место в 2005 году, а наименьший (соответственно 68,1 и 15,2 на 100 тыс. населения) в 2012 году, что на 1,6 раза меньше, чем в 2005 году. Такие изменения в динамике клинических последствий ТБ в Украине являются основанием для осторожного оптимизма относительно тенденции развития эпидемии ТБ, поскольку уровни заболеваемости превышают в 2 раза верхний предел эпидемического благополучия (30 на 100 тыс. населения), а тенденция к снижению выражена слабо (рис. 1).

Необходимо также отметить, что общий тренд и заболеваемости и смертности от ТБ не имеет выраженной тенденции к уменьшению. Все это может свидетельствовать об отсутствии улучшения эпидемической ситуации, связанной с ТБ в ближайшие 2 года (2013 и 2014), тем более, что в последние годы (2011 и 2012) показатели заболеваемости и смертности стабилизировались.

В социальной структуре больных туберкулезом в Украине за 2011 год (рис. 2) обращает на себя внимание преобладание в первую очередь социально незащищенных групп населения.

На первом месте (55,6%) находятся неработающие лица трудоспособного возраста, на втором – пенсионеры (12,9%), на третьем – представители рабочих профессий (11,2%). Доля других групп населения колеблется в пределах нескольких процентов: от 0,3% (бывшие заключенные) до 3,9% (иные лица). Характер структуры заболеваемости ТБ указывает на социальную обусловленность этого заболевания. Основная группа риска заболеваемости ТБ – это социально неадаптированные лица, не имеющие постоянного места работы, низкий дохода (пенсионеры), или лица, которые ведут асоциальный образ жизни (без постоянного места жительства, заключенные тюрем и т.д.). Практически неизменной осталась социальная структура больных ТБ и в 2012 г.

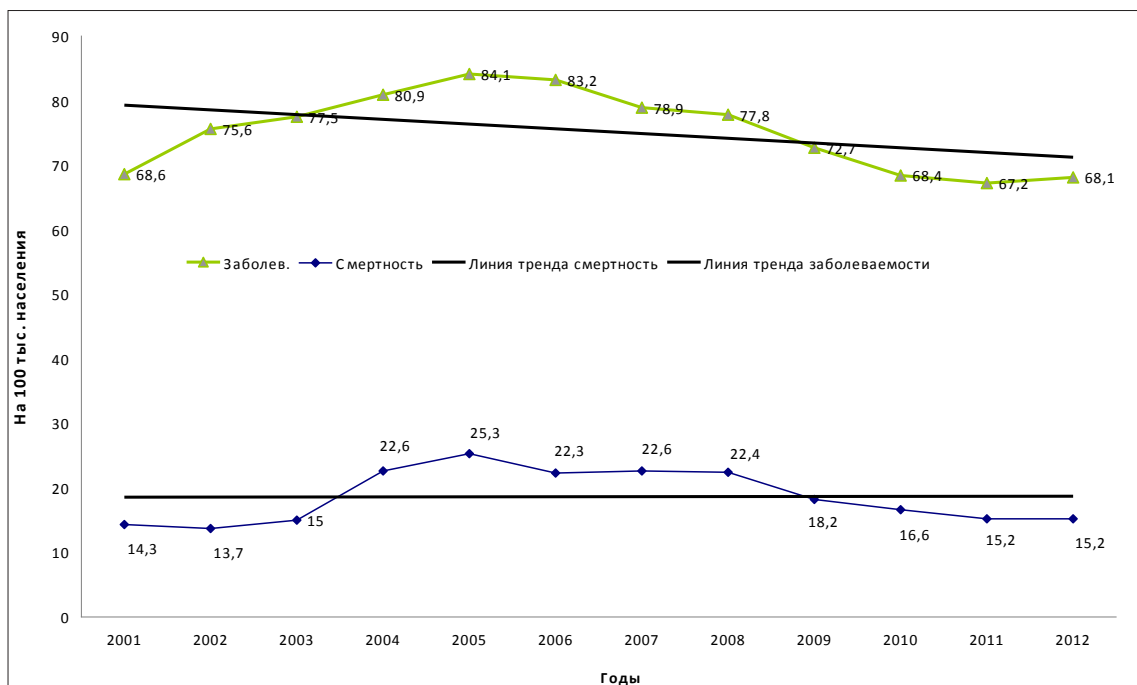


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости и смертности от ТБ среди населения Украины (2001–2012).

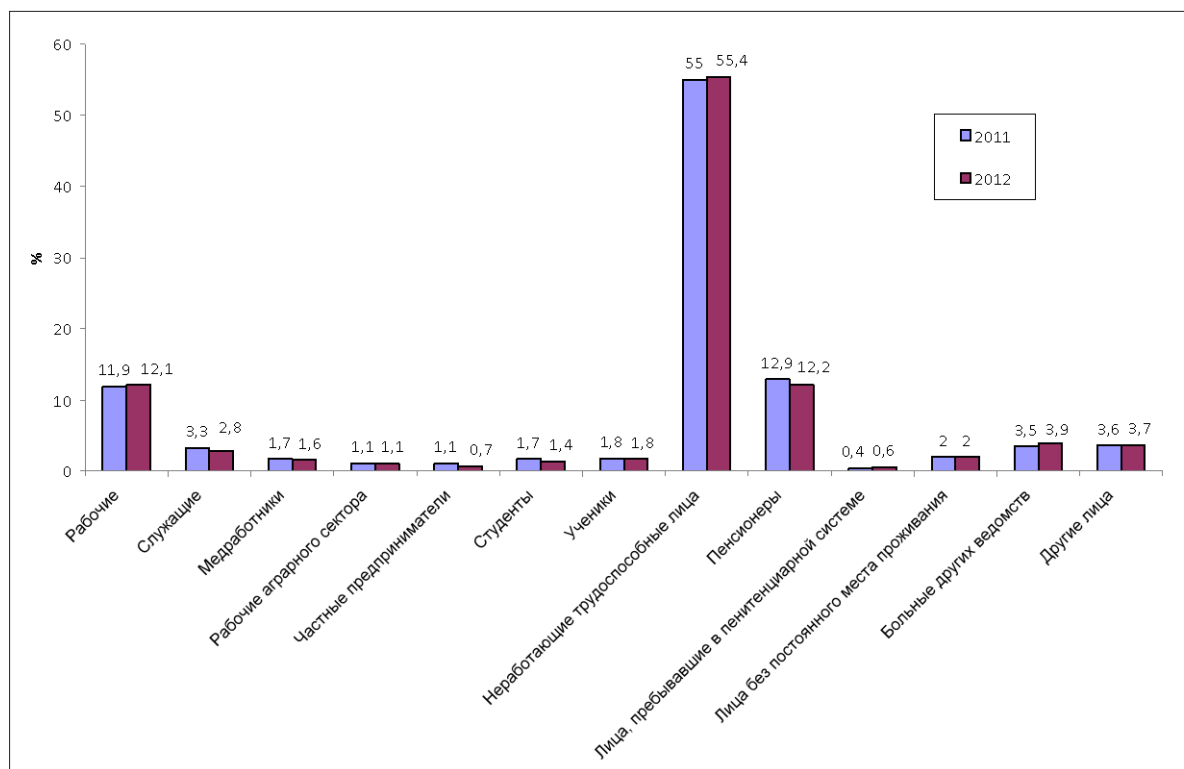


Рис. 2. Социальная структура больных ТБ в Украине в 2011 и 2012 гг.

Внимания также заслуживает показатель количества больных ТБ, умерших дома (2001–2010 гг.), который демонстрирует наличие очень большой (в среднем одна треть) доли больных ТБ, ежегодно умирающих в домашних условиях. В 2012 году этот показатель в Украине составил 29,8%. Можно предположить, что это способствует распространению ТБ среди населения Украины. По нашему мнению больные ТБ, которые умирают от этой болезни, должны находиться в хосписных палатах и отделениях противотуберкулезных учреждений (ПТУ) с целью ограничения распространения ТБ. К сожалению, в Украине стандартом инфекционного контроля (ИК) за ТБ не предусмотрена организация хосписных палат в противотуберкулезных стационарах [6].

Одним из наиболее важных показателей эпидемиологического благополучия по ТБ является количество больных, состоящих на учете в ПТУ Украины. Более 1% населения Украины в течение 2001-2011 годов находилось на учете в ПТУ. В абсолютных показателях их численность колебалась от 666 296 человек (2001) до 460 219 человек (2011).

Если в 2010 году в Украине было 457 018 больных ТБ, то в 2011 году их количество увеличилось до 460 219 человек, что может свидетельствовать о неблагоприятной тенденции развития эпидемиологического процесса ТБ в Украине.

Данные относительного риска заболеваемости ТБ среди отдельных групп населения (медицинские работники, контактные лица из очагов туберкулеза) в определенной степени имеют ключевое значение в характеристике эпидемии ТБ в Украине. Они показывают увеличение риска заболеваемости ТБ в 8,18 раза среди лиц из очагов

ТБ по сравнению с совокупным населением: показатель заболеваемости среди контактных лиц в очагах ТБ составил в 2011 году 550 человек на 100 тыс. населения, а среди совокупного населения – 67,2 человека на 100 тыс. населения. То есть, лица, контактирующие с больными ТБ, являются ведущей группой риска заболевания. Таким образом, можно констатировать, что одно из основных направлений противодействия ТБ – качественное проведение противоэпидемиологических мероприятий в очагах – не имеет надлежащего обеспечения со стороны государства.

Динамика и показатели заболеваемости в группе медицинских работников общей сети (не ПТУ) не намного отличаются от аналогичных показателей совокупного населения, что позволяет нам отнести эту часть населения к группе риска только условно. Это можно объяснить относительно малой частотой контактов работников общелечебной сети с больными ТБ. В 2012 году впервые выявленный ТБ был диагностирован у 502 медработников (показатель 6,1 на 10 тысяч медработников).

Совсем иную картину в отличие от предыдущей группы демонстрирует ситуация с заболеваемостью медработников ПТУ, которая в 1,5-2,5 раза превышает заболеваемость как совокупного населения, так и медработников общелечебной сети. Последний факт, очевидно, указывает на недостатки в системе инфекционного контроля в профильных учреждениях. То есть, работники ПТУ – одна из важных групп риска, которой в условиях эпидемии ТБ необходимо уделять должное внимание, в частности, путем внедрения такой современной стратегии противодействия ТБ как ИК в ПТУ [6].

Для более полного понимания эпидемиологической ситуа-

ции по ТБ в Украине необходимым является сравнение динамики и структуры заболеваемости ТБ в Европе (в частности в СНГ, ЕС) и в Украине. Уровни заболеваемости ТБ в отдельных частях Европы имеют значительные различия: в странах ЕС показатели заболеваемости почти на порядок ниже показателей стран бывшего СССР, в том числе и Украины. Кроме того, в ЕС тенденция заболеваемости за последние десятилетия идет к снижению, а в странах СНГ только стабилизировалась на показателях, которые значительно превышают уровень благополучия (30 случаев на 100 тыс. населения) при слабовыраженных признаках снижения за последние годы [7].

Аналогичным является соотношение динамики смертности от ТБ в Европе (СНГ, ЕС) и в Украине. За период 1980-2010 гг. наблюдается тенденция к снижению показателей смертности в странах ЕС, тогда как в Украине и других странах бывшего СССР наблюдалась и наблюдается значительная изменчивость динамики смертности от ТБ. До 1990 года в Украине, как и в странах ЕС, смертность снижалась, но после 1990 года (т.е. после развала СССР) смертность от ТБ в Украине и странах СНГ пошла резко вверх.

Следует обратить внимание на территориальное распределение заболеваемости ТБ в Европе. Это распределение (рис. 3) подробно характеризует территориальную неравномерность распределения заболеваемости ТБ в отдельных странах Европы. Анализ свидетельствует, что почти все страны ЕС, кроме Румынии и Болгарии (страны бывшего социалистического лагеря), являются благополучными относительно ТБ. В промежуточном положении находятся страны Балтии (кроме Эстонии), Беларусь, Сербия. А Румыния, Болгария и страны СНГ являются неблагополучными по ТБ.

Территориальное распределение показателей смертности имеет в Европейском Регионе ВОЗ примерно тот же характер, что и показатели заболеваемости. К сожа-

лению, высокие показатели смертности от ТБ регистрируются в Украине, России и Молдове.

Показатель смертности от ТБ в Украине в период эпидемии увеличился в 2,7 раза – с 9,5 случаев в 1992 году до 25,3 случаев на 100 тыс. населения в 2005 году.

Даже поверхностный сравнительный анализ проявлений эпидемического процесса ТБ в Украине и других странах Европы может указывать на наличие связи между показателями заболеваемости ТБ и уровнем социально-экономического развития этих стран. На рисунке 3 представлена статистическая зависимость уровней заболеваемости ТБ от индекса развития человеческого потенциала (ИРЧП). ИРЧП – интегральный показатель, рассчитываемый ежегодно на основании измерения уровня благосостояния, образованности и продолжительности жизни в качестве главных характеристик человеческого потенциала исследуемой территории с целью сравнения этих показателей между отдельными странами. Он является стандартным инструментом ООН для сравнения уровня жизни отдельных стран и регионов.

На рисунке 4 в ранжированном порядке на кривой представлены показатели (от самого большого до самого маленького) заболеваемости ТБ в 51 стране европейского региона (ЕР) ВОЗ (кроме некоторых карликовых государств, таких как Монако, Сан-Марино, Лихтенштейн и Ватикан), а столбиками (от Казахстана до Италии) изображены соответствующие показатели ИРЧП за 2010 год. При использовании метода ранговой корреляции между этими показателями установлено наличие сильной обратной корреляционной связи ($R \text{ ранг.} = -0,7836 \div -0,8718$), что, очевидно, и указывает на наличие связи между уровнями заболеваемости ТБ и социально-экономического развития страны, выраженного в показателях ИРЧП.

В Украине одни из самых высоких в Европе показателей заболеваемости ТБ (8 место в рейтинге из 51 страны) и один из самых низких показателей ИРЧП (43 место в

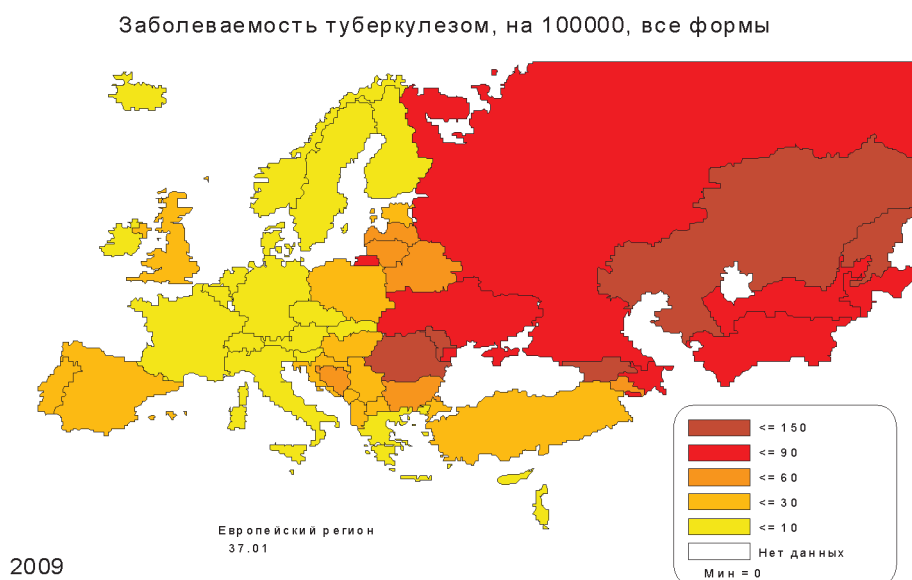


Рис. 3. Территориальное распределение заболеваемости ТБ в Европе в 2009 году (данные European health for all database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark).

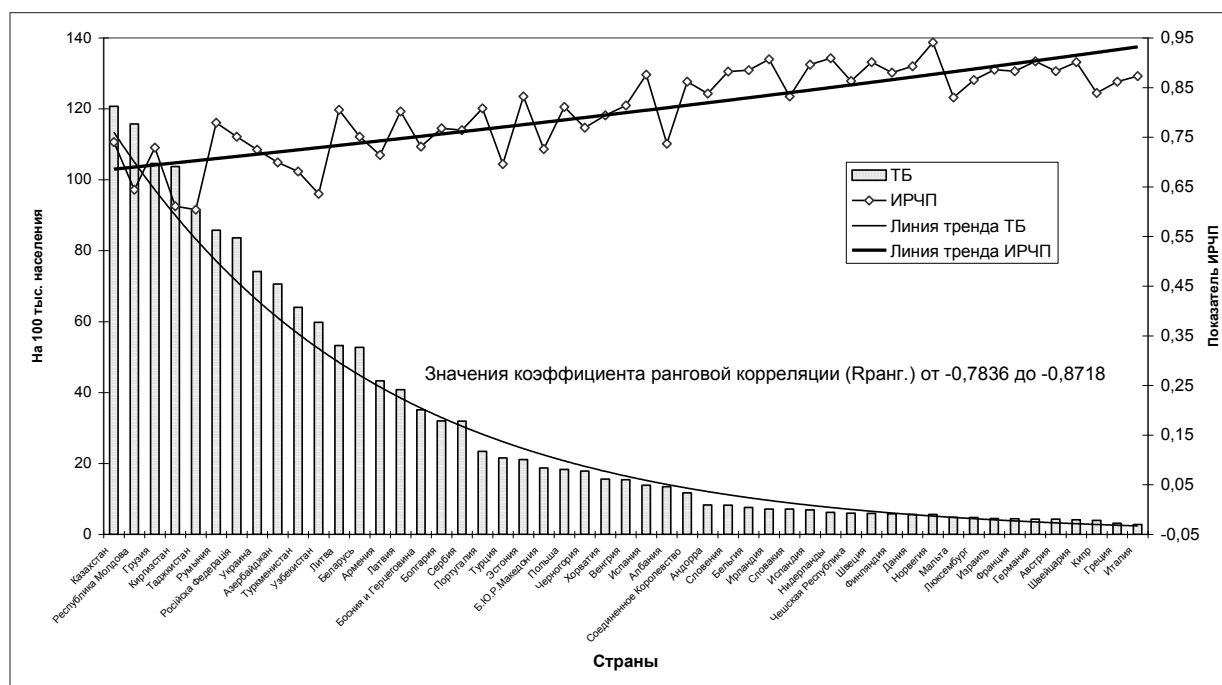


Рис. 4. Соотношение заболеваемости ТБ и показателя ИРЧП в странах Европейского Региона ВОЗ в 2010 г.

рейтинге). Таким образом, в Украине для эффективного противодействия ТБ наибольшее внимание необходимо уделять его социальной профилактике, которую осуществляют путем проведения профилактических мероприятий социально-экономического характера на государственном уровне. Главной задачей социальной профилактики является улучшение социально-бытовых условий жизни всего населения и материального благополучия народа.

Одним из факторов современной эпидемии ТБ является одновременное с ней распространение эпидемии ВИЧ-инфекции. Динамика показателей заболеваемости ТБ среди совокупного населения имеет незначительную тенденцию к уменьшению, но в ближайшее время (следующие 2 года) в Украине, пожалуй, не следует ожидать значительного улучшения этого показателя, поскольку существуют значительные трудности в преодолении эпидемии ВИЧ-инфекции, которая способствует распространению ТБ. То есть, в ближайшее время в Украине, вероятно, доля больных ТБ+ВИЧ-инфекция увеличится, что в перспективе может привести к падению темпов снижения общего показателя заболеваемости ТБ (оптимистический сценарий) или даже к росту заболеваемости ТБ среди совокупного населения (пессимистический сценарий). Такой прогноз имеет реальные основания: более 1% трудоспособного населения Украины ВИЧ-инфицировано.

Следовательно, при сохранении в Украине темпов развития эпидемии ВИЧ-инфекции будет увеличиваться заболеваемость ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, и будет возрастать доля этого показателя в заболеваемости населения ТБ даже при эффективном противодействии собственно ТБ.

Выводы

1. Эпидемическая ситуация по ТБ в Украине имеет чрезвычайный характер. Об этом свидетельствуют следующие показатели: с 1995 года более 1% населения болеет ТБ (на учете в ПТУ в 2011 году находилось 460 тыс. 219 человек); интенсивный показатель заболеваемости (инцидентность) составляет 68,1 на 100 тыс. населения (2012 год) и вдвое превышает показатель эпидемического благополучия.

2. Среди больных ТБ в Украине наибольший удельный вес имеют неработающие лица трудоспособного возраста (55,6%), пенсионеры (12,9%) и представители рабочих профессий (11,2%), то есть наиболее незащищенные и социально неадаптированные слои населения с низким уровнем доходов.

3. Наибольший риск заболевания ТБ (в 8 раз больше, чем среди совокупного населения) в Украине имеют контактные лица из очагов ТБ, что свидетельствует о недостаточном качестве проведения противоэпидемических мероприятий в очагах ТБ. Об этом также свидетельствует значительная доля больных, умерших от ТБ в домашних условиях (ежегодно до одной трети всех умерших от ТБ).

4. Доказано наличие сильной обратной статистической (ранговая корреляция) связи (R ранг. = - 0,7836 ÷ - 0,8718) между показателем заболеваемости ТБ и ИРЧП среди стран ЕР ВОЗ. Очевидно, что ведущим фактором, способствующим распространению в Украине ТБ, является один из самых низких в Европе показателей развития человеческого потенциала, который в 2010 году составил для Украины 0,725 (43-е место среди 51 страны Европейского Региона ВОЗ).

5. Учитывая, что в Украине в ближайшие годы не ожидается значительного роста ИРЧП, а также, в частно-

сти, и значительного роста показателей экономики, как составной части ИРЧП, прогноз заболеваемости ТБ скорее всего может иметь два сценария. Оптимистический сценарий (имеется статистическая тенденция к стабилизации уровня заболеваемости ТБ) и пессимистический сценарий (постепенный рост заболеваемости ТБ), который может быть связан с негативными кризисными общемировыми и общеевропейскими тенденциями развития.

References

1. www.who.int/tb/ru/
2. WHO. The stop TB strategy /who/htm/tb/2006.368. WHO, 2006;21.
3. Tuberkuloz v Ukraini. Analitichno-statystychnyy dovidnyk za 2000-2010 roky [Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical handbook 2000-2010]. K.: MOZ Ukrainy [Kiev, the Ministry of Health of Ukraine], 2011;103.
4. www.moz.gov.ua.
5. Doklad o chelovecheskom razvitii 2011. Ustoychivoe razvitie i ravenstvo vozmozhnostey: luchshee budushchee dlya vseh [Human Development Report 2011. Sustainability and Equity: A Better Future for All]. Per. s. angl. PROON. M.: Izdatelstvo "Ves mir", 2011;188.
6. Nakaz MOZ Ukrainy № 684 vid 18.08.2010 r. "Pro zatverdzhennyy standartu infektsiynogo kontrolyu za tuberkulozom v licuvalno-profilaktychnykh zakladach, mistyakh dovgostrokovogo perebuvannya lyudey ta prozhyvannya khvorykh na tuberkuloz" [Order of Ministry of Public Health of Ukraine № 684 (18.08.2010) about "Approval of tuberculosis infection control standards in medical institutions, places of long-term stay for people and residences of tuberculosis patients"].
7. European health for all database. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.

Immunological monitoring system of epidemiological surveillance of pertussis

*T. Romanenko¹, I. Kolesnikova²

¹Department of Epidemiology, M. Gorkiy National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Department of Epidemiology, O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: tamara3007@yandex.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The important role of immunological monitoring system of epidemiological surveillance of pertussis has been estimated. In the enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of Ig G class antibodies to *Bordetella pertussis* toxin the state of population herd immunity (655 persons) against pertussis has been studied in five administrative regions in the north, east, south, west and the center of Ukraine. Representative indicator groups of people of 2, 6-7 and 18-29 years old have been examined. The concentration of immunoglobulins has been expressed in DU/ml – international DRG units. The level of immunity has been assessed as high, medium, low and one making people vulnerable and seronegative. The state of herd immunity against pertussis has been low. The level of seronegative individuals to pertussis amounted to 44.7% of the patients in the country in general, ranging from 21.2% in Chernivtsi region to 57.5% in Donetsk region. The level of the immunity to pertussis has been significantly different in different regions of Ukraine. The average concentration of pertussis immunoglobulins has been 4.7 DU/ml in the examined individuals in Donetsk region, 8.5 DU/ml – in Kherson region, 13.9 DU/ml – in Kiev region, 17.3 DU/ml – in Sumy region, 19.2 DU/ml – in Chernivtsi region. The children of 2 years old have had the higher rates of pertussis immunity in all the areas what confirms the immunological efficacy of antipertussis vaccine. The children of 6-7 years old and adolescents have been poorly protected. They have been regarded as risk age groups, requiring some additional preventive measures. The level of immunity of the adults of reproductive age has been insufficient to protect the newborns. The obtained data should be used for targeted improvement of the specific prevention of pertussis.

Key words: pertussis, immunological monitoring system, risk groups.

Система иммунологического мониторинга эпидемиологического надзора за коклюшем

Введение

Иммунологический мониторинг как система постоянного контроля состояния популяционного иммунитета и его изменений во времени, на различных территориях, в социально-возрастных группах играет важную роль в системе эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями. Он дает возможность определить эффективность вакцинопрофилактики, своевременно выявить изменения в иммунологической структуре населения, которые, в свою очередь, могут привести к изменениям возрастной структуры заболеваемости. Все больше стран мира признают необходимость и целесообразность проведения выборочных исследований состояния популяционного активно-

го искусственного и естественного иммунитета к различным инфекциям.

В современный период мониторинг иммунитета населения к коклюшу приобретает все большую актуальность в связи с широким внедрением в практику здравоохранения многих стран, в том числе и Украины, новых вакцинных препаратов, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент. Оценка уровня восприимчивости к коклюшу в разных возрастных группах населения позволит составить прогноз относительно активности эпидемического процесса и потенциального эпидемического неблагополучия, планировать мероприятия по улучшению вакцинопрофилактики, нацеленные на конкретные восприимчивые группы населения. Изучение

иммунологической структуры населения относительно коклюша в Украине регламентировано действующим приказом МЗ Украины № 441 [1], однако, из-за отсутствия или высокой стоимости диагностических препаратов, исследования иммунитета к коклюшу проводятся выборочно и не систематически. Поэтому в отечественной литературе этот актуальный вопрос освещен недостаточно [2, 3].

Целью настоящей работы является исследовать с помощью современных методов структуру иммунитета к коклюшу населения Украины, выявить группы эпидемиологического риска, оценить значение иммунологического мониторинга населения в системе эпидемиологического надзора за коклюшем.

Материал и методы

Исследование проведено в пяти областях Украины, расположенных на севере, востоке, юге, западе и в центре страны (Сумская, Донецкая, Херсонская, Черновицкая и Киевская области). Согласно договорам о научно-практическом сотрудничестве, областные санитарно-эпидемиологические станции этих областей предоставили сыворотки крови, которые были ранее отобраны и исследованы для определения состояния иммунитета к дифтерии, столбняку и кори в процессе проведения иммунологического мониторинга за инфекциями, которые контролируются средствами специфической профилактики, согласно приказу № 441 МЗ Украины. Всего обследовано 655 человек разного возраста (табл. 1). Выборка обследованных лиц индикаторных групп населения всех пяти областей была случайная, группы были репрезентативны, не отличались по количеству и возрасту. Сведения о прививочном статусе и состоянии здоровья получали из анкет, составленных на основании карты индивидуального развития ребенка (форма 112).

Изучение состояния противококлюшного иммунитета проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА), который рекомендован ВОЗ и является общепринятым для международных исследований. Использовали тест-систему производства Legal Manufacturer – DRG Instruments, Germany, предназначенную для определения антител класса IgG к токсину *Bordetella pertussis* в сыворотке крови человека. Постановку ИФА проводили согласно инструкции к тест-системе. Результаты

определения концентрации иммуноглобулинов были выражены в DU – международных условных DRG (аббревиатура производителя) единицах. Уровень противококлюшного иммунитета оценивали так: 0,0-8,9 DU/мл – серонегативные лица (иммунитет отсутствует), 9,0-11,0 DU/мл – незащищенные от коклюша, 11,1-15,0 DU/мл – слабый уровень иммунитета, 15,1-25,0 DU/мл – средний уровень иммунитета, 25,1 DU/мл и более – высокий уровень иммунитета. Анализировали удельный вес лиц с указанным уровнем иммунитета на разных территориях Украины и в индикаторных возрастных группах. Проводили исследование соотношения шансов. Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием критерия Стьюдента-Фишера, рассчитав экстенсивные и средние показатели [4].

Результаты

Исследование состояния иммунитета к коклюшу среди населения Донецкой области было наиболее широким и охватило 297 человек всех возрастных групп. Это позволило оценить динамику противококлюшного иммунитета среди лиц различного возраста. В группе новорожденных выявили 46,7% серонегативных и 23,3% лиц с уровнем иммунитета выше 11,1 DU/мл. Почти такие же показатели были у взрослых репродуктивного возраста (20–30 лет). Среди младенцев в возрасте 3-12 месяцев процент детей, в сыворотке крови которых не выявлялись противококлюшные антитела, был 72,7%. Дети в возрасте 1 года имели средний и высокий уровень иммуноглобулинов с большей частотой по сравнению с другими возрастными группами. По мере увеличения возраста детей (от 2-3 до 6-7 лет) происходило постепенное снижение уровня специфического противококлюшного иммунитета. Однако защищенность школьников 8-9 лет характеризовалась лучшими показателями. В возрастных группах школьников от 10-11 до 15-17 лет снова происходило постепенное снижение доли лиц, защищенных иммунитетом. Среди лиц 15-17 лет показатели противококлюшного иммунитета были на таком же низком уровне, как и среди детей 6-7 лет (таб. 1).

Таблица 1

Объем и контингент лиц, обследованных на напряженность иммунитета к коклюшу в пяти регионах Украины

Регион	Всего	В том числе дети				Подростки 15-19 лет	Взрослые 20-29 лет	Индикаторные возрастные группы		
		0-14 лет	До 1 года	1-5 лет	6-14 лет			2 года	6-7 лет	18-29 лет
Восточный	297	225	24	77	124	33	39	29	38	43
Южный	91	64	0	31	33	6	21	31	33	27
Северный	90	60	0	30	30	10	20	30	30	30
Центральный	97	68	0	34	34	1	28	34	34	29
Западный	80	80	0	29	51	0	0	29	27	0
Всего в Украине	655	497	24	201	272	50	108	153	162	129

Таблица 2

Состояние иммунитета к коклюшу у населения Украины, обследованного методом ИФА

Возрастные группы	Количество обследованных лиц	Средний показатель концентрации антител (DU/мл)	Удельный вес лиц с концентрацией антител (DU/мл), %			
			0,0-8,9	9,0-15,0	15,1 и больше	в т.ч. 25,1 и больше
Дети	497	12,69 ± 3,9	44,9 ± 5,2	24,3 ± 3,2	30,8 ± 3,2	14,3 ± 2,6
В т.ч. новорожденные до 1 года	24	5,65 ± 2,1	58,3 ± 5,2	33,3 ± 3,2	8,4 ± 3,2	0
В т.ч. дошкольники 1-5 лет	201	14,87 ± 5,4	35,8 ± 7,7	20,9 ± 2,8	43,3 ± 3,9	23,4 ± 1,9
В т.ч. школьники 6-14 лет	272	9,75 ± 2,8	50,4 ± 3,5	26,1 ± 3,0	23,5 ± 3,0	8,8 ± 2,4
Подростки	50	9,97 ± 3,0	60,0 ± 7,7	24,0 ± 2,8	16,0 ± 3,9	8,0 ± 1,9
Взрослые	108	10,28 ± 3,6	37,0 ± 6,4	29,6 ± 5,1	33,3 ± 3,5	13,0 ± 2,8
Всего	655	12,43 ± 5,1	44,7 ± 3,5	25,2 ± 3,0	30,1 ± 3,0	13,6 ± 2,4

Обследование лиц индикаторных возрастных групп, проживающих на различных административных территориях Украины, установило, что среди всех обследованных индивидуумов наибольший удельный вес имели серонегативные к коклюшу лица – 44,7% (табл. 2). Четвертая часть обследованной выборки населения Украины (25,2%) была слабо защищена (11,1-15,0 DU/мл), а у трети обследованных концентрация в сыворотке крови коклюшных антител была на уровне 15,1 DU/мл и выше. Высокое содержание антител было определено лишь у 13,6% обследованных лиц.

Среди подростков 60,0% лиц вовсе не имели антител к возбудителю коклюша и лишь 16% лиц были надежно защищены от инфекции. Среди взрослого населения 20-29 лет обнаружен наименьший удельный вес серонегативных к коклюшу людей (37,0%) и высокий удельный вес лиц со средним и высоким содержанием противококлюшных иммуноглобулинов (33,3%). Показатели иммунитета детей в возрасте до 14 лет занимали среднюю позицию по сравнению с иммунитетом взрослых и подростков. Среди них доля серонегативных лиц составляла 44,9%, лиц со средним и высоким содержанием антител – 30,8%, что было выше соответственно в 1,3 раза и 1,9 раза иммунитета подростков ($p < 0,05$). У 24,3% детей иммунитет к коклюшу был низким.

Детальный анализ иммунологической структуры к коклюшу детского населения Украины позволил выявить, что среди младенцев первого года жизни только 8,4% обследованных имели защитный уровень специфических иммуноглобулинов, а у 58,3% детей противококлюшные антитела отсутствовали. В группе детей дошкольного возраста (1-5 лет) доля индивидуумов со средним и высоким содержанием противококлюшных антител достигала 43,3%, из которых доля лиц с концентрацией иммуноглобулинов выше 25,0 DU/мл была 23,4%. Удельный вес серонегативных лиц составил 35,8%. Среди детей школьного возраста (6-14 лет) около четверти обследованных имели средний и высокий

уровни иммунитета (23,5%). Процент серонегативных лиц среди школьников составил 50,5%.

В Донецкой области процент лиц со средней и высокой концентрацией специфических антител достигал лишь 10,8% (рис. 1). У 57,5% лиц, проживающих в этом регионе, противококлюшные антитела в крови отсутствовали, у 31,6% лиц они были на низком уровне, и только у 4,5% обследованных индивидуумов они достигали высокого уровня. В Херсонской области доля лиц, серонегативных к коклюшу, составила 54,9%. Низкий уровень содержания специфических иммуноглобулинов обнаружен у 18,7% обследованных жителей этого региона, средний уровень – у 15,4%, высокий – у 11,0%.

Среди населения других административных регионов доля надежно защищенных лиц достигала 47,4%, 53,3% и 58,8% – в Киевской, Сумской и Черновицкой областях соответственно. Серонегативные к коклюшу лица, выявленные среди жителей этих областей составили 35,0%, 21,2% и 22,2%. Доля лиц с высокой концентрацией специфических антител в Киевской области составляла треть от обследованной выборки этого региона (32,0%). В Сумской области эта доля была 24,4%, в Черновицкой – 15,0% и в Херсонской – 11,0%. Среднее значение концентрации противококлюшных иммуноглобулинов в группе обследованных индивидуумов в Донецкой области составило 4,7 DU/мл, в Херсонской области – 8,5 DU/мл, в Киевской области – 13,9 DU/мл, в Сумской области – 17,3 DU/мл, в Черновицкой области – 19,2 DU/мл (рис. 1).

Во всех регионах самые высокие показатели напряженности иммунитета обнаружили в группе детей 2-летнего возраста, у детей в возрасте 6-7 лет уровень иммунитета был низким, показатели иммунитета в группе молодежи репродуктивного возраста занимали среднее положение по отношению ко всем сравниваемым группам (табл. 3). Доля лиц, серонегативных к коклюшу, среди обследованных возрастных групп на различных территориях Украины была наименьшей у

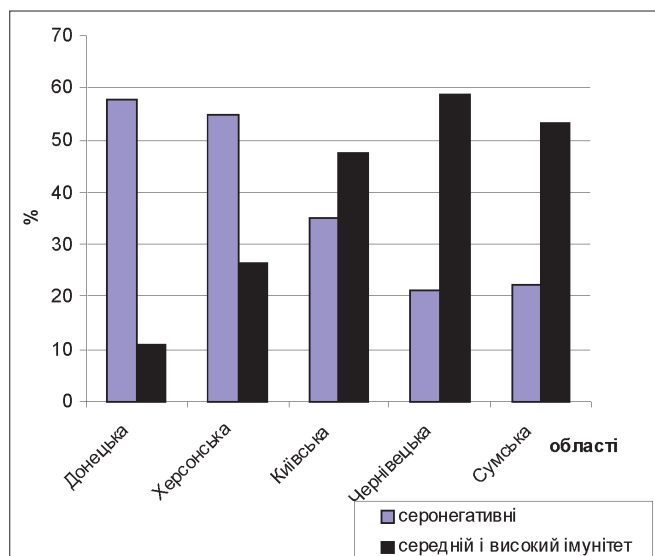


Рис. 1. Удельный вес защищенных и серонегативных к коклюшу лиц среди населения различных регионов Украины.

детей Черновицкой области – 17,2% детей в возрасте 2-х лет и 25,9% школьников младшего возраста (6-7 лет) не имели в сыворотке крови противокклюшных иммуноглобулинов.

В Сумской области у 36,7% детей 6-7 лет специфические антитела отсутствовали. В группе взрослых треть обследованных (30,0%) была серонегативной. Среди обследованного населения Киевской области распределение серонегативных лиц в различных возрастных группах носило такой же характер. Однако удельный вес этого контингента был значительно выше по сравнению с западным и северным регионами – в группе детей 6-7-летнего возраста он достигал 61,8%. В Донецкой и Херсонской областях процент серонегативных лиц среди школьников 6-7 лет достигал 65,8% и 66,7%, соответственно.

Таблица 3

Удельный вес серонегативных к коклюшу лиц среди населения индикаторных возрастных групп в разных регионах Украины (%)

Регион	Возрастные группы		
	2 года	6-7 лет	18-29 лет
Восточный	55,2 ± 4,6	65,8 ± 5,6	48,7 ± 4,7
Южный	48,4 ± 3,9	66,7 ± 5,1	48,2 ± 3,9
Северный	32,4 ± 3,0	61,8 ± 4,7	37,9 ± 3,1
Центральный	17,2 ± 1,9	25,9 ± 3,1	
Западный	26,7 ± 2,1	36,7 ± 3,8	30,0 ± 3,6

В общем по Украине, среди лиц индикаторных групп серонегативными к коклюшу оказалось 31,4% детей в возрасте 2 лет, 44,4% – в возрасте 6-7 лет и 39,1% взрослых. Среди школьников младшего возраста выявлен наименьший удельный вес лиц со средним (17,3%) и высоким (11,7%) уровнем противокклюшных антител.

Среди детей 2-летнего возраста эти показатели составили 21,6% и 26,1% соответственно.

Обсуждение

Результаты изучения структуры иммунитета к коклюшу населения Донецкой области свидетельствуют о невысоком уровне иммунитета в группе новорожденных, который почти полностью совпадал с показателями иммунитета у взрослых репродуктивного возраста (20–30-ти лет). Наибольший удельный вес лиц, в сыворотке крови которых не выявлялись противокклюшные антитела, был среди младенцев в возрасте 3-12 месяцев (72,7%), что, по нашему мнению, обусловлено отсутствием природного материнского иммунитета, а вакцинальный иммунитет еще не успел сформироваться из-за незаконченного курса профилактических прививок. Дети в возрасте одного года защищены от коклюша лучше по сравнению с детьми других возрастных групп, что, вероятно, объясняется состоянием их привитости и является подтверждением иммунологической эффективности вакцинопрофилактики коклюша.

По мере увеличения возраста детей (от 2-3 лет до 6-7 лет), с удалением от момента последней прививки против коклюша и до поступления в школу, происходило постепенное ухудшение показателей иммунологической структуры к коклюшу. Отмечено усиление противокклюшного иммунитета у школьников 8-9 лет, что, возможно, связано с активными проэпидемическими мерами в недавно сформировавшихся школьных коллективах первоклассников, при котором, вероятно, не диагностируется много клинических случаев коклюша. В возрастных группах школьников от 10-11 до 15-17 лет снова происходило постепенное снижение иммунной прослойки. Среди лиц 15-17 лет показатели противокклюшного иммунитета были на таком же низком уровне, как и среди детей 6-7 лет, что позволяет выделить их как еще одну возрастную группу риска по коклюшу.

Таким образом, результаты иммунологического мониторинга населения Донецкой области показали, что полученные путем использования современного метода ИФА данные объективно свидетельствуют о состоянии иммунитета против коклюша, различия уровня которого в различных возрастных группах можно логически объяснить организацией вакцинопрофилактики и эпидемической ситуацией, связанной с коклюшем.

На основании этой части исследования нами определены индикаторные возрастные группы для изучения состояния противокклюшного иммунитета на разных территориях страны и составления прогноза активности эпидемического процесса коклюша. Это дети 2 лет, 6-7 лет и молодежь репродуктивного возраста 18-29 лет. Исследованием детей в возрасте 2 лет, когда у ребенка есть недавно полученный полный курс прививок против коклюша (4 прививки), оценивается эффективность вакцинопрофилактики коклюша и сероконверсия. В 6-7 лет определяется уровень сохранения поствакци-

нального иммунитета через 5 лет после окончания иммунизации и восприимчивость к инфекции перед поступлением в школу и формированием новых коллективов. Обследованием лиц 18-29 лет можно оценить иммунитет при формировании новых коллективов после окончания школы, а также женщин детородного возраста для опосредованного прогноза о защищенности новорожденных.

Популяционный иммунитет против коклюша в Украине характеризовался невысокими показателями. Иммунная прослойка в группах детей, подростков и взрослых имела существенные различия. Самый низкий уровень иммунитета по показателям средней концентрации иммуноглобулинов, доли серонегативных лиц, удельного веса лиц со средним и высоким уровнем антител определен в группе подростков 15-19 лет. Среди взрослого населения 20-29 лет обнаружен наименьший удельный вес людей, серонегативных к коклюшу, и высокий удельный вес лиц со средним и высоким содержанием противокклюшных иммуноглобулинов. Показатели иммунитета детей в возрасте до 14 лет занимали среднюю позицию по сравнению с иммунитетом взрослых и подростков. Среди них процент серонегативных лиц был меньше в 1,3 раза, а лиц со средним и высоким содержанием антител был выше в 1,9 раза по сравнению с иммунитетом подростков ($p < 0,05$).

Детальный анализ иммунологической структуры к коклюшу детского населения Украины позволил выявить существенные различия в группах детей разного возраста (табл. 2). Так, у младенцев первого года жизни определен слабый иммунитет к инфекции. Иммунная структура к коклюшу среди детей дошкольного возраста (1-5 лет) характеризовалась наилучшими показателями, удельный вес серонегативных лиц был ниже, чем у всех сравниваемых возрастных групп населения. В группе детей школьного возраста (6-14 лет) доля лиц со средним и высоким уровнем иммунитета была в 1,8 раза ($p < 0,05$) меньше, чем среди дошкольников. Процент серонегативных среди школьников в 1,4 раза ($p < 0,05$) превышал этот показатель у детей в возрасте 1-5 лет. Вероятно, снижение содержания противокклюшных антител у людей с увеличением возраста связано с потерей иммунитета в отдаленные от прививки сроки.

Выявлены значительные колебания показателей иммунологической структуры к коклюшу населения различных территорий Украины. Низкий уровень иммунитета был в восточном и южном регионах страны (рис. 1). В Донецкой области процент лиц со средней и высокой концентрацией специфических антител был достоверно ниже, чем в других областях, где проводилось исследование. В Херсонской области доля лиц, серонегативных к коклюшу, также была высокой – 54,9%. Популяционный иммунитет населения западных, северных и центральных областей характеризовался более высокими показателями. В иммунологической структуре к коклюшу населения этих регионов преобладала доля надежно

защищенных лиц. Количество лиц, не имеющих в сыворотке крови антител против коклюшного токсина, на этих территориях была в 1,4-2,8 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с удельным весом лиц со средним и высоким уровнем иммунитета. Серонегативные к коклюшу лица с наименьшей частотой выявлялись среди жителей Черновицкой и Сумской областей. Среди жителей Киевской области определена самая большая доля лиц с высокой концентрацией специфических антител, однако, согласно показателям среднего значения концентрации противокклюшных иммуноглобулинов, наиболее высокий уровень иммунитета выявлен у жителей Черновицкой области, затем идут Сумская, Киевская, Херсонская и Донецкая области.

Общей закономерностью в иммунологической структуре коклюша населения всех регионов было то, что наивысшие показатели напряженности иммунитета были обнаружены в возрастной группе детей 2-х лет, то есть в ближайшем поствакцинальном периоде. У детей в возрасте 6-7 лет уровень иммунитета был низким, показатели иммунитета в группе молодежи репродуктивного возраста занимали среднее положение во всех сравниваемых группах.

Анализируя распределение доли лиц, серонегативных к коклюшу, среди детей и взрослых на различных территориях Украины, выявили, что наименьшей она была среди детей Черновицкой области. Детей младшего возраста, не имеющих в сыворотке крови противокклюшных иммуноглобулинов, было в 1,5 раза меньше ($p < 0,05$), чем детей 6-7 лет (табл. 3). В Сумской области серонегативных детей 6-7 лет было в 1,4 раза больше, чем среди детей 2-х лет на этой же территории. Среди обследованного населения Киевской области распределение серонегативных лиц в различных возрастных группах имело такой же характер, однако удельный вес этого контингента был значительно выше по сравнению с западным и северным регионами. В Донецкой и Херсонской областях процент серонегативных лиц среди школьников 6-7 лет в 1,2 и 1,4 раза превышал аналогичный показатель в возрастной группе 2-х лет.

Таким образом, во всех обследованных регионах Украины среди детей возрастной группы 6-7 лет чаще всего по сравнению с лицами другого возраста встречались индивидуумы, незащищенные от коклюша. На востоке, юге и в центре страны серонегативные к коклюшу дети составляли две трети этого возрастного контингента. Противокклюшный иммунитет у взрослых был выше, чем у детей школьного возраста. Эти показатели по регионам отразились на общих показателях по Украине в целом в обследованных индикаторных группах. Отмечено, что в иммунологической структуре детей 6-7 лет и взрослых доля лиц с высоким уровнем специфических иммуноглобулинов была наименьшей (11,7% и 12,9% соответственно). А в иммунологической структуре детей младшего возраста (2 года) преобладали лица с высокой концентрацией антител. Это связано

с продукцией и сохранением в близкие к прививке сроки антител на высоком уровне.

То есть, лиц младшего школьного возраста следует считать группой риска по коклюшу. Почти половина из них являются восприимчивыми к инфекции, однако, заболевания коклюшем среди них регистрируются редко, возможно, из-за несовершенства диагностики и учета этой инфекции. А как нераспознанные источники возбудителя инфекции эти лица могут быть причиной заражения незащищенных детей младшего возраста. Детям 6-7 лет необходимы дополнительные профилактические мероприятия, направленные на усиление иммунитета.

Выводы

- Иммунологическое обследование населения пяти областей Украины показало, что состояние популяционного иммунитета против коклюша находится на низком уровне: у 44,7% лиц отсутствовали антитела к коклюшному токсину, только треть обследованных надежно защищена от инфекции.
- Иммунологическая структура к коклюшу населения разных территорий Украины существенно отличается: у жителей Херсонской и Донецкой областей более низкий иммунитет (54,9-57,5% серонегативных) по сравнению с жителями Черновицкой, Сумской и Киевской областей (21,2-31,0% серонегативных).
- Во всех регионах Украины дети в возрасте 2-х лет (в ближайшие сроки после полного курса прививок) имеют более высокие показатели противокклюшного иммунитета, что подтверждает иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики коклюша. Дети 6-7 лет и подростки имеют слабый иммунитет и расцениваются как возрастные группы риска, требующие разработки дополнительных мер профилактики. Уровень иммунитета взрослых репродуктивного возраста недостаточен, чтобы обеспечить защиту новорожденных детей.

Перспективы дальнейших исследований состоят в расширении возрастных групп и территорий для изуче-

ния иммунологической структуры к коклюшу населения Украины, усовершенствования организации иммунологического мониторинга и стандартизации серологических исследований относительно контингентов, объемов и методов исследования, определения причин региональных различий и особенностей противокклюшного иммунитета у населения страны. Полученные при этом объективные и информативные данные необходимо использовать для целенаправленного усовершенствования специфической профилактики коклюша.

Выявленная нами ситуация подтверждает, что на современном этапе мониторинг иммунологической структуры населения остается важным элементом в системе эпидемиологического надзора за коклюшем. Действенная система эпидемиологического надзора за этой инфекцией невозможна без организации и внедрения планового наблюдения за популяционным иммунитетом с помощью современных методов исследования, предоставляющих объективную информацию, которая должна использоваться для своевременного прогнозирования эпидемической ситуации и корректив в борьбе с коклюшем.

References

1. Organizatsiya i provedenie immunologicheskogo monitoringa infektsiy, kontroliruemymi sredstvami spetsificheskoy profilaktiki (difteriya, stolbnyak, koklyush i kor): metodicheskie ukazaniya, utverzheny prikazom MZ Ukrainy ot 04.07.2006 № 441 [Organization and carrying out the immunological monitoring of the infections that are controlled by the special means of prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough and measles): methodical instructions, approved by the order of the Health Ministry of Ukraine of 04.07.2006 № 441]. Kiev, 2006.
2. Volnyanskiy YuL, Kalinichenko SV, Tarasov OA, i dr. Stan imunitetu riznykh kontyngentiv naselennya do kerovanykh infektsiy [The state of immunity of the various contingents of the population to the controlled infections]. *Infektsiyi khvoroby [Infectious diseases]*. 2005;(3):11.
3. Romanenko TA, Kolesnikova IP, Bilomerya TA, i dr. Stan populyatsiynogo imunitetu proty kashlyuku u pivdenomu ta skhidnomy regionakh Ukrainy [Status of herd immunity against pertussis in the Southern and Eastern regions of Ukraine]. *Visnik gigieny ta epidemiologii [Bulletin of Hygiene and Epidemiology]*. 2009;13(1):132.
4. Savilov ED, Mamontova LM, Zhdanova SN. Primenenie statisticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize [Application of statistical methods in epidemiological analyses]. M.: MEDpress-inform, 2004.



Modern trends of *Salmonella* epidemic process

*N. V. Medvedeva^{1,2}, E. B. Brusina¹, O. M. Drozdova¹, A. S. Pechenik^{1,2}

¹Department of Epidemiology, State Medical Academy of Kemerovsk, Russia

²Center of Hygiene and Epidemiology of Kemerovsk, Russia

*Corresponding authors: epid_medvedeva@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 23, 2013

Abstract

Modifications in the technology of foodstuff producing, storage and realization, the change of eating behavior along with the endless globalization process are followed by the intensive growth of salmonellosis, thus the permanent epidemiologic monitoring of this group of infections is necessary. The manifestations of the epidemic process of salmonellosis have been studied by an epidemic retrospective analysis and a random retrospective survey of "case – control" type. This article illustrates the analyzed data from Kemerovo region: 41820 cases of salmonellosis disease (1992-2012 г.г.), 1759 cards of the epidemiological study from the disease center (2011-2012 г.г.), the results of bacteriological monitoring (94790 samples of materials of animal origin and objects of the environment). Two periods of salmonellosis morbidity have been identified, which had significant differences in the intensity of epidemic process (the first one – from 1995 to 2004, the second one – from 2005 to 2012). During the first period the morbidity sharply decreased ($T_{np.} = 9.24\%$), in the second period, on the contrary, it raised ($T_{np.} = 9.60\%$). The growth of the number of the disease cases provoked by salmonella of serogroup D (*Salmonella enteritidis*) has been discovered. The maximum rate of the salmonellosis morbidity in the annual dynamics has been detected in August, the minimum one – in December. The special group of high risk is babies from 0 to 2 years old. It has been discovered that the majority of morbidities have been caused by a nutritional factor. There is a high rate of correlation between salmonella diseases and eating eggs and poultry products (OR = 4.27). It is obvious that the preventive measures for salmonellosis should be improved.

Key words: salmonellosis, epidemic process, surveillance, prevention.

Современные тенденции эпидемического процесса сальмонеллёза

Введение

Последние два десятилетия существенно изменили структуру питания и водопотребления в России [1]. Совершенствовались технологии производства, хранения и реализации пищевых продуктов, различных видов упаковок. Широко используются пищевые добавки (E201; E202; E211-223; E231; E232; E236; E239; E280; E301; E310-315; E320; E321 и др.), предотвращающие микробную и окислительную порчу продуктов [2]. В пищевом рационе населения появились экзотические продукты. Значительно расширилась сеть предприятий общественного питания, продажа полуфабрикатов и готовых блюд [3]. В исследованиях последних лет обсуждается влияние этих процессов на структуру диарейных инфекций [4, 5, 6, 7].

Анализ опубликованных работ свидетельствует об изменении этиологической структуры диарейных инфекций, о сезонной интенсивности проявлений инфекций, вызванных различными возбудителями [8, 9, 10]. Авторы сообщают о быстрых темпах изменений свойств возбудителей инфекционных болезней, их адаптации к изменяющимся условиям обитания и способам воздействия со стороны человека, развитию устойчивости к дезинфектантам, антисептикам и антибиотикам. Это способствует образованию новых эпидемических вариантов возбудителей инфекционных болезней и изменению патогенеза вызываемых ими заболеваний [4, 11].

В России в последние годы в структуре диарейных инфекций установлено преобладание сальмонеллезов над шигеллезами [8, 12, 13], выявлен рост интенсивности эпидемического процесса сальмонеллезов [14, 15, 16], отмечено их лидерство во вспышках заболеваемости, обусловленной передачей возбудителей инфекции пищевым путем [12].

Широкое распространение сальмонеллезов, рост интенсивности эпидемического процесса в совокупности с возрастающими экономическими потерями обуславливают необходимость постоянного эпидемиологического наблюдения за этой группой инфекций, поиск оптимальных путей профилактики.

Цель исследования – изучение особенностей и закономерностей эпидемического процесса сальмонеллезов в Кемеровской области на современном этапе для оптимизации системы эпидемиологического надзора, совершенствования мер профилактики.

Материал и методы

В материал исследования включены 41820 случаев заболевания сальмонеллезами зафиксированных в Кемеровской области с 1992 по 2012 годы. Проведен анализ 1759 карт эпидемиологического обследования очагов сальмонеллезов, зарегистрированных с 2011 по 2012 год. Изучены результаты бактериологического мониторинга – 26157 проб объектов надзора Управления Ветеринарии Кемеровской области (патологический материал, трупы и тушки птиц, корма, яйца птиц, абортный материал). Также изучены 68633 проб, взятых с объектов внешней среды, которые были отобраны в процессе эпидемиологического мониторинга и производственного контроля (стоки, вода открытых водоемов, пищевые продукты, сырье и смывы) в период с 2011 по 2012 г.

Изучение риска развития сальмонеллезов выполнялось в рамках выборочного ретроспективного исследования типа «случай-контроль». Анкетный опрос проводился среди 2961 жителя города Кемерово разного пола и возраста.

Использованы методы ретроспективного эпидемио-

логического анализа, микробиологического мониторинга, анкетирования, статистические методы исследования. Влияние современных факторов риска на эпидемический процесс заболеваемости сальмонеллезом изучалось в рамках ретроспективного наблюдения «случай-контроль».

Анализ динамического ряда проводили методом наименьших квадратов, исключением выскакивающих величин – с применением критерия Шовене. Таблицы сопряженности различия между группами оценивались по критерию Хи-квадрат (χ^2), в том числе с учетом поправки Йейтса. Доверительные интервалы, приводимые в работе, вычислялись для доверительной вероятности 95%. Оценка величины эффекта вмешательства проводилась по показателям отношения шансов. Критический уровень значимости – 0,05. Для графического оформления, статистической обработки материала и визуализации результатов исследования использовались программные продукты фирмы Microsoft: Word, Excel – для операционной системы Windows XP (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177), WinPEPI (version 11.18).

Результаты исследования

Уровень заболеваемости сальмонеллезом в Кемеровской области в период с 1992 по 2012 г.г. составил в среднем $67,89^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 64,94-70,94], при максимальном значении $122,9^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 118,93-129,72] в 1994 году, и минимальном – $35,4^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 33,24-37,65] в 2004 году. В многолетней динамике интенсивность проявлений эпидемического процесса имела существенные различия. В течение всего периода наблюдалась умеренно выраженная тенденция к снижению заболеваемости ($T_{пр.} = 3,82\%$). С 1992 по 2004 год ее показатель снизился в 3,2 раза ($p = 0,000$). Однако, в 2012 году показатель заболеваемости сальмонеллезом увеличился по сравнению с 2004 г. почти в 2 раза и составил $67,77^{0}/_{0000}$ ($p = 0,000$).

Вместе с тем, в многолетней динамике были выделены два периода заболеваемости сальмонеллезом, имевшие существенные отличия проявлений эпидемического процесса (рис. 1).

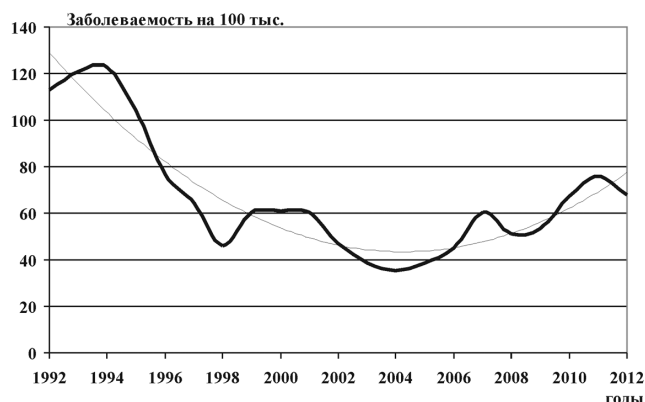


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости сальмонеллезом в Кемеровской области за период с 1992 по 2012 год ($^{0}/_{0000}$).

I – период снижения заболеваемости с 1995 по 2004 год с темпом тенденции $T_{пр.} = 9,24\%$ и средним значением показателя заболеваемости $59,74^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 56,99-62,59].

II – период роста заболеваемости с 2005 по 2012 год с темпом тенденции $T_{пр.} = 9,6\%$ и средним значением показателя заболеваемости $57,22^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 54,46-60,09].

Уровень заболеваемости сальмонеллезом у детей до 14 лет составил $142,65^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 131,82-154,14], что в 3,2 раза выше, чем у взрослых $44,9^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 42,23-47,74].

Анализ заболеваемости сальмонеллезом по возрастным группам населения Кемеровской области показал, что наиболее вовлечены в эпидемический процесс дети в возрасте от 0 до 2 лет. Среди них заболеваемость детей первого года жизни до 2005 года регистрировалась на максимальном уровне и превышала в 2-3 раза ($p = 0,000$) заболеваемость детей от 1 года до 2 лет. К концу первого периода наблюдения заболеваемость среди детей до 1 года снизилась в 10 раз ($T_{пр.} = 16,3\%$) с $1777,55^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 1622,8-1938,43] в 1994 году, до $178,5^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 134,1-232,82] – в 2005 году. Снижение заболеваемости сальмонеллезом произошло и в возрастной группе детей от 1 года до 2 лет, но с меньшей интенсивностью ($T_{пр.} = 7,95\%$).

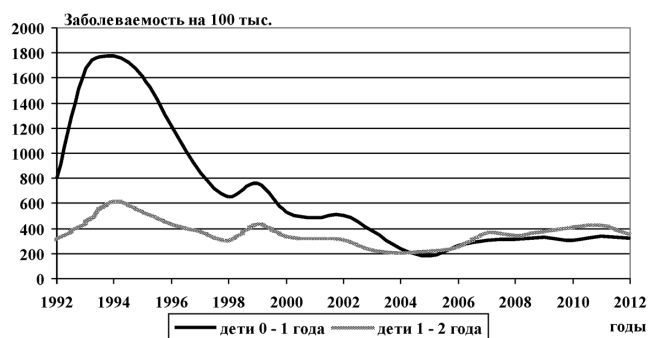


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости сальмонеллезом у детей 0-2 лет в Кемеровской области за период с 1992 по 2012 год ($^{0}/_{0000}$).

С 2005 года наметилась тенденция роста заболеваемости сальмонеллезом как среди детей до 1 года ($T_{пр.} = 7,1\%$), так и среди детей от 1 года до 2 лет ($T_{пр.} = 9,9\%$), причем уровень заболеваемости детей от 1 года до 2 лет превалирует над заболеваемостью детей до 1 года (рис. 2). По сравнению с первым периодом, во втором периоде наблюдения увеличился уровень заболеваемости сальмонеллезом. Среди детей в возрасте от 3 до 6 лет – с $140,89^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 121,1-162,5] до $191,11^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 166,87 – 217,88] и среди школьников – с $54,48^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 47,31-62,55] до $85,96^{0}/_{0000}$ [95% ДИ = 73,99-98,92].

В этиологической структуре выявлены заболевания, вызванные сальмонеллами групп В, С и D. Доминировали в структуре сальмонеллезом заболевания, обусловленные сальмонеллами серологической группы D (в основном серотип *Enteritidis*). Интересно отметить, что

в первом периоде наблюдения их доля составила 73,1% от всех случаев заболеваний. Доля сальмонеллезов, вызванных сальмонеллами группы В (в основном серотип *Typhimurium*), составила 20,4%, группы С (в основном серотип *Infantis*) – 2,7%. Во втором периоде наблюдения на долю сальмонеллезов, обусловленных сальмонеллами серологической группы D, приходится уже 91,0% случаев заболеваний, группы В – 4,4%, группы С – 1,3%.

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости сальмонеллезами позволил установить ее преобладание в теплый период года. Уровень заболеваемости варьировал от 2,6‰ [95% ДИ = 2,04-3,17] в декабре до 7,2‰ [95% ДИ = 6,31-8,18] в августе, при среднемесячном показателе 4,9‰ [95% ДИ = 4,24-5,79]. Аналогичные закономерности зафиксированы во всех возрастных группах населения. Таким образом, несмотря на разную активность эпидемического процесса в первом и втором периодах наблюдения, сезонность сальмонеллезов имела постоянную летне-осеннюю направленность.

В результате лабораторных исследований 26157 проб материала животного происхождения выделено 65 культур сальмонелл, 63 (97%) из которых – сальмонеллы серологической группы D (*S. enteritidis*). Отметим, что в 2012 году увеличилось количество положительных находок.

При лабораторных исследованиях 68633 проб материала с объектов внешней среды выделено 84 культуры сальмонелл, в т. ч. 1 нетипируемая. Из исследованных объектов продукты питания и смывы не дали ни одной положительной находки, в то время как нестандартные пробы сырья составили 1,12%, пробы стоков – 0,98%, воды из открытых водоемов – 0,19% от общего количества.

Важно отметить, что в структуре выделенных культур с объектов внешней среды преобладали сальмонеллы серологических групп В (49%) и С (30%), а на долю сальмонелл серологической группы D приходилось всего 19% культур.

Анализ 1759 карт эпидемиологического обследования очагов сальмонеллезов зарегистрированных в области в 2011-2012 г.г. позволил установить, что большинство заболеваний (74,5%) возникло в результате реализации пищевого пути передачи, а контактно-бытовой (5,5%) и водный (1,5%) пути заражения имели второстепенное значение. В 18,5% случаев путь передачи возбудителей инфекции установить не удалось. Реализация пищевого пути передачи возбудителей сальмонеллеза в 52% случаев предположительно была обусловлена употреблением в пищу куриных яиц, в 24% – продуктов из мяса птицы, в 17% – продуктов животноводства, в 4% – кондитерских изделий, в 3% – молока и молочных продуктов.

На примере г. Кемерово было проведено ретроспективное исследование типа «случай-контроль» по установлению связи между возникновением случаев заболевания сальмонеллезами и употреблением в пищу яиц и продуктов птицеводства. В исследовании участвовали 2961 человек. В том числе 951 больной сальмонеллезами,

зарегистрированный на территории города Кемерово в 2009-2012 годах. Установлена связь между возникновением случаев заболевания сальмонеллезом и употреблением в пищу продуктов птицеводства (ОШ = 4,27, [95% ДИ = 3,62-5,03]).

Обсуждение результатов

Наиболее значимыми факторами, способствующими распространению сальмонеллеза, являются продукты питания животного происхождения (в большей степени птицеводства). Вероятно, рост заболеваемости сальмонеллезом в последние годы обусловлен снижением качества потребляемых продуктов.

Одной из важных составляющих, влияющих на заболеваемость сальмонеллезами, по-видимому, является реформирование в 2005 году системы контроля качества продуктов питания, связанное с реорганизацией санитарной и ветеринарной служб. Изменение подходов к организации профилактических мероприятий, низкий уровень санитарно-эпидемиологического контроля на этапах производства, транспортировки и реализации пищевых продуктов, невозможность проведения производственного контроля в условиях мелких предприятий и крестьянских подворий способствует очередному подъему заболеваемости сальмонеллезами.

Выводы

1. С 2005 года выявлен интенсивный рост заболеваемости сальмонеллезом ($T_{пр.} = 9,6\%$) с доминированием в структуре сальмонелл серологической группы D (*Salmonella enteritidis*).

2. Максимальный уровень заболеваемости сальмонеллезами во внутригодовой динамике отмечен в августе, минимальный – в декабре.

3. Установлена группа высокого риска заболеваемости сальмонеллезом – дети в возрасте от 0 до 2 лет.

4. Показана высокая степень зависимости между случаями заболеваний сальмонеллезом и употреблением в пищу яиц и продуктов птицеводства (ОШ = 4,27).

References

1. Donchenko LV, Nadykta VD. Bezopasnost pishchevogo syrya i produktov pitaniya [Safety of food raw stuffs and alimentation products]. M.: Pischevaya promyshlennost, 1999;352.
2. Nechaev AP, Kochetkova AA, Zaytsev AN. Pishcevye dobavki [Nutritional supplements]. M.: Kolos, 2001;256.
3. Razvitie obshchestvennogo pitaniya v Rossii [Development of public alimentation in Russia]. <http://foodis.ru/article/razvitie-obshchestvennogo-pitaniya> (date of access: 23.03.2013).
4. Pokrovskiy VI, Briko NI. Globalizatsiya i epidemicheskiy protsess [Globalization and epidemic process]. *Epidemiologiya i infekts. bolezni* [Epidemiology and infectious diseases]. 2010;4:4-10.
5. Sergevnik VI, Ladeyschikova YuI, Devitkov MYu. Otsenka epidemiologicheskoy znachimosti i usloviy mikrobnoy kontaminatsii ovoschnykh salatov kak faktorov peredachi vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy v sovremennykh usloviyakh [Evaluation of epidemiological significance and the conditions for microbial contamination of vegetable salads as transmission factors of acute intestinal infections in modern conditions]. *Epidemiologiya i infekts. bolezni* [Epidemiology and infectious diseases]. 2011;1:31-35.

6. Solodovnikov YuP, Ivanenko AV, Ustyuzhanin YuV. Dizenteriya Zonne - ocherednoy etap evolyutsii shigellezov [Dysentery Sonne - next stage in the evolution of *Shigella*]. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunology]*. 2008;3:121-124.
7. Chernoschekov KA. Evolyutsiya etiologicheskoy struktury shigellezov [Evolution of the etiological structure of *Shigella*]. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunology]*. 2010;3:114-118.
8. Pechenik AS. Regionalnye osobennosti epidemicheskogo protsessa ostrykh kishhechnykh infektsiy [Regional characteristics of the epidemic process of acute intestinal infections]. *Meditsinskiy almanakh [Medical Almanac]*. 2011;18(5):195-198.
9. Solodovnikov YuP, Ivanenko AV, Ustyuzhanin YuV. Zakony obschey epidemiologii kishhechnykh infektsiy [Laws of general epidemiology of intestinal infections]. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunology]*. 2008;6:112-115.
10. Stock J. Rotavirus infections. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2011;34(10):4-13.
11. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009;7(7):526-536.
12. O profilaktike ostrykh kishhechnykh infektsiy: postanovlenie glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 19.03.2010 № 21 [Prevention of acute intestinal infections: decision of the State Sanitary Chief of the Russian Federation, 19.03.2010 № 21]. *Ros. gaz.* 2010, 30 Apr. (№ 5172).
13. Privalova MA, Navrotskiy AN, Safonov AD, et al. Ostrye kishhechnye infektsii v klinicheskoy praktike [Acute intestinal infections in clinical practice]. Tomsk, 2009;141-143.
14. Sergevni VI. Epidemiologiya ostrykh kishhechnykh infektsiy [Epidemiology of acute intestinal infections]. Perm: GOU VPO im. akad. E. A. Vagnera Roszdruva, 2008;280.
15. Savinov VS, Lytkina IN, Filatov NN, i dr. Sovremennaya epizootologicheskaya situatsiya po salmonellezam v Moskve [Modern epizootic-epidemiological situation on salmonellosis in Moscow]. *Infekts. bolezni [Infectious diseases]*. 2011;9(pril. 1):321-322.
16. Medvedeva NV, Brusina EB, Drozdova OM, et al. Regionalnye aspekty epidemicheskogo protsessa salmonellezov [Regional aspects of the epidemic process of salmonellosis]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika [Epidemiology and vaccination]*. 2012;67(6):30-34.

Epidemiology of septic infections caused by methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*

*E. B. Brusina, L. S. Glazovskaia, T. V. Efimova

Department of Epidemiology, State Medical Academy of Kemerovsk, Russia

*Corresponding author: brusina@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The purpose of the work is to reveal the patterns of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) spread in medical institutions and to develop the approaches to the epidemiological surveillance and control in health care institutions, depending on the level of MRSA spread. **Methods.** The study of 193.869 samples of biological material has been carried out. We have used standard microbiological techniques, molecular-genetic and statistical methods. **Results.** Due to the epidemiological monitoring of the circulation of MRSA in Kemerovo region the heterogeneity of distribution of strains in certain territories (from 2.63% to 60.12%; $\chi^2 = 40.97$; $p = 0.000$) has been revealed. The incidence of infections caused by MRSA in patients of health care organizations has been 10.97 per 1000 patients. The differences of circulation intensity of MRSA in patients of hospitals of different profiles (from 219.4 to 131.8 per 1000 patients; $\chi^2 = 755$, $p = 0.0003$) has been revealed. The belonging of the cultures to the clonal complex CC8/239 has been determined. The dependence of MRSA circulation on the frequency of disinfection processing of medical personnel hands has been established, the sensitivity of the cultures to disinfectant preparations and the preparations for local treatment of wounds has been investigated. **Conclusions.** 1. The circulation of MRSA in Kemerovo region in a population of people without pathological processes, in hospital patients and in closed institutions has been unequal. 2. The sources of MRSA in outpatient medical institutions are mostly patients with purulent infections of skin and soft tissues, infections of respiratory tract, ENT-organs and eyes. 3. The strains of MRSA, identified in surgical hospitals, have a significant pathogenic potential due to the genes embodying the synthesis of pathogenicity factors, that provide the immunosuppressive properties. 4. The dynamics of infections caused by MRSA remains stable; however, it is necessary to differentially develop the approaches to the surveillance of the given group of infections and correction of anti-epidemic measures depending on the prevalence of MRSA

Key words: *S. aureus*, drug resistance, bacterial infections, epidemiological surveillance.

Эпидемиология гнойно-септических инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка

Введение

Одним из ведущих направлений профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) является их своевременная лабораторная диагностика с изучением биологических свойств возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, возникающего у пациентов и совершенствование системы микробиологического мониторинга. Важный аспект

проблемы, требующий научно-практической разработки – это определение этиологической роли отдельных микроорганизмов как возбудителей инфекции с учетом современных особенностей ИСМП [1, 2].

До настоящего времени золотистый стафилококк остается эпидемически значимым возбудителем инфекционных процессов различной локализации. С инвазией золотистого стафилококка связывают более 100

нозологических форм инфекций. Колонизация штаммов устойчивых к метициллину - methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) от 30 до 60% случаев приводит к развитию инфекции. Тяжелые клинические формы инфекций, вызванные MRSA, такие как пневмония, синдром септического шока, септический артрит, остеомиелит и другие, требуют длительного и дорогостоящего лечения.

Ежегодно в европейских странах регистрируется 170 000 MRSA-инфекций, количество умерших превышает 5000 человек [3]. В Германии 5% от общего количества внутрибольничных инфекций составляют инфекции, вызванные MRSA [4]. В США заболеваемость внебольничными инфекциями, вызванными MRSA, составляет 243 случая на 100 000 населения; внутрибольничными – 31 случай на 100 000 населения. Доля инфекций вызванных MRSA, в структуре инфекций кожи и мягких тканей достигает 50% [3]. Дополнительные расходы на лечение инфекций, вызванных MRSA, в европейских странах составляют около 380 млн. евро в год. По данным отечественных исследователей в Российской Федерации доля MRSA составляет 54,4% [5]. Развитие бактериемии, вызванной MRSA, увеличивает риск летального исхода в 3 раза по сравнению с бактериемиями, вызванными метициллин чувствительными штаммами (MSSA) [6].

Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью определяет необходимость непрерывного совершенствования эпидемиологического надзора и контроля [2].

Материал и методы

За 2012 год проведено исследование 193869 образцов биологического материала, взятого из различных локусов: 15449 образца отделяемого бронхов и мокроты, 18720 мазков со слизистых оболочек полости носа и зева, 4675 проб отделяемого глаз, 23234 мазков отделяемого половых органов, 3326 проб патологического материала из очагов поражения кожи, 12723 пробы раневого отделяемого, 9406 проб крови, 34679 проб мочи, 71657 проб испражнений.

В работе использованы стандартные микробиологические методы [7, 8]. Подтверждение и идентификация MRSA проводились при помощи тест-систем (Стафитест-16) и колориметрических карт (VITEK² GP). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам – диско-диффузионным методом и с использованием колориметрических карт (VITEK² AST), определение ДНК MRSA – методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией; для определения структурного гена *tes A* применялся метод секвенирования. Идентификация генов энтеротоксинов A, B, C (*sea*, *seb*, *sec*), белка токсического шока (*tst*), гена токсина Пантона-Валентайна (*pv1*) проводилась методом ПЦР [9, 10]. Для определения клональной принадлежности культур использовался рестрикционно-модификационный тест

(RM-test) и метод спра-секвенстипирования. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялось с использованием метода батистовых тест-объектов [11], метода «колодцев» [12].

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики и анализа зависимостей с применением программ WinPeppi, Excel 6.0. Достоверность различий оценивалась по критерию χ^2 . Относительные показатели представлялись с указанием доверительных интервалов при 95% вероятности безошибочного прогноза (95% ДИ).

Результаты

На протяжении 19-летнего периода (1983-2012 гг.) в Кемеровской области осуществлялось динамическое наблюдение и эпидемиологический мониторинг за циркуляцией метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка. По результатам проводимого в лечебных учреждениях эпидемиологического мониторинга многолетняя динамика резистентности имела неравномерный характер. Наблюдалась циклические колебания интенсивности циркуляции MRSA. За изученный период отмечено 4 подъема уровня циркуляции MRSA продолжительностью 2-3 года, обусловленные эпидемическим распространением возбудителя (с 1984 г. по 1986 г, с 1987 г. по 1991 г, с 1994 г. по 1997 г, с 2007 г. по 2009 г.). С 2000-го года доля MRSA от общего количества штаммов *S. aureus* находится на стабильно невысоком уровне (рис. 1). Не регистрируются вспышки инфекций, вызванных MRSA.

На региональном уровне эпидемиологический мониторинг распространения MRSA проводится с 2005 года. Система сбора информации в рамках проведения мониторинга включает в себя передачу результатов обследования пациентов с патологическими процессами различной локализации и ИСМП, отчетов о количестве выделенных штаммов MRSA, сведений о пациентах с инфекциями, вызванными MRSA и изолятов MRSA лабораториями лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в референс-лабораторию.

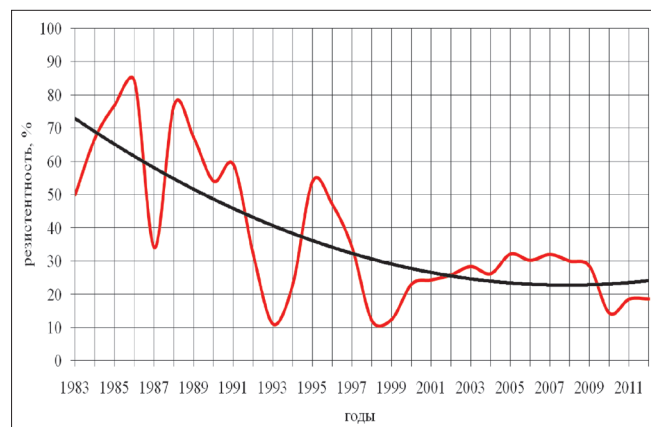


Рис. 1. Многолетняя динамика доли MRSA в Кемеровской области.

По результатам мониторинга доля MRSA на территории Кемеровской области составила 18,52%. Наблю-

далась неоднородность распространения штаммов по отдельным территориям области от 2,63% до 60,12% ($\chi^2 = 40,97$; $p = 0,000$). В ходе исследования установлено, что 75,2% в структуре инфекций вызванных MRSA составляют инфекции амбулаторных пациентов [95% ДИ = 73,11-77,21], 24,80% – ИСМП [95% ДИ = 22,79-26,89], что указывает на циркуляцию эпидемически значимых штаммов и риск инфицирования пациентов как в условиях лечебно-профилактических учреждений, так и во внебольничной среде.

Частота носительства золотистого стафилококка в популяции здоровых субъектов составила 188,5 на 1000 обследованных. Носители MRSA выявлялись в 13 раз реже, чем носители метициллинчувствительных *S. aureus* – 13,25 и 179,9 случаев соответственно на 1000 обследованных ($\chi^2 = 84,17$; $p < 0,0001$).

Заболеемость инфекциями, вызванными золотистым стафилококком, у пациентов ЛПУ составила 61,5 случая на 1000 обследованных пациентов, инфекциями, вызванными MRSA – 10,97 случая на 1000 пациентов. Метициллинчувствительный золотистый стафилококк выделялся с частотой 50,6 случая на 1000 пациентов ($\chi^2 = 7095$; $p < 0,0001$).

Частота выделения золотистого стафилококка при различных нозологических формах значительно варьировала. Одной из наиболее типичных локализаций стафилококковых инфекций является кожа и мягкие ткани. Заболеемость составила 325,62 случая на 1000 обследованных пациентов. Высокая частота выделения *S. aureus* установлена при раневых инфекциях (212,5 на 1000), инфекциях ожоговых ран (204,1 на 1000), инфекциях ЛОР-органов (179,6 на 1000, $p < 0,0001$). При этом доля выделения MRSA была невысокой, в пределах от 13,17% (генитальные инфекции) до 21,85% (инфекции кровотока) ($\chi^2 = 23,9$; $p < 0,0001$). При оценке внутригодовой динамики заболеваемости инфекциями, вызванными MRSA, установлен максимальный уровень заболеваемости в осеннее – зимний период.

По результатам мониторинга установлены значительные различия интенсивности циркуляции метициллин-резистентных золотистых стафилококков у пациентов, госпитализированных в стационары различного профиля. Наиболее высокая частота выделения MRSA выявлена в стационарах у пациентов с ожогами – 219,4 случая на 1000 обследованных и пациентов хирургических стационаров – 209,3 случая на 1000 пациентов. В отделениях реанимации и интенсивной терапии частота выделения MRSA составила 200 случаев на 1000 пациентов, в офтальмологических стационарах – 149,61 случая на 1000 пациентов, в акушерских стационарах – 131, 8 случая на 1000 пациентов ($\chi^2 = 755$; $p = 0,0003$). Минимальная частота выделения MRSA установлена на этапе наблюдения в женских консультациях у беременных – 97,32 случая на 1000 обследованных [95% ДИ = 85,2-110,6].

Проведение оценки резистентности штаммов MRSA к дезинфицирующим препаратам показало, что 8% [95% ДИ = 2,22-19,22%] культуры устойчивы к группе кислород-

содержащих препаратов. Доля штаммов, устойчивых к хлорсодержащим дезинфектантам, составила 44% [95% ДИ = 22,99-58,75%]. Не выявлены штаммы MRSA, устойчивые к препаратам на основе четвертичных аммонийных соединений и глутарового альдегида.

В ходе исследования была изучена резистентность изолятов MRSA к антисептикам и препаратам, применяемым для местного лечения ран. Все исследованные штаммы проявляли устойчивость к препарату на основе йод-повидона. При нанесении мазевой формы, содержащей сульфадиазин, устойчивость установлена у 95% штаммов. Изолятов, устойчивых к мазям на основе хлорамфеникола, хлоргексидина биглюконата и полиэтиленгликоля, не выделено.

Известно, что руки медицинского персонала являются основным фактором передачи ИСМП. В 4-х изучаемых нами стационарах установлена прямая зависимость между частотой обработки рук и частотой инфекций, вызванных MRSA. Количество обработок рук в различных стационарах варьировало от 4 до 15 в смену. В 2-х стационарах, где частота обработки рук составляла 12-15 раз в смену, в течение года, ИСМП, вызванных MRSA выявлено не было. Максимальный уровень распространенности MRSA (43,5 случая на 1000 обследованных) выявлен в стационаре, где частота обработок рук составляла 5 раз в смену ($p = 0,000$).

С целью идентификации и определения генетических характеристик штаммов MRSA, циркулирующих в стационарах области, проведено исследование изолятов, выделенных из раневого отделяемого пациентов хирургических стационаров методом ПЦР. Все штаммы несли ген *mec A* и были идентифицированы как MRSA.

Гены, кодирующие синтез факторов патогенности обнаружены в 95,52% культур. Из общего количества исследованных штаммов 49,25% изолятов несли ген *sea*, кодирующий выработку энтеротоксина А. Ген *sec*, определяющий выработку энтеротоксина С выявлен в 85,07% изолятов, ген *tst*, кодирующий выработку белка токсического шока определен в 13,43% изолятов. Не обнаружены изоляты, несущие ген *rvt1*, детеминирующий синтез лейкоцидина Пантона-Валлентайна и ген *seb*, детеминирующий выработку энтеротоксина В.

Для изучения глобальной эпидемиологии и определения популяционной структуры MRSA был использован рестрикционно-модификационный тест, на основании которого культуры были отнесены к штаммам клонального комплекса CC8/239.

На основе выявленных закономерностей циркуляции возбудителя в медицинских организациях необходима дифференцированная разработка подходов к эпидемиологическому надзору и к организации системы противоэпидемических мероприятий в зависимости от уровня распространения MRSA.

Система мероприятий по предупреждению распространения эпидемически значимого возбудителя в стационарах с высоким уровнем его циркуляции должна включать в себя определение чувствительности

к дезинфицирующим препаратам, анализ количества и групп используемых дезинфицирующих препаратов, количества применяемых антисептиков для обработки рук, осуществление контроля качества обработки рук медицинского персонала, оптимизацию применения антибиотиков [2]. Важным направлением в системе мероприятий по предупреждению распространения MRSA является контроль выполнения и оценка эффективности проведения противоэпидемических мероприятий, а также планирование и проведение аудита в лечебно-профилактических учреждениях.

При возникновении вспышек ИСМП, вызванных MRSA, требуется разработка комплекса противоэпидемических мер, последующая оценка их эффективности и коррекция системы проводимых профилактических мероприятий.

В медицинских организациях с низким уровнем распространения MRSA необходимым является проведение оценки риска возникновения эпидемической ситуации, определение отделений риска, определение групп и факторов риска.

Выводы

Циркуляция MRSA на территории Кемеровской области, в популяции у лиц без патологических процессов, у пациентов стационаров и в закрытых учреждениях носит неравномерный характер. Отмечена неоднородность распространения MRSA на территории области. Наиболее интенсивная циркуляция MRSA выявлена в стационарах общего и хирургического профиля.

Источниками MRSA в ЛПУ амбулаторного профиля преимущественно являются пациенты с гнойными инфекциями кожи и мягких тканей, инфекциями дыхательных путей, ЛОР-органов и глаз.

Штаммы MRSA, выделяемые в хирургических стационарах, обладают существенным патогенным потенциалом за счет генов, детерминирующих синтез факторов патогенности, обладающих иммуносупрессивными свойствами. Набор выявленных гено-факторов патогенности является типичным для госпитальных популяций MRSA.

Динамика заболеваемости инфекциями, вызванными MRSA, на территории Кемеровской области остается стабильной, вместе с тем, на основе выявленных закономерностей распространения возбудителя необходима дифференцированная разработка подходов к надзору за данной группой инфекций и коррекция системы противоэпидемических мероприятий, в зависимости от уровня распространенности MRSA.

References

1. Pokrovskii VI, Akimkin VG, Briko NI, i dr. Puti sovershenstvovaniya laboratornoy diagnostiki infektsii svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi [Ways of improvement of laboratory diagnostics of infections connected with medical help rendering]. *Meditsinskiy almanah*. 2012;21(2):12-16.
2. Natsionalnaya kontsepsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi: utv. glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 06.11.2011 [The national concept of prevention of the infections connected with rendering medical help: approved by the chief state health officer of the Russian Federation 06.11.2011].
3. David Michael Z, Daum Robert S. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol. Rev.* 2010;23(3):616-687.
4. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, et al. The Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011;108(45):761-767.
5. Romanov AV, Dehnic AI. Tipirovanie MRSA: kakie metody yavlyayutsya optimalnymi dlya resheniya razlichnykh zadach [Identified MRSA: what methods are optimum for the solution of various tasks]. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2011;2:168-176.
6. Köser CU, Holden MT, Ellington MJ, et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Investigation of a Neonatal MRSA Outbreak. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:2267-2275.
7. MZ SSSR № 535 ot 22.04.85 g. «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniy, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh LPU». [No. 535 MH of USSR of 22.04.85. [About the unification of microbiological (bacteriological) methods of the researches applied in the kliniko-diagnostic laboratories in medical institutions].
8. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04. «Opreделение chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterialnym preparatam», utv. glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF. M.: Federalnyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004 [Methodical instructions 4.2.1890-04. «Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations», approved by the chief state health officer of the Russian Federation. M: Federal center of the state sanitary and epidemiological supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004].
9. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM, et al. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1 and methicillin resistance. *J. Clin Microbiol.* 2000;38(3):1032-1035.
10. Lina G, Piamont Y. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1999;29:1128-1132.
11. R 4.2.2643-10. 3.5. Dezinfektologiya. Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ih effektivnosti i bezopasnosti. Rukovodstvo (utv. Rospotrebnadzorom 01.06.2010) [P 4.2.2643-10. 3.5. Disinfectology. Methods of laboratory researches and tests of disinfectants for the assessment of their efficiency and safety. Management (approved by the Russian federal service 01.06.2010)].
12. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennykh preparatov dlya lecheniya gnoynykh ran [Methodical recommendations on experimental (preclinical) studying of medicines for treatment of purulent wounds]. MZ SSSR. Farmakologicheskii komitet [MH of the USSR. Pharmacological committee]. M., 1989;48.



The incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in the population of Botosani county, Romania

S. Fecioru¹, *S. Dunca²

¹Bacteriologic Control Division, Pneumology and Phthisiology Hospital of Botosani, Romania

²Microbiology Laboratory, Faculty of Biology, Alexandru Ioan Cuza University of Iasi, Romania

*Corresponding author: sdunca@uaic.ro. Article received August 15, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

Tuberculosis (TB) is a serious contagious infection that used to fill the mankind with terror for several centuries. The disease is caused by various types of mycobacteria, especially by *Mycobacterium tuberculosis*. Most often, tuberculosis infects lungs, but it can also attack other parts of the body (the pleura, kidneys, peritoneum, skin, eyes, bones etc). The discovery of anti-tuberculosis medication has radically changed the evolution of tuberculosis, which has become a simple curable infectious disease. At present, there are 8 million cases of symptomatic TB and 3 million deaths reported each year. Thus, TB is the second after AIDS only leading cause of death from an infectious disease in the world. Scientists estimate that about one third of the world's population is infected with Koch's bacillus, while approximately in 5-10% of people the latent infection progresses to become an active disease. The research studies carried out in the medical laboratory, the Bacteriologic Control Division of the Pneumology and Phthisiology Hospital, in Botosani (Romania) in 2012 showed that the variation in the incidence of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* in the two source environments (i.e. urban and rural) was due to the major socio-economic differences between the two environments: the poor accessibility to the health care services in the rural areas in comparison to the urban one, the disparities between the rural and urban populations in terms of health education and attitude towards their own health status. The individuals preponderantly affected by the infection belong to the age group of 15-64 years old. As to the susceptibility to anti-tuberculosis drugs, the performed tests have showed an increased sensitivity of the patients to the para-aminosalicylic acid and isoniazid. Despite the fact that important steps have been taken in the world to achieve the set goal, the decrease in the incidence of the disease has been slower and slower in the last years; thus, tuberculosis still remains one of the most redoubtable diseases with multiple medical and social implications of the 21st century.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, incidence, source environment, anti-tuberculosis drugs.

Incidența infecției *Mycobacterium tuberculosis* în populația județului Botoșani, România

Introducere

Timp de multe veacuri, tuberculoza a constituit o gravă boală infecto-contagioasă care a terorizat omenirea, fiind provocată de diferite tipuri de micobacterii, în principal de *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Indiferent de localizare, tuberculoza îmbracă o gamă largă de forme clinice, unele tipice dar numeroase, altele atipice, atât prin tabloul inițial, cât și prin tendința evolutivă (de la forme asimptomatice sau torpide, până la forme acute sau supraacute). În plus, factorul vârstă imprimă tabloului clinic al bolii diferențe esențiale. Cele mai contagioase forme sunt cele asimptomatice și latente. Una din zece infecții latente progresează ulterior în boală activă. Lăsată netratată, tuberculoza omoară peste 50% din persoanele infectate.

Tuberculoza este o boală ce afectează toate grupele de vârstă, dar prioritar pe cele socio-profesionale active (15-50 de ani) [2]. În condițiile unei endemii neinfluențate de măsuri profilactice și curative eficiente, devine o boală cronică, grevată de o letalitate ridicată (pe glob circa 3 milioane de decese anual) și generatoare de pierderi economice corespunzătoare.

Descoperirea medicamentelor antituberculoase a schimbat radical evoluția tuberculozei, care a devenit o simplă boală infecțioasă vindecabilă. În prezent, există 8 milioane de cazuri de tuberculoză simptomatică, iar 3 milioane de decese se înregistrează în fiecare an. Astfel, TBC este a doua cauză infecțioasă de deces din lume după SIDA. Se estimează că o treime din populația lumii este infectată cu bacilul Koch, iar la cca. 5-10% dintre aceștia infecția latentă progresează într-o formă de boală activă [3].

În ultimii ani, s-au făcut progrese remarcabile în controlul tuberculozei. Prin adoptarea, începând cu anul 1998 a strategiei DOTS (Directly Observed Treatment Short – Cours) a OMS și a derulării în țara noastră a programelor naționale de control TB pe termen mediu (1997-2000 și 2001-2005), începând din anul 2004 s-a reușit o stopare a tendinței de creștere a incidenței bolii.

Cu toate acestea, tuberculoza rămâne în continuare una dintre problemele majore de sănătate publică ale României. Menținerea sub control a bolii necesită măsuri complexe, atât în plan sanitar, cât și social, precum și resurse financiare și umane importante.

Scopul prezentului studiu a fost de stabilire a incidenței infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* (în funcție de mediul de proveniență, vârstă și sex) în populația județului Botoșani (România) în anul 2012.

Material și metode

Diagnosticul de laborator se bazează pe punerea în evidență a bacilului Koch în produsele patologice. În acest scop se folosesc trei metode fundamentale: examenul microscopic, cultivarea – inocularea și testarea sensibilității la antibiotice [4]. Pentru că *Mycobacterium tuberculosis* poate afecta aproape orice organ, laboratorul poate primi o întreagă varietate de produse patologice, cum ar fi sputa, urina, abcesul, spălătura gastrică (la copil) sau se face coprocultură pentru formele digestive și fluide de la nivelul seroaselor, țesuturi, puroi. Se continuă obligatoriu cu obținerea de culturi de bacili pentru antibiogramă. Colorațiile folosite pun în evidență caracterul acido-alcoolo-rezistent al micobacteriilor. Colorația de

referință pentru evidențierea BAAR (bacili acido-alcoolo-rezistenți) este colorația *Ziehl-Neelsen* [5].

Spectrul de sensibilitate/rezistență al tulpinilor micobacteriene a fost determinat cu ajutorul antibiogramei, utilizând metode moderne de biologie moleculară – PCR [6]. Indiferent de metoda de testare folosită, se compară creșterea bacteriană de pe tuburile test (conținând medicamente), cu cea de pe tuburile martor, după însămânțarea unui eșantion reprezentativ din populația bacilară de testat.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute în prezentul studiu au fost constatate în urma cercetărilor efectuate în cadrul Laboratorului de Analize Medicale – Compartiment BK al Spitalului Județean de Pneumoftiziologie BOTOȘANI, România în anul 2012.

Rezultatele investigațiilor efectuate în decursul anului 2012, utilizând diferite produse patologice (lichid punctic (n) – 146, aspirate bronșice – 156, urină – 50, spălături bronșice – 82, prelevate biopsie – 6), este reprezentat în tabelul 1, din care reiese că, cele mai multe analize au fost efectuate la pacienții din mediul rural.

Examenele microscopice au constat în 8024 de analize, din care pentru ambulatoriul de specialitate 2532 de analize, reprezentând 1214 analize în mediul urban și 1318 analize în mediul rural.

Pentru pacienții internați în staționar s-a efectuat un număr de 5492 de analize, reprezentând 1949 de analize în mediul urban și 3543 – în mediul rural. Numărul total de analize confirmate **pozitive** la examenul microscopic pe anul 2012 a fost de 816, din care 110 reprezintă analizele din ambulatoriul de specialitate (60 din mediul urban și 50 din mediul rural), iar din staționar 706 (din care 239 din mediul urban și 467 din mediul rural), rata pozitivității fiind de 10,17%.

Analizele efectuate prin **examenul de cultură** pentru identificarea speciei *Mycobacterium tuberculosis* au fost 8024. Pentru ambulatoriul de specialitate au fost efectuate 2532 de analize, 1214 din mediul urban și 1318 din mediul rural.

În vederea examenului de cultură pentru pacienții internați în staționar s-a efectuat un număr de 5492 de analize, reprezentând 1949 de analize în mediul urban și 3543 în mediul rural. Numărul total de confirmări pozitive la examenul de cultură pe anul 2012 a fost de 1216, din care 264 reprezintă analizele din ambulatoriul de specialitate (108 din mediul urban și 156 din mediul rural), iar din staționar 952 (din care 360 din mediul urban și 592 din mediul rural), rata pozitivității fiind de 15,15% (tab. 1).

În tabelul 2 se observă că la nivelul județului Botoșani, în 2012, incidența crescută a TB a fost la grupul de vârstă 15-64 de ani. Riscul de îmbolnăvire, a fost pe întreaga perioadă analizată, mai mare la bărbați decât la femei.

Tabelul 1

Investigațiile efectuate în Laboratorul de Analize Medicale – Compartiment BK (Spitalul Județean de Pneumoftiziologie BOTOȘANI) în anul 2012

Total analize BK		Inclusiv					
		Microscopii		Culturi		Antibiograme	
		Total efectuate	Din care: BK+	Total efectuate	Din care: BK+	Total efectuate	MDR
16303		8024	816	8024	1143	255	20
În dispensarul TBC și ambulatoriul de specialitate (n = 2532)	U	1214	60	1214	98	29	3
	R	1318	50	1318	146	26	4
În spital (staționar) (n = 5492)	U	1949	239	1949	337	64	6
	R	3543	467	3543	562	133	7

Legendă: U = urban; R = rural; MDR = tulpini multidrogrezistente.

Tabelul 2

Numărul cazurilor noi de TB pe grupuri de vârstă și sex

Nr. crt.	Denumirea bolii	Codul OMS	Număr cazuri											
			Total			1-14 ani			15-64 de ani			65 de ani și peste		
			T	F	B	T	F	B	T	F	B	T	F	B
	Total cazuri		240	86	154	5	5		190	55	135	45	26	19
01	Tuberculoza aparatului respirator	A15 A16	225	77	148	3	3	-	179	49	130	43	25	18
02	Tuberculoza sistemului nervos	A17	-	-		-	-		-	-		-	-	
03	Tuberculoza altor organe	A18	13	8	5	2	2	-	9	5	4	2	1	1
04	Tuberculoza miliară	A19	2	1	1	-	-		2	1	1	-	-	

Legendă: T = total; F = femei; B = bărbați.

În anul 2012, laboratorul a efectuat un număr de 255 antibiograme.

20 de cazuri din care au fost declarate ca MDR. Substanțele antituberculoase față de care se face testarea în cadrul laboratorului nostru, sunt medicamentele de linia întâi – Isoniazida (HIN), Rifampicina (RMP) și Acidul Paraaminosalicilic (PAS). Sensibilitatea/rezistența *Mycobacterium tuberculosis* la antibioticele de linia întâi s-a dovedit a fi următoarea: HIV – 182 de tulpini sensibile și 43 rezistente, RMP – 88 – sensibile și 30 rezistente, PAS – 322 sensibile, rezistente – 0.

Concluzii

1. Incidența diferită a infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* în cele două medii de proveniență (urban și rural) s-a datorat diferențelor majore de natură economico-socială a celor două medii, a slabei accesibilități la serviciile medicale în mediul rural față de urban, a diferenței de educație sanitară și comportamentului față de propria sănătate, pacienții din mediul urban fiind mai preocupați de prevenția diferitor boli.

2. Persoanele preponderent afectate de această infecție sunt cele cuprinse în grupul de vârstă (15-64 de ani), dar în anul 2012 au fost confirmate și cazuri reprezentând grupul de vârstă (0-14 ani).

3. S-a evidențiat o sensibilitate mărită a pacienților la acidul paraaminosalicilic (PAS) și la Isoniazidă (HIN).

4. Tuberculoza are implicații sociale și economice deosebite întrucât afectează în special populația la vârsta maximei activități profesionale (40 și 59 de ani). În aceste condiții se impune acordarea unei atenții prioritare acestei probleme de sănătate deosebit de grave.

References

1. Anastasu C, Barbu Z, Bercea O, ș.a. *Tratat de Ftiziologie*. Cluj- Napoca: Dacia, 1977;22-24.
2. Beresford MW, Nagel Kerke NJ, Hass PE. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* depending on the age and sex of source cases. *Am. J. Epidemiol.* 2001;154(10):934-44.
3. Bogdan MA. *Pneumologie*. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2008;133-135.
4. Macri A, Moldovan O, Olar V, et al. Ghid de diagnostic al tuberculozei [Diagnostic guide on tuberculosis]. București: MATRIX ROM, 2006;39-71.
5. Buiuc D, Neaguț M. *Tratat de Microbiologie clinică* [The treatise on clinic microbiology]. Ed. a III-a. București: Editura Medicală, 2009;881-900.
6. Editoiu C, Florescu A, Chelaru M, et al. Identification of the *Mycobacterium tuberculosis* stem (Strain) at Rifampicina and Isoniazida Resistance through PCR Technique. *Annals of RSCB*. 2012;17(2):130-133.

An assessment of the dental resection prosthesis fixation

R. A. Levandovskiy

Department of Prosthodontics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
Private dental clinic of Dr. R. Levandovskiy, Kolomiya, Ukraine

Corresponding author: belikov61@i.ua. Manuscript received July 10, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The most effective ways of fixing the resection prostheses have been found and a perfected technique of the assessment of the carrying capacity of the prosthesis fixation for a particular patient has been worked out. The fixation of the resection prosthesis due to functional sticking and adhesion can be effective not only qualitatively but also quantitatively. It has been proved that depending on the particular clinical situation, by various methods of fixing the resection prosthesis along with the numerical evaluation of their effectiveness, the desired result to hold the prosthesis in the jaw for a long time can be achieved. The experimental studies to prove the effectiveness of resection prosthesis fixation are particularly important on condition of their correct doing and the results processing. The use of modern computer technologies (MIMICS, SolidWorks, etc.) makes it possible not only to determine the contact area of the prosthesis, but also to design the prosthesis and evaluate the properties of the tissues surrounding the prosthesis. It has been proved that in order to enhance the fixation of the complete dentures the adhesive creams should be applied as additional means. For practical health care in order to improve the fixation of resection prostheses of the upper jaw in the complete absence of teeth, it is necessary to recommend the mandatory use of adhesive creams by Superfiks, Superkorega and additional modeling of buccal cavities on the vestibular surface of the denture base.

Key words: adhesion, functional sticking, complete dentures, resection prosthesis.

Об оценке эффективности фиксации резекционных протезов

Введение

В связи с неумещающимся количеством пациентов со злокачественными заболеваниями верхней и нижней челюсти актуальность и необходимость разработки конструкций и технологий протезирования резекционными протезами продолжают сохраняться [1, 4, 13].

Первое систематизированное изложение вопросов «...ортопедического лечения последствий челюстно-лицевой травмы, исправления деформаций челюстно-

лицевой области, замещения дефектов, возникающих после болезни, травмы или оперативных вмешательств» содержится в разделе «Челюстно-лицевая ортопедия» работы «Ортопедическая стоматология» [2]. Глубина и всесторонность этой работы доказывается тем фактом, что и в последующих изданиях этой монографии в 1984 [3] и в 1997 годах [11] эти вопросы излагаются практически в неизменной редакции и на нее ссылаются все авторы последующих публикаций. Новая информация,

особенно по резекционным протезам верхней челюсти, крайне ограничена – её можно обнаружить в некоторых Интернет-ресурсах, статьях и патентах [6, 12]. Как правило, авторы этих публикаций рассматривают отдельные клинические случаи, для которых они разработали собственную конструкцию резекционного протеза и методику его установки.

Несмотря на то, что вопросам резекционных протезов в литературе, как указано выше, уделяется достаточно внимания, их биомеханическое сопровождение с использованием современных компьютерных технологий, соответствующих современным достижениям науки, остается недостаточным. Среди вопросов, требующих углубленной разработки с применением биомеханического анализа, важное место занимают вопросы фиксации резекционных или полных съемных протезов, особенно для верхней челюсти, в том числе и с помощью адгезивных кремов [5, 7].

Цель исследования – выявление наиболее эффективных способов фиксации резекционных протезов, в том числе при отсутствии естественных зубов и дентальных имплантатов на здоровой стороне (односторонняя резекция) и двусторонней резекции верхней челюсти, а также отработка методики оценивания несущей способности фиксации протеза применительно к конкретному пациенту.

Материал и методы

На протяжении последних семи с половиной лет нами изготовлено восемь резекционных протезов с самофиксацией для шести пациентов в возрасте от 43 до 62 лет (трое женщин, трое мужчин) с резекцией верхней челюсти, по поводу злокачественных новообразований. Двум пациентам протезы изготавливали дважды. В одном случае по причине потери, в другом – по причине изменения со временем конфигурации протезного ложа.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективной площади фиксации резекционных протезов

В самом общем представлении [8, 10] сила – это разрушающее (допускаемое) напряжение, умноженное на площадь, по которой сила распределяется. Следуя этому определению, были составлены используемые ниже формулы 1 и 2. С учетом того, что резекционный протез взаимодействует по-разному с окружающими его мягкими тканями, в первую очередь, следует различать «работу» клеевого соединения при растяжении (отрыве) и сдвиге. С учетом этого замечания, формулу для оценки эффективности фиксации – силы фиксации протеза F_{Σ} можно представить в следующем виде

$$F_{\Sigma} = \sigma_a A_o + \tau_a A_c, \quad (1)$$

где σ_a и τ_a – разрушающее напряжение соответственно при растяжении (отрыве) и сдвиге;

A_o и A_c – площадь протеза, воспринимающая растяжение (отрыв) и сдвиг соответственно.

Таким образом, в формулу 1 разрушающие напряже-

ния и площади входят в виде равноценных множителей, что требует точного определения каждого из этих параметров. Более подробно остановимся на оценке площади контакта резекционного протеза с окружающими анатомическими образованиями.

Контактная площадь резекционного протеза может быть оценена на разных этапах изготовления протеза. На рис. 1 показан полностью подготовленный к установке протез, фиксация которого обеспечивается комбинацией самофиксации и клеевого соединения на основе кремов фирм «Суперфикс», «Суперкорег» и др. [2, 6, 5].

Контактная площадь может быть легко определена путем обычных замеров нужных зон (рис. 1а). Следует отметить, что в данном конкретном случае клей наносится на боковые поверхности протеза в специально предусмотренные конструкцией образования на вестибулярной поверхности протеза [6] (рис. 1б), и клеевое соединение будет «работать», в основном, на сдвиг. Величина силы фиксации протеза F_{Σ} (12) не может быть значительной. При этом всегда должно соблюдаться следующее неравенство:

$$F_{\Sigma} > (G_{pn} + F_{cл} \pm F_m) \quad (2)$$

где G_{pn} – вес протеза;

$F_{cл}$ – сила сцепления протеза с пищевым комком;

F_m – сила мышц, воздействующих на резекционный протез.

Даже предварительные расчеты по формуле 2 позволяют прогнозировать долговечность системы «верхняя челюсть – резекционный протез», так как дают возможность оценить «запас» несущей способности системы.

На этапе проектирования резекционного протеза целесообразно использовать данные компьютерной томографии (КТ). На рис. 2 и 3 приведена 3D модель небной (центральной) части верхней челюсти пациента М, с окружающими ее тканями, полученная при использовании программы MIMICS [13]. Измерительные инструменты программы MIMICS позволяют не только спроектировать протез, но и оценить контактную площадь протеза, длину разных сечений (рис. 3) и свойства тканей, окружающих протез.

3D модель, представленная на рисунке 2, может быть использована для получения STL – стереолитографической виртуальной модели (рис. 4).

STLV модель, на наш взгляд, предпочтительней обычных STL моделей, получаемых на базе техники ускоренного прототипирования, благодаря большей технологичности, меньшей стоимости и более высокой точности. Модель на рисунке 4 получена в программе SolidWorks, она является фактически твердотельной и может быть подвергнута любым операциям, заложенным в программе SolidWorks. В данном случае STLV модель может служить основой для профилирования контактной поверхности резекции и слизистой, моделирования базиса РП и даже создания стереолитической модели средствами SolidWorks, как одной из наиболее популярных систем САПР.



Рис. 1. Подготовленный к установке протез, фиксация которого обеспечивается комбинацией самофиксации и клеевого соединения на основе «Суперфикс», «Суперкорег».

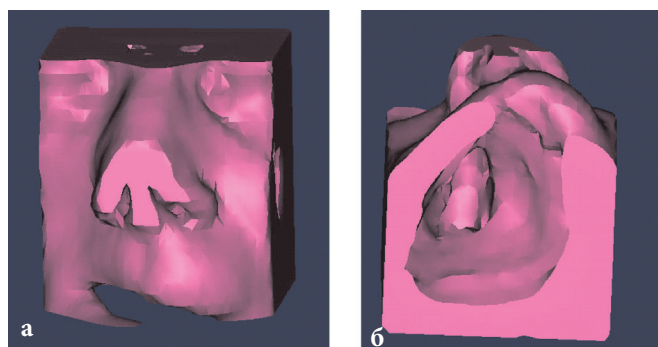


Рис. 2. Вид центральной части спереди (а) и снизу (б).

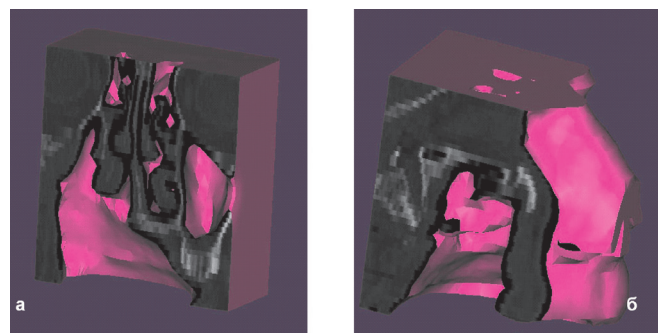


Рис. 3. Фронтальный (а) и сагитальный (б) разрезы места резекции.

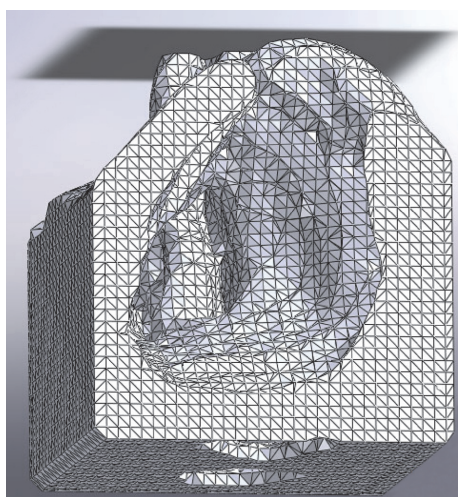


Рис. 4. STLV – стереолитографическая виртуальная модель.

Таким образом, современные компьютерные технологии (MIMICS, SolidWorks и др.) позволяют не только определить контактную площадь протеза, но и спроектировать протез и оценить свойства окружающих его тканей.

Впервые проведено исследование резекционных протезов, имеющее не только теоретический характер, но и выход в практику здравоохранения, а именно, в ортопедическую стоматологию, занимающуюся изготовлением сложной челюстно-лицевой аппаратуры.

Выводы

1. Показана возможность не только качественной, но и количественной оценки эффективности фиксации резекционных протезов за счет функциональной присасываемости и адгезии

2. Варьируя, в зависимости от конкретной клинической ситуации, различные способы фиксации резекционных протезов при условии численной оценки их эффективности, можно достичь необходимого результата для удержания протеза в протезном ложе на челюсти в течение необходимого времени.

3. Для обоснования эффективности фиксации резекционных протезов особое значение имеют экспериментальные исследования при условии их корректного выполнения и правильной обработки результатов.

4. Современные компьютерные технологии (MIMICS, SolidWorks и др.) позволяют не только определить контактную площадь протеза, но и спроектировать протез, и оценить свойства тканей, окружающих протез.

References

1. Belikov AB. Problema ortopedicheskoj rehabilitatsii bolnykh s posleoperatsionnymi defektami chelyustey i myagkikh tkaney nosa [The problem of rehabilitation of patients with orthopedic defects after the resection of jaw and soft tissues of the nose]. Chernovtsy: Prut, 2008;210.
2. Gavrillov EI, Oksman IM. Ortopedicheskaya stomatologiya [Orthopedic dentistry]. M.: Meditsina, 1968;499.
3. Gavrillov EI, Scherbakov AS. Ortopedicheskaya stomatologiya [Orthopedic dentistry]. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1984;576.
4. Galonskiy VG, Radkevich AA, Kornikova TV. Neposredstvennye ortopedicheskie meropriyatiya posle verhnetcheljustnoy rezeksii [Orthopedic immediate actions after maxillary resection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]*. 2009;4:59-62.

5. Zholudev SE. Adgezivnye sredstva v ortopedicheskoy stomatologii [Adhesive agents in orthopedic dentistry]. M.: Meditsinskaya kniga [Medical book]. 2007;112.
6. Levandovskiy RA. Znimnyy rezektsiynnyy plastynkovyy protez verkhnoyi shchelepy z samofiksatsiyeyu Levandovskogo [Removable plate denture resection of the upper jaw with a self-locking by Levandovsky]. Pat. 52857 Ukraina, opubl. 10.09.2010, Byul. #.17.
7. Patent RF 2323700. Ustroystvo dlya opredeleniya stepeni adgezii polnogo semnogo proteza [Apparatus for determining the degree of adhesion complete denture]. 2007.
8. Savelev IV. Kurs obschey fiziki [Course of general physics]. Tom 1. M.: Nauka;517.
9. Uluchshenie adaptatsii k polnym semnym protezam pri primeneni adgezivnykh sredstv [Improved adaptation to complete dentures with the application of the adhesive means]. www.dentoday.ru/35/art4.shtml
10. Chuyko AN, Shinchukovskiy IA. Biomekhanika v stomatologii [Biomechanics in dentistry]. H.: Fort, 2010;516.
11. Scherbakov AS, Gavrilov EI, Trezubov VN, et al. Ortopedicheskaya stomatologiya [Orthopedic dentistry]. Sankt-Petersburg, 1997;565.
12. Omondi BI. Maxillary obturator prosthesis rehabilitation following maxillectomy for ameloblastoma: case series of five patients. *Int. J. Prosthodont.* 2004;17(4):464-468.
13. Srinivasan M, Padmanabhan TV. Rehabilitation of an acquired maxillary defect. *J. Indian Prosthodont. Soc.* 2005;5(3):155-157.

The influence of the new dental gel Rotrin-Denta on the dynamics of some indexes on the background of experimental gingivitis

N. M. Devyatkina

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Ukrainian Medical Stomatology Academy, Poltava, Ukraine

Corresponding author: devyatkina.nataliya@yandex.ua. Manuscript received July 07, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The aim of the research is to study the therapeutic action of the new combined dental gel Rotrin-Denta on the dynamics of the inflammatory process in the mucous membrane of the mouth and hematological indexes of rats in the conditions of experimental gingivitis. The model pathology has been produced in two stages. Firstly dysbiosis of the mouth cavity has been modeled by means of intragastric injection of the liquid antibiotic lincomycin during five days. After that the local gums defeat of the rats has been caused by using a dispersion of bee venom during six days. The studied gel and the comparison preparation – gel Kamident-Health – have been applied on the gingival disease areas of a lower jaw bone twice a day during nine days starting with the 14th day of the experiment. The intensity of the development of the inflammatory process and the efficiency of the treatment have been evaluated by the degree of the inflammatory process of the mucous membrane of the atrium of mouth cavity and cheek in grades and on the ground of the results of hematological researches (amount of leucocytes, sedimentation rate of erythrocytes, leukogram) in dynamics on the 11th, 13th, 18th and 22nd day. The research has established an anti-inflammatory action of the gel Rotrin-Denta on the mucous membrane of the mouth, what has been testified by the decrease of the local clinical signs of the pathological process and the positive influence on the dynamics of the blood indexes which was more significant on the 9th day of the treatment. The tunica mucosa of the vestibule and cheek of rats has been regenerated. The local effect of inflammation has been decreased along with the improvement of blood indexes: the amount of leucocytes and sedimentation rate of erythrocytes have been decreased (by 1.7 and 2.3 times correspondingly) in comparison with the indexes of the animals from the group of positive control, and the recovery up to the indexes of the animals from the group of intact control has taken place. The normalization of the amount of lymphocytes and segmented neutrophils has been shown in the leukogram. The therapeutic action of the new combined dental gel Rotrin-Denta exceeds the efficiency of the reference preparation gel Kamident-Health.

Key words: gingivitis, mucous membrane of the mouth, dental gel.

Влияние нового геля «Ротрин-дента» на динамику некоторых показателей на фоне экспериментального гингивита

Введение

Практически 70% населения Украины страдает кровоточивостью, отечностью и раздражимостью десен. Одна из причин такого состояния десен – это гингивит, то есть воспаление десен [1, 2, 3]. Согласно данным статистики, гингивит чаще возникает у мужчин и реже у женщин. Этим заболеванием преимущественно поражены социальные группы населения с низким социальным положением, не имеющие доступа к адекватной стоматологической помощи и больные с различными формами психических заболеваний. Основная причина возникновения данного заболевания – наличие микроб-

ного налета, а острота процесса и исход воспаления зависят от общего состояния организма [4].

Гингивит следует четко отличать от других заболеваний полости рта, таких как пародонтит или пародонтоз. Главным признаком, отличающим гингивит от других заболеваний десен, является то, что воспалительный процесс затрагивает лишь ткань десны, а мышечные связки и костная ткань остаются непораженными. Также для гингивита совершенно не характерно обнажение шеек зубов и их подвижность. Если гингивит не лечить, то это может привести к развитию пародонтита и потере зубов (гингивит является даже более распространенной причиной их утраты, чем кариес).

Целью данного исследования является изучение эффективности лечебного действия нового оригинального комбинированного стоматологического геля «Ротриндента» на модели экспериментального гингивита у крыс.

Материал и методы

Опыты были выполнены на 28 белых крысах-самцах массой 190-230г, возрастом 3,5-4,0 месяца, которые были распределены на 4 группы. 1 группа – животные интактного контроля (ИК), (n = 6), 2 группа – животные контрольной патологии (КП), (n = 6), 3 группа – животные, которым на фоне модельной патологии наносили стоматологический гель «Ротриндента», (n = 8), 4 группа – животные, которым на фоне модельной патологии наносили стоматологический гель «Камидент-здоровье» (n = 8).

Модельную патологию воспроизводили в два этапа. Сначала моделировали дисбиоз ротовой полости крыс, потом вызывали локальное поражение десен [5]. Дисбиоз вызывали ежедневным внутривидеальным введением животным водного раствора линкомицина в дозе 60 мг/кг в течение 5 суток, после чего на десну крыс наносили суспензию пчелиного яда в концентрации 2 мг/мл в дозе 2 мл на одно животное в течение 6 суток. Местное лечение начинали на 13-ые сутки эксперимента. Исследуемый гель «Ротриндента» разработан в национальном фармацевтическом университете, г. Харьков, Украина. В его состав входят растительный препарат «Ротокан» и синтетическое антибактериальное средство триклозан (заявка на изобретение № U2013 02086). Физиологически активные вещества растений, которые входят в состав препарата «Ротокан», оказывают местное противовоспалительное действие, усиливают и ускоряют процессы регенерации слизистых оболочек (улучшают трофические процессы) и имеют некоторые гемостатические свойства. В качестве препарата сравнения (ПС) применяли стоматологический гель «Камидент-здоровье» (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина). Комбинация активных веществ препарата (настойка ромашки, тимол, лидокаина гидрохлорид) имеет противовоспалительное, ранозаживляющее, антисептическое, а также болеутоляющее действие. Исследуемый гель и ПС

наносили животным на пораженные места десны нижней челюсти два раза в день в течение 9 суток.

Для оценки выраженности патологического процесса и лечебного эффекта исследуемых средств в крови животных определяли уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), изучали лейкоцитарную формулу крови [6].

На 22-ой день животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом. Оценку степени воспаления проводили в сравнении с группой ИК на основании клинических критериев и результатов гематологических исследований в динамике на 11, 13, 18, 22-ые сутки. На 18 и 22-ые сутки определяли терапевтическое действие исследуемого геля. Кровь для исследования в динамике брали из хвоста животных.

Интенсивность развития воспалительного процесса оценивали визуально по степени воспалительной реакции слизистой оболочки преддверия полости рта и щеки. За основу была принята полуколичественная визуальная оценка в баллах по В. В. Соколовскому [7]: 0 баллов – отсутствие гиперемии и любых воспалительных признаков, 1 балл – слабое покраснение слизистой оболочки преддверия полости рта и щек, 2 балла – отек слизистой оболочки преддверия полости рта, 3 балла – увеличение в объеме зубодесневых сосочков, 4 балла – кровоточивость.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, с помощью пакета программ Statistica 6.0 [8]. Критический уровень значимости для статистических критериев принимали как $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным А. П. Левицкого с соавторами, при таком способе моделирования патологии у крыс развивается выраженное воспаление слизистой оболочки полости рта (СОПР) на 11-ые сутки [5]. В нашем опыте на 11-ые сутки визуальные наблюдения в сочетании с гематологическими показателями не выявили достаточного развития патологии: у животных наблюдали лишь слабую гиперемию тканей преддверия полости рта нижней челюсти и щеки

Таблица 1

Влияние стоматологического геля «Ротриндента» на воспалительный процесс слизистой оболочки преддверия полости рта нижней челюсти и щеки у крыс, баллы, ($\bar{X} \pm \bar{S}_x$)

Группы животных	11 сутки	13 сутки	18 сутки	22 сутки
Интактный контроль	0	0	0	0
Позитивный контроль (гингивит)	0,50 ± 0,22 *	3,33 ± 0,21 *	3,00 ± 0,26 *	2,33 ± 0,21 *
Гингивит+гель «Ротриндента»	0,57 ± 0,20 *	3,57 ± 0,20 *	1,29 ± 0,18 */**	0,14 ± 0,14 **/**
Гингивит+гель «Камидент-здоровье»	0,50 ± 0,19 *	3,38 ± 0,18 *	1,88 ± 0,22 */**	0,88 ± 0,23 */**

Примечания в таблице 1 и 2:

- *отличия статистически значимые относительно группы ИК, $p < 0,05$;
- **отличия статистически значимые относительно группы ПК в соответствующий период наблюдения, $p < 0,05$;
- ***отличия статистически значимые относительно группы ПС в соответствующий период наблюдения, $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние стоматологического геля «Ротрин-дента» на гематологические показатели у крыс, ($\bar{X} \pm \bar{S}_x$)

Группы животных	СОЭ, мм/год	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
Интактный контроль	1,6 ± 0,24	14,5 ± 1,1
11 сутки эксперимента		
Позитивный контроль (гингивит)	2,0 ± 0,3	20,9 ± 2,1
13 сутки эксперимента (вершина патологии)		
Позитивный контроль (гингивит)	3,0 ± 0,6*	28,2 ± 2,7*
18 сутки эксперимента (5 сутки лечения)		
Позитивный контроль (гингивит)	4,6 ± 2,7*	27,7 ± 2,7*
Гингивит + гель «Ротрин-дента»	2,63 ± 0,41 ***	19,0 ± 0,89 */**/**
Гингивит + гель «Камидент-здоровье»	3,7 ± 0,3*	23,2 ± 0,7*
22 сутки эксперимента (9 сутки лечения)		
Позитивный контроль (гингивит)	3,8 ± 0,9	25,8 ± 1,3*
Гингивит + гель «Ротрин-дента»	1,63 ± 0,2 **/**	15,5 ± 0,6**
Гингивит + гель «Камидент-здоровье»	2,3 ± 0,2	16,9 ± 1,3**

(табл. 1) и недостоверное повышение количества лейкоцитов (табл. 2) в крови по сравнению с ИК (p = 0,065). Однако было выявлено достоверное снижение уровня лимфоцитов и повышение количества сегментоядерных нейтрофилов в крови (табл. 3). Динамика показателей свидетельствует об активации процессов воспаления.

На 13 сутки у всех опытных животных в области резцов нижней челюсти наблюдали выраженное воспаление десен: гиперемия, отек, увеличение в объеме

зубодесневых сосочков и у 2-х крыс – кровоточивость, что соответствовало степени воспаления от 3,33 до 3,57 баллов (табл. 1). Выраженность клинических признаков воспаления подтверждалась и динамикой изменения гематологических показателей: наблюдали достоверное, относительно ИК, повышение количества лейкоцитов, СОЭ (табл. 1), количества сегментоядерных нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов (табл. 3).

Результаты изучения клинических показателей по-

Таблица 3

Влияние стоматологического геля «Ротрин-дента» на показатели формулы крови на модели гингивита у крыс, ($\bar{X} \pm \bar{S}_x$)

Группы животных	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Палочкоядерные нейтрофилы
Интактный контроль	81,00 ± 0,52	3,17 ± 1,30	2,33 ± 0,76	12,50 ± 0,76	1,00 ± 0,37
11 сутки эксперимента					
Позитивный контроль (гингивит)	74,00 ± 1,18*	2,67 ± 0,84	3,17 ± 0,60	17,83 ± 1,11*	2,33 ± 0,92
13 сутки эксперимента (вершина патологии)					
Позитивный контроль (гингивит)	67,17 ± 3,96*	3,00 ± 0,58	3,67 ± 1,52	24,00 ± 3,87*	2,17 ± 0,98
18 сутки эксперимента (5-е сутки лечения)					
Позитивный контроль (гингивит)	69,67 ± 2,44*	5,17 ± 0,79	3,00 ± 1,06	19,67 ± 2,93*	2,50 ± 0,85
Гингивит + «Ротрин-дента»	74,13 ± 1,52*	3,63 ± 0,96	2,50 ± 0,46	18,63 ± 1,91*	1,13 ± 0,30
Гингивит + гель «Камидент»	74,25 ± 1,28*	4,50 ± 1,13	1,38 ± 0,53	18,62 ± 0,95*	1,25 ± 0,53
22 сутки эксперимента (9-е сутки лечения)					
Позитивный контроль (гингивит)	71,00 ± 1,93*	4,00 ± 0,77	3,17 ± 0,48	18,83 ± 0,95*	3,00 ± 1,03
Гингивит + гель «Ротрин-дента»	80,00 ± 0,63 **/**	2,50 ± 0,63	3,13 ± 0,48	13,50 ± 0,78 **/**	0,88 ± 0,30
Гингивит + гель «Камидент»	77,37 ± 0,42 *	2,88 ± 0,52	2,38 ± 0,42	15,87 ± 0,72 */**/**	1,25 ± 0,45

Примечание: 1. *отличия статистически значимые относительно группы ИК, p < 0,05;

2. **отличия статистически значимые относительно группы ПК на 13 сутки эксперимента, p < 0,05;

3. ***отличия статистически значимые относительно группы ПК в соответствующий период наблюдения, p < 0,05;

4. **** отличия статистически значимые относительно группы ПС в соответствующий период исследований.

ражения СОПР крыс на 18 и 22-ые сутки эксперимента свидетельствуют о том, что воспалительный процесс имел место в течение всего периода эксперимента, что согласуется с показателями крови (табл. 2, 3).

Следовательно, введение линкомицина внутрь в течение 5-и суток в сочетании с длительными аппликациями пчелиного яда на ткани преддверия полости рта нижней челюсти и щеки крыс (в течение 8 суток) вызывало выраженное воспаление слизистой оболочки ротовой полости у животных.

Ежедневные аппликации исследуемого стоматологического геля в течение 5 суток лечения (18 сутки эксперимента) приводили к снижению проявлений воспаления СОПР крыс в 2,3 раза (табл. 1) - уменьшился общий отек десен, исчезла гиперемия и уменьшились в объеме зубодесневые сосочки. В крови достоверно снижался уровень лейкоцитов относительно значений группы ПК и групп животных, которых лечили гелем «Камидент-здоровье». Количество лимфоцитов постепенно повышалось, приближаясь до уровня ИК, однако оставалось в пределах значений патологии. Количество сегментоядерных нейтрофилов и других показателей формулы крови достоверно не отличалось от таких же в группе ПК.

На 9-е сутки лечения (22-е сутки эксперимента) гелем «Ротрин-дента» происходило практическое обновление слизистой оболочки преддверия полости рта и щеки у крыс. Интенсивность процесса под влиянием исследуемого стоматологического геля по клиническим признакам в 6,3 раза превышала референтный препарат (табл. 1). Устранение местных проявлений воспаления сочеталось с улучшением показателей крови: наблюдали достоверное снижение количества лейкоцитов и СОЭ (в 1,7 и 2,3 раза соответственно) по сравнению с показателями животных из группы ПК и практическое их восстановление до значений животных из группы ИК (табл. 1). В лейкоцитарной формуле также наблюдали нормализацию количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Уровень лимфоцитов был статистически достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем у животных, которых лечили гелем «Камидент-здоровье» (табл. 3).

Препарат сравнения «Камидент-здоровья» также проявил лечебное действие на слизистую оболочку преддверия полости рта нижней челюсти и щеки. Уменьшение клинических признаков воспалительного процесса (табл. 1) дает представление об эффективном действии препарата. Применение геля «Камидент-здоровье» на протяжении 5 суток (28 сутки эксперимента) улучшило клиническое состояние СОПР, но в меньшей степени – в 1,6 раза (табл. 1). В этот период не изменялись гематологические показатели и формула крови сравнительно с параметрами крови животных группы ПК (табл. 2, 3). Увеличение сроков лечения гелем «Камидент-здоровье» до 9 суток (22 сутки эксперимента) способствовало

дальнейшему уменьшению воспалительного процесса СОПР в 2,6 раза по сравнению с группой ПК (табл. 1). Уровень лейкоцитов был статистически ниже значения ПК соответствующего срока, СОЭ крови снизилось, но не приобрело достоверных значений (табл. 2). Количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно снизилось по отношению к показателям группы ПК соответствующего срока эксперимента, однако при этом сохранилась лимфоцитопения (табл. 3).

Анализ динамики устранения воспалительного процесса в СОПР и восстановления ряда гематологических показателей на фоне лечения экспериментального гингивита у крыс новым стоматологическим гелем «Ротрин-дента» свидетельствуют о его достоверно выраженной противовоспалительной активности и преимуществах эффективности над препаратом сравнения.

Выводы

Новый комбинированный стоматологический гель «Ротрин-дента» оказывает лечебное действие на модели экспериментального гингивита у крыс, что проявляется в позитивном влиянии на динамику регресса воспаления СОПР и в улучшении гематологических показателей.

Лечебное действие нового стоматологического геля «Ротрин-дента» превышает эффективность референтного препарата стоматологического геля «Камидент-здоровье».

References

1. Rudenko VV. Do problemy zapalnykh zakhvoryuvan porozhnyny rota [About the problem of inflammatory diseases of tunica mucosa of the mouth]. *Ukrainskiy medichnyi chasopis [Ukrainian medical chronicle]*. 2005;46(2):100-102.
2. Danilevskiy NE, Antonenko MYu, Sidelnikova LF. Monitoring sostoyaniya gigieny polosni rta vzroslykh naseleniya Ukrainy kak medetskoe obosnovanie planirovaniya regionalnykh program (soobshchenie 1) [Monitoring of the hygiene of tunica mucosa of the mouth of adult population of Ukraine as medical grounds for planning the regional programs of preventive measures (Message 1)]. *Sovremennaya stomatologiya [Modern dentistry]*. 2005;30(2):164-168.
3. Frank AS. Zapaleny paradonta: vid gingivitu do systemnogo zakhvoryuvannya [Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease]. *Sovremennaya stomatologiya [Modern dentistry]*. 2008;1:62-68.
4. Gasyuk NV, Khudyakova MB. Aspekty klinichnogo perebigu ta morfologichni zminy v yasnakh u khvorykh na rizni formy gipertrofichnogo gingivitu [Aspects of clinical course and morphological changes in gums of the patients with different forms of hypertrophic gingivitis]. *Visnyk problem biologii i medetsyny [Chronicle of biological and medical problems]*. 2013;2(1):256-258.
5. Levutskiy AP, Selivanska IO, Makedonko OA, et al. Patent №31011 Ukrainy MPK (2006) A61P/31/00, A61K/56, A61C7/00. Sposib modelyuvannya gingivitu [The method of modeling of gingivitis]. Zayavka No200711608 22.10.07; opubl. 25.03.08, byul. №6.
6. Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. Laboratornye metody issledovaniya v klinike: Sprav. [Laboratory methods of research in the clinic: Reference book]. M.: Meditsina, 1987;122-124.
7. Sokolovskiy VV. Gistokhimicheskoe issledovanie v toksikologii [Histological research in toxicology]. M., 1971;176.
8. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa program Statistica [Statistical analysis of medical data. Usage of the programme pack Statistica]. M.: MediaSfera, 2006;312.

Morphometric characteristics of the arteries of small intestine in modeling its obstruction

*I. E. Herasymyuk, L. V. Shkrobot

Department of Anatomy, I. Ya. Gorbachevskiy State Medical University of Ternopol, Ukraine

*Corresponding author: herasymyuk@ukr.net. Article received August 22, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

It is known that reperfusion of the bowel after its preliminary obstruction at first does not result in restoring the structure of the tissues, but vice versa – in deepening the necrobiotic and necrotic processes with the formation of acute erosions in the mucosa due to the vascular plegic disorders of haemomicrocirculatory bloodstream. In the experiment on rats a new method for preventing the reperfusion syndrome has been developed, and its morphological and morphometric rationale has been given. The method consists in the fact that, before removing the cause of obstruction, we have superimposed on the intestine above its narrowing two catgut ligatures of different thickness at the interval of 1 cm between them. The first gut ligature has narrowed the intestine diameter to the size of its diameter below the obturation, and the second one – to the size of the normal diameter. The application of this method allows to significantly reduce the likelihood of the phenomenon of «no-reflow», meaning the non-resumption of blood flow in the vessels of the organ after the surgical elimination of an acute vascular occlusion and, thus, to prevent the rapid development of the reperfusion syndrome and multiple organ failure. The above becomes possible thanks to the gradual restoration of the patency of the small intestine and smooth reduction of internal and external pressure on its wall above the obstruction site during the swelling and stretching of catgut ligatures with their subsequent fragmentation and dispersal. Besides, the gradual filling of the intestinal lumen with the intestinal content below the obturation site allows reducing the intraluminal pressure in the anastomosis zone (if the surgery comprises the step of the bowel resection) and, thereby, to prevent the intestinal seam failure. The morphometric confirmation of the effectiveness of the method has been Vogenvort's index dynamics in the arteries of the small intestine.

Key words: intestinal obstruction, reperfusion, arteries.

Морфометрическая характеристика артерий тонкой кишки при моделировании её непроходимости

Введение

На сегодняшний день изучение ишемических и реперфузионных сдвигов в стенке тонкой кишки в условиях обтурационной кишечной непроходимости позволило выявить ряд характерных морфологических изменений. Установлено, что хирургическое устранение обтурации, т.е. реперфузия кишки, приводит на первых порах не к восстановлению структуры тканей, а наоборот – к углублению некробиотических и некротических процессов с образованием острых эрозий в слизистой за счет вазоплегичных расстройств в гемомикроциркуляторном русле [1, 2]. Тканевая гипоксия, возникающая при этом, может стать причиной дисфункции жизненно важных органов с развитием моно-и полиорганной недостаточности и в конечном итоге привести к смерти больного. Поэтому изучение морфогенеза тканевой гипоксии и разработка новых методов ее коррекции является одной из фундаментальных и актуальных проблем биологии в целом и медицины в частности, решение которых позволит улучшить результаты лечения различных заболеваний, снизить инвалидизацию и увеличить среднюю продолжительность жизни больных [3]. Относительно профилактики развития реперфузионного синдрома в настоящее время основные усилия направлены преимущественно на применение медикаментозных средств [4, 5]. Вместе с тем, мы не нашли в литературе данных о применении хирургических способов предупреждения данного осложнения. Поэтому профилактика развития синдрома, а также применение наиболее совершенных методов его ранней диагностики и прогнозирования про-

должают занимать лидирующие позиции в ряду важных проблем современной абдоминальной хирургии [6, 7].

Цель работы – разработать экспериментальный метод предупреждения развития реперфузионного синдрома при восстановлении проходимости тонкой кишки после моделирования ее острой непроходимости и дать ему морфофункциональное и морфометрическое обоснование.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 78-ми беспородных белых лабораторных крысах-самцах, которые были разделены на четыре группы: одна контрольная (6 животных) и три экспериментальных (по 24 животных в каждой). Крысам первой экспериментальной группы моделировали острую низкую обтурационную кишечную непроходимость путем перевязки тонкой кишки шелковой лигатурой на 5 см выше ее впадения в слепую кишку. Для этого под внутримышечным общим кетаминным обезболиванием проводили срединную лапаротомию, выводили в рану петлю кишки и через отверстие в брюшке между аркадами последнего порядка и стенкой кишки проводили лигатуру, которой обходили кишку и перевязывали ее до полного перекрытия просвета. Лапаротомным методом рану послойно зашивали. Животным второй экспериментальной группы через 48 часов после начала эксперимента проводили релапаротомию, после чего снимали наложенную предварительно лигатуру и восстанавливали проходимость пищеварительного тракта. Животным третьей экспериментальной

группы, по предложенному нами способу [8], через 48 часов после начала эксперимента также проводили релапаротомию, но перед устранением причины обтурации на кишку выше места сужения накладывали две кетгутовых лигатуры различной толщины с интервалом в 1 см между ними, сужая первой лигатурой кишку до уровня ее диаметра ниже обтурации, а второй до диаметра в норме (рис. 1).

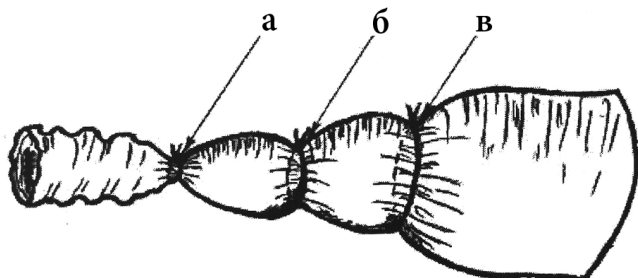


Рис. 1. Обтурирующая лигатура: а – кетгутовая лигатура (толщина кетгутовой нити № 1), которой сужают просвет приводящей петли к диаметру, соответствующему диаметру тонкой кишки ниже обтурации на момент вмешательства, б – кетгутовая лигатура (толщина кетгутовой нити № 2), в – лигатура, суживающая просвет кишки до диаметра в 4-5 мм.

После операции животные находились без пищи с достаточным обеспечением воды. Из эксперимента крыс выводили путем внутриплеврального введения больших доз концентрированного тиопентала натрия. Все эксперименты проводились с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для гистологического исследования вырезали кусочки из средних отделов тонкой кишки (на 25-30 см выше илеоцекального угла) через 12, 24, 48 и 72 часа после начала каждой фазы эксперимента. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Вейгерту и по Ван Гизон. Морфометрическому анализу подвергались конечные экстраорганные ветки брыжеечных артерий и их ответвления следующего порядка в подслизистом слое тонкой кишки. Морфометрическую оценку осуществляли с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15х путем определения величины наружного (d) и внутреннего (d1) диаметров. Толщину мышечного (ТМ) слоя рассчитывали по формуле:

$$ТМ = (d-d1)/2 \quad (1)$$

Оценку функционального состояния сосудов проводили путем вычисления индекса Вогенворта (ИВ) [9], то есть, вычисляли отношение площади средней оболочки артерий к площади их просвета:

$$ИВ = (SM/SPr) 100\%, \quad (2)$$

где: SM – площадь меди, а SPr – площадь просвета сосуда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel». Разницу между сравнительными морфометрическими параметрами определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Через 48 часов от начала моделирования острой низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости при повторной лапаротомии было установлено, что диаметр тонкой кишки ниже места перевязки составлял в среднем 2-3 мм и выше места перевязки – 11-13 мм. При этом в сосудистом русле кишки были обнаружены достаточно четкие признаки расстройств органной гемодинамики. При внешнем осмотре стенка кишки была бледно-розового цвета с интенсивным цианотическим оттенком. Гистологическое исследование позволило установить выраженное венозное полнокровие, капилляростазы, которые сочетались со снижением пропускной способности артериального отдела кровеносного русла за счет усиления тонуса и отека стенок артерий, сопровождавшихся утолщением их средней оболочки с соответствующим сужением просвета. Эндотелий сосудов при этом выглядел отечным, ядра его клеток выпирали в просвет сосудов в виде «чакокола». Подслизистая оболочка также выглядела отечной, утолщенной и разволокненной.

Через 12 часов после восстановления перфузии тонкой кишки, с предыдущим 48-часовым моделированием ее непроходимости, диаметр кишки в месте обтурации, а также выше и ниже нее был почти одинаковым и составлял в среднем 7 мм. При внешнем осмотре стенка кишки продолжала сохранять выраженный цианотический оттенок. При гистологическом исследовании структурных элементов и сопоставлении результатов с контрольными животными также были обнаружены достаточно интенсивное артериальное и венозное полнокровие, капилляростазы, отек и расширение подслизистой основы, а также стромы ворсинок, обращала на себя внимание выраженная полиморфноклеточная инфильтрация, дегенеративные и деструктивные изменения в эпителии ворсинок в виде зон десквамации и дефектов. То есть, подобные изменения являются характерными и для животных с 48-часовым сроком моделирования патологии без восстановления проходимости тонкой кишки, однако после реперфузии они были значительно более выраженными.

Через 24 ч после восстановления проходимости пищеварительного тракта с предыдущим 48-часовым моделированием острой низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости диаметр кишки в месте обтурации, а также выше и ниже нее составлял в среднем 5-6 мм. При гистологическом исследовании элементов стенки, по сравнению с нормой и животными с 12-часовым сроком реперфузии, выявлено умеренное артериальное и еще достаточно выраженное венозное полнокровие, отек и расширение подслизистой основы, а также отек стромы ворсинок, их умеренная полиморфноклеточная инфильтрация, чередование зон десквамации эпителия слизистой с зонами регенераторной пролиферации.

Применение у животных третьей экспериментальной группы предложенного нами метода хирургической коррекции положительно влияло на восстановление крово-

снабжения стенки кишки после ее реканализации, что имело свое как визуальное, так и морфометрическое подтверждение. Так, через 12 часов управляемой реперфузии наложенные на стенку тонкой кишки ограничивающие кетгутовые лигатуры набухали и ослабевали. Диаметр кишки в месте наложения первой лигатуры и ниже нее возрастал до 5 мм (при наложении – 3 мм). Диаметр в месте наложения второй лигатуры равнялся 6 мм, а выше нее частично снижался до 7 мм (при наложении второй лигатуры диаметр кишки под ней составлял 5 мм и выше нее – 9 мм). Цвет кишки становился бледно-розовым без оттенков. При гистологическом исследовании, по сравнению с нормой и животными с аналогичным сроком реперфузии тонкой кишки без применения коррекции, было обнаружено лишь умеренное артериальное и венозное полнокровие, незначительный отек подслизистой основы сочетался с некоторым расширением стромы ворсинок, умеренной полиморфноклеточной инфильтрацией, небольшими зонами десквамации эпителия слизистой, менее выраженными были и реакции сосудов (рис. 2).

Индекс Вогенворта в артериях подслизистого слоя, хотя и превышал еще достоверно на 8% контрольный уровень, был одновременно на 5% достоверно ниже, чем у животных с аналогичным сроком реперфузии, но без применения коррекции. Похожая тенденция наблюдалась и в конечных ветвях брыжеечных артерий, хотя их реакция была сравнительно менее заметной (табл. 1).

Через 24 часа управляемой реперфузии кетгутовые лигатуры еще больше набухали и ослабевали, свободно располагаясь вокруг кишки. Диаметр кишки в месте наложения первой лигатуры и ниже нее – 4 мм (при наложении – 4 мм), диаметр в месте расположения второй лигатуры и выше нее – 5 мм (при наложении – 6 и 12 мм, соответственно). Цвет кишки был бледно-розовым без оттенков. При гистологическом исследовании, по сравнению с нормой и животными с аналогичным сроком реперфузии тонкой кишки без применения коррекции, выявлены умеренное венозное полнокровие, подслизистая основа без значительных изменений, ворсинки равномерных размеров, покрытые эпителием, местами с признаками пролиферации (рис. 3).

Таблица 1

Морфометрические показатели сосудов тонкой кишки крысы в норме, при моделировании острой тонкокишечной непроходимости и после восстановления проходимости пищеварительного канала без применения/с применением корригирующего воздействия (M ± m)

Характер эксперимента		Параметры	Индекс Вогенворта							
			Конечные ветви брыжеечных артерий			Артерии подслизистого слоя				
			Дз	Дв	ТМ	ІВ	Дз	Дв	ТМ	ІВ
Контроль			72,83 ± 2,95	46,65 ± 1,97	13,09 ± 0,50	143,86 ± 1,60	38,00 ± 1,32	22,97 ± 0,73	7,52 ± 0,29	173,64 ± 1,81
48 часов непроходимости			70,33 ± 2,21	45,28 ± 1,56	12,52 ± 0,37	141,43 ± 3,59	36,67 ± 0,70	21,75 ± 0,42	7,46 ± 0,15	184,23 ± 2,30*
Реперфузия	12 часов	Без коррекции	70,50 ± 2,30	44,67 ± 1,46	12,92 ± 0,43	149,13 ± 1,77	39,17 ± 1,39	22,57 ± 0,59	8,30 ± 0,41	196,77 ± 2,61**(*)
		С коррекцией	70,67 ± 0,80	45,50 ± 0,62	12,58 ± 0,15	141,34 ± 2,34	39,83 ± 0,75	23,50 ± 0,43	8,17 ± 0,17	187,30 ± 1,70**[*]
	24 часа	Без коррекции	70,00 ± 1,79	44,00 ± 1,09	12,96 ± 0,41	152,10 ± 2,72	39,33 ± 1,81	22,82 ± 0,88	8,26 ± 0,48	192,72 ± 1,66**(*)
		С коррекцией	71,33 ± 1,33	45,67 ± 0,80	12,83 ± 0,28	143,97 ± 1,58	38,83 ± 1,70	23,17 ± 1,08	7,83 ± 0,33	181,45 ± 4,44
	48 часов	Без коррекции	70,17 ± 2,67	45,00 ± 1,90	12,58 ± 0,39	143,36 ± 2,53	37,33 ± 1,74	22,05 ± 0,95	7,64 ± 0,40	186,52 ± 3,54*
		С коррекцией	71,67 ± 1,93	45,83 ± 1,19	12,92 ± 0,40	144,53 ± 2,63	37,00 ± 1,15	22,17 ± 0,70	7,42 ± 0,24	178,77 ± 3,10
	72 часа	Без коррекции	70,50 ± 2,50	44,90 ± 1,67	12,80 ± 0,42	146,62 ± 1,56	36,83 ± 1,43	21,95 ± 0,87	7,44 ± 0,29	181,67 ± 2,90
		С коррекцией	72,17 ± 1,83	46,33 ± 1,09	12,92 ± 0,40	142,54 ± 2,37	37,67 ± 1,09	22,83 ± 0,79	7,42 ± 0,15	172,73 ± 3,50

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с контролем; ** – p < 0,01 в сравнении с контролем; (*) – p < 0,05 в сравнении с 48-часовой непроходимостью; [*] – p < 0,05 в сравнении с животными аналогичного срока наблюдения без коррекции.

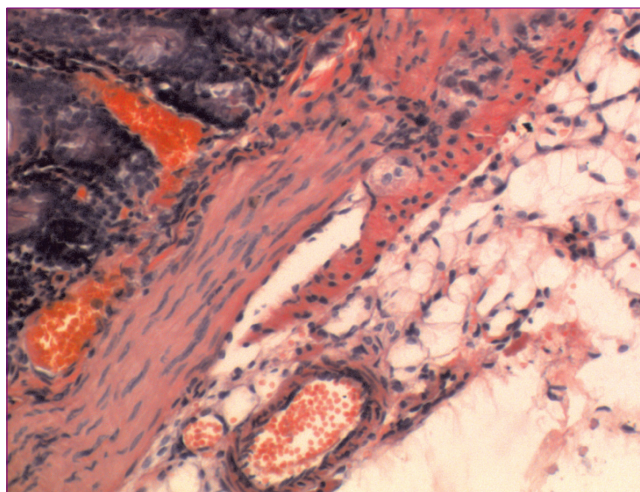


Рис. 2. Умеренное артериальное и венозное полнокровие, незначительная клеточная инфильтрация ворсинок эпителия тонкой кишки крысы через 12 часов после реперфузии, предварительно смоделированной обтурационной тонкокишечной непроходимости с применением хирургической коррекции. Окраска гематоксилином и эозином. х 180.

Иногда небольшие скопления эритроцитов локализовались в просвете артерий, индекс Вогенворта продолжал снижаться по сравнению с предыдущим сроком, занимая промежуточное положение между интактными животными и животными после реперфузии, но без применения коррекции. Так, он превышал контрольный уровень на 4-5%, являясь одновременно на 6% ниже показателя, зарегистрированного у животных после реперфузии, но без применения корректирующего воздействия. И хотя этот индекс достоверно не отличался ни от одной из сравниваемых групп, следует обратить внимание на то, что у животных без коррекции индекс на данный срок реперфузии еще продолжал достоверно превышать контрольные цифры. Что касается других сроков наблюдения (48 и 72 часа от начала реперфузии как с коррекцией, так и без нее), то они характеризовались постепенным полным восстановлением структурной организации стенки тонкой кишки. Однако, следует отметить, что репаративные процессы в группе животных с применением корректирующего воздействия более интенсивны и протекают быстрее, чем у животных без коррекции, что подтверждается сосудистыми реакциями с большими темпами снижения индекса Вогенворта и приближения его к контрольным величинам. Что касается кетгутовых лигатур, то уже через 48 часов они расслаблялись, фрагментировались и постепенно рассасывались.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение предложенного нами метода позволяет, за счет плавного и постепенного восстановления проходимости тонкой кишки и снижения внутреннего и внешнего давления на ее стенку, значительно уменьшить вероятность возникновения феномена

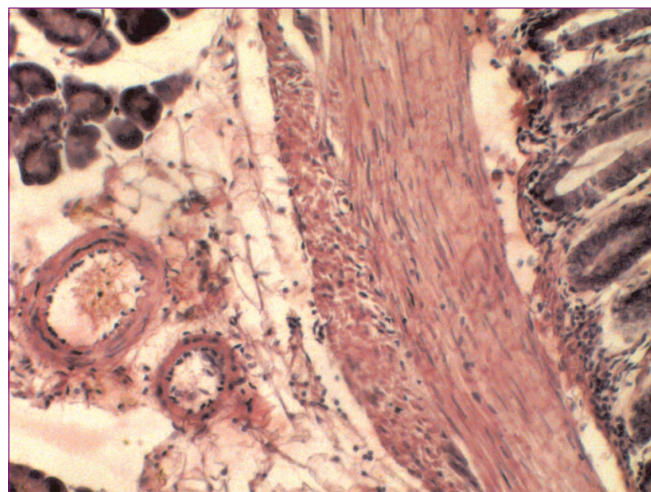


Рис. 3. Отдельные скопления эритроцитов в просвете сосудов, умеренный отек подслизистой основы, восстановление структуры ворсинок эпителия тонкой кишки крысы через 24 часа после реперфузии, предварительно смоделированной обтурационной тонкокишечной непроходимости с применением хирургической коррекции. Окраска гематоксилином и эозином. х 240.

«no-reflow», т.е. невозобновления кровотока в сосудах органа после хирургической ликвидации острой сосудистой окклюзии [10, 11] и тем самым предотвратить интенсивное развитие реперфузионного синдрома, а также синдрома полиорганной недостаточности. Кроме того, предложенный нами способ может быть перспективным для применения в клинике при хирургическом лечении острой кишечной непроходимости, предполагающим проведение этапа резекции кишки и формирование межкишечного анастомоза с точки зрения предупреждения несостоятельности кишечного шва, так как известно, что повышение внутрикишечного давления, уровень которого зависит от тонуса кишечной стенки, степени наполнения просвета кишки содержимым, характера газообразования, оказывает существенное влияние на заживление анастомоза [12]. Уменьшение объема и скорости пассажа кишечного содержимого в зоне анастомоза, при использовании предложенного нами способа, может оказаться одновременно достаточно эффективным методом снижения вероятности развития его несостоятельности в послеоперационном периоде. Причем, в клинике вместо кетгута можно использовать другие, более современные и эффективные рассасывающиеся материалы (например полоски пластин препарата «Тахокомб»), которые одновременно могут применяться и для укрепления самого кишечного шва [13].

Выводы

1. Применение предложенного нами способа восстановления кишечной проходимости позволяет постепенно снизить внешнее и внутреннее давление на стенку кишки.
2. Замедление пассажа содержимого и более плавное восстановление макроморфометрических параметров тонкой кишки после восстановления ее проходимости

позволяет избежать выраженных проявлений реперфузионного синдрома за счет постепенного восстановления кровообращения.

References

1. Chupris VG, Pelipas YuV, Boyarinov DYU. Morfologicheskie izmeneniya v stenke tonkoy kishki pri strangulyatsionnoy kischechnoy neprokhodimosti i posle ee operativnogo razresheniya [The morphological changes in the wall of the small intestine in strangulative intestinal obstruction and after its operative treatment]. *Problemy biologii i meditsiny [Problems of biology and medicine]*. 2004;38(4):119.
2. Sinchenko GI, Povzun SA, Chupris VG, et al. Profilaktika postishemicheskikh rasstroystv regionarnoy gemomikrotsirkulyatsii tonkoy kishki pri strangulyatsionnoy kischechnoy neprokhodimosti [The prevention of post-ischemic disorders of regional haemicrocirculation of the small intestine in strangulative intestinal obstruction]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Academy of Military Medicine]*. 2005;5(13):376-377.
3. Gorpnich AB, Alyanov AL. Vliyanie serotoninina na ishemichekoe izmeneniya tonkoy kishki pri ostroy kischechnoy neprokhodimosti [The influence of serotonin on the ischemic changes of the small intestine in acute intestinal obstruction]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [The success of modern natural science]*. 2010;12:23-25.
4. Boros M, Kazaki J, Ordogh B, et al. Mast cell degranulation prior to ischemia decreases ischemia-reperfusion injury in the canine small intestine. *Inflamm. Res.* 1999;48(4):193-198.
5. Kawata K, Takeyoshi Z, Iwanami K, et al. A spontaneous nitric oxide donor ameliorates small bowel ischemia-reperfusion injury in dogs. *Dis. Sci.* 2001;46(8):1748-1756.
6. Dzyubanovskiy IYa, Svistun RV, Polatsko KG. Ishemichno-reperfuziynye

poshkozhdzhennyya u khvorykh z gostroyu neprokhidnistyu tonkogo kyshechnyka [The ischemic-reperfusion injuries in patients with acute obstruction of the small intestine]. *Visnyk naukovykh doslidzhen [The Scientific Research Bulletin]*. 2002;2:7-10.

7. Zurnadzhants VA, Zhidovinov AA, Krasilov VL, et al. Znachenie sindroma ishemii-reperfuzii pri ostroy kischechnoy neprokhodimosti [The value of ischemia-reperfusion syndrome in the development of endogenous intoxication in acute intestinal obstruction]. *Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]*. 2009;2:47-50.
8. Herasymyuk IYe, Shkrobot LV, Hoydalo TR. Patent 99805 Ukraine IPC A61V17/00. The method of restoring the patency of the small intestine in the strangulative intestinal obstruction. Publ. 25.06.12, Bull. Number 18.
9. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya [Medical morphometry]. M.: Meditsina, 1973;382.
10. Murphy JT, Duffy S, Purdue GF, et al. Development of "no-reflow" phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active vasomobility and not simply passive vasoconstriction. *Eur. Surg. Res.* 2003;35(5):417-424.
11. Schein M, Wittman DH, Aprahamian CC, et al. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *J. Am. Col. Surg.* 1995;180:745-753.
12. Fedorov VD. Klinicheskaya operativnaya koloproktologia: rukovodstvo dlya vrachey / Pod redaktsiyei VD Fedorova, GI Vorobyova, VL Rivkina [Clinical operative coloproctology: a guide for physicians]. M.: GNTs proktologii, 1994;53.
13. Lapis MO, Ivaschuk LO, Herasymyuk NI, et al. Vykorystannya biopolimeru "TakhoKomb" pry eksperymentalnomu perytoniti [The use of biopolymer "TahoKomb" for the safety of anastomoses in the experimental peritonitis]. *Shpytalna khirurgia [Hospital Surgery]*. 2003;1:73-74.

The antiinflammatory and analgesic activity of polimetilenimidazol derivatives

*O. E. Yadlovskiy, T. A. Buhtiyarova, A. M. Demchenko

Department of Pharmacology of Anti-inflammatory and Analgesic Agents
Institute of Pharmacology and Toxicology, National Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: yadlovskiy@online.ua. Manuscript received July 01, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The search for new analgesic and anti-inflammatory drugs, exceeding by efficacy and/or safety the existing analogues is very important and relevant. The nitrogenous heterocycles are promising in this respect, in particular, the compounds containing an imidazol moiety. The conducted PASS-prognosis of seven new derivatives of 4,5-polimetilenimidazol has showed a significant probability of their having anti-exudative and anti-nociceptive effects. These effects can be connected both with the influence on the certain links of inflammatory process and with the lack of analgesic effect without an inflammatory component. The toxicity and the specific activity studies have been carried out on the white nonlinear mice. The studied compounds used in a single intragastric administration by the level of toxicity are referred to low or moderate ones. The experimental verification has been carried out on the models of carrageenan edema (anti-exudative action) and "hot plate" (anti-nociceptive action). The substance has been used in a single intragastric administration in a dose of 1/10 LD₅₀. Diclofenac has been used as a reference product in the doses of 3.2 mg/kg (hot plate) and 8 mg/kg (carrageenan edema). The experimental verification has shown a significant validity of the PASS-prognosis and the anti-nociceptive and anti-exudative effects of the derivatives. The most promising compound D-32 has showed a significant anti-exudative activity (-50.0%) and analgesic effect (+110.3%) in the experiment, which is comparable to an active comparator diclofenac: -45.57% and +109.0% respectively.

Key words: 4,5-polimetilenimidazol, diclofenac, anti-nociceptive activity, anti-exudative activity.

Противовоспалительная и анальгезирующая активность производных полиметиленимидазолов

Введение

Болевые синдромы являются одними из наиболее распространенных и сопровождают множество заболеваний [1]. Поэтому проблема боли и адекватного обезболивания является одной из важнейших задач клинической и экспериментальной медицины, являясь предметом прикладных и фундаментальных исследований. Среди широкого спектра методов обезболивания (хирургические, физические, психологические и др.), главное место занимает лекарственная терапия. Среди множества обезболивающих препаратов (опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ненаркотические анальгетики (НА) и адьювантные анальгетики), нет обезболивающего средства, которое бы оптимально удовлетворяло клиническим требованиям. Опиоидные анальгетики, несмотря на высокую эффективность, ограничены в применении, поскольку вызывают тяжелые побочные эффекты, среди которых следует выделить физическую и психическую зависимость, наркоманию. Поэтому их применение ограничено и регламентировано. НА и НПВС, как правило, эффективны при слабых и умеренных болях, однако и им также присущ ряд серьезных побочных эффектов (гепато-, нефро- гемотоксичность и др.) [1]. Адьювантные анальгетики ($\alpha 2$ -адреномиметики, м-холиноблокаторы и др.) не являются анальгетиками в прямом смысле этого слова, однако могут проявлять значительную эффективность при определенных болях, таких, например, как нейропатическая боль, вызванная спазмом и др., при этом они также не могут в полной мере решить данную проблему. Поэтому важен поиск новых анальгезирующих средств, которые по эффективности и/или безопасности, превосходят существующие аналоги. В этом смысле интересны азотистые гетероциклы. В последние десятилетия, в медицинскую практику вошел ряд обезболивающих препаратов, содержащих азотистую гетероциклическую структуру – кеторолак, эдотоллак, ликофелон и др. [8, 9]. Сейчас активно ведется поиск новых обезболивающих средств среди различных классов азотистых гетероциклов [7, 11]. **Целью** данного исследования является изучение антиноцицептивной и антиэкссудативной активности среди производных 4,5-полиметиленимидазолов.

Материал и методы

Нами были исследованы 7 соединений, производных 4,5-полиметиленимидазола, синтезированных в отделе синтеза физиологически-активных веществ ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», под руководством д.ф.н., проф. Демченко А.М.

Фармакологический анализ зависимости «структура – активность» исследуемых производных 4,5-полиметиленимидазола проведен при использовании PASS–прогноза с последующей экспериментальной

верификацией полученных теоретических данных на моделях антиноцицептивной и антиэкссудативной активности. Прогноз активности осуществлен при помощи программы PASS, в режиме online [4]. Он осуществлен по структурной формуле соединений и основан на базе знаний, включающих структурные формулы и данные об активности биологически активных соединений. Алгоритм поиска базировался на анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA-дескрипторов). Результат прогноза выдавался в виде списка активности с расчетными значениями вероятностей наличия (Pa) или отсутствия (Pi) каждого из видов активности. Использовалась следующая конфигурация интернет-системы: операционная система Windows XP, Web-сервер Apache, язык написания веб страниц HTML, выполнение прогноза CGI (common gateway interface) – программа которая посылает данные Socket серверу, регистрация пользователей, аутоидентификация, загрузка личной станицы – PHP скрипты, система управления базами данных MySQL Server [4].

Экспериментальная верификация прогноза проведена на белых нелинейных мышах обоего пола, массой $20,0 \pm 2,0$ г, из вивария ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Исследуемые соединения вводились однократно внутрижелудочно при помощи зонда, в виде водно-спиртовой эмульсии. Выявлялась величина LD_{50} , которую определяли по методу В. Б. Прозоровского с соавт. [3]. Антиноцицептивная и антиэкссудативная активность оценивалась при однократном внутрижелудочном введении, в дозе $1/10 LD_{50}$. Антиэкссудативную активность оценивали на модели каррагенинового отека через 3 часа после введения флогогенного агента. Исследуемые соединения вводились за час до моделирования патологии. Критерием оценки служил процент ингибиции отека [6]. Оценку антиноцицептивной активности проводили на модели «горячая пластина» через 60 мин после введения исследуемого вещества [10]. Оценку анальгезирующего эффекта в эксперименте, проводили по увеличению латентного периода реакции (время облизывания задней лапки мышью) в сравнении с исходным значением. В качестве препарата сравнения использовался диклофенак, вводившийся исследуемым животным однократно внутрижелудочно в дозе $ED_{50} - 3,2$ мг/кг, при оценке антиноцицептивной активности и 8 мг/кг при определении антиэкссудативного действия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием рекомендаций других исследователей [2].

Результаты и обсуждение

Полученные данные приведены в таблицах 1-3. Согласно проведенному прогнозу исследуемым соединениям теоретически присущ ряд видов активности,

которые могут обуславливать как антиноцицептивный, так и антиэкссудативный эффект. Следует отметить тот факт, что при прогнозе не выявлено новых дескрипторов для исследуемых производных, что предполагает его достаточно высокую достоверность [4]. Согласно полученным данным, все соединения кроме Д-31 могли проявить в эксперименте противовоспалительный эффект ввиду возможного наличия у них соответствующих видов активности (non-steroidal antiinflammatory agent, cyclooxygenase 1 inhibitor и др.). Для соединений Д-28, Д-29, вероятность наличия противовоспалительной активности низкая, так как величины Pa для них, как правило, ниже (<0,5) при достаточно значительных величинах Pi до (0,2). Анальгетическую активность, не связанную с противовоспалительным эффектом могли

проявлять все соединения кроме Д-32 и Д-36, (analgesic, non-opioid, analgesic и др.), на что указывают соответственные величины Pa (табл.1). Наиболее перспективно в этом отношении соединение Д-31, вероятность наличия анальгетического эффекта Pa может достигать 0,666. У всех исследуемых соединений высока вероятность модулирования ГАМКергической системы, влияния на α2-адренорецепторы и другие виды активности, а также влияния на сигма-рецепторы, что характерно как для адьювантных анальгетиков (клонидин, бензодиазепины), так и для опиоидных. Говоря об этом, надо учитывать, что препараты, моделирующие ГАМКергическую систему и анксиолитики нередко маскируют своим действием в модельном эксперименте отсутствие антиноцицептивной активности. Тем не менее, полученные данные позволи-

Таблица 1

PASS-прогноз активности производных 4,5-полиметиленимидазола

Вид активности	Д-36		Д-32		Д-33		Д-28		Д-29		Д-27		Д-31	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5Lipoxygenase inhibitor	-	-	-	-	0,328	0,054	-	-	-	-	0,656	0,008	-	-
Prostaglandin antagonist	-	-	-	-	0,575	0,016	0,371	0,128	-	-	0,603	0,011	-	-
Prostaglandin E2 antagonist	-	-	0,380	0,007	0,380	0,007	-	-	-	-	0,425	0,005	-	-
Cyclooxygenase 1 inhibitor	0,542	0,057	0,329	0,032	0,403	0,162	0,505	0,079	0,363	0,209	0,464	0,107	-	-
Non-steroidal Anti-inflammatory agent	-	-	0,357	0,034	-	-	-	-	-	-	0,341	0,040	-	-
Lipoxygenase inhibitor	0,453	0,074	-	-	-	-	-	-	-	-	0,319	0,023	-	-
Interleukin 1 antagonist	0,739	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antiarthritic	0,469	0,073	0,416	0,107	0,416	0,107	-	-	-	-	-	-	-	-
Nonsteroidal anti-inflammatory agent	0,38	0,027	-	-	0,357	0,034	-	-	-	-	-	-	-	-
Prostaglandin antagonist	0,57	0,016	0,575	0,016	-	-	-	-	0,396	0,110	-	-	-	-
Prostaglandin E2 antagonist	-	-	-	-	-	-	0,280	0,049	0,274	0,054	-	-	-	-
Antiinflammatory	-	-	-	-	-	-	0,383	0,129	0,36	0,147	-	-	-	-
Interleukin antagonist	-	-	-	-	0,528	0,020	-	-	-	-	-	-	-	-
Anesthetic general	-	-	-	-	-	-	0,396	0,051	0,436	0,030	-	-	-	-
Analgesic, non-opioid	-	-	-	-	-	-	-	-	0,427	0,076	-	-	0,410	0,085
Dopamine D4 agonist	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,666	0,054
Potassium channel antagonist	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,434	0,073
Analgesic, non-opioid	-	-	-	-	0,455	0,122	0,404	0,089	-	-	-	-	-	-
Analgesic	-	-	-	-	-	-	0,336	0,117	0,379	0,095	-	-	-	-
Sigma receptor agonist	-	-	-	-	-	-	0,578	0,036	-	-	0,418	0,051	-	-
Glutamate release inhibitor	-	-	-	-	-	-	0,329	0,117	-	-	-	-	-	-
Antineurogenic pain	-	-	0,687	0,010	0,367	0,090	0,344	0,119	0,356	0,102	-	-	-	-
Antimigraine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,814	0,012	0,312	0,049
Nootropic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,769	0,015	-	-
GABA A receptor antagonist	0,786	0,007	0,757	0,011	0,757	0,011	-	-	-	-	0,755	0,012	-	-
GABA A receptor agonist	0,444	0,029	0,340	0,018	0,340	0,018	0,294	0,034	-	-	0,606	0,005	0,301	0,031
Alpha 2 adreno-receptor agonist	0,744	0,014	0,691	0,007	-	-	-	-	0,647	0,041	-	-	-	-
GABA receptor antagonist	0,495	0,057	0,333	0,036	-	-	-	-	-	-	-	-	0,628	0,047

Таблица 2

Антиэкссудативная активность производных 4,5-полиметиленимидазола на модели каррагенинового отека у белых мышей, n = 5

Шифр соединения	Доза, 1/10 ЛД ₅₀ , мг/кг	Величина отека		
		Контроль	Опыт	Изменение к контролю, %
Д-36	260	4,5 ± 0,21	2,9 ± 0,44	-35,6
Д-32	29	5,0 ± 0,62	2,5 ± 0,32	-50,0*
Д-33	129	5,00 ± 0,62	3,3 ± 0,65	-39,0*
Д-28	41	7,5 ± 0,32	4,62 ± 0,53	-42,6*
Д-29	118	4,3 ± 0,65	2,00 ± 0,43	-53,5*
Д-27	8,9	10,0 ± 0,64	7,6 ± 0,54	-23,9
Д-31	14,6	4,3 ± 0,65	3,08 ± 0,74	-25,4
Диклофенак	8	8,3 ± 0,86	4,6 ± 1,15	-45,57*

Примечание: *p < 0,05 по отношению к контролю.

Таблица 3

Антиноцицептивная активность производных 4,5-полиметиленимидазола на модели «горячей пластины» у белых мышей, n = 7

Шифр соединения	Доза, 1/10 ЛД ₅₀ , мг/кг	Латентный период реакции, с		
		Исходное	60 мин	Изменение к исходному, %
Д-36	260	9,2 ± 1,26	11,6 ± 1,42	+20,8
Д-32	29	12,58 ± 0,79	24,4 ± 4,61	+110,3*
Д-33	129	15,84 ± 0,79	42,78 ± 6,13	+170,2*
Д-28	41	16,8 ± 1,87	27,1 ± 0,34	+67,7*
Д-29	118	13,32 ± 0,81	24,48 ± 1,63	+79,1*
Д-27	8,9	17,12 ± 0,62	52,5 ± 6,61	+207,0*
Д-31	14,6	9,72 ± 0,29	14,36 ± 0,59	+47,7*
Диклофенак	3,2	8,04 ± 0,77	16,80 ± 4,25	+109,00**

Примечание: *p < 0,05 по отношению к исходному; **p < 0,01 по отношению к исходному.

ли предположить у исследованных соединений наличие анальгезирующей и противовоспалительной активности (табл. 1).

Исследуемые соединения существенно отличались по своей острой токсичности: соединения Д-36, Д-33, Д-29 – малотоксичные, Д-32, Д-28, Д-31, Д-27 – умеренно токсичные соединения [5]. Экспериментальная верификация прогноза проведена на модели антиэкссудативной активности – каррагениновый отек – характеризующей циклооксигеназный путь воспаления и на модели «горячей пластины», характеризующей супраспинальный уровень анальгезии. Данные прогноза в значительной степени совпали с экспериментальными данными. Достоверный антиэкссудативный эффект выявили соединения Д-32, Д-33, Д-28, Д-29 (табл. 2). При этом исследуемые соединения не уступали по своей эффективности, на данной модели, препарату сравнения диклофенак, угнетающему образование отека на 45,57%. Также все производные 4,5-полиметиленимидазола, кроме соединения Д-36, проявили достоверный антиноцицептивный

эффект (табл. 3). При этом молекулы под шифрами Д-32, Д-33, Д-27 показали анальгезирующую активность в эксперименте, которая превосходила аналогичную величину референтного препарата.

Полученные данные показали перспективность поиска потенциальных анальгетиков и НПВС, среди производных 4,5-полиметиленимидазола и позволили выделить Д-32 как наиболее перспективное соединение, проявляющее значительную антиэкссудативную активность (-50,0%) и анальгезирующий эффект в эксперименте (+110,3%).

Выводы

Выявлен ряд соединений (производные 4,5-полиметиленимидазола), перспективный для поиска новых анальгетических и противовоспалительных средств.

Выделено наиболее перспективное соединение Д-32, проявляющее значительную антиэкссудативную активность (-50,0%) и анальгезирующий эффект (+110,3%), не уступающее в эксперименте по активности диклофенаку.

References

1. Kanner R. Sekrety lecheniya boli [Secrets of pain treatment]. Moskva: Binom, 2006;400.
2. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistika v nauke i biznese [Statistics in science and business]. Kiev: Morion, 2002;640.
3. Prozorovskiy VB, Prozorovskaya MP, Demchenko VM. Ekspres-metod opredeleniya sredney effektivnoy dozy i ee oshibki [The rapid method of determining of the median effective dose and its error]. *Toxicol. Vestnik*. 1998;1:28-32.
4. Sadyam AV, Lagunin AA, Philimonov DA, et al. Internet-sistema prognoza spectra biologicheskoy aktivnosti khimicheskikh soedineniy [The Internet system of prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds]. *Chim.-Pharm. zhurn*. 2002;36(10):21-26.
5. Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv (metodichni rekomendatsii) [Preclinical studies of drugs (guidelines)]. Kiev: Avicena, 2001;528.
6. Trinus FP, Mochort NA, Klebanov BM. Nesteroidnye protivovospalitelnye sredstva [Non-steroidal anti-inflammatory agents]. Kiev: Zdorov'ya, 1975;240.
7. Boger DL, Miyauchi H, Du W. Discovery of a Potent, Selective, and Efficacious Class of Reversible 6-Ketoheterocycle Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase Effective as Analgesics. *J. Med. Chem.* 2005; 48(6): 1849-1856.
8. Fischer L, Hornig M, Pergola C, et al. The molecular mechanism of the inhibition by licoferone of the biosynthesis of 5-lipoxygenase products. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(4):471-480.
9. Handley DA, Carvoni P, McCray JE, et al. Preclinical Enantioselective Pharmacology of (R)- and (S)-Ketorolac. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:25-35.
10. Komlos E, Porsreser J, Knole J. Morfin – prostigmin synergismus. *Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae*. 1950;1:77-83.
11. Sondhi SM, Johar M, Rajvanshi S. Anticancer, Anti-inflammatory and Analgesic Activity Evaluation of Heterocyclic Compounds Synthesized by the Reaction of 4-Isothiocyanato-4-methylpentan-2-one with Substituted o-Phenylenediamines, o-Diaminopyridine and (Un)Substituted o. *Australian Journal of Chemistry*. 2001;54(1):69-74.

Evaluation of the oxidative stress markers in the early period after coronary angioplasty

L. Ciobanu

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: Cancelaria2004@mail.ru. Manuscript received July 01, 2013; accepted October 10 2013

Abstract

Oxidative stress refers to a well known pathogenic tool of cell lesions. This article aims at the identification of the circulating levels of the oxidative stress basic markers in patients undergoing coronary angioplasty. Before the stent implantation the activation of oxidative stress has been found in patients who need a coronary angioplasty, the fact that has been manifested by a significant increase (up to 118%) of malonic dialdehyde (MAD) and advanced oxidation protein products and by a significant decrease of glutathionreductase (GR) and superoxididismutase (SOD) (within 19.75-26.8% compared to the indices of healthy persons). In the early studied period (60 min-24 hours) following the angioplasty such a significant rise of MAD as by 32.3% has been detected while the blood content of main antioxidant enzymes, GR, SOD and glutathionperoxidase has fallen by 10-24.6% in comparison with the pre-procedure values. Along with the oxidative stress activation, a significant decline of the nitric oxide concentration in blood has been found before the angioplasty, the amount of which becomes more conspicuous in the first 48 hours after the stent implantation. Generally the obtained data suggest that the traumatic impact of stent implantation on heart and coronary endothelium enhances free oxygen radicals production whose damaging action is poorly limited in the early period due to the antioxidant defense lessening. The decline of nitric oxide level, the predictor of endothelium injuring, mainly due to its anion superoxide metabolization, is correlated with the antioxidant enzymes reducing. So it is proven that DAM, SOD and glutathion-redox system enzymes are the markers of oxidative stress level assessment after angioplasty.

Key words: coronary angioplasty, oxidative stress, markers

Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastia coronariană

Introducere

Rolul stresului oxidativ (SO) în fiziopatologia afecțiunilor cardiovasculare este confirmat prin evidențe opulente obținute în studii clinice și fundamentale, privind evoluția aterosclerozei, cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace congestive, aritmiilor cardiace, hipertensiunii arteriale, accidentului vascular cerebral etc. [1, 2, 3, 4].

Sub acțiunea radicalilor liberi de oxigen (RLO) se produce oxidarea componentelor structurale principale ale membranelor celulei și organitelor celulare, fapt care rezultă în periclitarea permeabilității membranare, funcționalității pompelor ionice (*imprimis* SERCA2a, Ca-ATP-aza reticulului

sarcoplasmatic), sintezei macrofosfaților energetici (ATP și creatinfosfatul) în urma decuplării fosforilării oxidative mitochondriale, activarea proteinazelor interstițiale și reorganizarea matricei extracelulare. Alterarea endoteliocitului coronarian, asociată de micșorarea expresiei NOsec (nitric oxid sintetaza endotelială constitutivă) și declinul cantitativ al oxidului nitric (NO) declanșează un set de evenimente oportune, care conduc la potențarea efectelor mitogene, de creștere și migrare celulară inerente acțiunii factorilor neuroendocrini, paracrini și autocrini. De menționat în acest context, că RLO reduc și viabilitatea NO, efect determinat de interacțiunea acestuia din urmă cu anionul superoxid (O_2^-) în cadrul căruia se formează

peroxinitritul (ONOO⁻), un radical citotoxic cu proprietăți vasoconstrictoare și protrombotice [5, 6].

Pe fundalul disfuncției endoteliale și carenței de NO se accentuează acțiunea stimulatorie a SO asupra răspunsului sistemic inflamator nespecific, la baza căreia se anunță însemnată creșterea expresiei proteinei C reactive (PCR), citokinelor proinflamatoare (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α) și a moleculelor de adeziune intercelulară, cum ar fi MCP-1 (proteina chemoatractantă a monocitelor-1) și selectinele E și P. Drept consecință este augmentat pasajul celulelor proinflamatoare circulante (monocite și neutrofile) în spațiul subendotelial care susțin procesul inflamator și, totodată, activează SO, dat fiind că acestea reprezintă surse importante de RLO.

Stresului oxidativ i se atribuie un aport notabil în apoptoza celulară, mecanismele iminente constând, pe de o parte, în activarea caspazelor, creșterea expresiei receptorilor TNF- α , iar pe de altă parte, în diminuarea expresiei Bcl-2, proteina endogenă antiapoptotică. Activarea caspazelor reprezintă calea intrinsecă de inducere a apoptozei, la noima căreia se anunță importantă afectarea (inclusiv depolarizarea necontrolată) membranei aparatului mitocondrial (sursa principală a RLO în miocard), difuzia în spațiul citozolic a citocromului C din zona intermembranară a mitocondriilor și activarea primară a caspazei 9, care amorsează ulterior activarea caspazelor 3, 6 și 7. Fiind proteaze cisteinice potente, caspazele scindează și degradează materialul proteic al celulei (inclusiv ADN), inițiind, astfel, moartea celulară programată. Itinerarul extrinsec al apoptozei celulare este conceput prin receptorii membranari spre TNF- α , care angajează sistemul de semnalizare intracelulară de activare a caspazelor intermediată prin caspaza 8, independentă de implicarea mitocondriilor, aceasta determinând, totodată, și afectarea expresiei proteinelor antiapoptotice. Influența SO asupra apoptozei poate fi în conexiune și cu labilizarea de către RLO a lizozomilor și eliberarea consecventă a catepsinelor B, D, G și L (proteaze lizozomale) [7]. Recent J. Mo și colab. (2013) au demonstrat că stimularea apoptozei celulare de către SO este mediată prin inhibiția situsurilor intracelulare Notch1-IC (e.g. de către peroxidul de hidrogen), care la rândul său acționează ca inhibitor al factorului de inducere a apoptozei, ASK-1 (Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1) și, respectiv, al cascadei inițiate de p38-MARK (p38 Mitogen-Activated Protein Kinase) [8].

Stresul oxidativ este vizat actualmente și drept o interfață pertinentă a promovării acțiunii detrimentale a diabetului zaharat asupra endotelului vascular, proceselor de proliferare, hiperplazie, migrare celulară și remodelare vasculară. La această conotație sunt evidențiate mai multe aranjamente [9, 10, 11]. În primul rând, diabetul stimulează *per se* formarea RLO. În al doilea rând, RLO contribuie concludent la afectarea afinității receptorilor la insulină, dezvoltarea sindromului de insulinorezistență și a repercusiunilor acesteia. În rândul trei, SO conduce la formarea „memoriei metabolice” sau „memoriei hiperglicemice”, care se tratează ca o condiție de perpetuare a alterării celulare chiar și când stresul hiperglicemic este atenuat (*i.e.* normalizarea nivelului circulant de

glucoză) prin terapie agresivă. În acest context, se vehiculează semnificația cercului vicios, componentele căruia sunt RLO și expresia factorului p66 (*shock-proteine66*, proteina cu acțiuni de inducere a sintezei mitocondriale a RLO), care inhibă activitatea NOsec și reduce concentrația sanguină de NO. Potrivit datelor relatate de F. Paneni și colab. (2012), supresia genei care controlează expresia p66 conduce la o ameliorare net concludentă a disfuncției endoteliale și la o teșire mai pronunțată a SO în peretele vascular murin după anihilarea atacului hiperglicemic, comparativ cu patternul nemodificat al genei, fapt care demonstrează valoarea fiziopatologică a „memoriei metabolice” [12]. Nu în ultimul rând este vehiculat rolul RLO în glicarea neenzimatică a proteinelor peretelui vascular și interstițiului miocardic, fapt care condiționează creșterea *stiffness*-lui vascular și perturbarea funcției lusitrope a cordului. Activitatea SO se corelează autentic cu nivelurile circulante ale produselor finale ale glicării avansate, cu gradul de reducere a complianței arterelor periferice, precum și cu declinul rezervei funcționale coronariene, îndeosebi la pacienții diabetici [13].

Conturate *per ansamblu*, efectele menționate ale stresului oxidativ reprezintă instrumente patogenetice redutabile ale patologiei coronariene și cardiace, influențate și potențate de diferiți factori de risc cardiovascular (diabet, dislipidemie, hiperhomocisteinemie, tabagism, hipertensiune arterială, obezitate etc.) mai consistent fiind abordată, în acest context, stenoza coronariană, sindromul coronarian acut și remodelarea miocardului post-infarct [14, 15, 16].

Sub acest aspect trebuie de subliniat, că markerii stresului oxidativ sunt în continuă ascensiune implementați în estimările diagnostice, predicția prognostică a maladiilor cardiovasculare, precum și monitorizarea eficienței formulelor terapeutice aplicate.

Succesul tratamentului leziunilor coronariene severe (stenoza > 70% și sindromul coronarian acut) este astăzi strâns legat de tehnica de angioplastie cu implantare de stent. Totodată, este de menționat că în multe cazuri, evoluția post-procedurală a angioplastiei este compromisă prin diferite complicații cardiovasculare majore, printre care se notează infarctul miocardic acut, apariția sau agravarea anginei pectorale, restenoza intra-stent (RIS), progresarea stenozei în alt segment de arteră coronariană, *stroke*, tormboza acută, subacută și cronică etc. Un loc deosebit printre acestea îl ocupă RIS, care se dezvoltă în medie după 6 luni de la implantarea stentului, anihilând efectul revascularizării induse și necesită, prin urmare, reabordarea stentului stenozat, o manevră foarte dificilă din punct de vedere tehnico-metodologic și mai costisitoare decât angioplastia primară. Elucidarea factorilor și mecanismelor patogenetice care se află la baza dezvoltării RIS este o problemă actuală și extrem de importantă a cardiologiei intervenționale, acesta fiind și un obiectiv central de studiu al laboratorului nostru pe parcursul ultimilor 5 ani. Cercetările biochimice și morfologice, efectuate de noi în acest sens, au adus la apel mai multe evidențe ce pot consolida verigi importante vizavi de formarea și hiperplazia neointimei, substratul morfologic al restenozei: i) activarea răspunsului inflamator în

primele 72 de ore și la distanța de 3 și 6 luni de la momentul angioplastiei; ii) micșorarea expresiei și cantității micro-aci-zilor-ARN-143/145 în media segmentului arterial restenozat, asociată de migrarea miocitelor netede vasculare cu fenotip secretor și acumularea lor în neointimă; iii) activarea colagenazei IV, asociată de activarea *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I în petele arterei coronariene.

Conceptual aceste modificări sunt orchestrate de mai mulți factori, dintre care stresul oxidativ poate avea o marjă certă de implicare. În acest context, este oportună evaluarea activității SO atât în perioada timpurie după impactul traumatic al angioplastiei (e.g. în primele 24-72 de ore), cât și la distanță, în primul rând, pentru perioada confirmării angiocoronarografice a RIS. Rezultatele derivate pot fi un suport relevant privind confirmarea valorii predictive a markerilor SO la pacienții eligibili la angioplastie vizavi de riscul evoluției RIS, precum și argumentarea aplicării tratamentului antioxidant.

Sunt imparțiale opiniile privind rolul modificărilor morfofuncționale și biochimice ale peretelui arterei coronariene declanșate de impactul traumatic al manevrei de implantare a stentului, precum și gradul de diseminare a acestora prin intermediul mediatorilor leziunii tisulare asupra remodelării coronariene negative iminente RIS sau exacerbării stenozei în alt segment de vas. Alterarea endoteliului, discontinuitatea acestuia, stresul mecanic asupra zonei subendoteliale, stresul neuroendocrin local manifestat prin eliberarea exagerată a norepinefrinei și ischemia tranzitorie, eruperea în sânge a conținutului ateromului, segregarea receptorilor pentru adeziunea celulară, creșterea expresiei inductibile a factorului tisular, activarea macrofagilor, fibroblaștilor, infiltrarea celulară și eliberarea în cantități sporite a RLO sunt cele mai importante de răspuns la impactul traumatic. Stresul oxidativ este o manetă importantă pe suportul acestor modificări, care determină cert severitatea și durata lor de evoluție (spasmul coronarian distal, afectarea vasomotricității și ischemia tranzitorie, de exemplu, se instalează deja după 4 ore de la momentul angioplastiei pentru o perioadă de până la 8 zile, iar elevarea troponinelor se detectează după 12 ore [24, 25]).

Scopul studiului: evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții expuși angioplastiei în primele 48 de ore după implantarea stentului.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți eligibili la angioplastie cu implantare de stent: 48 de bărbați și 12 femei (vârsta medie $56,42 \pm 0,31$ ani). O mare parte din pacienți prezentau diferiți factori de risc cardiovascular: diabet zaharat 66% (45 de pacienți), hipertensivi cu diferite grade de hipertensiune arterială – 100% (60 de pacienți), fumători – 49% (29 de pacienți), dislipidemii – 64% (41 de pacienți). Majoritatea pacienților au prezentat angor pectoral CF III și angor pectoral instabil, 30% dintre pacienți au avut infarct miocardic în anamneză.

Markerii stresului oxidativ s-au determinat în probele sanguine, preluate inițial (preprocedural) și după manevra de angioplastie (postprocedural), după 60 min și 24 de ore. În

scopul aprecierii activității stresului oxidativ au fost estimați următorii markeri:

1. Produsele de oxidare ale proteinelor și lipidelor:
 - produsele proteice avansat oxidate (PPAO);
 - dialdehida malonică (DAM).
2. Componentele enzimaticice ale sistemului antioxidant:
 - glutatión reductaza (GR) și glutatión peroxidaza (GPO);
 - superoxid-dismutaza (SOD) și catalaza.
3. Componentele neenzimaticice ale sistemului antioxidant:
 - ceruloplasmina (CRP).

De asemenea, a fost determinat și nivelul circulant al NO, calificat drept marker nu numai al disfuncției endoteliale, dar și al SO, preprocedural, precum și după 60 min, 24 și 48 de ore de la momentul angioplastiei. 40 de persoane sănătoase au format lotul de referință, la care s-au apreciat aceiași markeri ai SO și cu care s-au comparat evidențele lotului de studiu.

Diferența datelor între loturi, precum și privind compararea valorilor postprocedurale cu cele preprocedurale, în cadrul aceluiași lot, au fost analizate statistic, semnificația discrepanței fiind evaluată utilizând criteriul t-Student. Marja erorii < 5% a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate și discuții

Modificările nivelurilor circulante ale produselor de oxidare a proteinelor și lipidelor în perioada postprocedurală timpurie sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Dinamica concentrațiilor serice ale PPAO și DAM la pacienții supuși angioplastiei

Indice	Lot de referință	Lot de studiu		
		Nivel pre-procedural	Nivel postprocedural	
			60 min	24 de ore
PPAO, $\mu\text{M/L}$	$45,28 \pm 2,44$	$70,09 \pm 5,3$; $p < 0,01$	$68,46 \pm 5,4$; $p < 0,01$	$66,06 \pm 5,5$; $p < 0,01$
DAM, $\mu\text{M/L}$	$4,26 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,7$; $p < 0,01$	$12,31 \pm 0,15$; $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$	$10,59 \pm 0,11$; $p < 0,01$

Legendă: p – semnificația discrepanței *versus* indicele de referință; p_1 – semnificația discrepanței *versus* indicele preprocedural.

Rezultatele obținute indică valori preprocedurale semnificativ crescute ale PPAO și DAM la pacienții supuși angioplastiei față de indicii lotului de referință. Astfel, concentrația sanguină a PPAO se estimează la 54,8% peste patternul de referință, nivelul DAM fiind superior cu un decalaj și mai pronunțat, egal în medie cu 118%.

Pentru perioada postprocedurală timpurie, markerii PPAO și DAM au avut dinamici distincte. Conținutul sanguin al PPAO nu s-a modificat semnificativ în perioada de 24 de ore, comparativ cu valoarea preprocedurală și, la sfârșitul acesteia, depășește markerul de referință cu 58,9% ($p < 0,01$).

Contrar PPAO, nivelul circulant al DAM elevează semnificativ în primele 60 min după angioplastie, rata incrementului

constituind 32,3 ($p < 0,05$) față de valoarea preprocedurală. După 24 de ore, nivelul DAM rămâne ridicat față de indicele preprocedural, dar cu o marjă aflată în limitele erorii admisiibile: $10,59 \pm 0,11$ versus $9,3 \pm 0,7$ $\mu\text{M/L}$.

Estimarea componentelor enzimice principale ale sistemului antioxidant scoate în evidență anumite particularități (tab. 2).

Tabelul 2

Dinamica valorilor sanguine ale GPO, GR, SOD și CRM la pacienții supuși angioplastiei

Indice	Lot de referință	Lot de studiu		
		Nivel pre-procedural	Nivel postprocedural	
			60 min	24 de ore
GPO, nM/s.L	$242,6 \pm 5,86$	$231,8 \pm 9,6$	$209,3 \pm 7,9$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$224,17 \pm 10,4$
GR, nM/s.L	$112,5 \pm 10,3$	$82,34 \pm 5,8$ $p < 0,05$	$62,06 \pm 6,1$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$60,5 \pm 5,2$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
SOD, u/c	$1147,4 \pm 16,6$	$920,7 \pm 15,2$ $p < 0,05$	$820,5 \pm 13,5$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$866,2 \pm 14,3$ $p < 0,05$
CRP, mg/L	$366,6 \pm 11,2$	$323,5 \pm 12,7$	$304,3 \pm 11,4$ $p < 0,05$	$307,4 \pm 13,7$ $p < 0,05$

Legendă: p – semnificația discrepantei versus indicele de referință; p_1 – semnificația discrepantei versus indicele preprocedural.

Majorarea preprocedurală, precum și precoce după angioplastie a produsului de bază al peroxidării lipidice, DAM, s-a asociat cu descreșterea cantitativă a componentelor sistemului antioxidant.

Astfel, nivelul seric preprocedural al GPO este nesemnificativ depreciat ($231,8 \pm 9,6$ versus $242,6 \pm 5,86$ nM/s.L), comparativ cu markerul de referință. În primele 60 min după angioplastie, însă, se reduce semnificativ, cu circa 10% vs valoarea preprocedurală și, deși, se redresează la sfârșitul perioadei de 24 de ore, rămâne sub valoarea preprocedurală ($224,17 \pm 10,4$ versus $231,8 \pm 9,6$ nM/s.L).

Conținutul seric al GP, atestat la pacienți înainte de angioplastie, este semnificativ diminuat cu 26,8% față de indicele de referință și suportă o reducere notabilă după implantarea stentului. La distanța postprocedurală de 1 oră se decelează un recul de 24,6%, iar la sfârșitul perioadei de 24 de ore – 26%. Pe fundalul acestor modificări, rata micșorării GR, comparativ cu valoarea de referință a indicelui, consemnează în medie 46% după 24 de ore din momentul angioplastiei.

Valoarea preprocedurală a SOD se anunță semnificativ micșorată cu 19,75%, în raport cu indicele de referință. De remarcat faptul, că în primele 60 min după angioplastie, conținutul SOD în sânge scade semnificativ cu 10,8% vs nivelul care a anticipat implantarea stentului și are la această perioadă un recul de 28,5% față de markerul lotului de referință. Pentru perioada cuprinsă între 60 min și 24 de ore, SOD se redresează

cantitativ cu circa 6%, rămânând astfel, deși nesemnificativ, sub nivelul preprocedural: $866,2 \pm 13,3$ vs $920,7 \pm 14,2$ u/c. Decalajul față de indicele de referință este semnificativ și constituie 24,5%.

Nivelul circulant al CRP înaintea angioplastiei este micșorat, dar nesemnificativ, comparativ cu indicele de referință: $323,5 \pm 12,7$ vs $366,6 \pm 11,2$ mg/L. La intervalele timpurii studiate ale perioadei postprocedurale, CPL descrește semnificativ față de nivelul preprocedural, dar atinge valori reduse semnificativ față de markerul de referință: 60 min – $304,3 \pm 11,4$ vs $366,6 \pm 11,2$ mg/L; 24 de ore – $307,4 \pm 13,7$ vs $366,6 \pm 11,2$ mg/L.

Așadar, majorarea notabilă a conținutului sanguin al dialdehidei malonice în primele 60 min ale perioadei postprocedurale se realizează pe fundalul diminuării cantitative semnificative a GP și SOD. Remarcabilă este dinamica oxidului nitric (fig. 1).

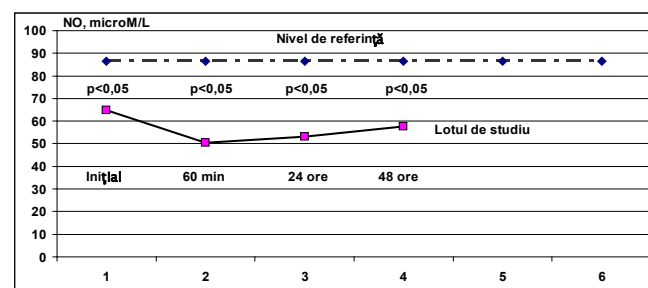


Fig. 1. Dinamica nivelului circulant al NO după angioplastie (p – semnificația discrepantei versus indicele de referință).

Nivelul circulant preprocedural al NO este semnificativ depreciat cu 25,1% față de patternul de referință: $64,8 \pm 5,1$ vs $86,5 \pm 6,2$ $\mu\text{M/L}$. În primele 60 min după angioplastie, nivelul NO descrește cu 17,9% și atinge cote medii de $53,2 \pm 4,4$ $\mu\text{M/L}$, ceea ce este cu aproximativ 40% sub valoarea de referință. Ulterior, dinamica NO se estimează în ascensiune teșită, nivelul markerului după 24 și 48 de ore rămânând semnificativ inferior față de valoarea de referință și nesemnificativ vs valoarea preprocedurală.

Datele obținute demonstrează că afecțiunea coronariană severă este asociată de activarea stresului oxidativ, dovada principală în acest sens fiind elevarea semnificativă a PPAO și DAM (produselor oxidării proteinelor și lipidelor de către RLO) de 1,55-2,18 ori. De menționat în acest context, că elevarea preprocedurală marcantă a PPAO și DAM se constată pe fundalul unui statut antioxidant care angrenează valori semnificativ reduse ale GR și SOD, nivelurile circulante ale GPO și CRP fiind de asemenea micșorate, dar nesemnificativ. Sub acest aspect, este plauzibilă admiterea unei rate de sinteză a RLO peste posibilitățile defensive ale sistemului antioxidant.

Procedura de implantare a stentului s-a impus prin elevarea conținutului sanguin al DAM cu peste 32% în primele 60 min, fenomen asociat de micșorarea semnificativă a nivelurilor circulante ale GPO, GR și SOD. Prin urmare, impactul traumatic al implantării stentului reprezintă un factor de activare a stresului oxidativ, iar deprecierea capacității sistemului antioxidant ar fi factorul causal determinativ.

Atât GPO, cât și GR, sunt enzime importante ale sistemului glutational-redox, care se caracterizează prin expresie inductibilă, proces care se desfășoară rapid.

Enzima GPO face parte din familia a 8 peroxidaze (izoenzimele 1 și 4 sunt componentele intracelulare, iar GPO-3 abundă în spațiul extracelular și plasmă), care atenuează activitatea și impactul SO prin 2 modalități:

1. Analogic catalazei neutralizează peroxidul de hidrogen prin transformarea lui în molecule de apă conform reacției: $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$.

2. Metabolizează hidroperoxizii lipidici (produsele peroxidării lipidelor care provoacă injurii de membrană și afectează funcționalitatea celulară).

Ulterior, glutationul disulfid (GS-SG) este transformat în glutation monomeric (SGH), substratul de neutralizare a peroxidului de hidrogen, prin catalizarea acestei reacții de reducere de către GR. Deci, GPO și GR asigură defensivă antioxidantă în acțiune de tandem, iar deficitul uneia din acestea și reduce considerabil fezabilitatea sistemului glutation-redox.

O altă enzimă antioxidantă importantă SOD asigură transformarea anionului superoxid în peroxid de hidrogen mult mai inofensiv [17]. Sunt individualizate 3 forme ale SOD: intracelulară, mitocondrială și extracelulară sau interstițială. În sânge este determinată activitatea sau cantitatea SOD extracelulare (tetramer care conține cupru și zinc). Cordul este cel mai bogat organ în SOD, deoarece produce cantități maxime de radicali liberi de oxigen. În controlul activității SO în miocard, rolul dominant îi revine SOD mitocondriale (dimer ce conține Mn). Posibil că din acest motiv nivelul plasmatic al SOD, determinat de noi la pacienții cu afecțiuni coronariane, nu a fost modificat în măsura GPO și GR.

Ceruloplasmina, o alfa2-globulină care conține Cu (transportă aproximativ 70% din cuprul seric) și sintetizată în ficat, nu a variat notabil în probele sanguine preprocedurale față de patternul de referință. Acțiunea ei antioxidantă este mult mai slabă, comparativ cu efectul GPO, GP, SOD și catalazei, aceasta fiind datorată, de fapt, celor două proprietăți cunoscute: 1) oxidează Fe^{2+} în Fe^{3+} și reduce astfel rata de formare a RLO în cadrul reacției Fenton inițiate de Fe^{2+} ; 2), atenuează răspunsul inflamator și diseminarea inflamației prin inhibarea histaminazei serice, având drept rezultat eliberarea RLO din neutrofile, monocite și macrofagi.

Potrivit evidențelor noastre, DAM și GR sunt markerii stresului oxidativ, care au devieri sanguine cantitative concludente atât la estimarea preprocedurală, cât și în perioada precoce (în special 60 min) după angioplastie cu implantare de stent.

W. Gerritsen și colab. (2006, 2008) consideră DAM drept un marker al stresului oxidativ global și util în evaluarea injuriilor miocardului pacienților, supuși corecției intervenționale a afecțiunilor coronariene, inclusiv privind estimarea eficacității diferitor metode tehnice aplicate în acest sens [18, 19].

Formarea excesivă a RLO în această perioadă, caracterizată prin acțiune contondentă asupra arterei coronariene, ar fi datorată:

- activării neuroendocrine și autooxidării catecolaminelor;

- activării lipooxigenazei, ciclooxigenazei, xantinoxidazei, NAD(P)H-oxidazei și citocromului P450;
- augmentării răspunsului inflamator nespecific;
- episoadelor tranzitorii de ischemie a miocardului. Procedura PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) este considerată drept un model de ischemie-reperfuție [20].

Sunt oportune, în acest context, datele relatate de A. Blann și colab. (1993), potrivit cărora cel mai precoce vârf cantitativ al RLO la pacienții supuși angioplastiei cu balon, se constată la sfârșitul primelor 10 min de la momentul manevrei și elevează în perioada de 60 min, când sunt evidente injuriile endoteliale [21].

M. Gur și colab. (2007) au obținut date propice utilizării raportului dintre capacitatea totală oxidantă și capacitatea totală antioxidantă drept un marker relevant al estimării SO în cadrul PTCA, deoarece acest indice s-a corelat în studiul lor cu alți markeri ai SO, precum și cu gradul de leziune cardiacă în perioada timpurie după angioplastie [22].

S. Apostolovic și colab. (2006) au evaluat markerii SO după 10 min, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore de la implantarea stentului [23]. Evidențele autorilor sunt similare rezultatelor noastre dar, totodată, specifică o tendință de atenuare a SO la sfârșitul perioadei de 72 de ore, determinată de majorarea catalazei. Dialdehida malonică este, de asemenea, individualizată drept un marker important privind estimarea impactului stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie.

R. Juni și colab. (2013) relatează despre corelația strânsă între markerii stresului oxidativ, inflamației și disfuncției endoteliale pentru perioada incipientă după angioplastie (72 de ore) și coroborează ideea privind necesitatea identificării surselor relevante de sinteză a RLO în scopul acțiunii atenuante direcționate asupra SO și remedierii atât a endotelului, cât și a inflamației nespecifice [26].

A. Curcio și colab. (2011) indică și asupra raportului dintre intensitatea SO și gradul de proliferare și migrare a miocitelor netede coronariene, piesa importantă în hiperplazia neointimei și evoluția RIS [27].

Sunt însemnate în plan conceptual opiniile autorilor, potrivit cărora cea mai timpurie creștere a nivelului anionului superoxid (radical liber foarte agresiv) în cadrul procedurii de angioplastie are loc în endoteliu și spațiul endotelial, ea fiind ulterior extinsă în media musculară și adventicea vasculară [26, 28, 29]. În adventice activarea fibroblaștilor accentuează producția RLO și conduce la activarea *turnover*-lui colagenului matricei interstițiale de tip I. Markerii circulanți ai activării sintezei colagenului și degradării acestuia elevează în sânge deja după 8 ore de la implantarea stentului [30].

Degradarea intensivă a colagenului tranșează migrarea celulară și contribuie la formarea și hiperplazia neointimei.

Așadar, markerii SO, inflamației, disfuncției endoteliale și reorganizării matricei interstițiale pot avea valoare predictivă crucială privind dezvoltarea RIS. Evaluarea acestora în cadrul conceptului „multimarker” este direcția prioritară a preocupărilor noastre și țintește spre individualizarea markerilor

ce se impun prin variații pertinente la pacienții cu RIS după angioplastie și pot, astfel, ameliora arsenalul diagnostic și prognostic. Totodată, corelarea markerilor circulanți cu markerii morfologici, identificați în peretele arterei coronariene prin diverse tehnici microscopice, precum și cu markerii imagistici estimați prin OCT și IVUS, va lărgi comprehensivitatea fiziopatologiei RIS și confirmă concludent valoarea predictivă *per se* a markerilor biochimici în acest sens.

Concluzii

Afecțiunea coronariană severă la pacienții eligibili pentru angioplastie este asociată de activarea stresului oxidativ, manifestată prin elevarea semnificativă a conținutului seric al produselor de oxidare a proteinelor și peroxidare a lipidelor, PPAO și DAM, cu 54,8 și, respectiv, 118%, în timp ce nivelurile circulante ale enzimelor antioxidante, GR și SOD, sunt semnificativ reduse cu până la 26,8%.

În perioada precoce, care urmează după angioplastie, se constată exacerbarea impactului oxidativ, evidențele pertinente atestate după 60 min, fiind prezentă creșterea conținutului seric al DAM cu 32,3% față de nivelul preprocedural, iar pe de altă parte – diminuarea semnificativă a GPO, GR și SOD cu până la 24,6%.

Activarea preprocedurală și postprocedurală a stresului oxidativ este însoțită de micșorarea semnificativă a nivelului circulant de NO, declinul maxim al markerului disfuncției endoteliale față de patternul de referință, fiind decelat în primele 60 min de la impactul traumatic inerent implantării stentului.

References

- Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J. Hypertens.* 2000;18(6):655-673.
- Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment and cardiovascular disease: the heart exploration. *Exp. Diab. Res.* 2012; doi:10.1155/2012/271028.
- Cavalca V, Veglia F, Squellerio I, et al. Glutathione, vitamin E and oxidative stress in coronary artery disease: relevance of age and gender. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(4):267-272.
- Misra M, Sarwat M, Bhakuni P, et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med. Sci. Monit.* 2009;15(10):209-219.
- Kuster G, Lancel S, Zhang J, et al. Redox-mediated reciprocal regulation of SERCA and Na⁺-Ca²⁺ exchanger contributes to sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ depletion in cardiac myocytes. *Free Radic. Bio. Med.* 2010;48(9):1182-1187.
- Pacher P, Beckman, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007;87(1):315-424.
- Lin Y, Epstein D, Liton P. Intralysosomal iron induces lysosomal membrane permeabilization and cathepsin D-mediated cell death in trabecular meshwork cells exposed to oxidative stress. *IOVS.* 2010;51(12):6483-6495.
- Mo J, Zoon J, Ann E, et al. Notch1 modulates oxidative stress-induced cell death through the suppression of apoptosis signal-regulating kinase 1. *PNAS.* 2013; doi:10.1073/pnas.1209078110.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010;107:1058-1070.
- Naudi A, Jove M, Ayala V, et al. Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp. Diabetes. Res.* 2012;69:625-631.
- Paneni F, Beckman J, Creager M, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part I. *Eur. Heart J.* 2013; doi:10.1093/eurheart/ehf/149 (11 pages).
- Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66shc suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circ. Res.* 2012;111:278-289.
- Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012;1820(5):663-671.
- Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2009;81:457-464.
- Benfato M, Medeiros M, Salomon T. Coronary artery disease and oxidative stress. In: Coronary Artery Diseases. Dr. I. Chaikovsky (Ed.). Croatia, 2012;332. <http://www.intechopen.com/books/coronary-artery-diseases/coronary-artery-disease-and-oxidative>, Chapter 1;9-34.
- Kaya Y, Cebi A, Demir H, et al. Correlations between oxidative DNA damage, oxidative stress and coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease. *Int. J. Med. Sci.* 2012;9(8):621-626.
- McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed. Pharmacother.* 2006;59(4):139-142.
- Gerritsen W, Boven W, Boss D, et al. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2006;5(1):27-31.
- Gerritsen W, Boven W, Driessen A, et al. Myocardial oxidative stress and cell injury comparing three different techniques for coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008;34(5):969-975.
- Juni R, Duckers H, Vanhoutte, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(14):1471-1481.
- Blann A, Midgley H, Burrows G, et al. Free radicals, antioxidants and endothelial cell damage after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coronary Artery Dis.* 1993;4(10):905-910.
- Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al. The effect of coronary angioplasty on oxidative and antioxidative status. *Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2007;35:21-27.
- Apostolovic S, Perisic Z, Cosic V, et al. Oxidant stress after coronary stent implantation. *Medicine and Biology.* 2006;13(2):78-83.
- Tamimi H, Davies G, Hackett, et al. Abnormal vasomotor changes early after coronary angioplasty. A quantitative arteriographic study on their time course. *Circulation.* 1991;84:1198-1202.
- Salehi R. The changes of cardiac troponin I and creatine kinase MB after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2009;1(1):11-15.
- Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(14):1471-1481.
- Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy. *Circ. J.* 2011;75(6):1287-1296.
- Kochiadakis G, Arfanakis D, Marketou M, et al. Oxidative stress after stent implantation: a randomized comparative study of sirolimus-eluting and bare metal stents. *Int. J. Cardiol.* 2009;142:33-37.
- Shi Y, Wang D. Increased NAD(P)H oxidase and ROS in coronary arteries after balloon injury. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:739-745.
- McGavigan AD, Maxwell PR, Dunn FG. Time course of early changes in plasma markers of collagen turnover following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Can. J. Cardiol.* 2010;26(9):471-474.



Perinatal anatomy of the rectum

O. Ya. Vitenok, *Yu. T. Akhtemiychuk

Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: uta_05@ukr.net. Manuscript received August 23, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The surgical treatment of the development anomalies of anorectal region in newborns is one of the most complex and important problems of perinatology. The in-depth study of their anatomical and functional characteristics contributes to the implementation of the new ways to perform radical and reconstructive-restorative surgery of the colon. By means of the anatomical methods of the research of 53 autopsied specimens of the fetuses (aged from 4 to 10 months) and 9 newborns (namely, 5 isolated organ complexes) it has been determined that the typical form of the rectum in the second trimester of the intrauterine development is a spindle-shaped one ($62 \pm 2\%$), while for the third trimester and an early neonatal period the cylindrical form ($64 \pm 1\%$) of the organ is typical. In the dynamics of the perinatal period the skeletotopic projection of the rectum is displaced caudally almost to the height of one sacral vertebra. Both transverse and longitudinal folds are identified on the internal surface of the rectal wall from the third trimester of the intrauterine development. The upper and middle cross folds of the rectum are the largest, they fill the 2/3 of the rectum lumen. The longitudinal folds are more marked in the distal part of the rectum. Two periods of an accelerated development of the rectum (in the 5th and 8th-10th months) and a period of a relative retardation of the development of the organ (in the 6th-7th months) may be singled out in the dynamics of the perinatal development.

Key words: rectum, anatomy, perinatal period.

Перинатальная анатомия прямой кишки

Актуальность темы

Своевременное выявление врожденных аномалий является одной из актуальных задач современной перинатологии. Хирургическое лечение аномалий развития аноректальной области у новорожденных – одна из сложных и важных проблем перинатологии. К функционально-активным отделам толстой кишки относятся: илеоцекальный угол, ободочная кишка, ампула прямой кишки, сфинктерный аппарат прямой кишки. Углубленное изучение их анатомически-функциональных особенностей будет способствовать внедрению новых способов выполнения радикальных и реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств на толстой кишке [1-3].

Частота врожденных аномалий развития в разных странах колеблется в пределах 22,7-50%. Перинатальная смертность с врожденными аномалиями развития высокая (23-25%), а мертворождаемость составляет 11-13%, поэтому основным заданием перинатологии на современном этапе является обоснование эффективных методов профилактики и ранней дородовой диагностики врожденной патологии [4-6].

Данные литературы по топографоанатомическим особенностям прямой кишки в перинатальном периоде онтогенеза фрагментарные, немногочисленные и бессистемные [7, 8]. В основном они посвящены либо исследованию анатомии данного органа определенной возрастной группы, либо эмбриональным преобразованиям на ранних стадиях развития [9-11]. В литературе отсутствует общее мнение относительно анатомического взаимодействия прямой кишки со смежными органами и структурами таза.

Материал и методы

Исследование проведено на 53 препаратах трупов плодов (от 4 до 10 месяцев) и 9 новорожденных (в частности 5 изолированных органокомплексов) без внешних признаков анатомических отклонений или аномалий и без явных макроскопических отклонений от нормального строения желудочно-кишечного тракта. В процессе выполнения данного исследования современные адекватные анатомические и морфостатистические методы соединены с оценкой достоверности полученных результатов. Данные методы включают следующий алгоритм анатомического исследования прямой кишки: 1) метод микро- и макропрепарирования для определения типичной и вариантной анатомии прямой кишки, её топографоанатомических взаимодействий со смежными органами и структурами, 2) метод изготовления топографоанатомических срезов для определения синтопии прямой кишки, 3) метод рентгенографического исследования для определения скелетотопии и рентгенанатомии прямой кишки, 4) метод морфометрии для выяснения динамики изменений органомеричных параметров прямой кишки и смежных структур с последующей статистической обработкой данных, включая корреляционный и многофакторный регрессионный анализы.

Результаты и обсуждение

У ранних плодов (4-5 месяцев) в 65% случаев и у 6-7 месячных плодов в 60% типичной формой прямой кишки является веретенообразная форма. У поздних плодов (8-10 месяцев) и у новорожденных прямая кишка приобретает в большинстве наблюдаемых случаев (64%) цилиндрическую форму. С возрастом плода веретенообразная

форма прямой кишки переходит в цилиндрическую форму, которая является типичной в третьем триместре внутриутробного развития и в раннем неонатальном периоде. Выявлено, что у плодов второго и третьего триместров форма прямой кишки, имеющая в верхних отделах форму гофрированной трубки с каудальным сужением, является вариантной. У 6-7 месячных плодов данная форма выявлена в 15% случаев, у 8-10 месячных плодов и новорожденных – 4% (рис. 1).

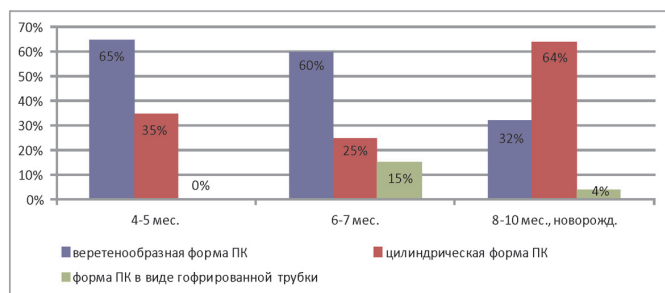


Рис. 1. Динамика изменения формы прямой кишки (ПК) в перинатальном периоде онтогенеза человека.

В перинатальном периоде развития прямая кишка обычно размещена по срединной линии. У ранних плодов (4-5 месячных) прямая кишка проецируется на срединную линию в 88% случаев, у 6-7 месячных плодов – в 75%, у поздних плодов (8-10 месячных) и новорожденных – в 84% (рис. 2). Максимальные показатели процентного соотношения проекции прямой кишки на срединную линию отмечаются у 4-5 месячных плодов и в третьем триместре внутриутробного развития. В 12% наблюдений – у 4-5 месячных плодов, в 25% – у 6-7 месячных плодов, в 16% – у 8-10 месячных и новорожденных прямая кишка определяется правее от срединной линии. Надампулярная часть прямой кишки, в особенности её верхний отдел, у плодов и новорожденных смещается как влево, так и вправо от срединной линии. У 4-5 месячных плодов она смещена влево в 53% случаев, вправо – в 6% случаев, у 6-7 месячных плодов влево – в 55% случаев, вправо – в 15% случаев. Этот показатель у 8-10 месячных плодов и новорожденных составляет 60% и 16% соответственно. Самые высокие показатели, когда надампулярная часть прямой кишки смещена от срединной линии влево, установлены у 8-10-месячных плодов и новорожденных, вправо – у 6-10-месячных плодов и новорожденных.

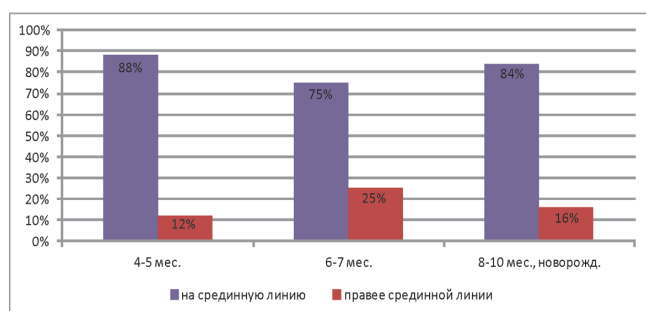


Рис. 2. Динамика изменений проекции прямой кишки в перинатальном периоде онтогенеза человека.

В перинатальном периоде онтогенеза самыми большими органами полости таза являются прямая кишка и мочевого пузыря, а с третьего триместра внутриутробного развития плодов женского пола – влагалище. Если у ранних плодов органометрические параметры мочевого пузыря превышают величины прямой кишки, то с 6-го месяца ширина ампулы прямой кишки и ширина влагалища (с 8-го месяца у плодов женского пола) почти одинаковы (в среднем отличаются на 1,0-1,5 мм).

На рентгенограммах у 4-5-месячных плодов верхняя граница прямой кишки соответствует уровню верхнего края первого крестцового позвонка, у 8-10-месячных плодов и новорожденных в 68% случаев – первому крестцовому позвонку, то есть в динамике перинатального периода онтогенеза верхняя граница прямой кишки скелетотопично каудально смещается почти на высоту одного крестцового позвонка.

С возрастом плодов внутренний рельеф прямой кишки изменяется. У 4-5-месячных плодов на внутренней поверхности кишки не выражены поперечные и продольные складки слизистой оболочки, а у 6-месячных плодов начинают определяться поперечные складки – верхняя и средняя, в то время как нижняя почти не выражена. В начале 7-го месяца развития (плоды от 301,0 до 320,0 мм ТПД) рельеф внутренней поверхности прямой кишки холмистый. Все поперечные складки слизистой оболочки прямой кишки выражены. Наибольшей складкой, которая заполняет просвет прямой кишки на $\frac{1}{2}$, является средняя. В конце 7-го месяца развития (плоды от 321,0 до 350,0 мм ТПД) на внутренней поверхности прямой кишки появляются как поперечные, так и продольные складки слизистой оболочки. Самой большой поперечной складкой прямой кишки, которая заполняет почти $\frac{2}{3}$ её просвета, является средняя складка, меньшей ($\frac{1}{2}$ просвета кишки) – верхняя, и самой меньшей – нижняя. У 8-10-месячных плодов и новорожденных внутренняя поверхность прямой кишки содержит как поперечные, так и продольные складки, которые четко выявляются макроскопически. Верхняя и средняя поперечные складки прямой кишки являются наибольшими, они заполняют просвет кишки на $\frac{2}{3}$ её диаметра, меньшей является нижняя (до $\frac{1}{2}$ просвета). Продольные складки больше выражены в нижних отделах кишки. В перинатальном периоде онтогенеза заднепреходно-прямокишечная линия – граница между ампулой прямой кишки и хирургическим анальным каналом – менее выражена. С возрастом плодов увеличивается количество морганиевых столбиков: от 6-9 – у 7-месячных плодов до 7-10 – у 8-10-месячных плодов и новорожденных. В течение плодового и раннего неонатального периодов онтогенеза анальные пазухи мало выражены.

Анализ органометрических параметров прямой кишки свидетельствует о том, что длина и ширина её надампулярной части, ампулы кишки и анального канала существенно увеличиваются на 5-ом месяце по сравнению с 4-м месяцем, с дальнейшим замедленным увеличением этих параметров на 6-7 месяце и с после-

дующим существенным увеличением на 8-10 месяцев. В течение 4-го и 5-го месяцев развития больше всего увеличиваются параметры длины надампулярной части (почти в 2 раза) и ширины ампулы (почти в 1,8 раза) прямой кишки. Меньшему увеличению подвержены ширина надампулярной части и длина ампулы прямой кишки. По сравнению с 5-месячными плодами органо-метрические параметры прямой кишки у 6-7-месячных плодов увеличиваются незначительно. Длина надампулярной части прямой кишки у 6-месячных плодов почти не изменяется, а у 7-месячных увеличивается в среднем на 0,5 мм, её ширина у 7-месячных плодов увеличивается на 2,0 мм. Длина ампулы прямой кишки у 7-месячных плодов постепенно увеличивается в среднем на 5,0 мм по сравнению с 6-месячными плодами, её ширина, наоборот, увеличивается на 6-ом месяце развития на 0,4-0,5 мм, а на 7-ом месяце почти не изменяется. По нашему мнению, такие органо-метрические изменения связаны с формированием боковых изгибов и мекония. Длина надампулярной части прямой кишки у 8-10-месячных плодов увеличивается на 2,5 мм по сравнению с 7-месячными, ширина – примерно на 2,0 мм. Длина ампулы кишки увеличивается на 5,0 мм, ширина – на 2,0 мм. Это говорит о том, что все параметры значительно увеличиваются в данный возрастной период. У новорожденных (на 1-7 сутки) все параметры прямой кишки больше в среднем на 1,0-3,0 мм по сравнению с 8-10-месячными плодами. На основе полученных данных относительно динамики перинатального развития прямой кишки, нами выделено два периода ускоренного развития (на 5-ом и 8-10-ом месяцах) и период относительного замедления (на 6-ом и 7-ом месяцах).

Выводы

1. Типичной формой прямой кишки во втором триместре внутриутробного развития является веретенообразная ($61 \pm 2\%$), для третьего триместра и раннего неонатального периода характерна цилиндрическая ($64 \pm 1\%$) форма органа.
2. В динамике перинатального периода скелетотопи-

ческая проекция прямой кишки смещается каудально почти на высоту одного крестцового позвонка.

3. На внутренней поверхности стенки прямой кишки с третьего триместра внутриутробного развития определяются как поперечные, так и продольные складки. Верхняя и средняя поперечная складки прямой кишки самые большие, они заполняют просвет кишки на $2/3$ её диаметра. Продольные складки больше выражены в дистальном отделе прямой кишки.

4. В динамике перинатального развития можно выделить два периода ускоренного развития прямой кишки (на 5-ом и 8-10-ом месяцах) и период относительного замедления развития органа (на 6-7 месяцах).

References

1. Ilna EG, Kolosov SV, Lazjuk GI. Kompyuternaya diagnostika sindromov mnozhestvennykh vrozhdennykh porokov razvitiya [Computer diagnosis of syndromes of multiple congenital malformations] *Belorus. med. j.* 2004;4(10):58-59.
2. Faucheron JL. Pelvic anatomy for colorectal surgeons. *Acta Chir. Belg.* 2005;105(5):471-474.
3. Zhang Ce, Ding Li. Perirectal Fascia and Spaces: Annular Distribution Pattern Around the Mesorectum. *Dis. Colon & Rectum.* 2010;53:1315-1322.
4. Akhtemiichuk JuT. Perinatalna anatomiya jak naprjam naukovykh doslidgen. *Anatomo-chirurgichni aspekty dytjachoi gastroenterologii.* [Perinatal anatomy as a direction of scientific investigations]. Mater. 2-go nauk. Sympoziumu (21 travnja 2010 r., Chernivtsi). Chernivtsi, 2010;5-7.
5. Volodin NN. Novye tekhnologii v reshenii problem perinatalnoy meditsiny [New technologies in solving the problems of perinatal medicine]. *Pediatrics.* 2004;3:56-59.
6. Papiernik E, Moessinger GCA. Variations in the organization of obstetric and neonatal intensive care in Europe. *Prenat. & Neonat. Med.* Y. 1999;4(1):73-87.
7. Akhtemiichuk JuT, Slobodjan OM, Khmara TV, et al. Narisy perinatalnoy anatomii; za red. Ju.T. Akhtemiichuka [Etudes of perinatal anatomy; under the editorship of Ju.T. Akhtemiichuk]. Chernivtsi: BDMU, 2011;300.
8. Bennett, Kruskal. Correlative Anatomy of the Anus and Rectum. *Seminars in ultrasound. CT and MR.* 2008;29:400-408.
9. Cerdan J, Cerdan C, Jimenez F. Anatomy and physiology of continence and defecation. *Cir. Esp.* 2005;78(3):2-7.
10. Fritsch H, Lienemann A, Brenner E, et al. Clinical anatomy of the pelvis floor. *Adv. Anat. Embryol. Cel. Biol.* 2004;175:51-64.
11. Dhombres F, Jouanmc J-M, Brodaty G, et al. Contribution of prenatal imaging to the anatomical assessment of fetal hydrocolpos. *Ultrasound Obstetr. & Gynecol.* 2007;30(1):101-104.



Epidemiological and medico-social aspects of primary headaches in adolescents of the urban area in the Republic of Moldova

*T. Lozan¹, S. Odobescu¹, I. Moldovanu^{1,2}, L. Rotaru¹

¹Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, the Republic of Moldova

²Department of Neurology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau

*Corresponding autor: lozan.tatiana@gmail.com. Manuscript received August 09, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

Objectives. The objective of the research is to study the prevalence and medico-social aspects of primary headaches in urban adolescents in the Republic of Moldova. **Material and methods.** The study has included 500 schoolchildren aged 14-19 from different schools in Chisinau, the capital of Moldova. We have developed a special questionnaire made of 13 chapters and including 101 questions. The headache diagnosis has been established based on the ICHD-II (2004) and ICHD-III (2006) criteria. The study has been conducted during a six-month period. The data have been analyzed using the SPSS software. **Results.** The present study has found a high rate of prevalence of primary headaches in adolescents in the urban area of the Republic of Moldova: migraine – 28.5%, tension-type headache – 44.4%, chronic headaches – 18.6% (chronic migraine – 11.5%, chronic tension-type headache – 7.1%). The analysis of the impact of extracurricular activities on the headaches denotes the amplification of this phenomenon when studying foreign languages, music and, in particular, attending art schools as well as in the case of lack of extracurricular activities. Practicing dances and, especially, sports, decreases significantly the frequency of primary headaches. The deterioration of the family situation (a family of an incomplete type or tutelage) increases significantly the rate of primary headaches in adolescents. **Conclusions.** The present study for the first time in Moldova demonstrates that a headache in adolescents is a major public health problem, the fact that is confirmed by its very high level of incidence (67.6%) and prevalence (migraine – 28.5%, tension-type headache – 44.4%, chronic headache – 18.6%)

Key words: headache, adolescents, epidemiology, medico-social aspects.

Aspectele epidemiologice și medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenți în mediul urban din Republica Moldova

Introducere

În ultimii ani, cercetătorii abordează cefaleea ca pe o problemă majoră de sănătate publică [1, 2, 3, 4]. Printre adolescenți, cefaleea este cea mai frecventă cauză de adresare la medicul neuropediatru, medicul de familie și/sau pediatru. Conform gradului de răspândire, cefaleea ocupă locul doi printre toate durerile, fiind depășită doar de durerile abdominale [4, 5]. Cefaleea de intensitate medie sau severă afectează considerabil calitatea vieții copiilor, reușita lor școlară și adaptarea socială [5].

Luând în considerație faptul că, în conformitate cu datele de specialitate, la vârsta de 7 ani – 37%, iar la vârsta de 15 ani – deja 82% copiii suferă ocazional de cefalee, este important de a înțelege impactul acestei patologii pentru sistemul sanitar, în vederea unei cunoașteri mai bune a etiologiei, criteriilor de diagnostic, tratamentului și profilaxiei [2]. Diagnosticarea incorectă și necunoașterea particularităților epidemiologice ale cefaleei primare la adolescenți duce la apariția formelor cronice de cefalee, metodele de profilaxie și tratament fiind ineficiente [1].

În prezent, în lume există puține studii epidemiologice referitoare la cefaleea primară la adolescenți, datele obținute fiind deseori contradictorii [3].

În Republica Moldova, o astfel de cercetare epidemiologică a cefaleelor primare este realizată pentru prima dată.

Scopul lucrării constă în elucidarea particularităților epidemiologice și medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenții mediului urban din RM (mun. Chișinău).

Material și metode

În studiu au fost incluși 500 de adolescenți, elevi ai liceelor din mun. Chișinău, cu vârsta cuprinsă între 14-19 ani. Studiul s-a desfășurat pe parcursul a 6 luni, în ultimul semestru al anului de studii 2009-2010.

Prin cercetarea integrală a fost studiată rata și structura cefaleelor primare la adolescenți în funcție de numărul de fenomene realizate. Prin evaluarea selectivă au fost analizate aspectele medico-sociale ale cefaleelor.

Datele au fost acumulate prin chestionarea adolescenților. Chestionarul utilizat a inclus două părți componente: prima parte (13 capitole) fiind adresată chestionării copiilor, iar a doua parte (10 capitole) – destinată părinților. Au fost analizate următoarele aspecte medico-sociale: mediul familial, activitatea extrașcolară (ex. numărul de ore pe zi consacrate activității extrașcolare, numărul de cercuri frecventate), timpul liber petrecut în fața televizorului, internet/jocuri la calculator, lucru fizic acasă, teme pentru acasă, reușita școlară (media la sfârșitul semestrului) etc. De asemenea, a fost studiată comorbiditatea algică, anxietatea generalizată, depresia, dereglările de somn și alte aspecte asociate cefaleelor primare la copii.

Rezultate obținute

Incidența cefaleelor primare în rândul adolescenților (fig. 1) a constituit 676 la 1000 de copii, fiind mai mare la fete: 593 la 1000 de copii, în comparație cu băieții: 407 la 1000 de copii.

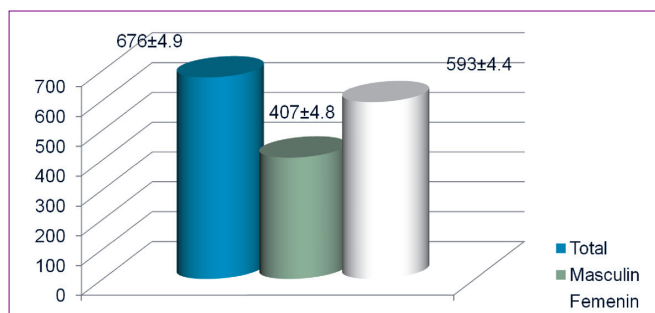


Fig. 1. Incidența cefaleelor primare la adolescenți la 1000 de copii.

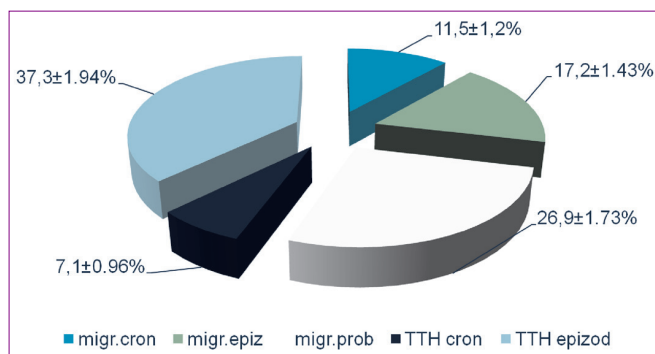


Fig. 2. Structura cefaleelor primare la adolescenți.

În structura cefaleelor primare la adolescenți (fig. 2) predomină migrena (55,6%), comparativ cu cefaleea de tip tensional (44,4%). Rata cefaleei cronice constituie 18,6%. O rată de 26,9% îi revine migrenei probabile, aici fiind grupați respondenții, care nu au întrunit toate criteriile de diagnostic pentru migrenă episodică. Vârsta medie de debut a cefaleelor primare este 12,5 ani.

În cadrul studiului, s-a constatat că mediul familial (fig. 3) este un factor favorizant în ceea ce privește cefaleele primare la adolescenți. În cazul în care copilul locuiește cu un singur părinte, rata frecvenței cefaleelor crește de 2,47 ori, iar în cazul când el trăiește fără părinți, cu rude sau persoane străine, această rată crește deja de 4,7 ori. Această constatare este importantă în condițiile Republicii Moldova, în care peste 150 de mii de copii sunt abandonați de părinți, aceștia fiind nevoiți să plece după hotarele RM din cauza dificultăților financiare.

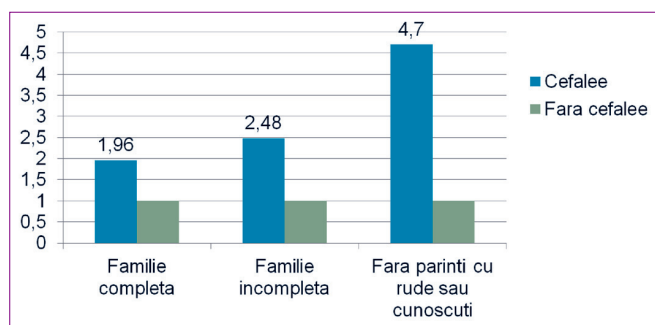


Fig. 3. Raportul frecvenței cefaleelor în funcție de mediul familial al adolescentului.

Analiza influenței factorilor medico-sociali asupra manifestărilor de intensitate a cefaleelor (fig. 4) la adolescenți a constatat următoarele:

- lipsa activității extrașcolare favorizează apariția cefaleelor;
- adolescenții care studiază limbi străine suferă de cefalee de 3,1 ori mai frecvent, în comparație cu alții;
- în cazul în care copilul frecventează școala muzicală sau școala de arte, frecvența cefaleelor crește de 2,8 și 6 ori, respectiv;
- practicarea sportului poate fi calificată ca un factor protector în ceea ce privește manifestările cefaleei, raportul frecvenței între cei care practică sportul și cei care nu fac sport fiind de 1:1.

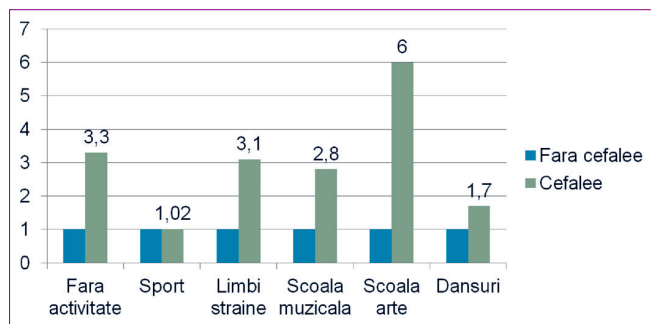


Fig. 4. Raportul frecvenței cefaleelor în dependența de activitatea extrașcolară.

În lipsa activității extrașcolare sau în cazul timpului puțin acordat activităților extrașcolare, frecvența cefaleelor crește. Pentru următorii factori medico-sociali, cum ar fi: lucrul fizic la domiciliu, timpul petrecut la calculator, vizionarea programelor televizate, s-a evidențiat lipsa influenței semnificative asupra manifestărilor cefaleelor în populația de adolescenți. Cauza probabilă este omogenitatea lotului de studiu al adolescenților din mediul urban.

Reușita școlară, la fel, demonstrează o influență nesemnificativă asupra frecvenței de apariție a cefaleelor primare la adolescenți. Diferența între media pe semestru la copiii cu cefalee este cu 0,4 baluri mai mică, în comparație cu cei fără cefalee (8,8 ± 0,43% comparativ cu 8,4 ± 0,37%).

Incidența cefaleelor primare la adolescenți variază în raport cu comorbiditatea asociată și factorul ereditar (fig. 5).

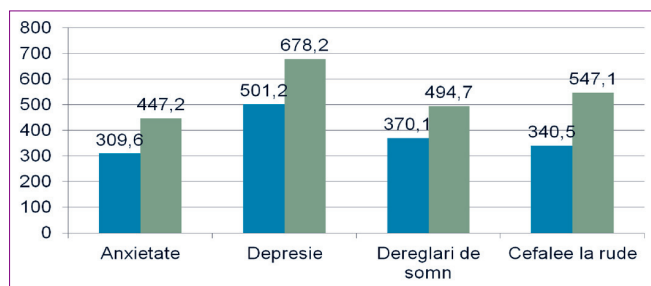


Fig. 5. Incidența cefaleelor primare în raport cu comorbiditatea asociată și factorul ereditar (la 1000 de copii).

S-a constatat că depresia, anxietatea și dereglările de somn sunt factori favorizanți în apariția cefaleelor primare la adolescenți. În cazul în care copilul are depresie sau anxietate, probabilitatea de apariție a cefaleei crește de 1,5 ori. Prezența cefaleei la rude, în special la rudele de gradul întâi, majorează incidența cefaleelor primare la adolescenți de 2 ori.

Discuții

În adolescență, cefaleea este una din cele mai frecvente afecțiuni neurologice [4, 5, 6]. Actualmente, există puține studii, care evaluează prevalența cefaleei la adolescenți, datele existente fiind deseori contradictorii.

Nivelul prevalenței pentru toate formele de cefalee la copii și adolescenți, raportat în diferite studii, variază de la 19,5% la 93,3%, printre care prevalența cefaleei de tip tensional (CTT) este de 0,9-72,3%, iar prevalența migrenei (MG) variază de la 2,97% la 28% [5, 6, 8, 9]. Diapazonul atât de larg al prevalenței este influențat de diverși factori cum ar fi: metodologia studiului, criteriile de diagnostic utilizate, factorul geografic, socio-cultural etc. [5, 6, 7].

Conform unei meta-analize a mai multor studii, în care a fost evaluată prevalența cefaleelor primare la copii și adolescenți și în care au fost incluși > 500 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 21 de ani, aceasta a constituit 19,9% în Asia (2 studii efectuate), 22,0% în Australia (1 studiu), 53,4% în Europa (8 studii), 91,0% – în America de Nord (1 studiu), 86,5% – în America de Sud (2 studii) [8].

Diferite studii ale prevalenței migrenei la copii și adolescenți, timp de 1 an, în care au participat > 500 de respondenți cu vârsta de 6-18 ani, raportează nivelul prevalenței în Asia – de 3,7% (3 studii efectuate), în Europa – 6,8% (6 studii), America de Sud – 9,9% (1 studiu) [8].

Meta-analiza prevalenței migrenei la adolescenți realizată de Abu-Arafah et al., bazată pe 37 de studii efectuate de diferiți autori în perioada 1990-2007, raportează un nivel mediu al prevalenței migrenei de 7,7% [1]. Aceeași meta-analiză, dar a prevalenței cefaleelor de toate tipurile, în baza a 38 de studii, relatează un nivel mediu al prevalenței cefaleelor de 58% [1].

Studiul epidemiologic al cefaleelor primare, efectuat în Republica Moldova, având ca obiect de cercetare 3165 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 15-65 de ani, a constatat prevalența cefaleelor primare în RM: 20% – migrena (migrena episodică 16,5%, migrena cronică 3,5%), 18,3% – pentru cefaleea de tip tensional (CTT) (CCT episodică – 15,7%, CCT cronică – 2,6%), iar 7,76% – pentru toate cefaleele cronice [9].

Studiul prezent realizat a constatat o frecvență înaltă a prevalenței cefaleelor primare la adolescenți: migrena – 28,5%, CTT – 44,4%, în special a formelor cronice – 18,6% (migrena cronică – 11,5%, CTT cronică – 7,1%). Valorile prevalenței obținute în studiul actual depășesc valorile obținute în cadrul altor studii realizate în acest domeniu. Astfel, studiul efectuat de Lu S-R, Fuh J-L et al., relatează prevalența migrenei de 2,7-22% [6], un alt studiu efectuat de Shivpuri D et al., la adolescenții din India, raportează prevalența migrenei de 9%, iar a CTT – de 3,4% [9]. Cercetarea efectuată de Lipton et al., care a studiat prevalența migrenei la adolescenți în dependență de statutul socio-economic al familiei, a constatat prevalența totală a migrenei – 6,3%, aceasta fiind de 2,9% – la adolescenții din familiile cu venit înalt și 4,4% – în cazul adolescenților din familiile cu venit scăzut [4].

Prevalența cefaleelor primare, episodice și cronice, atât de înaltă, obținută în rezultatul cercetării actuale, posibil, poate

fi explicată prin omogenitatea eșantionului: în cercetare au fost incluși doar elevi ai liceelor din municipiul Chișinău, fără stratificarea eșantionului conform tipului instituției de învățământ. Nivelul socio-economic scăzut și condițiile familiale nefavorabile (familii incomplete, tutelă), care sunt condiționate de declinul economic la nivel de țară și rata înaltă a migrației populației, contribuie indubitabil la creșterea prevalenței cefaleelor la adolescenți.

Concluzii

Actualul studiu a demonstrat în premieră pentru Republica Moldova, că cefaleea la adolescenți constituie o problemă majoră de sănătate publică, fapt confirmat prin incidența foarte înaltă, $676 \pm 4,9$ la 1000 de adolescenți sau 67,6%, și impactul important asupra calității vieții grupului populațional studiat.

Studiul realizat a constatat un nivel înalt al prevalenței cefaleelor primare la adolescenți: a migrenei – 28,5%, cefaleei de tip tensional – 44,4%, a cefaleelor cronice – 18,6% (migrena cronică – 11,5%, cefaleea de tip tensional cronică – 7,1%).

Ponderea formelor cronice ($18 \pm 1,6\%$) a cefaleelor primare la adolescenți este semnificativ înaltă, în raport cu studiile epidemiologice internaționale, ceea ce indică prezența lacunelor în diagnosticul și tratamentul cefaleelor primare, precum și nerecunoașterea cefaleei ca problemă medico-socială importantă de către sistemul sanitar din Republica Moldova.

Manifestarea cefaleelor în funcție de gen denotă o intensificare semnificativă a fenomenului la adolescente, sexul feminin fiind un factor predispozant în apariția cefaleelor primare.

Înrăutățirea condițiilor mediului familial (familie de tip incomplet sau tutelă) majorează considerabil rata cefaleelor primare la adolescenți.

Analiza impactului activității extrașcolare asupra manifestărilor cefaleei denotă: amplificarea fenomenului în cazul studierii limbilor străine, frecventării școlilor muzicale și de arte, în special, precum și în lipsa activităților extrașcolare, cât și diminuarea semnificativă a fenomenului în cazul practicării dansurilor și sportului.

S-a constatat faptul că depresia, anxietatea și dereglările de somn sunt factori favorizanți în apariția cefaleelor primare la adolescenți. În cazul în care copilul are depresie sau anxietate, probabilitatea de apariție a cefaleei crește de 1,5 ori.

Prezența cefaleei la rude, în special la rudele de gradul întâi, majorează incidența cefaleelor primare la adolescenți de 2 ori.

References

1. Abu-Arafah I. Chronic tension-type headache in children and adolescents. *Cephalgia*. 2002;21:830-6.
2. Gherpelli JLD, Poetscher LMN, Souza AMMH, et al. Migraine in childhood and adolescence. A critical study of the diagnostic criteria and the influence of age on clinical findings. *Cephalgia*. 1998;18:333-341.
3. Moldovanu I, Dodick DW, Odobescu S. Cefaleele, durerile faciale și cervicale (diagnostic și tratament). [Headaches, facial aches and cervical spine aches (diagnosis and treatment)]. Chișinău, 2007;520.
4. Lipton R, Bigal M, Kolodner K, et al. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalgia*. 2003;23:429-440.
5. Lu S, Fuh J, Chen W, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prev-

- alence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001;21:980-986.
6. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, et al. Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population-based study in Taiwan. *Cephalalgia*. 2000;20:479-485.
 7. Necdet Karli, Semra Acgoz, Mehmet Zarifoglu, et al. Clinical characteristics of Tension-Type Headache and Migraine in adolescents: A student-based study. *Headache*. 2006;46(3):399-412.
 8. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ [Chronic migraine and autonomic nervous system]. 2012;15, 59-92.
 9. Raieli V, Raimondo D, Commarelli D, et al. Migraine headache in adolescents: a student population-based study in Monreal. *Cephalalgia*. 1995;15:5-12.
 10. Shivpuri D, Rajesh MS, Jain D. Prevalence and characteristics among adolescents: A questionnaire survey. *Indian pediatrics*. 2003;40:665-669.

Collagenase participation in the collagen biodegradation in the liver during the regression of experimental hepatic cirrhosis

R. Pretula

Laboratory of Morphology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: ruslanpretula@yahoo.com. Manuscript received May 03, 2013; accepted October 15, 2013

Abstract

The role of the collagenase in the collagen degradation in rat liver during the regression of experimental cirrhosis has been investigated. The activity of collagenase has been determined biochemically and electronically and histochemically in the normal condition of liver and in CCl₄-induced fibrotic rat liver and during 2 months after the end of the treatment by CCl₄. In the condition of liver cirrhosis a decrease of collagenase activity has been revealed. After the cessation of CCl₄-treatment two maximums (on the 7th and 30th days) of a significant increase in collagenolytic activity have been determined. A strong correlation between the dynamics of collagenase activity and the change of hydroxyproline level in the liver tissue has been identified. Electronically and histochemically it has been determined that in a normal rat liver the active collagenase is located in lysosomes of Kupffer cells and endotheliocytes. In the fibrotic rat liver the reaction product was revealed mainly extracellularly on hepatocytes, macrophages and fibroblasts cytolemma and on the adjacent collagen fibrils on the 7th and 30th days after CCl₄ abolition. The results show that during the recovery from hepatic fibrosis the active collagenase is located mainly extracellularly. There are two periods of collagenolytic activity augmentation in liver – on the 7th and 30th days after the discontinuation of CCl₄-treatment. It means that the initiation of collagen degradation in liver takes place at least twice, probably, depending on the quantity and activity of different types of liver cells.

Key words: collagenase, metalloproteinases, collagen biodegradation, regression of hepatic cirrhosis.

Participarea colagenazei la biodegradarea colagenului în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale

Actualitatea și importanța problemei abordate. Menținerea homeostaziei, atât în condiții normale, cât și în stările patologice, este imposibilă fără biosinteza și biodegradarea continuă a matricei extracelulare. La toate etapele de ontogeneză, aceste fenomene biologice se pot urmări în țesutul conjunctiv, care constituie peste 50% din masa corporală și, în particular, se referă la componentul principal al matricei extracelulare – colagenul, care constituie peste 30% din cantitatea totală de proteine ale organismului. A fost demonstrat faptul, că colagenul majorității țesuturilor conjunctive prezintă subiectul unei remodelări și unui circuit metabolic continuu – fenomen, ce are loc atât în condiții fiziologice, cât și patologice [1, 2, 3], iar organismul în normă dispune de toate posibilitățile necesare pentru reglarea cantității și distribuției structurilor conjunctive proprii.

În condiții patologice, echilibrul între procesele de biosinteză și degradare a colagenului este dereglat și, în rezultatul proceselor inflamatorii și distrofice, manifestări ale celor mai diverse patologii, în majoritatea organelor și țesuturilor are loc dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv (fibroză și scleroză).

În prezent, medicina nu dispune de mijloace radicale, care ar permite înlăturarea cauzelor, care provoacă maladii cronice, însoțite de sclerozarea țesuturilor. De aceea, un rol important în aprecierea eficacității metodelor contemporane de tratament îl are cunoașterea precisă a gradului de reversibilitate a modificărilor structurale, funcționale și biochimice din organe care, în mod obligatoriu, însoțesc maladiile cronice.

Cercetările în această direcție sunt deosebit de importante pentru soluționarea unor probleme imperative din domeniul maladiilor țesutului conjunctiv: afecțiuni reumatice, osteo- și artropatii, regresia modificărilor inflamatorii cronice și a celor sclerotice, cicatrizarea plăgilor, formarea cheloizilor, aderențelor ș.a.

Pentru studierea proceselor de degradare a colagenului în condiții patologice pot fi folosite cu succes modelele experimentale ale cirozei hepatice, în care procesele par a fi reversibile, așa cum este intoxicația cronică cu CCl₄, hidrazină, aminoazocompuși și cu alte noxe hepatotrope, precum și ligaturarea ducturilor biliare, dieta cu 4 741 001 deficiență de colină ș.a. În fiecare din aceste modele, discontinuitatea agentului cirozogen este urmată de o perioadă de reparație a

ficatului, inclusiv de dispariția completă, sau aproape completă a țesutului fibros format excesiv [4, 5, 6]. Revenirea la structura aparent normală a ficatului este, în anumite condiții experimentale, impresionantă, cu dispariția totală a excesului de țesut conjunctiv. Posibilitatea reversibilității leziunilor de fibroză hepatică prezintă un interes deosebit pentru clinică prin implicațiile sale prognostice și terapeutice.

Reversibilitatea modificărilor sclerotice este determinată preponderent de posibilitățile degradării țesutului conjunctiv și, în special, a collagenului. Numeroase investigații histologice, histochemice, electron-microscopice și biochimice au reușit să demonstreze că fibroza ficatului poate fi supusă unei regresii, care în anumite condiții experimentale este impresionantă, fiind observată dispariția aproape completă a excesului de collagen [1]. Însă, majoritatea detaliilor mecanismelor resorbției collagenului *in vivo* nu sunt cunoscute.

Datele experimentale sugerează, că reducerea excesului de collagen se realizează printr-un proces de resorbție activă și nu apare doar ca rezultat al sistării neoformației fibrilare. Afectarea mecanismelor de degradare a țesutului conjunctiv este considerată de cercetători una din cauzele principale ale ireversibilității cirozei hepatice.

O importanță primordială în resorbția țesutului fibros este atribuită enzimelor lizozomale. Enzime-cheie în biodegradarea matricei extracelulare și, în special, a collagenului sunt considerate a fi metaloproteinaze ale matricei (MMPs; numite de asemenea, collagenaze sau matrixine) [7, 8, 9, 10], membri ai unei familii mai mari, în componența căreia în prezent sunt incluse cel puțin 26 de enzime [8, 11, 12]. Proprietatea comună a tuturor collagenazelor se rezumă la activizarea lor pregnantă în mediile cu pH-ul de 7,0-9,0 și, deseori, în lipsa acumulării sale în celula sintetizantă. Collagenazele sunt metaloenzime Zn-dependente, care scindează în mod unic collagenii interstițiali prin atacul la un singur situs din cadrul structurii helicale native, situat la 3/4 distanță de capătul -NH₂ terminal al lanțului 1 între Gly775/Ile776 [13, 14, 15], rezultând 2 fragmente helicale, ce reprezintă 3/4 și, respectiv, 1/4 din lungimea fibrei inițiale. Producții de clivare se denaturează spontan la 37°C, devenind susceptibile la proteinazele nespecifice cu activitate gelatinolitică din țesutul conjunctiv [16]. S-a demonstrat că collagenaza posedă afinitate față de suprafața fibrelor de collagen [17].

Studiile recente au reușit să deceleze în ficatul în normă expresia collagenazei interstițiale, a stromelizinei-1 și -3, a 72 kDa- și 95 kDa-collagenazei tip IV. Producții principali ai metaloproteinazelor în ficat sunt considerate celulele Kupffer, unde collagenaza a fost depistată în formă activă în lizozomi [18]. Lipocitele (celulele Ito) sintetizează 72 kDa-collagenaza și, conform datelor preliminare, stromelizina [19]. Collagenaza activă a fost depistată, de asemenea, extracelular pe microvilozitățile hepatocitelor [18]. În fibroză, sursa collagenazei hepatice, pe lângă celulele Kupffer, o constituie fibroblastele, celulele Ito activate spre un fenotip miofibroblastic [20, 21, 22], hepatocitele [23].

În experiențele *in vitro* a fost găsită o activitate minimală a collagenazei în ficatul normal al șobolanilor, majorarea ei

evidentă în fibroza experimentală indusă de CCl₄ și scăderea ei în caz de ciroză avansată sau ireversibilă [5]. Aceste date biochimice corelează cu cercetările imunohistochemice ale collagenazei în ficatul cirozat [24], unde collagenaza a fost legată cu collagenul septal nou format în stadiul precoce sau reversibil al cirozei și era absentă în stadiul tardiv sau ireversibil al maladiei.

În caz de ciroză experimentală reversibilă, sporirea activității collagenazice se observă mai timpuriu decât majorarea activității enzimelor lizozomale. Aceasta le-a permis autorilor să presupună că collagenaza inițiază disocierea collagenului intact în spațiul extracelular, după ce produsele reacției se denaturează la temperatura corpului, iar enzimele lizozomice sunt responsabile de degradarea ulterioară [25].

Astfel, ireversibilitatea cirozei poate fi asociată cu dereglarea mecanismelor de degradare a collagenului, care poate consta în insuficiența activității collagenazei, schimbarea sensibilității sale față de substrat, sau în combinația ambilor factori.

Examinând starea de ansamblu a acestei probleme, se poate remarca, că aspectele structurale și biochimice ale proceselor de catabolizare a collagenului, în cadru normal și pe fond de patologie, au fost cercetate insuficient. Este puțin cunoscut rolul diferitor elemente celulare în resorbția collagenului, la proporționarea collagenolizei intra- și extracelulare, la aspectele ultrastructurale ale resorbției collagenului. Rămân incerte sau contrariate și alte aspecte principiale ale acestei probleme.

Scopul investigațiilor constă în studierea unor particularități de implicare a collagenazei în biodegradarea collagenului în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Material și metode

Experiențele s-au efectuat pe șobolani albi, masculi cu masa de 160-250 g. Ciroza hepatică a fost provocată la animalele de laborator prin metoda clasică de injectări subcutanate bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl₄) în ulei de măsline, în doză de 0,3 ml la 100 g a masei corporale, în decurs de 13 săptămâni [26].

Prelevarea materialului investigațional se efectua la etapa dezvoltării maxime a cirozei hepatice și pe parcursul a două luni de regresie a cirozei (7, 14, 21, 30, 45 și 60 de zile după ultima injectare a noxei hepatotrope) după sacrificarea animalelor prin decapitare. Lotul martor a inclus 10 animale sănătoase. În calitate de material investigațional se preleva o porțiune din centrul lobului drept al ficatului animalelor experimentale.

Pentru investigații s-au utilizat metode histologice, electron-histochemică și biochimice de explorare.

Prin *metodele histologice* s-au examinat prelevatele din ficatul a 60 de animale. Materialul se fixa în formalină neutrală de 10%, cu includerea ulterioară în parafină. Secțiunile histologice au fost colorate cu hematoxilina-eozină și cu picrofoxină după Van Gieson.

Investigațiile biochimice s-au produs în omogenat de țesut hepatic.

Pentru determinarea cantitativă a collagenului în uter s-a

utilizat procedeul de determinare a hidroxiprolinei (HYP) – aminoacidului specific, în exclusivitate, a moleculei de collagen, bazat pe proprietatea hidroxiprolinei de a se oxida în pirol sub acțiunea cloraminei B, produsele oxidării condensându-se în mediul acid cu p-dimetilaminobenzaldehidă cu formarea unui compus colorat. Intensitatea colorației este direct proporțională cu cantitatea de hidroxiprolină și se estimează fotometric [27].

Activitatea collagenazei a fost determinată *biochimic* în omogenat de țesut, metoda având la bază principiul descris de Smith și van Frank [28] cu folosirea în calitate de substrat Z-Pro-Ala-Gly-Pro-4MbNA ("BACHEM") și agentului de azocoplare Fast Blue B (FBB).

Prin *metoda electron-histochimică* s-au examinat prelevatele din ficatul a 18 animale, la termenul de 7 și 30 de zile de regresie a cirozei și a 3 masculi sănătoși. Materialul a fost supus prelucrării histochimice pentru determinarea activității collagenazei la nivel ultrastructural în conformitate cu procedura descrisă de Smith și van Frank [28] cu folosirea în calitate de substrat Z-Pro-Ala-Gly-Pro-4MbNA ("BACHEM").

Rezultate și discuții

La *examinarea histologică* a probelor de ficat, colectate la etapa de dezvoltare maximă a cirozei, se desemna o modificare pronunțată a structurii lobulare a ficatului. Lobulii erau penetrați de septuri de țesut conjunctiv, constituite cu precădere din fascicule mature de collagen, fibrocite și fibroblaste. Se depistau nodulii regenerativi de mărimi diferite. Țesutul conjunctiv forma preponderent septuri perilobulare. În hepatocitele pseudolobulilor se observau diverse modificări – de la distrofie granulară până la distrofie hidropică (vacuolară) și necroză de colicvație (umedă).

Analiza microscopică a structurii ficatului după 14 zile demonstrează clar nu numai stoparea procesului de fibrozare, dar și diminuarea lui cu manifestări proliferative din partea parenchimului. Septurile perilobulare de țesut conjunctiv apar mai subțiri și cu infiltrație limfo-histiocitară moderată. După 30 de zile în mostrele de ficat se relevă septuri și mai subțiri, constituite din fascicule de fibre collagenice, izolat însoțite de celule mononucleare și histiocite. La această etapă, a regresiei cirozei se restabilește structura obișnuită a lobulului hepatic, proprie ficatului neafectat. Hepatocitele sunt hipertrofiat, manifestă un polimorfism exprimat, demonstrând regenerarea parenchimului, ceea ce se confirmă prin prezența celulelor aflate în proces de diviziune.

La termenul de 2 luni de regresie a cirozei, se observă normalizarea structurii ficatului. Izolat se mențin fascicule subțiri de collagen. Se observă formarea structurii trabeculare a ficatului și lipsa infiltratului inflamator.

Astfel, în perioada de regresie a cirozei hepatice experimentale în ficat derulează un proces intens de regenerare a hepatocitelor și subțiere marcantă a straturilor de collagen, maximal exprimat în decursul primei luni după sistarea intoxicației cirozogene, ceea ce denotă derularea, în acest interval de timp, a unui proces de catabolizare collagenică de o intensitate fascinantă. Structura ficatului revine la normal după circa 2 luni de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Rezultatele *determinării conținutului de hidroxiprolină* în ficat confirmă și precizează rezultatele examenului histologic. Gradul de avansare a procesului patologic în ficat a fost caracterizat de acumularea unei cantități de collagen, care aproape de trei ori a depășit conținutul macromoleculei în normă (fig. 1).

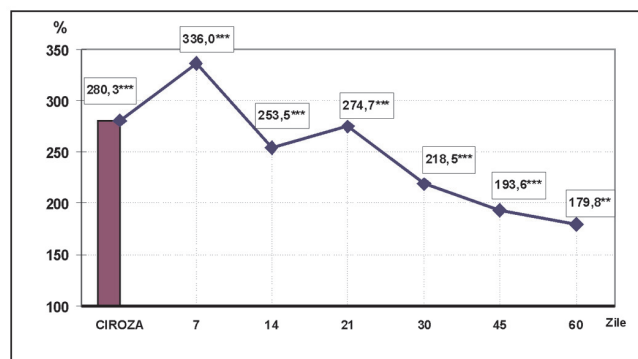


Fig. 1. Modificările conținutului de hidroxiprolină în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Notă: axa absciselor – termenii regresiei (zile); axa ordonatelor – conținutul hidroxiprolinei (în %); 100% – nivelul lotului martor.

În pofida încetării injectărilor noxei hepatotrope cantitatea de hidroxiprolină tisulară continuă, totuși, să sporească și către termenul de 7 zile de regresie înregistrează maximumul concentrației sale în ficat – 336%, $p < 0,001$. În continuare, urmărim reducerea conținutului HYP în ficat, care la 14 zile de regresie se reduce cu aproape 30%, comparativ cu cantitatea existentă la termenul precedent. Însă, această reducere nu continuă și pe parcursul săptămânii următoare a perioadei supravegheate și la termenul de 21 de zile de regresie fixăm o cantitate a aminoacidului, care constituie 274,7% ($p < 0,001$) din nivelul referențial și nu se deosebește concludent de indicii termenului anterior. Micșorarea semnificativă a cantității de hidroxiprolină în ficat se observă la 30 de zile și 45 de zile de la abolirea intoxicațiilor, iar investigația efectuată la 60 de zile de regresie denotă reducerea mai mult de două ori a conținutului de hidroxiprolină hepatică, comparativ cu indicii maximali, înregistrați la 7 zile post-cirozice.

Astfel, determinările biochimice denotă micșorarea treptată a conținutului de hidroxiprolină tisulară în ficat în decursul primelor patru săptămâni după sistarea injectărilor de CCl_4 , iar investigațiile histologice ale ficatului animalelor experimentale relevă o subțiere marcantă a septurilor fibroase (aproximativ de două ori), ceea ce denotă derularea în acest interval de timp a unui proces intens de catabolizare collagenică. Procesul se finalizează, în principal, după două luni de la încetarea acțiunii factorului cirozogen.

Dinamica activității collagenazei în ficat în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale. În experiențele noastre, activitatea collagenazei în ficat la dezvoltarea maximă a cirozei s-a dovedit a fi scăzută esențial, comparativ cu valorile înregistrate în lotul martor – cu 21% ($p < 0,001$) (fig. 2). Activitatea enzimei în perioada de regresie a cirozei se modifică în dependență de timpul trecut după încetarea intoxicației cirozogene, înregistrând maximele sale după 7 și 30

de zile, când se dovedește a fi mai activă decât în lotul martor cu 15% ($p < 0,01$) și 17% ($p < 0,01$), respectiv. La 14 și 21 de zile, activitatea collagenazei suferă o diminuare temporară cu 13% ($p < 0,01$) și 11% ($p < 0,01$), în comparație cu lotul martor. Activitatea collagenazei se apropie de valorile normale după 45-60 de zile de regresie a cirozei.

În studiul nostru, asupra procesului de regresie a cirozei hepatice am remarcat o interdependență strânsă între modificările conținutului de collagen și activității collagenazei în ficat. Astfel, în ciroza hepatică, când cantitatea de collagen în ficat atinge cote maxime, observăm și o diminuare esențială a activității collagenazei.

În perioada care urmează imediat după încetarea injecțiilor de CCl_4 (după 7 zile de la sistarea intoxicației), efectul nociv al toxinei se menține, sinteza collagenică prevalând asupra scindării sale. Acest fapt se confirmă prin determinarea unei cantități și mai importante de hidroxiprolină, care depășește nivelul înregistrat la etapa precedentă. Dar simultan remarcăm și sporirea activității collagenazei, care își atinge primul maxim de activitate.

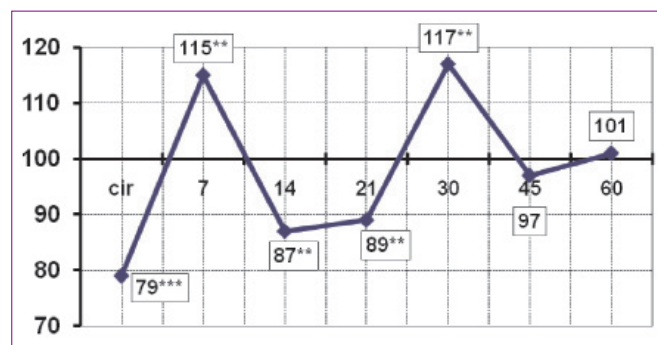


Fig. 2. Modificarea activității collagenazei (%) în ficat, în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale.

Notă: axa absciselor – termenii regresiei (zile); axa ordonatelor – activitatea collagenazei (în %); 100% - nivelul lotului martor.

Acestei amplificări a proprietăților collagenolitice ale ficatului și se datorează, probabil, micșorarea semnificativă a cantității de collagen hepatic, depistată la următorul termen investigațional (la 14 zile post-toxice). Amploarea proceselor collagenolitice, detectată în ficat la această etapă, este asigurată, probabil, de enzimele provenite din lizozomii celulelor mezenchimale, care există din abundență în țesutul conjunctiv dezvoltat excesiv.

Catabolizarea intensă a structurilor conjunctive se soldează, pe de o parte, cu reducerea importantă a cantității de collagen în ficat, iar pe de altă parte, se micșorează și numărul celulelor mezenchimale implicate în furnizarea collagenazei. Scăderea temporară a activității enzimei în perioada de 14-21 de zile de regresie se datorează, probabil, micșorării numărului de macrofage și fibroblaste, care are loc în această perioadă, precum și sintezei enzimatice insuficiente în puținele celule parenchimale neafectate, existente la această etapă în țesutul hepatic.

Cele menționate explică stagnarea relativă a procesului de resorbție a matricei extracelulare, între 14 și 21 de zile de regresie, deduse pe baza determinărilor cantitative ale hidroxiprolinei hepatice.

Finalizarea formării sistemului lizozomal în hepatocitele noi, apărute în rezultatul proceselor proliferative din ficat, are loc numai după circa 20 de zile de regresie a cirozei ficatului [23], ceea ce se și manifestă prin sporirea activității collagenazei la 30 de zile după ultima injecție a noxei hepatotrope. Astfel, în ficat, după circa 30 de zile de regresie se produce o nouă amplificare a potențialului collagenolitic fapt, care se manifestă printr-o sporire a activității collagenazei și o micșorare semnificativă a cantității de hidroxiprolină în ficat la 30 de zile de la abolirea intoxicațiilor.

Este important faptul că în studiul nostru, asupra procesului de regresie a cirozei hepatice am remarcat două maxime în activitatea collagenazei. Prezența a două maxime pe curba dinamicii de activitate a collagenazei în ficat – la 7 și la 30 de zile de la sistarea intoxicației este, incontestabil, o manifestare a caracterului fazic al procesului studiat, precum și a implicării în procesele collagenolitice a sistemelor enzimatice lizozomice atât ale elementelor celulare ale țesutului conjunctiv (mai ales la etapele inițiale), cât și ale hepatocitelor (cu precădere la etapele mai avansate ale procesului de regresie a cirozei).

Detectarea electron-histochimică a activității collagenazei în ficat în normă și în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale. Produsul reacției la collagenază în ficatul normal a fost prezent, fie sub aspectul granulelor mărunte solitare, fie sub aspectul unor conglomerate mai mult sau mai puțin omogene de densitate diferită. O reacție intensă s-a remarcat în lizozomii celulelor Kupffer și în lizozomii celulelor endoteliale. Activitatea extracelulară a collagenazei a fost neînsemnată. Granule solitare ale produsului de reacție se detectau pe microviliile hepatocitelor în spațiile Disse și pe unele din puținele fibrile de collagen. Datele obținute denotă, că collagenaza în ficatul normal se localizează în lizozomii celulelor Kupffer și entodeliocitelor, precum și extracelular pe microvilozitățile hepatocitelor.

În ficatul afectat de ciroză, distingem activitate a collagenazei în vacuole și lizozomi ai macrofagelor și fibroblastelor.

Particularitatea pregnantă, pe care am urmărit-o în timpul examenelor electron-histochimice asupra ficatului în procesul de regresie a cirozei, este secreția collagenazei din hepatocite și elementele celulare ale țesutului conjunctiv spre spațiul intercelular. Despre aceasta mărturisesc cumulațiile de produs al reacției în spațiile intercelulare – pe citolemă și pe fibrilele de collagen adiacente. O reacție intensă la collagenază, în spațiile intercelulare, s-a putut urmări în ambele termene de cercetare.

Este important de remarcat, că termenele investigaționale (7 și 30 de zile de regresie) se deosebeau esențial prin ponderea elementelor celulare, care secretau enzima spre spațiul extracelular. Astfel, la termenul de 7 zile de regresie, practic, toată collagenaza extracelulară era secretată de celulele septurilor fibroase (macrofage și fibroblaste), prezente în număr mare datorită cantității excesive de țesut conjunctiv în ficatul afectat de ciroză. Secreția enzimei de către hepatocite era neînsemnată.

La termenul de 30 de zile de regresie, produsul de reacție la collagenază, din contra, se evidențiază preponderent în preajma hepatocitelor. Cantități considerabile de produs al reacției sub formă de granule solitare sau de conglomerate

granulare, mai mult sau mai puțin omogene, se detectau dispuse pe citolema hepatocitelor, pe fibrilele de colagen adiacente sau în profunzimea straturilor fibrotic. Elementele celulare conjunctive, numărul cărora s-a redus considerabil odată cu subțierea straturilor de țesut conjunctiv, secretau enzimă activă în cantități mult mai mici.

La ambele termene de cercetare, pe lângă secreția colagenazei în spațiul extracelular, are loc fagocitarea și liza intracelulară a colagenului de către macrofage și fibroblaste.

Un fapt de importanță majoră, devenit posibil grație investigațiilor noastre electron-histochemice, este revelarea activității extracelulare a colagenazei, depistată la ambele etape de regresie cercetate. Despre aceasta mărturisesc aglomerațiile de produs al reacției în spațiile intercelulare, dispuse imediat pe citolemă și pe fibrilele colagenice adiacente. Am urmărit același tablou în ambele termene de explorare. Colagenaza este secretată spre spațiile extracelulare de macrofage și fibroblaste (preponderent la etapa inițială a regresiei cirozei), precum și de hepatocite (la etapa mai avansată a regresiei).

Rezultatele sugerează că în perioada de regresie a cirozei hepatice experimentale, colagenaza activă se află mai ales extracelular. Există două perioade de augmentare a activității colagenolitice în ficat – la 7 și 30 de zile după întreruperea intoxicației cu CCl_4 . Aceasta înseamnă că inițierea degradării colagenului în ficat are loc cel puțin de două ori, în dependență, probabil, de cantitatea și activitatea diferitor tipuri de celule hepatice.

Concluzii

În perioada de regresie a cirozei hepatice experimentale în ficat derulează un proces intens de regenerare a hepatocitelor și subțiere marcantă a straturilor de colagen, are loc micșorarea treptată și fazică a conținutului de hidroxiprolină, maximal exprimată în decursul primei luni după sistarea intoxicației cirozogene, ceea ce denotă derularea în acest interval de timp a unui proces de catabolizare colagenică de o intensitate fascinantă. Structura ficatului revine la normal după circa 2 luni de regresie a cirozei hepatice experimentale.

În ciroza hepatică are loc diminuarea activității colagenazei în ficat, iar în perioada de regresie a cirozei se evidențiază două faze de majorare semnificativă a activității colagenolitice – la 7 și 30 de zile după sistarea intoxicației cirozogene. Se observă o corelație strânsă între dinamica de activitate a colagenazei și modificările nivelului de hidroxiprolină tisulară. Aceste date atestă faptul implicării directe a enzimei în degradarea colagenului în ficat.

În procesul de regresie a cirozei, colagenaza este secretată de către hepatocite, macrofage și fibroblaste spre spațiul extracelular pentru a participa nemijlocit în degradarea extracelulară a colagenului. La termenul de 7 zile de regresie aproape toată colagenaza extracelulară este secretată de către macrofage și fibroblaste, iar la termenul de 30 de zile de regresie colagenaza este secretată preponderent de către hepatocite. La ambele termene de cercetare, pe lângă degradarea extracelulară, are loc fagocitarea și liza intracelulară a colagenului de către macrofage și fibroblaste.

References

1. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut*. 2000;46:443-446.
2. Everts V. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodeling. *Histochemical Journal*. 1996;28(4):229-245.
3. Fallowfield J, Hayes P. Pathogenesis and treatment of hepatic fibrosis: is cirrhosis reversible? *Clin Med*. 2011;11(2):179-83.
4. Cameron G, Karunaratne W. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. *J. Pat. Bact.* 1936;42(1):1-21.
5. Okazaki I, Maruyama K. Collagenase activity in experimental hepatic fibrosis. *Nature*. 1974;252(202):49-50.
6. Perez-Tamayo R. Cirrhosis of the liver: a reversible disease? *Pathol. Ann.* 1979;14:183-213.
7. Borkakoti N. Matrix metalloproteinases: variation on a theme. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 1998;70(1):73-94.
8. Amalinei C, Caruntu ID, Balan RA. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol*. 2007;48(4):323-334.
9. Alwayn I. A critical role for matrix metalloproteinases in liver regeneration. *J Surg Res*. 2008;145(2):192-8.
10. Chakraborti S. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem*. 2003;253(1-2):269-85.
11. Cîmpean A, Caloianu M. Metalloproteinaze cu rol în biodegradarea colagenilor. *Progrese în științe biologice*. 1996;1(1):96-105.
12. Reynolds JJ. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Disease*. 1996;2(1):70-76.
13. Aimes R, Quigley J. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(11):5872-5876.
14. Fields G. A model for interstitial collagen catabolism by mammalian collagenases. *Journal of Theoretical Biology*. 1991;153(4):585-602.
15. Krane S. Is collagenase (matrix metalloproteinase -1) necessary for bone and other connective tissue remodeling? *Clinical Orthopedics Related Research*. 1995;313:47-53.
16. Sires U. Complete degradation of type X collagen requires the combined action of interstitial collagenase and osteoclast-derived cathepsin B. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(5):2089-2095.
17. Shingleton W. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochemistry & Cell Biology*. 1996;74(6):759-775.
18. Ryvnyak VV, Gudumak VS, Onya ES. Elektronno-gistokhimicheskaya lokalizatsiya kollagenazy v pecheni [Electronical and histochemical localization of collagenase in liver] *Biulleten experimentalnoy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 1995;1:22-26.
19. Arthur M. Matrix degradation in the liver. Fat Storing Cells and Liver Fibrosis (Falk Symposium nr. 71). 1993;18.
20. Arthur M. Collagenases and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 1995;22(2 Suppl):43-48.
21. Arthur M. Role of the cells in the degradation of matrix in liver. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1995;10(Suppl 1):57-62.
22. Iredale J. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1997;29(1):43-54.
23. Montfort I. Collagenase of hepatocytes and sinusoidal liver cells in the reversibility of experimental cirrhosis of the liver. *Virchows Archiv B Cell Pathology*. 1990;59(5):281-289.
24. Fukuda Y, Imoto M, Koyama Y, et al. Immunohistochemical study on tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and pathological human livers. *Gastroenterologia Japonica*. 1991;26(1):37-41.
25. Madala S. Matrix metalloproteinase 12-deficiency augments extracellular matrix degrading metalloproteinases and attenuates IL-13-dependent fibrosis. *J Immunol*. 2010;184(7):3955-63.
26. Paquet KJ, Kamphausen U. The carbon tetrachloride hepatotoxicity as a model of liver damage. First report. Long-time biochemical changes. *Acta hepato-gastro-enter*. 1975;22(2):84-88.
27. Sharaev PN. Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvortke krovi [The method of determination of free and conjugated hydroxyproline in the blood serum] *Lab. Delo*. 1981;5:283-285.
28. Smith RE, Van Frank RM. The use of amino acid derivatives of 4-methoxy-B-naphthylamine for the assay and subcellular localization of tissue proteinases. In: *Lysosomes in Biology and Pathology*. New York, 1975;123-249.

The efficiency of the chronic obstructive bronchitis treatment with acetylcysteine, the dry extract of ivy leaves and a combination of the both

A. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Medical clinic No 3

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: angela_tcaciuc@yahoo.com. Manuscript received September 25, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The data on the effectiveness of mucolytic and expectorant drugs in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis are controversial. A lot of studies have established that acetylcysteine has mucolytic and antioxidant action, leading to a decrease in the frequency of exacerbations. The expectorant drugs haven't been sufficiently used in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis. Hyper secretion of mucus is one of the main factors contributing to the restriction of air flow while breathing in these patients. In this clinical study 120 patients with the exacerbation of chronic obstructive bronchitis have been involved. They have been divided into four groups. The first group (n = 31) has received a standard treatment along with acetylcysteine (200 mg three times per day). The second group (n = 29) has taken a standard treatment along with a dry extract of ivy leaves (50.4 mg per day). The third group (n = 30) has received a standard treatment along with acetylcysteine and dry extract of ivy leaves. The fourth group (n = 30) has taken only a standard treatment (salbutamol + amoxicillin/clavulanic acid). The patients have been examined before and after a 10-day treatment. Before and after the treatment the character, viscosity and adhesion of the sputum have been examined as well. The study has found that the use of acetylcysteine, dry extract of ivy leaves or their combination in the treatment of the exacerbations of chronic obstructive bronchitis significantly reduces the adhesion and viscosity of sputum, the fact that contributes to the effective expectoration. The best effect has been achieved through the administration of acetylcysteine and, especially, by its combination with dry extract of ivy leaves.

Key words: chronic obstructive bronchitis, treatment, mucolytics, expectorants.

Eficiența tratamentului bronșitei cronice obstructive cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă și combinarea lor

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Prevalența acestei patologii în populația generală este de $\approx 1\%$, iar în populația matură (40 de ani și mai mult) depășește valoarea de 10% (4-6% din populația adultă masculină și 1-3% - la cea feminină), aflându-se în creștere continuă. În Europa, mortalitatea cauzată de bronhopneumopatia cronică obstructivă, variază de la 2,3 (Grecia) până la 41,4 (Ungaria) cazuri/100 000 populație. BPOC este larg răspândită în toată lumea, inclusiv și la noi în țară. Această maladie cauzează invalidizarea precoce a bolnavilor, constituind frecvent și cauza deceselor. Deaceea, bronșita cronică obstructivă (BCO) (tipul B de BPOC) este o problemă majoră medicală și socială.

Dacă în prezent, BPOC este a 5-a cauză de mortalitate în lume, apoi se prognozează că în 2020 această afecțiune va deveni a treia cauză majoră de deces și se va situa pe locul cinci din punct de vedere al costurilor la nivel mondial.

În ceea ce privește patogeniza BPOC, este pusă în discuție „Ipoteza Britanică” cu rolul hipersecreției cronice de mucus. În fenotipul clasic al bronșitei cronice, hipersecreția de mucus este simptomul-cheie, iar contribuția sa la obstrucția căilor respiratorii a fost un subiect de dezbateri pentru o lungă perioadă de timp [1]. Chiar dacă producția de mucus pare a fi deosebit de importantă în BPOC, rolul său precis în dezvoltarea și progresarea bolii nu este complet înțeles. Hogg J. C. și colab. [2] au presupus, că producerea de mucus în căile respiratorii mici poate crește, fie pentru că el este produs în exces de celule caliciforme, stimulate de elastaza neutrofilelor sau de radicalii liberi de oxigen, sau pentru că este dereglat

clearance-ul mucusului. De asemenea, mucusul poate adera de pereții căilor respiratorii, ținând cont de vâscozitatea sa mărită, contribuind astfel la obstrucția bronșică și deteriorarea funcției pulmonare.

Remediile, care au menirea de a schimba proprietățile vâscoelastice ale mucusului pentru a ameliora *clearance*-ul secreției bronșice, sunt caracterizate ca „mucoactive”. În prezent, spectrul de medicamente cu acțiune mucoactivă, ce influențează diverse verigi ale *clearance*-ului muco-ciliar este foarte larg. Nu există o clasificare a medicamentelor cu acțiune mucoactivă. De cele mai multe ori, ele sunt divizate în 2 grupuri, în dependență de mecanismul de acțiune: expectorante (sau secretomotorii) și mucolitice. Unii autori mai evidențiază încă 2 grupuri: mucoregulatorie și mucochinetice [3].

Expectorantele pot fi caracterizate ca medicamente, care induc eliberarea căilor respiratorii de mucus. Conform Oxford Dicționar de Medicină, expectorantele sunt medicamente care contribuie la calmarea tusei prin fluidificarea mucusului bronșic, facilitând eliminarea acestuia. Această acțiune necesită, de obicei, producerea tusei pentru a aduna și expulza mucusul din plămâni și căile respiratorii. Această acțiune poate fi benefică atunci, când mucusul produce obstrucția căilor respiratorii mari, mijlocii sau mici. Efectele produse de expectorante pot îmbunătăți aerația alveolară și micșora iritarea neuronală, declanșată de acțiunea mecanică a dopurilor de mucus sau efectele componentelor lor care mențin inflamația. În ansamblu, acestea pot reduce travaliul respirator și dispneea. Din toate remediile de origine vegetală cu acțiune expectorantă, probabil, unul din cele mai efective medicamente indicate în tratamentul bolilor inflamatorii ale

căilor respiratorii, de o siguranță și inofensivitate incontestabilă, bine dozat, și care a primit o răspândire foarte largă în toată lumea, este preparatul Prospan, obținut din frunze de iederă (*Hedera helix*). Frunza de iederă conține saponine, care au efecte spasmolitice, mucolitice, bronhodilatatoare și antibacteriene [4, 5, 6]. În pofida utilizării pe scară largă a extractelor din frunze de iederă, eficacitatea tratamentului tusei acute nu este confirmată [7]. Acțiunea mucolică a acetilcisteinei se explică prin scindarea legăturilor dintre grupurile sulfhidrice ale mucoproteinelor mucusului bronșic și reducerea vâscozității acestuia. Acțiunea este mai exprimată în mediul alcalin.

Obiectivul studiului

Aprecierea efectului comparativ al tratamentului cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă (*Hedera helix*) și combinarea lor, asupra producerii sputei, calităților ei (cantitatea, adeziunea) și eficacității expectorației la pacienții cu bronșită cronică obstructivă.

Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în cadrul secției Ftizio-pneumologie nr. 3 a Institutului Ftizio-pneumologie „Chiril Draganiuc”, în perioada 2004-2007. În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu BCO în acutizare. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 80 de ani (vârsta medie a fost de $58,1 \pm 0,69$ ani). Diagnosticul de BCO a fost stabilit în baza datelor clinice și paraclinice: tuse cronică și expectorație timp de cel puțin 3 luni pe an, timp de cel puțin 2 ani consecutiv; dispnee expiratorie; prezența obstrucției bronșice ireversibile sau numai parțial reversibile, confirmată prin spirometrie ($VEMS < 80\%$ din valoarea teoretică și $VEMS/CV < 70\%$ după testul cu bronhodilatator), istoric de expunere la factori de risc.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- ♦ pacienți cu BCO în acutizare;
- ♦ acordul informat al bolnavilor;
- ♦ pacienți cooperanți de ambele sexe;
- ♦ vârsta pacienților mai mare de 18 ani;
- ♦ $VEMS < 80\%$ din valoarea teoretică și $VEMS/CV < 70\%$;
- ♦ rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol (200 μg) $\leq 15\%$ sau 200 ml.

Criteriile de excludere a pacienților din studiu au fost:

- ♦ pacienți necooperanți;
- ♦ pacienți care au administrat expectorante și/sau mucolitice timp de cel puțin 1 lună înainte de debutul studiului;
- ♦ pacienți cu astm bronșic;
- ♦ pacienți suferinzi de alcoolism;
- ♦ pacienți cu boli concomitente cronice decompensate sau acute;
- ♦ pacienți care nu au trecut testul de mers de 6 minute;
- ♦ pacienți care nu au fost în stare să efectueze spirometria;
- ♦ femei gravide sau în perioada de alăptare.

Pentru a obține date omogene și comparabile, toți pacienții au fost investigați după un plan unic, care a inclus acuzele (prezența, caracterul, durata tusei cronice; prezența producției

cronice de spută și caracterul ei; prezența dispneei expiratorii de efort sau în repaus), datele anamnezice (vechimea bolii, durata dispneei, frecvența acutizărilor pe an, durata și caracterul lor sezonier, tratamentul administrat anterior și eficacitatea lui etc.), istoricul vieții cu precizarea factorilor responsabili pentru dezvoltarea BCO (fumatul, în prezent și/sau în trecut; condițiile de muncă – noxe profesionale, cum ar fi substanțele chimice, praful, suprarăceala, umiditatea sporită etc.), examenul obiectiv.

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor clinice ale BCO a fost efectuată după o scală, care variază de la 0 la 3 puncte [8]. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării simptomelor și semnelor.

Severitatea dispneei a fost cuantificată prin scorul MRC (*Medical Research Council*), un scor al dispneei bazat pe activități simple. El variază de la 0 (fără dispnee) până la 5 (dispnee prea importantă pentru a ieși din casă) [9].

Aprecierea capacității de adeziune a sputei a fost efectuată cu un dispozitiv special, construit la Institutul de Fizică aplicată a Academiei de Științe a Republicii Moldova, bazat pe principiul dispozitivului propus de Buchi. Dispozitivul a fost construit din 2 discuri din sticlă suprapuse, cel inferior fiind fix, iar cel superior fiind mobil și unit cu un platan pentru greutate.

Determinarea adeziunii a fost efectuată în felul următor: pe discul inferior se plasa 1 ml de spută, peste care se aplica discul superior, care se presa ușor pentru aderarea plăcilor. Apoi pe platan se puneau greutăți în ordine crescândă (de 50, 100, 200 g etc.) și se determina greutatea care provoca tracțiunea discului superior (desprinderea lui de cel inferior).

Valoarea adeziunii (A) se calcula după formula:

$$A = F : S.$$

Notă. A - valoarea adeziunii în N/m².

F - forța aplicată pentru dezlipirea discului superior, exprimată în Newtoni (N).

$$1 \text{ N} = 0,102 \text{ kg.}$$

S - suprafața de contact a plăcilor în m².

De fiecare dată, pentru fiecare pacient, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată de 3 ori, după care se calcula media aritmetică.

La fiecare bolnav, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată înainte de tratament și la a zecea zi de terapie.

După examenul primar clinic și paraclinic, toți pacienții au fost divizați în 4 loturi, în dependență de tratamentul administrat:

- ♦ Lotul 1 a constat din 31 de bolnavi, care au administrat tratament standard + acetilcisteină, *per os*, câte 200 mg, de 3 ori/zi;
- ♦ Lotul 2 a fost format din 29 de subiecți cu terapie standard + extract de iederă (*Hedera helix*) - „Prospan picături pentru tuse”, administrat *per os*, câte 24 de picături, de 3 ori pe zi (ceea ce corespunde dozei de 50,4 mg de extract uscat din *Hederae folium* - frunze de iederă).

În lotul 3 au fost incluși 30 de pacienți, care au administrat tratament standard + acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă.

Lotul 4 (lot martor) a constat din 30 de bolnavi care au administrat doar tratament standard.

Tratamentul standard a inclus: amoxicilină/acid clavulanic, câte 625 mg de 3 ori pe zi, *per os* și salbutamol câte 2 pufuri, de 4 ori pe zi.

Rezultate și discuții

La începutul tratamentului pacienților cu BCO nu s-a observat nicio diferență ($p > 0,05$) statistic semnificativă între loturi, în ceea ce privește valorile medii ale indicilor care caracterizează expectorația. În loturile 1, 2, 3 și 4 ele au fost egale, respectiv, cu $2,1 \pm 0,06$; $2,0 \pm 0,07$; $2,0 \pm 0,07$ și $1,9 \pm 0,10$ puncte. La a 10-a zi, acest indice s-a micșorat în lotul 1, 2 și 3, în aceeași măsură, la pacienții tratați cu acetilcisteină cu $1,1 \pm 0,06$ puncte (ceea ce a constituit 52,4%), până la valoarea de $1,0 \pm 0,05$ puncte; la bolnavii tratați cu extract uscat de frunze de iederă - cu $1,0 \pm 0,06$ puncte (50,0%), până la valoarea de $1,0 \pm 0,03$ puncte, iar la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă - cu $1,0 \pm 0,09$ puncte (50,0%), până la valoarea de $1,0 \pm 0,08$ puncte. În toate cazurile, dinamica a fost statistic semnificativă ($p = 0,0001$). În lotul martor (lotul 4), indicele ce caracterizează expectorația, de asemenea, veridic ($p = 0,0001$) s-a ameliorat, dar reducerea lui a fost aproape de 2 ori mai mică decât la pacienții tratați cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă sau cu combinarea acestor medicamente.

Înainte de a începe tratamentul, indicele caracterului sputei era ceva mai mare (componenta purulentă a sputei mai înaltă) în lotul 3 decât în lotul 2 ($p < 0,05$), iar diferența valorilor medii ale acestui indice între restul loturilor a fost statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

La a 10-a zi de tratament, componenta purulentă a sputei s-a micșorat semnificativ în toate loturile, dar nu în aceeași măsură: în lotul 1 - cu $0,7 \pm 0,118$ puncte (41,2%), de la $1,7 \pm 0,09$ până la $1,0 \pm 0,06$ puncte ($p = 0,0001$); în lotul 2 - cu $0,4 \pm 0,09$ puncte (26,7%), de la $1,5 \pm 0,09$ până la $1,1 \pm 0,08$ puncte ($p = 0,0001$); în lotul 3 - cu $0,7 \pm 0,10$ puncte (38,9%), de la $1,8 \pm 0,11$ până la $1,1 \pm 0,10$ puncte ($p = 0,0001$); în lotul 4 - cu $0,4 \pm 0,09$ puncte (26,7%), de la $1,5 \pm 0,11$ până la $1,1 \pm 0,07$ puncte ($p = 0,0001$). După cum se vede, cel mai bun efect a fost înregistrat la pacienții tratați cu acetilcisteină (lotul 1) și la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă (lotul 3). De remarcat faptul, că valorile medii ale dinamicii indicelui studiat în aceste loturi au fost similare ($p > 0,05$) și semnificativ mai mari ($p < 0,05$) decât în lotul martor. În același timp, nu s-a observat nicio diferență în dinamica caracterului sputei la pacienții tratați cu/sau fără administrarea extractului uscat de frunze de iederă.

Tratamentul aplicat pacienților cu BCO a contribuit la reducerea capacității de adeziune a sputei, dar într-un grad diferit. Ea a scăzut cel mai mult la bolnavii care au administrat acetilcisteină (lotul 1) - cu $0,079 \pm 0,012 \times 10^4$ N/m² (ceea ce a constituit 29,2%), de la $0,270 \pm 0,019 \times 10^4$ N/m² până la $0,191 \pm 0,011 \times 10^4$ N/m² ($p = 0,0001$) și la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă - cu $0,076 \pm 0,007 \times 10^4$ N/m² (28,0%), de la $0,271 \pm 0,006 \times$

10^4 N/m² până la $0,197 \pm 0,005 \times 10^4$ N/m² ($p = 0,0001$), în timp ce în lotul martor s-a diminuat doar cu $0,017 \pm 0,006 \times 10^4$ N/m² (sau cu 7,8%), de la $0,219 \pm 0,010 \times 10^4$ N/m² până la $0,202 \pm 0,010 \times 10^4$ N/m² ($p = 0,0109$). În lotul 2 (pacienții tratați cu extract uscat de frunze de iederă) adeziunea sputei a scăzut mai puțin, cu $0,043 \pm 0,006 \times 10^4$ N/m² (18,1%), de la $0,237 \pm 0,011 \times 10^4$ N/m² până la $0,194 \pm 0,008 \times 10^4$ N/m² ($p = 0,0001$), dar semnificativ ($p < 0,01$) mai considerabil decât în lotul martor.

Gradul de micșorare a adeziunii sputei la pacienții tratați cu acetilcisteină (lotul 1) a fost de 3,7 ori mai mare, iar la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă (lotul 3) - de 3,6 ori mai mare decât în lotul martor (lotul 4). La bolnavii tratați cu extract uscat de frunze de iederă diminuarea indicelui studiat a fost mai mică decât în lotul 1 și 3, dar de 2,3 ori mai mare decât în lotul martor.

Tratamentul bolnavilor cu BCO în acutizare a diminuat veridic vâscozitatea sputei în lotul 1 (tratament cu acetilcisteină) cu $0,333 \pm 0,111$ puncte ($p = 0,0054$), în lotul 2 (tratament cu extract de frunze uscate de iederă) - în aceeași măsură, cu $0,310 \pm 0,112$ puncte ($p = 0,0099$), iar în lotul 3 (tratament cu acetilcisteină + extract de frunze uscate de iederă) - cu $0,630 \pm 0,121$ puncte ($p = 0,0001$). În lotul 4 (martor), acest indice nu s-a schimbat semnificativ, reducerea lui a fost egală cu $0,103 \pm 0,115$ puncte ($p = 0,3750$). Deși s-ar părea, că scăderea vâscozității sputei în lotul 3 a fost mai mare decât în lotul 1 și 2, diferența dintre loturile 1, 2 și 3 în dinamica acestui indice a fost statistic nesemnificativă.

Studiul a implicat patru loturi de pacienți cu BCO, comparabile după majoritatea parametrilor studiați: vârstă, sex, ponderea de fumători și ex-fumători, vârsta de debut al fumatului, vechimea bolii și dispneei, numărul de acutizări pe an ale maladiei, indicii ce caracterizează tusea, expectorația, caracterul sputei, dispneea, semnele clinice și paraclinice esențiale (hemoleucograma, ventilația pulmonară, caracterul inflamației bronșice etc.), indicele BODE, scorul HADO, testul de mers de 6 minute, gazele sanguine și balanța acido-bazică etc.

Hipersecreția mucusului este semnul dinstinctiv în BCO și este considerată că contribuie la limitarea fluxului de aer la acești pacienți. Mucostaza prezintă însoțește patologia sistemului respirator, adeziunea secrețiilor este influențată de preparatele „mucoactive”.

Cercetările efectuate de noi au confirmat datele altor studii efectuate anterior (10, 11), conform cărora tusea cu expectorații a precedat cu mult timp înainte dispneea, fiind un marker precoce al BCO. Tratamentul cu mucolitice și expectorante ameliorează expectorația și starea clinică a pacienților. Studiul nostru a demonstrat că administrarea acetilcisteinei combinate cu extract uscat de frunze de iederă a redus expectorația, capacitatea de adeziune a sputei, componenta ei purulentă.

Concluzii

Includerea acetilcisteinei (preparat cu acțiune mucolitică), extractului uscat de frunze de iederă (preparat cu acțiune expectorantă) sau a ambelor medicamente în tratamentul

bolnavilor cu BCO în acutizare contribuie la micșorarea adeziunii, vâscozității și componentei purulente a sputei, contribuind la eficientizarea expectorației.

Cel mai efektiv s-a dovedit a fi tratamentul cu acetilcisteină și cel cu acetilcisteină în combinație cu extract uscat de frunze de iederă (eficacitate comparabilă), urmat de terapia cu extract uscat de frunze de iederă, toate fiind superioare tratamentului fără recurgerea la mucolitice și/sau expectorante.

References

1. Vesbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax*. 2006;61:86-88.
2. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airways pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:454-459.
3. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):127-133.
4. Behice Erçi. Medical Herbalism and Frequency of Use, A Compendium of Essays on Alternative Therapy. Dr. Arup Bhattacharya (Ed.). In: *Tech*. 2012;195-206. Available from: <http://www.intechopen.com/books/a-compendium-of-essays-on-alternative-therapy/medical-herbalism-and-frequency-of-use>.
5. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, et al. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine*. 2005;12(6-7):440-444.
6. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. α -Hederin, but not hederacoside c and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of β -adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477-3482.
7. Holzinger F, Chenot JO. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; Article ID 382789, 9 pages, doi:10.1155/2011/382789.
8. Akoun G, Arnaud F, Blanchon F, et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur Respir Rev*. 1991;1:111-125.
9. Ambrosino N, Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe*. 2004;1:101-107.
10. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research*. 2006;7:53. doi:10.1186/1465-9921-7-53. This article is available from: <http://respiratory-research.com/content/7/1/53>.
11. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-237.

The characteristics of the completeness of the primary cycle of immunization for children aged 15-26 months in the Republic of Moldova

*V. Bucov¹, N. Furtuna², L. Turcan¹, A. Melnic¹, G. Hodireva¹

¹Department of Epidemiology, National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

²Department of Epidemiology, Chisinau Municipal Center of Public Health, the Republic of Moldova

*Corresponding author: vbucov@cnsmp.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article includes an analysis of the data on the primary cycle vaccination coverage (VC) of children aged 15-26 months (N 1341) with the vaccines in the framework of the National Immunization Program (NIP) from 34 localities of Moldova in accordance with the criteria recommended by the WHO. The values of the general VC and ones referring to the age of 12 months (MMR – 15 months) have been calculated as well as the proportion of children who have not completed the immunization program. The level of the general VC has been uneven, and it is the lowest in the city of Chisinau (MMR – 86.1 ± 3.0%, DPT – 90.0 ± 2.6%) compared with the other urban and rural areas. Nationwide, this figure for the most vaccines is at the level envisaged by NIP (≥ 95%), with the exception of the MMR and Hib vaccines, whose figures are 89.3 ± 1.7% and 68.7 ± 2.5% respectively. The analysis of the VC up to target age of 12 months shows that on many issues its level set by the NIP has not been reached, and there is a significant number of susceptible children that may contribute to the spread of infectious diseases when a source of infection emerges. A complex of organizational and methodical measures is needed for immunization strictly according to the national immunization schedule.

Key words: National Immunization Program, vaccination coverage, vaccination schedule.

Caracteristica corectitudinii realizării primului ciclu de vaccinare la copiii de 15-26 de luni în Republica Moldova

Introducere

Realizarea programelor de imunizare pretutindeni în lume este o acțiune continuă și necesită abordări specifice la fiecare etapă. Dacă în perioada inițierii Programelor Naționale de Imunizări (PNI) era necesară cuprinderea cât mai rapid posibil a contingentelor mari de copii cu vaccinări preconizate, actualmente este important de menținut un nivel înalt de acoperire vaccinală în populația generală [1-3]. Totodată, este necesar de evaluat permanent acest indice în vederea menținerii situației

epidemiologice favorabile și reducerii riscului de infectare a fiecărui copil [4-6]. Pentru o protecție individuală garantată și durabilă, dobândită prin imunizare, o importanță deosebită îi aparține primului ciclu de vaccinare a copiilor până la vârsta de 2-3 ani de viață. Pe de altă parte, contingentul de copii este cel mai afectat de maladiile transmisibile, care pot fi prevenite prin vaccinare. Din aceste considerente, pentru supravegherea realizării PNI sunt propuse studii randomizate în mediul copiilor cu vârsta de până la 5 ani prin analiza antecedentelor

vaccinale, conform documentelor medicale sau din spusele părinților [7, 8]. Grupurile de vârstă ale contingentelor de copii, selectate pentru examinare, sunt dependente de termenele calendarului național de imunizări și pot fi în limitele de 12-23 de luni, 15-26 de luni, 19-35 de luni [9-11]. Cuprinderea cu ciclul primar de vaccinare se consideră suficientă dacă 95% de copii au fost vaccinați până la vârsta de 12 luni, iar pentru vaccinul ROR – până la vârsta de 15 luni. Metoda aceasta de evaluare a acoperirii vaccinale este recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), se efectuează în multe țări ca o metodă de evaluare a realizării PNI și ca o bază pentru perfecționarea calendarului de vaccinare, precum și a sistemului de supraveghere epidemiologică a maladiilor transmisibile, care pot fi prevenite prin vaccinare [12-15].

În articolul de față sunt prezentate date privind evaluarea acoperirii vaccinale la copiii de 15-26 de luni, din diferite teritorii ale Republicii Moldova, conform criteriilor recomandate de OMS.

Material și metode

Evaluarea acoperirii vaccinale în cadrul realizării PNI a fost efectuată prin analiza datelor despre vaccinare a copiilor de 15-26 de luni, selectați randomizat în diferite teritorii ale Republicii Moldova. Antecedentele vaccinale privind imunizarea cu vaccinurile BCG, HepB, DTP, Hib (sau vaccinul pentavalent DTP-He pB-Hib), VPO și ROR au fost selectate din registrele de evidență a vaccinărilor preventive, formular 063-1/e. În total, în studiu au fost incluși 1341 de copii din 34 de localități, dintre care 510 - din municipiul Chișinău, 534 - din alte localități urbane, 297 - din localități rurale. Conform metodologiei recomandate de OMS, au fost calculați următorii indici: proporția copiilor din lotul examinat imunizați cu vaccinuri BCG, HepB, DTP, Hib până la vârsta de 12 luni, iar cu vaccinul ROR – până la vârsta de 15 luni; proporția copiilor abandonați din programul de imunizare

[16]. Datele obținute au fost prelucrate statistic la nivel de veridicitate egal cu 95%. La compararea a doi indici a fost folosită metoda clasică Student.

Rezultate și discuții

În majoritatea surselor din literatura de specialitate este subliniat faptul, că condițiile de realizare a PNI cât și rezultatele obținute în municipiile mari, diferă mult de alte teritorii urbane și rurale [3, 11, 13, 14]. Din aceste considerente datele obținute în municipiul Chișinău sunt analizate separat de alte teritorii urbane.

Conform calendarului de imunizări în vigoare, până la vârsta de 12 luni copilul trebuie să fie vaccinat cu o doză de vaccin BCG, câte trei doze de vaccinuri DTP, VPO, Hib, HepB, iar în cazurile, în care este folosit vaccinul pentavalent, vor fi administrate patru doze de vaccin HepB. Copiii de 12 luni sunt eligibili pentru imunizare cu vaccinul ROR.

În figura 1 este prezentat nivelul acoperirii vaccinale a copiilor de 15-26 de luni, din diferite teritorii, indiferent de termenele realizării imunizărilor (fig. 1).

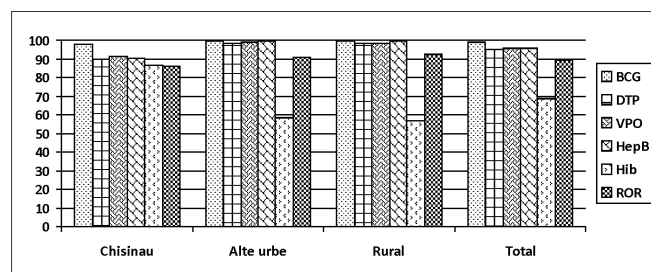


Fig. 1. Date privind acoperirea vaccinală a copiilor de 15-26 de luni imunizați în cadrul PNI.

După cum reiese din datele prezentate, indicii de acoperire vaccinală în municipiul Chișinău la toate pozițiile sunt mai reduși, comparativ cu alte teritorii, cu excepția vaccinuri-

Tabelul 1

Date privind termenele de imunizare a copiilor de 15-26 de luni din diferite teritorii ale Republicii Moldova*

Teritorii	Nr. total de copii, la care au fost analizate datele de vaccinare	Date (abs.,% ± 2m) privind acoperirea vaccinală:										
		DTP 3			VPO 3			Hep. B 3			ROR	
		Vaccinați până la vârsta de 12 luni	Abandonați din programul de imunizare	Nu/nu există date	Vaccinați până la vârsta de 12 luni	Abandonați din programul de imunizare	Nu/nu există date	Vaccinați până la vârsta de 12 luni	Abandonați din programul de imunizare	Nu/nu există date	Vaccinați până la vârsta de 15 luni	Nu/nu există date
Mun. Chișinău	510	406 79,6 ± 4,3	26 5,1 ± 1,8	25 4,9 ± 1,8	422 82,7 ± 3,2	24 4,7 ± 1,8	20 4,0 ± 1,6	436 85,5 ± 3,0	41 8,0 ± 2,4	8 1,7 ± 1,0	398 78,0 ± 3,6	71 13,9 ± 3,0
Alte teritorii urbane	534	502 94,0 ± 2,0	23 4,3 ± 1,6	9 1,7 ± 1,0	505 94,6 ± 1,8	24 4,5 ± 1,7	5 0,9 ± 0,8	522 97,7 ± 1,2	9 1,7 ± 1,1	3 0,6 ± 0,5	448 84,0 ± 3,1	49 9,1 ± 2,4
Rurale	297	282 95,0 ± 2,4	10 3,4 ± 2,0	5 1,6 ± 1,4	282 95,0 ± 2,4	3 1,0 ± 0,9	12 4,0 ± 2,2	275 92,6 ± 3,0	18 6,1 ± 2,6	4 1,3 ± 1,2	262 88,2 ± 3,6	23 7,7 ± 3,1
Total	1341	1190 88,7 ± 1,7	59 4,4 ± 1,1	39 2,9 ± 0,9	1209 90,2 ± 1,6	51 3,8 ± 1,0	37 2,7 ± 0,8	1233 91,9 ± 1,5	68 5,1 ± 1,2	15 1,1 ± 0,6	1108 82,6 ± 2,1	143 10,7 ± 1,7

*Nota: nu sunt incluși copiii imunizați după vârsta indicată în tabel.

lui Hib, respectiv $58,4 \pm 4,3\%$, $56,6 \pm 6,6\%$ și $86,5 \pm 3,0\%$, $p < 0,01$. În mun. Chișinău, cel mai mic indice de acoperire vaccinală se constată în privința vaccinului ROR – $86,1 \pm 3,0\%$, comparativ cu $90,8 \pm 2,5\%$ în alte teritorii urbane și $92,3 \pm 3,0\%$ în teritorii rurale. O diferență semnificativă este observată la compararea datelor din mun. Chișinău și restul teritoriilor analizate privind acoperirea vaccinală cu DTP, respectiv: $90,0 \pm 2,6\%$, $98,3 \pm 1,1\%$ și $98,3 \pm 0,7$ ($p < 0,01$); cu VPO respectiv – $91,3 \pm 2,5\%$, $99,0 \pm 0,5\%$ și $98,3 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), Hep B respectiv – $90,3 \pm 2,6\%$, $99,7 \pm 0,3\%$ și $99,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). În municipiul Chișinău, obiectivul PNI privind acoperirea vaccinală ($\geq 95\%$) este atins doar în privința vaccinului BCG – ($97,8 \pm 1,2\%$), în alte teritorii urbane și rurale, precum și în total pe țară, nivelul preconizat de acoperire vaccinală este atins la majoritatea pozițiilor cu excepția vaccinurilor ROR și Hib.

Analiza datelor privind acoperirea vaccinală conform metodologiei propuse de OMS, prezentată în tabelul 1, reflectă oportunitatea realizării imunizărilor, permite obținerea datelor standardizate comparabile cu alte teritorii, precum și realizarea unei analize evolutive a indicilor respectivi [16].

În total pe țară, nivelul acoperirii vaccinale la copiii din lotul examinat, imunizați până la vârsta de 12 luni (ROR până la 15 luni), nu atinge obiectivul PNI, cu excepția următoarelor poziții – HepB în alte teritorii urbane ($97,7 \pm 1,2\%$), DTP și VPO în teritorii rurale ($95,0 \pm 2,4\%$). Luând în considerație intervalul de încredere, în acest număr condițional pot fi incluse și următoarele poziții: DTP ($94,0 \pm 2,0\%$) și VPO ($94,6 \pm 1,8\%$) în alte teritorii urbane, HepB în teritorii rurale ($92,6 \pm 3,0\%$). Cei mai mici indici ai acoperirii vaccinale până la vârstele țintă sunt observați în municipiul Chișinău, în limitele $78,0 \pm 3,6\%$ (ROR) și $85,5 \pm 3,0\%$ la vaccinul HepB, în alte teritorii urbane acest interval este de $84,0 \pm 3,1\%$ la vaccinul ROR și $97,7 \pm 1,2\%$ la vaccinul HepB și, respectiv, în teritorii rurale – $88,2 \pm 3,6\%$ la vaccinul ROR și $95,0 \pm 2,4\%$ la vaccinurile DTP și VPO. Acoperirea vaccinală în lotul analizat este cea mai joasă cu vaccinul ROR – în total pe țară la nivel de $82,6 \pm 2,1\%$, în limitele de $78,0 \pm 3,6\%$ în mun. Chișinău și $88,2 \pm 3,6\%$ în alte teritorii urbane. Mai mult ca atât, $10,7 \pm 1,7\%$ copii nu-s vaccinați sau nu există date despre vaccinarea lor. În baza acestor date se poate constata, că în țară există un număr semnificativ de copii susceptibili la rujeolă, oreion, rubeolă, care ar putea menține transmiterea maladiilor respective la apariția sursei de infecție.

Numărul copiilor abandonați din programul de vaccinare, adică care au administrat prima doză de vaccin, dar n-au primit doza a treia, este destul de înalt, și anume pentru vaccinul DTP este de $4,4 \pm 1,1\%$, VPO – $3,8 \pm 1,0\%$, HepB – $5,1 \pm 1,2\%$. În aproximativ 1-3% din documentele medicale analizate lipsesc date despre vaccinarea copiilor sau aceștia nu sunt vaccinați. Se poate conchide că există rezerve mari pentru creșterea nivelului acoperirii vaccinale în cadrul PNI la copii până la atingerea vârstelor țintă.

Concluzii

Analiza acoperirii vaccinale generale cu vaccinurile incluse în PNI la copiii de 15-26 de luni, a arătat că nivelul ei este neuniform și cel mai redus este în municipiul Chișinău. În alte teritorii urbane și cele rurale, ca și în total pe țară, nivelul de acoperire vaccinală prevăzut în PNI ($\geq 95\%$) este atins la majoritatea pozițiilor, cu excepția vaccinurilor ROR și Hib. Iar analiza acoperirii vaccinale conform criteriilor OMS (la vârstele țintă de 12 luni, iar la ROR - de 15 luni) demonstrează că indicii în cauză sunt mai inferiori decât obiectivul PNI și există un număr semnificativ de copii susceptibili, care pot să contribuie la răspândirea maladiilor transmisibile la apariția sursei de infecție. Toate acestea impun necesitatea desfășurării unor activități organizatorice și metodice în vederea realizării imunizărilor copiilor în cadrul PNI strict conform calendarului național de imunizări.

References

1. Frieden TR, Jaffe HW, Stephens JW, et al. National, state and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:689-96.
2. Bosch-Capblanch X, Banerjee K, Burton A. Unvaccinated children in years of increasing coverage: how many and who are they? Evidence from 96 low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health.* 2012;17(6):697-710.
3. Ransom J, Schaff K, Kan L. Is there an association between local health department organizational and administrative factors and childhood immunization coverage rates? *J Health Hum Serv Adm.* 2012;34(4):418-55.
4. Mathew JL. Inequity in childhood immunization in India: a systematic review. *Indian Pediatr.* 2012;49(3):203-23.
5. Plans-Rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(2):184-8.
6. Muhsen K, Abed El-Hai R, Amit-Aharon A, et al. Risk factors of underutilization of childhood immunizations in ultraorthodox Jewish communities in Israel despite high access to health care services. *Vaccine.* 2012;30(12):2109-15.
7. Sackou KJ, Oga AS, Desquith AA, et al. Complete immunization coverage and reasons for non-vaccination in a periurban area of Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot.* 2012;105(4):284-90.
8. Fatiregun AA, Okoro AO. Maternal determinants of complete child immunization among children aged 12-23 months in a southern district of Nigeria. *Vaccine.* 2012;30(4):730-6.
9. Hug S, Weibel D, Delaporte E, et al. Comparative coverage of supplementary and universally recommended immunizations in children at 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(3):217-20.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(34):1157-63.
11. Smith PJ, Lindley MC, Rodewald LE. Vaccination coverage among U.S. children aged 19-35 months entitled by the Vaccines for Children Program, 2009. *Public Health Rep.* 2011;126(Suppl 2):109-23.
12. Middleton DB, Zimmerman RK, Mitchell KB. Vaccine schedules and procedures, 2007. *J Fam Pract.* 2007;56:S47-60, C4-8.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Global routine vaccination coverage, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(43):883-5.
14. Brown DW, Burton A, Gacic-Dobo M, et al. A mid-term assessment of progress towards the immunization coverage goal of the Global Immunization Vision and Strategy (GIVS). *BMC Public Health.* 2011;11:806.
15. Gentile Á, Bakir J, Firpo V, et al. Delayed vaccine schedule and missed opportunities for vaccination in children up to 24 months. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(3):219-25.
16. www.who.int/immunization_monitoring/

***In vitro* action of the BioR and BioR^{Zn} preparations on the clinical and functional activity of T lymphocytes in patients with adverse reactions to anti-tuberculosis preparations**

*S. Ghinda¹, V. Rudic², T. Chiriac², V. Chiroasca¹, A. Brumaru¹

¹Ch. Draganiuc Institute of Phthisiopneumology, Chisinau, the Republic of Moldova

²Institute of Microbiology and Biotechnology, Academy of Science, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ginda-sergei@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The purpose of our research is to study the *in vitro* action of the drugs BioR and BioR^{Zn} (a complex of essential bioactive zinc components in spirulina) on the clinical picture and full functional activity of T-lymphocytes, depending on the adverse effects of antituberculosis drugs. For processing the materials the operating methods of statistical estimation, including the Student's criterion, Windows 2007 software, etc. have been used. The study has included 110 patients of both sexes with various forms of pulmonary tuberculosis. Depending on the reaction to anti-tuberculosis preparations, the patients were divided into three groups: 1) allergic reaction (AR) – 37 patients, 2) toxic-allergic reactions (TAR) – 49 patients and 3) the patients with toxic reaction (TR) – 24 people. To characterize the state of proliferation activity of T lymphocytes the reaction of blast transformation of lymphocytes with phytohaemagglutinin has been used. The patients with allergic, toxic-allergic and toxic reactions on antituberculosis preparations have demonstrated clinical and laboratory differences, that confirm the severe disease progression in the patients with toxic reactions and less severe disease progression in the patients with allergic reactions. BioR preparations and, especially, BioR^{Zn} present the immunomodulatory action of T lymphocytes "in vitro". The lower the level of proliferation activity of T lymphocytes in patients is, the higher the immunomodulatory activity of preparations BioR and, in particular, BioR^{Zn} in the process of proliferation of T lymphocytes and vice versa is.

Key words: tuberculosis, T lymphocytes, anti-tuberculosis chemotherapy.

Acțiunea *in vitro* a preparatelor BioR și BioR^{Zn} asupra tabloului clinic și activității funcționale a limfocitelor T la bolnavii cu reacții adverse la preparatele antituberculoase

Introducere

Sunt cunoscute efectele negative ale polichimioterapiei asupra imunității bolnavilor de tuberculoză. Nivelul de alergie și toxicitatea, rezultate din acțiunea chimiopreparatelor pot determina mecanismele patogenetice ale dezvoltării deficienței imunitare secundare care, la rândul său, poate modifica reactivitatea organismului și crea premise pentru diminuarea rezistenței lui.

În ultimii ani, un interes deosebit se acordă elucidării rolului microelementelor și diverșilor compuși bioactivi în reglarea disfuncțiilor reactivității imune a organismului. Zincul este unul din microelementele cu rol determinant în realizarea funcției imunitare a organismului, niveluri optimale ale căruia asigură intensificarea activității subpopulațiilor de limfocite T, a rezistenței naturale a organismului, determină comutarea sintezei anticorpilor la producerea de celule imune, precum și realizarea efectelor hiposensibilizante și antianafilactice [1].

Dintre principiile bioactive cu proprietăți imunomodulatoare se evidențiază cele extrase din diverse surse vegetale. Astfel, preparatele elaborate pe baza principiilor active, extrase dintr-o sursă vegetală considerată non-convențională - cianobacteria *Spirulina platensis* prezintă o acțiune reglatoare semnificativă asupra sistemului imunitar și rezistenței naturale a organismului [2, 3, 4].

În contextul celor expuse, scopul cercetărilor noastre constă în studierea *in vitro* a acțiunii preparatelor BioR și BioR^{Zn} (complex de principii bioactive zinccomponente din spirulină) asupra tabloului clinic, activității funcționale a limfocitelor T

în funcție de manifestările efectelor adverse ale preparatelor antituberculoase.

Material și metode

Studiul a inclus 110 bolnavi de sex masculin și feminin cu diverse forme ale tuberculozei pulmonare. În funcție de reacțiile la preparatele antituberculoase, bolnavii au fost divizați în trei grupuri: 1) cu reacții alergice (RA) – (37 de bolnavi); 2) cu reacții toxico-alergice (RTA) – (49 de bolnavi); 3) cu reacții toxice (RT) – (24 de bolnavi). Pentru caracterizarea stării activității de proliferare a limfocitelor T a fost utilizată reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (TTBL+PHA) [5]. Pentru procesarea materialelor au fost utilizate metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student ș.a., precum și facilitățile Windows 2007.

Rezultate și discuții

Preventiv studiului, s-a efectuat analiza clinică și de laborator a bolnavilor. Datele acestei analize nu prezintă diferențe semnificative de vârstă la bolnavii incluși în studiu (tab. 1). După sex, în toate grupurile incluse în studiu prevalează bărbații ($p < 0,05$ pentru I și al II grup, și $p < 0,01$ pentru al III grup). Tratatamentul este de durată mai mare la bolnavii cu reacții toxice (RT) date care, însă, nu pot fi considerate concludente, deoarece nu se confirmă statistic.

Numărul de bolnavi cu eliminări de micobacterii tuberculoase s-a majorat continuu de la primul grup de studiu (1-RA) la al treilea (3-RT), evoluție care, de asemenea, nu poate fi considerată concludentă, deoarece nu prezintă deosebiri

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor conform sexului, vârstei și duratei tratamentului, (M ± m)

Indici	1 - RA	2 - RTA	3 - RT
Vârsta (ani)	36,3 ± 2,38	35,4 ± 2,07	36,0 ± 2,78
Sex: bărbați (num. abs./%)	24 / 64,9 ± 7,85	30 / 61,2 ± 6,96	17 / 70,8 ± 8,75
femei (num. abs./%)	13 / 35,1 ± 7,85•	19 / 38,8 ± 6,96•	7 / 29,2 ± 8,75•
Durata tratamentului, (zile)	74,9 ± 7,76	73,8 ± 5,46	89,5 ± 10,90

Notă: • - deosebire autentică dintre indicii determinați la bărbați și la femei.

autentice (tab. 2). Tabloul clinic este conturat mai clar în cazul bolnavilor cu caverne: comparativ cu grupul reacțiilor toxice, numărul bolnavilor cu caverne s-a înregistrat autentic mai mic în grupul cu reacții alergice (p < 0,01) și mai mic – în grupul cu reacții toxico-alergice (p < 0,05). Deosebiri autentice dintre primul și al doilea grup nu se determină, deși frecvența identificării cavernelor la bolnavii din grupul al doilea este mai mare, decât în primul grup.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor conform nivelului eliminării de micobacterii tuberculoase – MBT (BK+) și prezența cavernelor (CV+), (M ± m)

Indici	1 - RA	2 - RTA	3 - RT
BK+ (num. abs. / %)	26 / 70,3 ± 7,51	40 / 81,6 ± 5,53	20 / 83,3 ± 7,61
CV+ (num. abs. / %)	22 / 59,5 ± 8,07	32 / 65,3 ± 6,80•	21 / 87,5 ± 6,75•

Notă: • – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RA și RT.

* – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RTA și RT.

Analiza manifestărilor clinice ale efectelor adverse ale preparatelor antituberculoase (tab. 3) demonstrează o frecvență mai mare a pruritului (p < 0,05) și erupțiilor cutanate (p < 0,01) la bolnavii cu reacții alergice vizavi de bolnavii cu reacții toxice. Comparativ cu bolnavii cu reacții alergice, bolnavii cu reacții toxice au prezentat mai des acuze de greață

și vomă (p < 0,001), tot la ei fiind determinată și mărirea ficatului (p < 0,001). Bolnavii cu reacții toxico-alergice mai des au prezentat acuze, caracteristice atât pentru reacțiile alergice, cât și pentru cele toxice. Astfel, la acești bolnavi s-a determinat o frecvență mai mare a pruritului (p < 0,05) și erupțiilor cutanate (p < 0,001) față de bolnavii cu reacții toxice. Acuzele de greață (p < 0,05) și vomă (p < 0,01) au fost mai rare comparativ cu bolnavii cu reacții toxice, dar mai frecvente decât la bolnavii cu reacții alergice. Mărirea ficatului (p < 0,01) s-a determinat mai rar decât la bolnavii cu reacții toxice, dar mai frecvent comparativ cu bolnavii cu reacții alergice.

Analiza testelor de laborator a manifestărilor efectelor adverse ale preparatelor antituberculoase (tab. 4) demonstrează un conținut autentic majorat al eozinofilelor (p < 0,001) și limfocitelor (p < 0,05) la bolnavii cu reacții alergice, comparativ cu bolnavii cu reacții toxice.

Comparativ cu bolnavii cu reacții alergice, la bolnavii cu reacții toxice, mai frecvent s-a determinat un tablou caracteristic anemiei (p < 0,05) și un conținut majorat al ALT și AST (p < 0,05). De asemenea, pentru acești bolnavi este caracteristic conținutul majorat al neutrofilelor segmentate (p < 0,001) și nesegmentate, precum și frecvența mare a cazurilor de granulații toxice în neutrofile (p < 0,05).

Datele de laborator demonstrează valori intermediare ale indicilor studiați la bolnavii cu reacții toxico-alergice față de bolnavii cu reacții alergice și cei cu reacții toxice. Astfel, conținutul neutrofilelor segmentate la aceștia este mai mic decât la bolnavii cu reacții toxice, dar autentic mai mare

Tabelul 3

Manifestări clinice ale efectelor adverse ale preparatelor antituberculoase

Indici	1 - RA	2 - RTA	3 - RT
Maladii alergice în anamneză, (num. abs./%)	2 / 5,4 ± 3,72	2 / 4,1 ± 2,83	1 / 4,2 ± 4,08
Reacții toxice în anamneză, (num. abs./%)	0	0	1 / 4,2 ± 4,08
Prurit la nivel cutanat, (num. abs./%)	5 / 13,5 ± 5,62•	6 / 12,2 ± 4,68*	0
Erupții cutanate, (num. abs./%)	9 / 24,3 ± 7,05•	10 / 20,4 ± 5,76*	0
Parestezii, (num. abs./%)	3 / 8,1 ± 4,49	3 / 6,1 ± 3,42	3 / 12,5 ± 6,75
Greață, vomă, (num. abs./%)	0•	6 / 12,2 ± 4,68•	8 / 33,3 ± 9,62•
Pierderea vederii, (num. abs./%)	0	0	1 / 4,2 ± 4,08
Mărirea ficatului, (num. abs./%)	2 / 5,5 ± 3,72•	15 / 30,6 ± 6,58*	15 / 62,5 ± 9,88•

Notă: • – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RA și RTA;

• – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RA și RT;

* – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RTA și RT.

Tabelul 4

Manifestări ale efectelor adverse ale preparatelor antituberculoase conform testelor de laborator

Indici	1 - RA	2 - RTA	3 - RT
Anemie, (num. abs. / %)	1 / 2,7 ± 2,67•	3 / 6,1 ± 3,42	5 / 20,8 ± 8,29
ALT •, (num. abs. / %)	4 / 10,8 ± 5,10•	10 / 20,4 ± 5,67	8 / 33,3 ± 9,62
AST •, (num. abs. / %)	2 / 5,4 ± 3,72•	9 / 18,4 ± 5,53	7 / 29,2 ± 9,28
Proba timol •, (num. abs. / %)	1 / 2,7 ± 2,67	2 / 4,1 ± 2,83	1 / 4,2 ± 4,08
N. cu granulații toxice, (num.abs./ %)	0•	1 / 2,0 ± 2,02*	5 / 20,8 ± 8,29
Leucocite, (x10 ⁹ /l)	7,5 ± 0,34	8,4 ± 0,37	9,1 ± 0,75
N. segmentate, (%)	53,7 ± 1,50•	62,3 ± 1,39	64,7 ± 1,90•
N. nesegmentate, (%)	3,6 ± 0,48•	3,7 ± 0,65	5,0 ± 0,94•
Eozinofile, (%)	7,5 ± 0,75•	2,4 ± 0,33*	1,4 ± 0,30•
Limfocite, (%)	28,1 ± 1,50•	24,7 ± 1,36	21,7 ± 2,00

Notă: • – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RA și RTA;

• – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RA și RT;

* – deosebire autentică dintre valorile indicilor în grupurile cu RTA și RT.

Tabelul 5

Acțiunea *in vitro* a preparatelor BioR și BioR^{Zn} asupra nivelului de expresie a reacției de proliferare a limfocitelor T conform datelor testului TTBL+PHA (M ± m)

Grupul și timpul efectuării testului	Limfocite	Limfocite +RioR	Limfocite +BioR ^{Zn}
1 - RA până după	61,7 ± 1,42 67,8 ± 1,09•	65,6 ± 1,11 67,5 ± 0,64	67,6 ± 0,90 61,9 ± 0,86•
2 - RTA până după	54,9 ± 1,12 61,4 ± 1,17•	59,9 ± 1,04 63,4 ± 0,86•	63,7 ± 0,95 62,1 ± 0,74
3 - RT până după	48,1 ± 2,47 56,3 ± 2,71•	52,9 ± 2,35 58,4 ± 2,20	57,1 ± 2,24 56,3 ± 1,68
	până după	până după	până după
P 1-2	< 0,001 < 0,001	< 0,001 < 0,001	< 0,01
P 1-3	< 0,001 < 0,001	< 0,001 < 0,001	< 0,001 < 0,01
P 2-3	< 0,05	< 0,01 < 0,05	< 0,01 < 0,01

Notă: • – deosebire autentică dintre valorile indicilor în fiecare din grupurile cu RA, RTA și RT până și după administrarea preparatelor.

($p < 0,001$) decât la cei cu reacții alergice. Cazurile de granulații toxice la bolnavii cu reacții toxico-alergice sunt mai rare ($p < 0,05$) decât la bolnavii cu reacții toxice, dar mai frecvente decât la cei cu reacții alergice. Conținutul eozinofilelor este mai mic ($p < 0,001$) decât la bolnavii cu reacții alergice, dar mai mare ($p < 0,05$) decât la cei cu reacții toxice.

Prin urmare, bolnavii cu reacții alergice, toxico-alergice și toxice la preparatele antituberculoase prezintă deosebiri de laborator și clinice clare, care confirmă o evoluție mai gravă a maladiei la bolnavii cu reacții toxice și mai puțin gravă la bolnavii cu reacții alergice.

Analiza acțiunii preparatelor studiate asupra nivelului de expresie a reacției de proliferare a limfocitelor T conform datelor testului TTBL+PHA (tab. 5) prezintă valori mai scăzute ale activității de proliferare la bolnavii cu reacții toxice

și intermediare la cei cu reacții toxico-alergice la preparatele antituberculoase. În toate cazurile studiate, preparatul BioR^{Zn} prezintă o activitate imunomodulatoare mai concentrată asupra limfocitelor T, comparativ cu preparatul BioR.

Prin urmare, datele experimentale confirmă proprietățile imunomodulatoare clare ale preparatului BioR^{Zn}, care reprezintă un complex de principii active: aminoacizi și oligopeptide zincomponente imunoactive, proprietăți determinate prin implicarea majoră, probabil, a zincului în realizarea acestui mecanism. Se știe că, timulina – hormonul timusului, necesară limfocitelor T este zincdependentă. Perturbările conținutului de zinc, în caz de maladie, influențează negativ asupra proliferării și maturizării limfocitelor T, semnificația zincului în cazul dat asociindu-se cu rolul lui în sinteza ADN și diferențierea celulară [6].

Concluzii

Bolnavii cu reacții alergice, toxico-alergice și toxice la preparatele antituberculoase prezintă deosebiri de laborator și clinice clare, care confirmă o evoluție mai gravă a maladiei la bolnavii cu reacții toxice și mai puțin gravă la cei cu reacții alergice. Preparatele BioR și, în special, BioR^{Zn} prezintă *in vitro* o acțiune imunomodulatoare asupra limfocitelor T. Cu cât este mai scăzut nivelul activității de proliferare a limfocitelor T la bolnavi, cu atât este mai concentrată activitatea imunomodulatoare a preparatului BioR și, în special, a preparatului BioR^{Zn} asupra procesului de proliferare a limfocitelor T și invers.

References

1. Aliev SD, Tagdasi DG, Panakhi MA, et al. Zavisimost vzaimootnosheniya immunobiologicheskoi i allergicheskoi reaktivnosti organizma ot soderzhaniiya v nem mikroelementov [The relationships dependence

of the immunobiological and allergic reactivity on the content of trace elements]. *Allergologiya i immunologiya*. 2003;4(2):202.

2. Ghinda S, Rudic V, Darii V, et al. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară *in vitro* [BioR action on the immunological reactivity and natural resistance in patients with pulmonary tuberculosis *in vitro*]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole*. 2004;3(294):100-107.
3. Girardin-Andreani C, Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer. *Phytotherapie*. 2005;4:158-161.
4. Rudic V. Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice [Phycobiotechnology – fundamental research and practical achievements]. V. I. Chișinău: Elena, 2007;365.
5. Ghinda SS. Modifikatsiya micrometoda reactii blasttransformatsii limfotsitov [Modification of a micromethod of lymphocytes blast transformation reaction]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*. 1982;2:23-25.
6. Lavrova AE. Biologicheskaya rol tsinka v norme i pri zabolevaniyakh [The biological role of zinc in health and disease]. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal*. 2000;3:42-47.

Results and prospects of the National Immunization Program in Moldova

*A. Melnic¹, V. Bucov¹, L. Turcan¹, N. Furtuna²

¹Department of Epidemiology, National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

²Department of Epidemiology, Chisinau Municipal Center of Public Health, the Republic of Moldova

*Corresponding author: amelnic@cnspl.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The analysis of the incidence of some infectious diseases, included in the National Immunization Program (NIP) in the period of 2003-2012 compared with the period of 1993-2002 and the data on the level of vaccination coverage of target age groups of children are presented. Thanks to the multiannual NIP realization, the epidemiological situation in Moldova concerning the infectious diseases that can be controlled by vaccination remains favorable. However, in the recent years the level of vaccination coverage has been reduced in connection with the numerous vaccination refusals, due to the erroneous information in the media and internet supported by some religious groups. One of the main objectives of the NIP is the vaccination coverage of 95% or more percent of the population at the national and local levels. The analysis has showed that from 16 positions it has not been achieved for six that is 37.5%. Even in the cases where the national level of vaccination coverage has been equal or more than 95%, in some areas, within 11.4-27.3%, this objective has not been achieved. All the above requires that the medical workers, involved in the NIP implementation, should develop and realize the measures to increase the vaccination coverage.

Key words: National Immunization Program, vaccination coverage, infectious diseases.

Rezultatele și perspectivele realizării Programului Național de Imunizări în Republica Moldova

Introducere

Este binecunoscut faptul că în cadrul Summit-ului Mileniului ONU din septembrie 2000 au fost formulate opt Obiective de Dezvoltare ale Mileniului, aprobate și de Republica Moldova. Obiectivele privind reducerea mortalității copiilor, îmbunătățirea sănătății materne, combaterea tuberculozei, în mare parte, depind și de realizarea eficientă a Programului Național de Imunizări (PNI). În legătură cu aceasta, este foarte importantă supervizarea acestui program la toate etapele de realizare, inclusiv la planificare, monitorizare și evaluare [1-3]. La inițierea Programului Extins Global de Imunizări, în anii '70 ai secolului trecut, politicile de imunizare, precum și schemele de vaccinare, au fost aproape similare în majoritatea țărilor și s-au bazat totalmente pe recomandările OMS. În prezent, pe măsura obținerii experienței, programele națio-

nale de imunizare și calendarele de vaccinări în diferite state, inclusiv în regiunea Europeană, variază în limite destul de mari [4, 5]. Diferă modalitățile și procedeele de monitorizare și evaluare a programelor de imunizări, ceea ce face dificilă o analiză comparativă a eficienței lor la nivel mondial. Pentru obținerea unor indicatori comparabili sunt propuse metode rapide și exacte pentru analiza acoperirii vaccinale [6-8]. În ultimii ani, odată cu dezvoltarea tehnologiilor informaționale, a crescut interesul populației față de toate problemele sociale și medicale, fapt care influențează pozitiv sau negativ realizarea diferitor programe de sănătate și care trebuie de luat în considerație în procesul de monitorizare a realizării programelor respective [9, 10]. Așadar, actualmente crește responsabilitatea managerilor naționali în realizarea eficientă a PNI în conformitate cu cerințele mondiale și necesitatea menținerii situației

epidemice favorabile privind maladiile transmisibile, care pot fi prevenite prin vaccinare [11-13]. În contextul celor expuse, obiectul studiului prezent este evaluarea realizării PNI pentru aa. 2011-2015, în Republica Moldova, la mijloc de termen.

Material și metode

Analiza morbidității prin infecțiile țintă ale PNI a fost realizată pentru ultimele două decenii, a. 2003-2012, comparativ cu anii 1993-2002, în baza datelor statistice oficiale. Nivelul de acoperire vaccinală a copiilor la vârstele țintă a fost analizat în baza "Dării de seamă privind vaccinările preventive" (Formular 5-săn) și Raportului statistic formular nr. 6 „Privind cuprinderea copiilor cu vaccinări împotriva bolilor infecțioase”. Au fost folosite metode de analiză epidemiologică retrospectivă și metode statistice.

Rezultate și discuții

Cel mai exact și demonstrativ indicator al eficienței imunizărilor sistematice realizate în cadrul PNI este evoluția morbidității prin maladiile țintă pe parcursul unei perioade îndelungate de timp, ceea ce permite luarea în considerație a fenomenului de ciclicitate a procesului epidemic la maladiile transmisibile. În tabelul 1 sunt prezentate date comparative privind morbiditatea prin unele maladii țintă ale PNI în Republica Moldova, pe parcursul anilor 2003-2012, comparativ cu anii 1993-2002, care a fost descrisă detaliat în publicații anterioare [14-15].

Pe parcursul anilor 1993-2002 au avut loc epidemii vaste de difterie (1994-1996) și rujeolă (1993-1995 și 2001-2002), înregistrându-se o incidență înaltă prin oreion (33,5-245,4‰ și rujeolă (20,0-150,6‰). În evoluția morbidității prin tuse convulsivă se menține ciclicitatea evidentă, morbiditatea fiind în limitele de 0,12 și 20,0 la 100 de mii populație. După introducerea în PNI a vaccinărilor împotriva hepatitei virale B, este observată reducerea morbidității prin această maladie de la 1681 de cazuri în medie anual, în anii 1993-1997 până la 763 - în 1998-2002 (tab. 1).

Formarea păturii imune în mediul populației generale este realizată pe trei căi – majorarea numărului cohortelor de vârstă, vaccinate în cadrul PNI, pe contul contingentelor vaccinate în timpul campaniilor de imunizare și a persoanelor care au suportat maladia respectivă și au dobândit rezistență naturală față de aceasta. De exemplu, pentru prevenirea rujeolei imunizările sunt realizate în țară din 1964, când cu o doză de vaccin au fost cuprinse 12 grupuri de vârstă, iar actualmente avem 60 de cohorte de vârstă care au administrat minimum o doză de vaccin rujeolic. Mai mult ca atât, în campaniile de imunizare din anii 2002 și 2008 au fost utilizate vaccinuri cu component rujeolic. Campanii de vaccinări suplimentare au fost realizate și contra difteriei (1995-1996), poliomielitei (1996), hepatitei virale B (2005). Astfel, grație imunizărilor sistematice realizate în cadrul campaniilor de imunizări suplimentare, morbiditatea prin infecțiile țintă ale PNI a fost redusă considerabil, la unele din ele țara aflându-se în faza de eliminare a cazurilor indigene.

În perioada 2003-2012 a fost înregistrat doar un caz importat de difterie (2009). Morbiditatea prin rujeolă brusc s-a redus, în anii 2008-2011 n-a fost înregistrat niciun caz de rujeolă. În 2012, a fost constatat doar un focar de rujeolă cu 10 bolnavi în urma unui import al infecției din România, preponderent între persoane de etnie romă, nevaccinate și un caz de rujeolă de import din Azerbaidjan, înregistrat în altă localitate. Un caz de import de rujeolă din România a fost înregistrat în mun. Chișinău și 2 cazuri de rujeolă la adolescenți nevaccinați au fost detectate într-o localitate rurală. Transmiterea secundară a acestor infecții n-a avut loc. Dinamica morbidității prin tuse convulsivă, ca și în perioada anterioară, are caracter ciclic dar cu un număr mai redus de cazuri, maximal 105, comparativ cu 871 de cazuri în perioada anterioară. A avut loc o epidemie vastă de oreion în anii 2007-2008 cu 31540 de cazuri înregistrate [15]. În perioada postepidemică, morbiditatea prin oreion este la nivel de 139 de cazuri în medie anual, fiind mai redusă comparativ cu pe-

Tabelul 1

Incidența prin unele maladii transmisibile, incluse în Programul Național de Imunizare, Republica Moldova, 1991-2012

Ani	Difterie		Tuse convulsivă		Rujeolă		Oreion		Rubeolă		Hep. virală B	
	Abs	‰ ₀₀₀₀	Abs	‰ ₀₀₀₀	Abs	‰ ₀₀₀₀	Abs	‰ ₀₀₀₀	Abs	‰ ₀₀₀₀	Abs	‰ ₀₀₀₀
1993-2002	1-418	0,02-9,6	5-871	0,12-20,0	245 -4929	5,7-115,7	1460 -10582	33,5 -245,4	864-6474	20,0 -150,6	614 -2166	14,1-49,9
2003	0	0	31	0,77	87	2,10	519	12,51	508	12,25	483	11,65
2004	0	0	105	2,48	4	0,09	414	9,77	170	4,01	451	10,65
2005	0	0	24	0,57	6	0,14	368	8,69	32	0,76	411	9,70
2006	0	0	44	1,04	34	0,81	296	7,01	14	0,34	300	7,10
2007	0	0	36	0,86	10	0,24	1757	41,78	3	0,08	263	6,25
2008	0	0	30	0,73	0	0	29783	726,30	1	0,02	194	4,73
2009	1	0,02	48	1,17	0	0	292	7,14	1	0,02	152	3,72
2010	0	0	31	0,76	0	0	144	3,52	0	0	105	2,57
2011	0	0	102	2,49	0	0	143	3,50	0	0	108	2,64
2012	0	0	97	2,37	11	0,27	131	3,20	3	0,07	62	1,52

rioadă preepidemică, când era în limitele de 296-519 cazuri. Treptat s-a redus morbiditatea prin hepatită virală B, atingând nivelul de 1,52 la 100 de mii populație în 2012, comparativ cu 11,65 la începutul perioadei analizate.

Astfel, ponderea imunității naturale în mediul populației generale devine mizeră și protecția specifică este asigurată numai pe contul imunizărilor realizate în cadrul PNI. În acest context, un indicator de bază în evaluarea eficienței realizării PNI este nivelul acoperirii vaccinale la vârstele țintă. Conform recomandărilor OMS, cel mai important indice de acoperire vaccinală este cuprinderea copiilor cu ciclul primar de imunizare (fig. 1). Din datele prezentate este evident că nivelul național al cuprinderii cu vaccinări are o tendință de descreștere în ultimii 4 ani, fiind cauzat de nivelul jos al cuprinderii cu vaccinări în teritoriile din stânga Nistrului, situația repetându-se anual. Totodată, pe parcursul ultimilor 4 ani, se observă o tendință de diminuare a cuprinderii cu imunizări, cauzată de creșterea numărului refuzurilor vaccinării, completarea insuficientă cu medici de familie, medici epidemiologi, precum și asistenți. Un impact negativ asupra cuprinderii cu vaccinări îl are propaganda antivaccinală, care are o tendință de intensificare, fiind promovată de către unele canale TV, mass-media, organizații religioase și non-guvernamentale.

Caracteristica acoperirii vaccinale a copiilor de vârste țintă la unele maladii transmisibile, incluse în PNI pentru a. 2012, este prezentată în tabelul 2. Trebuie de menționat faptul, că scopul PNI este atingerea acoperirii vaccinale la nivel de $\geq 95\%$. Nivelul preconizat de acoperire vaccinală din 16 poziții analizate nu a fost atins la șase, 37,5%, și anume: vaccinarea

la un an împotriva hepatitei virale B, poliomielitei, difteriei și tetanosului, tusei convulsive, Hib și la vârsta de 3 ani - contra tusei convulsive. Nivelul acoperirii vaccinale a copiilor nu este uniform din punct de vedere teritorial.

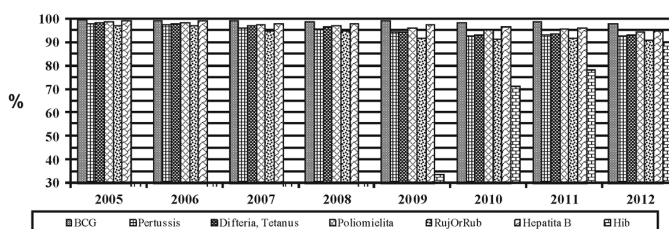


Fig. 1. Cuprinderea cu vaccinări a copiilor la vârsta de 1 an (ROR 15 luni) Republica Moldova, 2005-2012.

În limitele de la 1 (vaccinarea contra tuberculozei) până la 21 (ciclu de vaccinare contra infecției cu Hib) de teritorii din numărul lor total (47,7%) la diferite poziții n-au atins nivelul acoperirii vaccinale preconizat de PNI. Chiar și la pozițiile, la care la nivel național este atins obiectivul PNI privind acoperirea vaccinală, în unele teritorii, în limitele de 11,4% și 27,3%, acest obiectiv nu este realizat. Trebuie de constatat că cei mai joși indici de acoperire vaccinală sunt înregistrați în teritoriile de Est ale țării și în mun. Chișinău.

Atrage atenția numărul mare de contraindicații medicale pentru imunizare, rata medie a cărora este de la 0,5% la vaccinarea cu BCG, până la 3% la vaccinarea împotriva tusei convulsive. Acest indice este variat la diferite poziții și în diferite teritorii, în limitele de la 0-1,9% la vaccinarea cu BCG până la 0-37,6% la revaccinarea cu vaccinul ROR la 7 ani, cele mai mari valori fiind constatate în teritoriile de Est ale țării.

Tabelul 2

Acoperirea vaccinală a copiilor la vârstele țintă la unele maladii transmisibile, incluse în PNI, Republica Moldova, a. 2012

Imunizarea contra:	Vârsta țintă	Numărul și proporția teritoriilor cu indici sub obiectivele PNI %	Limitele acoperirii vaccinale	Media pe republică %	Contraindicații medicale
Tuberculozei	1 an	1-2,3%	70,8-100,0	98,7	0,5 (0-1,9)
Difteriei și tetanosului	1an	15-34,1%	74,7-100,0	93,0	2,9 (0-19,0)
	3 ani	9-20,5%	79,4-100,0	97,8	1,0 (0-5,1)
	7 ani	9-20,5%	90,0-100,0	96,3	1,5 (0-19,2)
	15 ani	9-20,5%	72,7-100,0	96,0	0,8 (0-6,0)
Tusei convulsive	1 an	16-36,4%	73,0-99,8	92,4	3,0 (0-7,8)
	3 ani	13-29,5%	59,1-100,0	92,9	1,3 (0-7,6)
Poliomielitei	1 an	13-29,5%	84,4-99,8	94,1	2,2 (0-15,5)
	3 ani	7-15,9%	79,4-100,0	95,1	0,8 (0-5,1)
	7 ani	8-18,2%	85,5-100,0	96,7	1,1 (0-14,5)
	15 ani	9-20,5%	73,4-100,0	96,0	0,8 (-8,8)
Rujeolei, oreionului, rubeolei	2 ani	5-11,4%	91,1-100,0	97,1	1,2 (0-8,9)
	7 ani	9-20,5%	62,4-100,0	95,0	1,8 (0-37,6)
	15 ani	12-27,3%	73,7-100,0	95,0	0,9 (0-6,0)
Hepatitei virale B	1 an	1227,3%	86,6-100,0	94,4	2,3 (0-13,4)
Infecției cu Hib	1 an	21-47,7%	46,0-99,8	89,7	2,4 (0-18,8)

Concluzii

Grație realizării multianuale a PNI în Republica Moldova, se menține o situație epidemiologică favorabilă în privința maladiilor transmisibile care pot fi prevenite prin vaccinări. Totodată, în ultimii ani se observă o reducere a nivelului de acoperire vaccinală din cauza refuzurilor vaccinării, sensibilizate de informații negative eronate din surse mass-media, Internet, răspândite de unele organizații religioase și non-guvernamentale. Obiectivul pentru acoperire vaccinală preconizat de PNI ($\geq 95\%$ la nivelul național și local) din 16 poziții analizate nu a fost atins la șase poziții – 37,5%. Chiar și la pozițiile, care la nivel național a fost atins obiectivul PNI, în unele teritorii, în limitele de 11,4% și 27,3%, acest obiectiv nu a fost realizat. Situația menționată demonstrează necesitatea elaborării și realizării din partea lucrătorilor medicali, implicați în prestarea serviciilor de imunizare, a unor activități suplimentare în vederea egalării și menținerii nivelului de acoperire vaccinală la valoarea obiectivelor trasate în PNI.

References

1. Clements CJ, Watkins M, de Quadros C, et al. Researching routine immunization – do we know what we don't know? *Vaccine*. 2011;29(47):8477-82.
2. Keelan J, Lazar H, Wilson K. National immunization strategy. A model for resolving jurisdictional disputes in public health. *Can J Public Health*. 2008;99(5):376-9.
3. Taylor S. Political epidemiology: strengthening socio-political analysis for mass immunisation – lessons from the smallpox and polio programmes. *Glob Public Health*. 2009;4(6):546-60.
4. Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, et al. VENICE project gatekeepers and contact points. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill*. 2012;17(22).
5. Lopalco PL, de Carvalho HG, Kreidl P, et al. Childhood vaccination schedules in Europe vary widely. Is this a problem? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1095-8.
6. Haddad S, Bicaba A, Feletto M, et al. Heterogeneity in the validity of administrative-based estimates of immunization coverage across health districts in Burkina Faso: implications for measurement, monitoring and planning. *Health Policy Plan*. 2010;25(5):393-405.
7. Kassianos G. Vaccination for tomorrow: the need to improve immunisation rates. *J Fam Health Care*. 2010;20(1):13-6.
8. Pezzoli L, Andrews N, Ronveaux O. Clustered lot quality assurance sampling to assess immunisation coverage: increasing rapidity and maintaining precision. *Trop Med Int Health*. 2010;15(5):540-6.
9. d'Onofrio A, Manfredi P, Poletti P. The interplay of public intervention and private choices in determining the outcome of vaccination programmes. *PLoS One*. 2012;7(10):e45653.
10. Victora CG. Epidemiology and global policy in child health. *Public Health*. 2012;126(3):220-2.
11. Bosch-Capblanch X, Banerjee K, Burton A. Unvaccinated children in years of increasing coverage: how many and who are they? Evidence from 96 low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health*. 2012;17(6):697-710.
12. O'Flanagan D, Lévy-Bruhl D, Salmaso S. Are European immunisation programmes recession proof? *Euro Surveill*. 2011;16(17):19855.
13. Naimoli JF, Challa S, Schneidman M, et al. Toward a grounded theory of why some immunization programmes in sub-Saharan Africa are more successful than others: a descriptive and exploratory assessment in six countries. *Health Policy Plan*. 2008;23(6):379-89.
14. Melnic A, Bucov V, Furtuna N, ș. a. Rezultatele și perspectivele realizării Programului Național de Imunizări (PNI) în Republica Moldova [Results and prospects of the National Immunization Program in Moldova]. *Buletinul AȘM. Științe medicale*. 2010; 28(5):82-87.
15. Melnic A, Bucov V, Caterinciuc N, et al. Analiza particularităților epidemiei de oreion în Republica Moldova din anii 2007-2008 [Analysis of the features of mumps epidemic in the Republic of Moldova for 2007-2008]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2008;17(3):125-129.

Evaluation of the influenza, acute respiratory infections and severe acute respiratory infections by the surveillance system in the Republic of Moldova

*C. Spinu, P. Scoferta, V. Eder, I. Gostev, I. Spinu, E. Casiadi

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: cspinu@cnsmp.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article presents a weekly clinical-epidemiological and virological evolution of influenza, acute respiratory infections (ARI) of the upper respiratory tract and severe acute respiratory infections (SARI) in the seasons of 2012-2013. Influenza has been detected mainly in people aged 15 to 64 with its regional distribution and a moderate impact on the health care system. The incidence of influenza in this season has been 7.5 times as much as in the last season. The leading role of the influenza virus A(H1N1)pdm and B with the little involvement of the influenza virus A(H3N2) has been established in the structure of the influenza epidemic. By the antigenic structure, the isolated in the Republic of Moldova influenza viruses have been similar with the influenza viruses strains introduced in the influenza vaccine in 2012-2013 seasons. ARI morbidity beginning from the 40th week of 2012 was increasing, then it slightly reduced in the 1st week of 2013, and again there was its peak in the 8th week of 2013 followed by a gradual reduction. ARI have been registered in all the regions of Moldova. The highest morbidity level in the country has been registered in Balti and the lowest – in Briceni, affecting mainly the children aged 0 to 14. The level of ARI morbidity in the mentioned period has increased the epidemic threshold by 1.5 times in comparison with the same period of the previous season. The SARI morbidity has been registered in all the administrative territories with the highest level of morbidity in Balti and the lowest – in Dubasari, affecting both adults and children. The SARI morbidity level beginning from the 40th week of 2012 was increasing, reaching its peak in the 8th week of 2013, then it reduced. The SARI morbidity during the evaluated period has been 1.3 times as much as in the same period of the 2011-2012 seasons.

Key words: influenza, respiratory infections, morbidity, influenza viruses.

Evaluarea sistemului de supraveghere la gripă, infecții acute ale căilor respiratorii superioare și infecții respiratorii acute severe în Republica Moldova

Introducere

Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS), reprezintă un grup de maladii infecțioase poli etiologice, care afectează preponderent căile respiratorii și care apar la persoane de diferite vârste dar, în special, afectează copiii și persoanele de vârstă înaintată. Anual, afecțiunile respiratorii generează importante pierderi economice, exces de mortalitate în grupuri specifice de vârstă și risc, dimensiunea acestora fiind comparabile doar cu cea a afecțiunilor cardiovasculare.

În ceea ce privește incidența, IACRS ocupă primul loc, reprezentând în unele țări până la 95,0% din bolile infecțioase. Cauza IACRS este bacteriile, micoplazmele, hlamidiile, însă cea mai mare parte o reprezintă virusurile. Astăzi, sunt cunoscute circa 200 de virusuri, potențiali agenți patogeni ai IACRS, în special, virusurile gripale A, B, C, virusurile paragripale tip I, II, III, adenovirusurile (49 de serovariante), virusul respirator sincițial, reovirusurile (3 serovariante), rinovirusurile (114 serovariante), coronavirusurile, metapneumovirusul uman și altele [1]. Cea mai importantă semnificație în afecțiunile respiratorii îl au virusurile gripale, în special de tip A. Virusurile gripale cauzează anual epidemii și, la o anumită perioadă de timp, pandemii devastatoare cu pierderi dezastruoase. Aceste circumstanțe impun crearea unor strategii de prevenire și control permanent atât la nivel național, regional, cât și internațional prin sisteme speciale de supraveghere ale gripei.

În această lucrare, sunt prezentate rezultatele săptămânale de monitorizare clinico-epidemiologică și virusologică a gripei, IACRS și SARI în sezonul săptămâna 40/2012 - săptămâna 16/2013 în Republica Moldova.

Material și metode

Supravegherea epidemiologică s-a realizat conform ordinului Ministerului Sănătății în toate teritoriile administrative și 9 puncte santinelă ale Republicii Moldova [2].

Detectarea virusurilor în materialul patologic de la bolnavi s-a realizat 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 [3].

Izolarea virusurilor gripale pe culturi celulare MDCK și MDCK-SIAT s-a efectuat conform metodologiei recomandate de OMS [4], identificarea tulpinilor izolate s-a realizat prin testul de hemaglutinoinhibare cu seruri imune de referință față de virusurile gripale A (H1N1), A (H3N2) și B, oferite de CDC (Atlanta, SUA) [5].

Determinarea sensibilității tulpinilor izolate la remediile antigripale (Oseltamivir, Zanamivir), s-a efectuat prin testul de inhibare a neuraminidazei conform metodei recomandate de OMS [6], în colaborare cu Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie-Imunologie Cantacuzino, România.

Estimarea indicilor morbidității prin gripă, IACRS și SARI la 100 000 populație s-a efectuat după metoda descrisă [7].

Rezultate și discuții

Primele două cazuri de gripă clinică, în perioada săptămâna 40/2012 - săptămâna 20/2013 au fost înregistrate în raionul Dondușeni, (la un copil cu vârsta cuprinsă între 5-14 ani și un alt caz la o persoană mai mare de 65 de ani). În săptămâna 02/2013 a fost înregistrat un caz de gripă clinică, care prin teste de laborator (RT-PCR) s-a confirmat ca gripă de tip B. În săptămâna 03/2013 au fost înregistrate două cazuri de gripă clinică (un caz în mun. Chișinău și altul în raionul Comrat), care au fost confirmate ca gripă de tip A(H1N1)pdm și B. Din săptămâna 04/2013 morbiditatea prin gripă s-a aflat în creștere, atingând apogeul în săptămâna a 8/2013 (12,8⁰/₀₀₀₀), după care morbiditatea s-a aflat într-o descreștere succesivă, reducându-se în săptămâna a 16/2013 până la 0,6⁰/₀₀₀₀ cazuri. În fig. 1 este prezentată evoluția săptămânală a morbidității prin gripă înregistrată în perioada săptămânilor 40/2012-16/2013 în Republica Moldova.

Pe parcursul perioadei nominalizate, în Republica Moldova, au fost înregistrate 2492 de cazuri de gripă clinică: în mun. Chișinău - 1286 de cazuri, în mun. Bălți - 163 și în raioanele: Ungheni - 396, Florești - 207, Călărași - 135, Orhei - 63, Dondușeni - 43, Ialoveni - 33, Strășeni - 37, Comrat - 16, Fălești - 15, Șt. Vodă - 15, Nisporeni - 13, Soroca - 12, Hâncești - 11, Ciadâr-Lunga - 8, Edineț - 7, Rezina - 6, Taraclia - 6, Glodeni - 5, Anenii-Noi - 4, Cahul - 3, Telenești - 3, Sângerei - 2, Dubăsari - 2 și Cantemir - 1 caz. Conform grupurilor de vârstă, gripa s-a repartizat în modul următor: copii de 0-4 ani - 259 de cazuri; 5-14 ani - 560 de cazuri; persoane cu vârsta cuprinsă între 15-29 de ani - 670 de cazuri; 30-64 de ani - 892 de cazuri și ≥ 65 de ani - 111 cazuri.

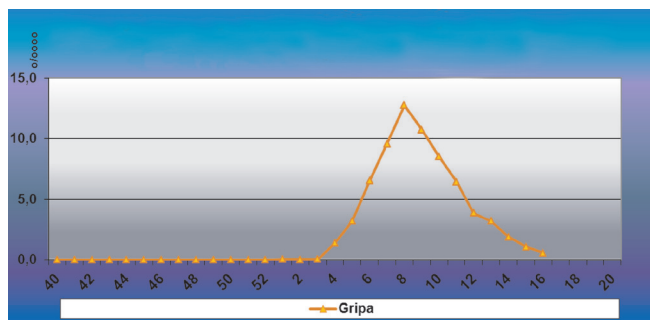


Fig. 1. Morbiditatea prin gripă în Republica Moldova, la 100 000 populație, săptămânile 40/2012-16/2013.

Gripa, în sezonul nominalizat, a afectat preponderent persoanele cu vârsta cuprinsă între 15-64 de ani (62,68%), copii (0-14 ani) constituind doar 32,86%, iar persoanele ≥ 65 de ani - 4,45% din numărul total de gripă clinică înregistrată. Cea mai înaltă morbiditate prin gripă s-a înregistrat în raionul

Ungheni (337,31⁰/₀₀₀₀), iar cea mai joasă – în raionul Cante-mir (1,5⁰/₀₀₀₀ cazuri). În 11 raioane (Basarabeasca, Briceni, Căușeni, Cimișlia, Criuleni, Drochia, Leova, Ocnița, Râșcani, Șoldănești și Vulcănești) ale Republicii Moldova, cazuri de gripă clinică nu au fost înregistrate. În perioada săptămânilor 40/2012-16/2013, morbiditatea prin gripă s-a majorat de 7,5 ori față de aceeași perioadă a sezonului precedent.

În noiembrie 2012, conform ordinului MS nr. 1088 din 30.10.2012, a fost organizată și realizată campania de vaccinare a contingentelor cu risc sporit de infectare (copiii și adulții cu afecțiuni cronice și tuberculoză, copiii din focarele cu tuberculoză, gravidele, lucrătorii instituțiilor medico-sanitare publice, efectivul MAI, Trupelor de Carabinieri și Serviciului Situații Excepționale, efectivului Serviciului de Grăniceri și Vamal, efectivul Armatei Naționale, personalul instituțiilor de asistență socială, copiii și personalul orfelinelor, caselor și școlilor internat pentru copii, bătrânii, invalizii și personalul azilurilor pentru bătrâni și invalizi etc). Au fost utilizate 100 000 de doze de vaccin antigripal, recomandat de OMS pentru sezonul 2012-2013.

Morbiditatea prin IACRS din săptămâna 40/2012 s-a aflat într-o creștere succesivă, reducându-se neesențial în săptămâna 01/2013, după care din nou s-a aflat în creștere, atingând apogeul în săptămâna a 08/2013 (468,6⁰/₀₀₀₀), după care a urmat o reducere treptată. În fig. 2 este prezentată evoluția săptămânală a morbidității prin IACRS în sezonul nominalizat.

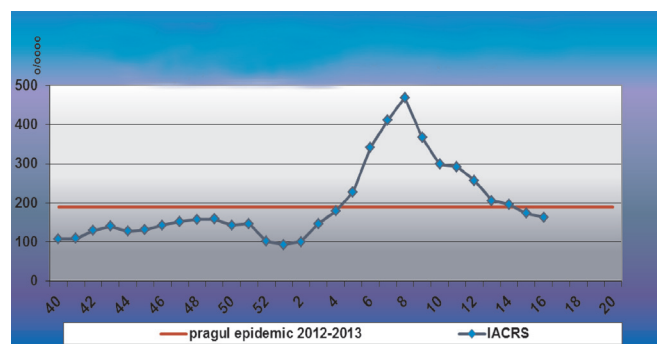


Fig. 2. Morbiditatea prin IACRS în Republica Moldova, la 100 000 populație, săptămânile 40/2012-16/2013.

IACRS s-au înregistrat în toate teritoriile administrative ale Republicii Moldova, însă intensitatea procesului epidemic în diferite localități a variat. Cea mai înaltă morbiditate prin IACRS s-a înregistrat în mun. Bălți (11857,8⁰/₀₀₀₀), iar cea mai joasă - în raionul Briceni (682,08⁰/₀₀₀₀). Preponderent, IACRS au afectat copiii (0-14 ani), ponderea cărora în săptămânile 40-52/2012 a constituit în mediu 63,0%, iar în săptămânile 1-16/2013- 56,8%. Morbiditatea prin IACRS a depășit pragul epidemic (189,17⁰/₀₀₀₀) în săptămânile 5-14/2013, majorându-se de 1,5 ori față de aceeași perioadă a sezonului precedent.

Incidența prin SARI din săptămâna 40/2012 s-a aflat în creștere, cu o reducere neesențială în săptămâna 52/2012, după care din nou s-a aflat în creștere, atingând apogeul în săptămâna 08/2013 (76,6⁰/₀₀₀₀). În următoarele săptămâni, morbiditatea prin SARI s-a aflat într-o descreștere succesivă,

reducându-se în săptămâna 16/2013 până la 40,5⁰/₀₀₀₀ cazuri. În fig. 3 este prezentată evoluția săptămânală a morbidității prin SARI în sezonul curent.

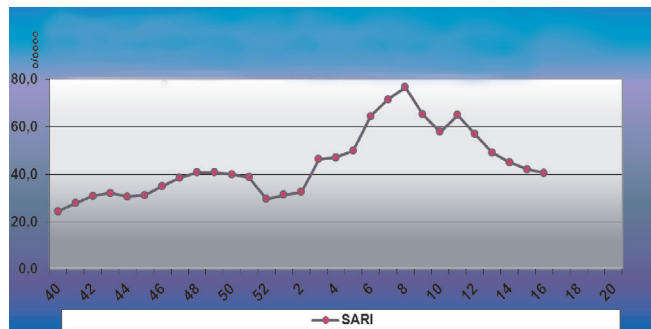


Fig. 3. Morbiditatea prin SARI în Republica Moldova, la 100 000 populație, săptămânile 40/2012-16/2013.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor de laborator ale exsudatelor nazofaringiene de la bolnavii cu gripă, IACRS și SARI la prezența virusurilor gripale prin tehnici de biologie moleculară (RT-PCR)

Diagnosticul clinic	IACRS	Gripă	SARI	Total
Nr. prob. examinate	369	176	98	643
A H1N1 pdm	41	55	17	113
B	32	53	11	96
A H3N2	11	7	4	22
AD	16	-	3	19
RSV	16	-	1	17
P1	1	-	-	1
P2	1	-	-	1
P3	6	-	-	6
AD + P2	2	-	-	2
AD + P3	4	-	-	4
A H1N1pdm + B	1	1	2	4
AD + RSV	2	-	-	2
RV	2	-	-	2
Meta	1	-	-	1

Legendă: IACRS – infecții acute ale căilor respiratorii superioare, SARI – infecții respiratorii acute severe (pneumonii, bronhopneumonii acute, bronșiolite), A(H1N1)pdm – virus gripal, B – virus gripal, A/H3N2) – virus gripal, AD – adenovirusuri, RSV – virus respirator sincițial, P1,P2,P3 – virusuri paragripale tip1, 2 și 3, AD+P2 – adenovirusuri + virus paragripal tip 2, AD+P3 – adenovirusuri + virus paragripal tip 3, A(H1N1) pdm+B – virusuri gripale tip A(H1N1) pdm+virus gripal tip B, AD+RSV – adenovirusuri + virus respirator sincițial, RV – rinovirusuri, Meta – metapneumovirus uman, - Investigații nu au fost efectuate.

SARI s-au înregistrat în toate teritoriile administrative, cea mai înaltă morbiditate a fost în mun. Bălți (2959,92⁰/₀₀₀₀) și cea mai joasă în raionul Dubăsari (133,53⁰/₀₀₀₀). SARI au afectat atât adulții, cât și copiii (0-14 ani), însă ponderea morbidității la copii în săptămânile 40-52/2012 a constituit în medie 60,5%, iar în săptămânile 1-16/2013 – 51,9%. Pon-

derea morbidității prin SARI la persoanele cu vârsta ≥ 65 de ani în săptămânile 40-52/2012 a constituit în medie 6,7%, iar în săptămânile 1-16/2013 – 7,68%. Nivelul morbidității prin SARI în perioada evaluată s-a majorat de 1,3 ori față de aceeași perioadă a sezonului 2011-2012.

Pentru confirmarea diagnosticului clinic și determinarea virusurilor circulante la bolnavii cu gripă, IACRS și SARI au fost investigate 643 de probe de exsudate nazofaringiene, inclusiv, 176 de probe de la bolnavii cu diagnosticul prezumtiv de gripă, 369 cu IACRS și 98 de probe de la bolnavii cu SARI. În tabelul 1 sunt prezentate rezultatele acestor investigații.

La investigarea a 643 de probe de material patologic recoltat de la bolnavii cu diagnosticul prezumtiv gripă, IACRS și SARI, în 294 de probe (45,7%) au fost detectați agenți patogeni ai gripei și infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS). Din 369 de probe de la bolnavii cu diagnosticul prezumtiv IACRS, virusurile gripale au fost detectate în 85 (23,0%) cazuri. La 176 de pacienți cu diagnosticul gripă, virusurile gripale au fost detectate în 116 (65,9%) cazuri, iar la cei cu diagnosticul SARI (98 de bolnavi) 34 (34,7%) cazuri. Investigațiile efectuate au demonstrat că gripa, în perioada săptămânilor 40/2012-16/2013, a fost cauzată etiologic de trei virusuri gripale: A(H1N1) pdm, B și A(H3N2), cu predominarea agentului gripal A(H1N1)pdm. Ponderea virusului gripal A(H1N1)pdm în structura etiologică a gripei a constituit 48,0%, virusul B – 40,8%, A(H3N2) – 9,3% și a virusurilor A(H1N1)pdm+B – 1,7%.

Pe culturi celulare MDCK au fost izolate și identificate 8 tulpini de virusuri gripale. Două tulpini au fost identificate ca virus gripal: A/California/07/09 (H1N1) – like, trei – ca virus A/Victoria/361/2011 (H3N2); și trei tulpini de virus gripal tip B: o tulpină – B/Wisconsin/1/2010-like – B-Yamagata/16/88 – lineage, a doua – B/Brisbane/60/2008 – like – B/Victoria/2/87 – lineage și a treia – B/Florida/4/2006 – B/Yamagata/16/88 – lineage. Tulpinile izolate au fost studiate la sensibilitate față de remediile medicamentoase Oseltamivir și Zanamivir. Toate tulpinile au fost sensibile la aceste remedii antivirale.

Virusurile gripale izolate în Republica Moldova vor fi transmise la Centrul Colaborativ de Gripă din Londra (Marea Britanie) pentru confirmare, studierea aprofundată și includerea lor în arborele filogenetic global, întru evaluarea tulpinilor gripale candidate la includerea lor în cocktailul vaccinal pentru următorul sezon gripal.

Programul global de supraveghere a gripei este unul din cele mai vechi programe elaborate de OMS. Supravegherea gripei a fost inițiată și organizată de OMS încă în 1947 prin crearea unei rețele de centre naționale și laboratoare internaționale de referință, cu elaborarea unei metodologii standardizate de activitate. Timp de 4 ani, în rețea au fost incluse mai mult de 60 de laboratoare din 40 de țări [8].

Anual, OMS monitorizează circulația și variabilitatea antigenică a virusurilor gripale, în vederea evidențierii variantelor cu potențial pandemic și epidemic, ulterior utilizate pentru prepararea vaccinului antigripal.

Obiectivele supravegherii gripei includ:

- monitorizarea circulației virusurilor umane și animale;

- supravegherea evoluției unor indicatori specifici și nespecifici ai infecției gripale.

Monitorizarea circulației virusurilor umane și animale permite depistarea precoce a tulpinilor cu potențial epidemic (modificări antigenice minore de tip „drift”) și pandemic (modificări antigenice majore de tip „shift”). La moment, funcționează o rețea, care numără 141 de centre naționale de gripă din 111 țări și 4 centre de referință din: Londra (Marea Britanie), Atlanta (SUA), Tokyo (Japonia) și Melbourne (Australia), al cincilea centru se află în Memphis (SUA), care monitorizează circulația virusurilor gripale animale [9]. Programul funcționează în modul următor: centrele naționale de gripă din fiecare țară izolează, identifică, studiază sensibilitatea la antivirale a diferitor tulpini de virus gripal, care circulă la moment în populația umană pe tot globul (prin izolarea lor pe culturi celulare sau ouă embrionare de găină) și le expediază în cele 4 centre de referință la gripă pentru confirmare și studiu aprofundat. În aceste centre, se realizează analiza moleculară și antigenică a tulpinilor de virus gripal prin metode RT-PCR și tehnici de secvențiere; se studiază nivelul modificărilor genotipice și fenotipice, evoluția lor la nivel de „shift” și „drift”, care ar putea evolua și modifica structura antigenică a tulpinilor izolate pentru selectarea tulpinilor ulterior propuse pentru „cocktailul vaccinal”, recomandat de OMS pentru următorul sezon epidemic.

Laboratoarele specializate elaborează truse de diagnostic precalificate de instituțiile de profil ale OMS, care permit rețelei de laboratoare într-un algoritm standardizat să determine virusurile gripale circulante.

Principalul indicator de supraveghere al gripei, IACRS și SARI este monitorizarea numărului de persoane cu diagnostic clinic de infecție respiratorie (gripă, IACRS și SARI) în baza definiției de caz suspect, probabil și confirmat, realizat prin intermediul rețelei de supraveghere epidemiologică de tip santinelă, care reprezintă o structură de unități santinelă, compuse dintr-o rețea de medici de familie din orașe și sate, o stație de ambulanță, un spital/secție de boli infecțioase, farmacia indicatoare, unități preșcolare, școlare și industriale. Fiecare unitate santinelă colectează săptămânal date privind indicatorii specifici: numărul cazurilor înregistrate, spitalizate și decedate din cauza infecțiilor respiratorii – gripă, IACRS și SARI conform grupurilor de vârstă (0-4, 5-14, 15-29, 30-64 și ≥ 65 de ani); și nespecifici: absenteism școlar și industrial, numărul de unități medicamentoase eliberate de farmaciile indicatoare, concedii de scurtă durată acordate de medicii de familie, solicitări de ambulanță, numărul de internări în secțiile/spitalul de boli infecțioase, numărul de tratamente cu remedii antigripale (amantadin, oseltamivir, zanamivir). În unitățile santinelă, de la bolnavii cu gripă, IACRS și SARI se colectează material patologic (exsudate nazofaringiene) pentru examenul de laborator. Datele săptămânale, inclusiv ale rezultatelor examinării de laborator, din sistemul național santinelă se transmit pe site-ul EuroFlu (WHO/Europe influenza surveillance). În baza datelor recepționate, se apreciază răspândirea geografică a morbidității, evoluția manifestării, tendința și intensitatea procesului epidemic, impactul asupra

serviciilor de sănătate, virusurile gripale dominante, codominante, rezistența la antivirale etc.

În prezent funcționează două sisteme: unul global (WHO Global Influenza Surveillance Network) și altul regional (European Influenza Surveillance Network), care urmăresc evoluția gripei prin conectarea Centrelor naționale de gripă, centrelor regionale de referință și ale altor instituții integrate în sistemul de supraveghere a gripei, IACRS și SARI [9, 10].

Actualmente, sistemul de sănătate al Republicii Moldova dispune de un sistem de supraveghere la gripă, infecții acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecții respiratorii acute severe (SARI), creat cu suportul Băncii Mondiale și ajustat la exigențele OMS, ECDC și CDC, care este conectat la rețeaua europeană EuroFlu și globală FluNet al OMS. Acest sistem include și Centrul Național de Gripă al Republicii Moldova, care a fost recunoscut și aprobat la 18 martie 2013 de OMS și este atestat ca membru al Sistemului Global de Supraveghere a Gripei. Centrul Național de Gripă al Republicii Moldova dispune de un nivel de biosecuritate BSL-2/BSL-2+ și este dotat cu echipament modern, consumabile, personal calificat, capabil să realizeze tehnici de biologie moleculară și de virologie clasică.

Concluzii

1. În perioada săptămânilor 40/2012-16/2013, gripa a avut o răspândire geografică regională cu o intensitate medie a procesului epidemic și un impact mediu asupra sistemului de sănătate. În 11 teritorii administrative ale Republicii Moldova, cazuri de gripă clinică nu au fost înregistrate. Gripa a afectat preponderent persoanele cu vârsta cuprinsă între 15 și 64 de ani. Cea mai înaltă morbiditate prin gripă s-a înregistrat în raionul Ungheni, iar cea mai joasă – în raionul Cantemir. În sezonul nominalizat, gripa a fost etiologic cauzată de virusurile gripale A(H1N1)pdm, B și A(H3N2), cu predominarea agentului gripal A(H1N1)pdm.

2. Ponderea virusurilor gripale A(H1N1)pdm, B, A(H3N2) și A(H1N1)pdm+B în structura etiologică a gripei a constituit respectiv 48,0%, 40,8%, 9,3% și 1,7%. Conform structurii antigenice, virusurile gripale izolate au corespuns tulpinilor incluse în componența vaccinului antigripal pentru sezonul 2012-2013. Tulpinile de virusuri gripale izolate au fost sensibile la remediile antigripale Oseltamivir și Zanamivir.

3. IACRS s-a înregistrat în toate teritoriile administrative ale țării, cu cea mai înaltă morbiditate în mun. Bălți și cea mai joasă în raionul Briceni. Infecțiile nominalizate au afectat preponderent copiii (0-14 ani). În perioada nominalizată, nivelul morbidității prin IACRS s-a majorat de 1,5 ori față de aceeași perioadă a sezonului 2011-2012, depășind pragul epidemic în săptămânile 5-14/2013.

4. SARI (pneumonii, bronhopneumonii și bronșiolite) s-au înregistrat în toate teritoriile administrative cu cea mai înaltă morbiditate în mun. Bălți și cea mai joasă - în raionul Dubăsari. Nivelul morbidității prin SARI s-a majorat de 1,3 ori față de aceeași perioadă a sezonului precedent. Preponderent au fost afectați copiii (0-14 ani).

5. Implementarea sistemului de supraveghere a gripei, IACRS și SARI ne-a permis de a aprecia răspândirea geografică, evoluția manifestării, intensitatea și tendința procesului epidemic, impactul asupra sistemului de sănătate, virusurile gripale dominante, codominante și locul tulpinilor izolate în arborele filogenetic global, ulterior utilizat în aprecierea virusurilor gripale incluse în vaccinul gripal. Datele obținute au stat la baza elaborării și realizării măsurilor de control și răspuns la infecțiile nominalizate întru reducerea riscului de infectare, răspândire și diminuare a morbidității prin gripă, IACRS și SARI.

References

- Alexandrescu V, Tecu C, Mihai M.E. Infecții respiratorii virale non-gripale [Non-influenza viral respiratory infections]. București, 2009.
- Ordinul Ministerului Sănătății nr.824 din 31.10.2011. Cu privire la perfectarea sistemului de supraveghere la gripă și infecțiile acute ale căilor respiratorii în Republica Moldova [The order of the Health Ministry on the improvement of monitoring system of influenza and acute respiratory infections in the Republic of Moldova.] Available from: http://ms.gov.md/_files/9543ord%2520824%2520din%252031.10.11.doc
- CDC Real-Time RT-PCR. Protocol for detection and characterization of swine influenza (version, 2009).
- Virus isolation in cell culture in the manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization. 2011;35-8.
- Identification of the haemagglutinin subtype of viral isolates by haemagglutination inhibition testing. In: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization. 2011;43-57.
- Use of neuraminidase inhibition assays to determine the susceptibility of influenza viruses to antiviral drugs. In: manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization. 2011;103-16.
- Vasilev K, Shlyahov E. Metody issledovaniya v epidemiologii [Research methods in epidemiology]. Chișinău: Cartea Moldoveneasca, 1971.
- Spînu C, Scoferța P, Romancenco E, et al. Infecția cu virusuri gripale umane (aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie). Ghid practic [Infection with human influenza viruses (epidemiological, clinical, laboratory, treatment and prophylaxis issues. Practical guide)]. Chișinău, 2009.
- WHO Global Influenza Surveillance Network [web site]. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/index.html>, accessed 25 March 2010)
- European Influenza Surveillance Network (EISN) [web site]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/home.aspx>, accessed 25 March 2010.



Acute flaccid paralysis in the children free of poliomyelitis caused by the wild virus during the postcertification period in the Republic of Moldova

*L. Turcan, V. Ghidirim, A. Melnic, M. Apostol

Department of Epidemiology, National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: lturcan@cnspl.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

In 2002 the European Regional Certification Commission of the World Health Organization declared Europe a zone free of poliomyelitis caused by the wild virus. The postcertification program [4] provides identification, informing, epidemiological and laboratory investigation of each case of acute flaccid paralysis (AFP) with the subsequent establishing of the final diagnosis to globally complete the eradication of polio. From 2008 to 2012 in the Republic of Moldova 45 cases of the AFP in children were registered, from which 92 feces samples were collected and studied. All the identified poliomyelitis viruses had a vaccination nature. In this work the results of the monitoring of epidemiological and laboratory cases of AFP, including the people who were contacting those ones having this disease in the last 5 years (2008-2012), have been described. The isolation of the viral strains and their identification in the reaction of neutralization has been held in the cultures of the cells RD and L-20B received from WHO using standard specific immune serums against polio- and enteroviruses (Bilthoven, Netherlands) in the national laboratory of poliomyelitis and enteroviruses, which is a part of the European network of laboratories for the diagnosis of these diseases (the laboratory is accredited annually by the profile experts of WHO).

Key words: acute flaccid paralysis, poliovirus.

Supravegerea epidemiologică și de laborator a cazurilor de paralizie acută în menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită

Întroducere

Poliomielita acută face parte din lista bolilor/sindroamelor incluse în sistemul de alertă precoce și răspuns rapid, prezentând un risc iminent de declanșare a urgenței de sănătate publică, care necesită notificare și declarare rapidă a OMS. Republica Moldova a fost certificată drept țară liberă de poliomielită de către *Comitetul Regional European de Certificare* în 2000, ulterior, Europa a fost declarată liberă de poliomielită, în 2002. Republica Moldova a reușit menținerea unui statut de țară liberă de poliomielită datorită legislației în vigoare, inclusiv Programelor Naționale de Imunizări, aprobate prin Hotărâri de Guvern în diferite perioade de timp, cu garantarea imunizării gratuite a populației.

Poliomielita, provocată de virusul sălbatic, se înregistrează în Afganistan, Pakistan și Nigeria [2] cu importul acestui agent patogen în mai multe regiuni, deaceia monitorizarea circulației virusurilor de poliomielită în faza de lichidare globală a poliomielitei cu cercetarea ulterioară intratipică a tulpinilor izolate este una din prerogativele OMS [5].

Conform recomandărilor OMS, în perioada de postcertificare a Europei ca teritoriu liber de poliomielită, „standardul de aur” în realizarea Programului Global de lichidare a acestei maladii rămâne depistarea, declararea, înregistrarea și investigarea fiecărui caz de paralizie acută flască (PAF) cu clasificarea finală a îmbolnăvirii [1, 3]. Cele menționate se consideră drept cazuri potențial suspecte de poliomielită și sunt supuse cercetării epidemiologice și de laborator pentru determinarea cauzelor apariției. Depistarea unui caz de PAF la 100 000 de copii cu vârsta de până la 15 ani indică capacitatea rețelei medicale de a preveni îmbolnăvirile de poliomielită (chiar și în lipsa prezenței simptomelor). Aceasta confirmă existența unui sistem sensibil de supraveghere a paraliziiilor

acute flasce și, dacă în țară va apărea un caz de poliomielită paralizică, va fi imediat depistat.

În lucrarea respectivă sunt expuse rezultatele monitorizării epidemiologice și de laborator a cazurilor de PAF și a persoanelor care au fost în contact cu boala în ultimii 5 ani (2008-2012).

Material și metode

Fiecare caz de PAF este notificat, declarat rapid cu monitorizarea epidemiologică și de laborator. Recoltarea, păstrarea, transportarea, prelucrarea și examinarea biosubstratelor a fost efectuată în conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății. De la bolnavii cu PAF și de la cei suspecți de poliomielită au fost recoltate câte 2 probe de fecale, cu un interval de 24-48 de ore, iar de la persoanele care au fost în contact cu cei bolnavi – o probă. Recoltarea probelor pentru investigarea virusologică a fost efectuată urgent după debutul îmbolnăvirii; obligatoriu prima probă în ziua stabilirii diagnosticului.

Izolarea tulpinilor virale și identificarea lor în reacția de neutralizare a fost realizată în culturile de celule RD și L-20B, recepționate de la OMS cu utilizarea serurilor imune specifice polio- și enterovirale standardizate (Bilthoven, Olanda), în laboratorul național de poliomielită și enteroviroze care este parte componentă a rețelei Europene de laboratoare în diagnosticarea acestor maladii (laboratorul este acreditat anual de specialiștii de profil ai OMS).

Confirmarea și determinarea originii tulpinilor de virus poliomielititic, izolate din probe, a fost efectuată în cadrul Laboratorului Regional de Referință al OMS (Institutul de Poliomielită și Encefalite Virale al AȘMR, Moscova), utilizând teste de ultimă generație, inclusiv tehnologii de amplificare genică – PCR.

Rezultate și discuții

În anii 2008-2012, în țară au fost înregistrate 45 de cazuri de paralizie acută flască. Repartizarea geografică a cazurilor de PAF sunt expuse în tabelul 1.

Tabelul 1**Repartizarea geografică a cazurilor de PAF în anii 2008-2012**

Zone geografice	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Chișinău	4	0	6	4	2	16
Nord	0	1	1	0	1	3
Centru	1	4	4	1	1	11
Sud	5	1	3	2	1	12
Transnistria	0	1	1	1	0	3
Republica Moldova	10	7	15	8	5	45

Zona de Nord include raioanele Bălți, Briceni, Dondușeni, Drochia, Edineț, Fălești, Florești, Glodeni, Ocnîța, Râșcani, Sângerei, Soroca, Șoldănești.

Zona de Centru – Anenii Noi, Călărași, Criuleni, Hâncești, Ialoveni, Nisporeni, Orhei, Rezina, Strășeni, Telenești, Ungheni.

Zona de Sud – Basarabeasca, Cahul, Cantemir, Căușeni, Ceadâr-Lunga, Cimișlia, Comrat, Leova, Ștefan-Vodă, Taraclia, Vulcănești.

Transnistria – Bender, Tiraspol, Camenca, Dubăsari, Grigoriopol, Râbnița, Slobozia.

Pe parcursul anilor menționați, cele mai multe cazuri de PAF s-au înregistrat în Chișinău, zonele de Sud și Centru. În această perioadă, în raioanele din stânga Nistrului au fost depistate și investigate 3 cazuri de PAF.

Diagnosticul clinic definitiv al cazurilor de PAF, înregistrate în ultimii 5 ani, a fost stabilit de Comitetul Național de clasificare după 60 de zile de la debutul paraliziei. Clasificarea finală a cazurilor este expusă mai jos (tab. 2).

Pe parcursul perioadei menționate, n-a fost înregistrat niciun caz de paralizie acută flască, provocată de virusul poliomieltic sălbatic sau poliomieltă vaccin asociată. Mai frecvent au fost înregistrate cazuri de PAF, clasificate fiind poliioradiculoneuropatie/sindrom Guillain-Barre/Laundry – 12, neuropatie periferică postinfecțioasă – 8, neuropatie traumatică – 7, alte patologii neurologice nespecifice – 7. Din totalul de 45 de cazuri în 2009, un caz de PAF a fost pierdut din supraveghere.

Repartizarea cazurilor de PAF după ani a demonstrat că rata incidenței la 100 000 de copii până la 15 ani a variat de la

Tabelul 2**Diagnosticul clinic definitiv al cazurilor de PAF**

	Diagnosticul final	2008	2009	2010	2011	2012	Total
1.	Caz poliocompatibil (cauzat de polio- sau alte enterovirusuri)	0	0	0	0	0	0
2.	Poliradiculoneuropatie/sindrom Guillain-Barre/Laundry	2	2	4	3	1	12
3.	Mielită transversă	0	0	0	0	1	1
4.	Neuropatie traumatică	0	3	4	0	0	7
5.	Tumori spinale (compresie acută a măduvei spinale cauzată de tumori, hematoame, abces) sau alte tumori	1	0	1	2	0	4
6.	Neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau în urma intoxicațiilor (toxicoze, mușcăături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau pesticide)	3	1	3	1	0	8
7.	Alte patologii neurologice nespecifice	1	0	1	2	3	7
8.	Patologii sistemice sau metabolice, boli ale mușchilor sau oaselor	0	0	2	0	0	2
9.	Paralizii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut	3	0	0	0	0	3
	Numărul total de cazuri	10	6*	15	8	5	44

Notă: * -1caz de PAF din 2009 a fost pierdut din supraveghere.

Tabelul 3**Cazurile de paralizie acută flască în Republica Moldova în anii 2008-2012**

Anii	Numărul de cazuri	Rata incidenței (la 100000 de copii 0-15 ani)	Probe recoltate	Cazuri PAF cu probe recoltate adecvat
2008	10	1,4	20	10 (100%)
2009	7	1,0	13	6 (85,7%)
2010	15	2,2	30	13 (86,6%)
2011	8	1,3	19	8 (100%)
2012	5	0,8	10	5 (100%)
Total	45	1,34	92	42 (94,5%)

Tabelul 4

Rezultatele investigării virusologice a probelor de fecale de la bolnavii cu PAF

Anul	Numărul de cazuri	Cazuri cu rezultat pozitiv	Inclusiv cu izolarea virusului poliomieltic				Cu izolarea enterovirusurilor
			Tip 1	Tip 2	Tip 3	Asociere de poliovirusuri	
2008	10	3	0	0	0	1 (1+2+3)	2 (ECHO 6, ECHO 30)
2009	7	0	0	0	0	0	0
2010	15	2	1	0	0	0	1 (ECHO 3)
2011	8	1	0	0	1	0	0
2012	5	0	0	0	0	0	0
Total	45	6	1	0	1	1	3

0,8 în 2012, până la 2,2 în 2010 (tab. 3), în medie constituind 1,34. Cazurile au fost înregistrate fără o legitate în perioada de postcertificare.

Numărul total de probe de fecale recoltate a constituit 92, dar nu în toate cazurile probele au fost recoltate adecvat: câte 2 probe de fecale cu interval de 24-48 de ore în termen de până la 14 zile de la debutul paraliziei. Acest indice a fost mai mic în 2010 (86,6%).

În rezultatul realizării investigațiilor virusologice a probelor de fecale de la bolnavii cu PAF au fost izolate diferite tipuri de virus poliomieltic de la 3 bolnavi: tipul 1-1, tipul 3-1 și asociere de toate 3 tipuri-1. În 3 cazuri au fost izolate diferite tulpini de ECHO virusuri (tab. 4).

Tulpinile poliovirale au fost izolate de la copiii bolnavi anterior, vaccinați contra poliomielitei. Cercetarea ulterioară a acestor tulpini în Laboratorul Regional de Referință prin teste de performanță, inclusiv amplificarea genică (PCR), a demonstrat originea lor vaccinală.

Concluzii

Conștientizând faptul că până la eradicarea globală a poliomielitei, pentru fiecare țară există riscul importului virusului sălbatic și susținând inițiativa Comitetului Regional de Certificare a lichidării poliomielitei în Europa, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a aprobat un plan de acțiuni (mai 2002, ulterior reactualizându-l periodic) de continuare

a măsurilor de prevenire și de supraveghere a poliomielitei, în care depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de PAF constituie „standardul de aur” de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile. Conform ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 244 din 18.09.2000 și Hotărârii Guvernului Republicii Moldova din 28 mai 2001 nr. 369 este necesară respectarea obligatorie a biosecurității privind conceptul și planul de realizare a containmentului (asigurarea biosecurității la păstrarea în condiții de laborator a materialului recoltat din factorii de mediu și de la bolnavii infectați sau potențial infectați cu tulpini de virus poliomieltic).

References

1. Poliomielt: usilenie deyatelnosti v ramkakh globalnoy initsiativy po likvidatsii poliomielta [Poliomyelitis: intensification of the global polio eradication initiative]. VOZ. EV132/17, 132 sessia. Punkt 8.3, 14 dekabrya, 2012 [WHO. EV132/17, 132 session. Point 8.3, 14 December, 2012].
2. Global emergency action plan 2012-2013. Action to stop polio now in Nigeria, Pakistan and Afghanistan. WHO. www.polioeradication.org.
3. Summary of discussions and recommendations of The 18th Informal Consultation of the Global Polio Laboratory Network, 28th-29th June 2012, WHO Headquarters, Geneva.
4. Completion of polio eradication programmatic emergency for global public health. World Health Assembly Resolution. 26 May 2012.
5. Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative. Report by the Global Polio Eradication Initiative, 28 March 2013, 66th World Health Assembly (WHA) – May 2013.

Peculiarities of the epidemic process of dysentery morbidity in Chisinau

*Z. Covric¹, V. Sofronie², A. Sofronie¹, O. Sofronie¹, I. Avadanii², T. Avadanii², N. Burca²

¹Chisinau Municipal Center of Public Health, the Republic of Moldova

²Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

*Corresponding author: zcovric@mail.ru.com. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

Shigellosis represents an important problem of public health. The implementation of the standard case definition in the surveillance system is a priority for the Republic of Moldova. The objective of this study was to evaluate the peculiarities of the epidemic process of dysentery in the municipality of Chisinau. The basis of epidemiological analysis includes the data on the incidence of acute dysentery for many years and one year and other epidemic characteristics (age groups) of the population of the municipality of Chisinau, registered during 1997-2012. With this purpose the materials of the national archives, the municipal health center of Chisinau (annual reports, explanatory documents, acts of epidemiological studies) have been studied. In the etiological structure of dysentery up to 60% falls on *Shigella sonnei* that preserves the ability of an outbreak. For this purpose the laboratory diagnostic algorithm of the 200 cases of confirmed acute shigellosis has been evaluated. The results of the evaluation have demonstrated that there are deficiencies in standard laboratory diagnostic algorithm and, consequently, in the implementation of the standard case definition of shigellosis.

Key words: shigellosis, morbidity, prophylaxis.

Particularitățile procesului epidemic al morbidității prin dizenterie în municipiul Chișinău

Introducere

Dizenteria bacteriană reprezintă o infecție specific umană. Boala este cunoscută din antichitate, Hipocrates folosind pentru prima dată termenul de „dizenterie”. Procesul epidemic este endemic și autolimitat în țările industrializate, cu o prevalență esențială în țările în curs de dezvoltare [1]. Numărul cazurilor de dizenterie bacteriană, declarate de OMS, este mai mare decât cel al cazurilor de holeră. Potrivit OMS, shigeloza provoacă anual peste 600 000 de decese în întreaga lume. Epidemii de dizenterie, cu mortalitate înaltă, provocată de *Shigella shigae* multirezistentă la antibiotice, pot să apară în numeroase regiuni ale lumii. Epidemiile sunt provocate exclusiv de *Shigella dysenteriae* și *Shigella sonnei*, având o arie largă de răspândire și determinând forme ușoare de îmbolnăvire. Utilizarea inadecvată a antibioticelor a condus la generarea tulpinilor multirezistente, purtătoare de plasmide de rezistență, diferite după originea geografică. Răspândirea în lume este variabilă [2]. Dacă *Sh. dysenteriae* se mai găsește doar în Asia și America Centrală, lipsind din celelalte zone geografice, în Europa sud-estică (inclusiv în țara noastră), America Latină și Africa predomină *Sh. flexneri*; în țările dezvoltate europene și ale Americii de Nord predomină *Sh. sonnei* [3, 4].

Pe parcursul anilor 2006-2010, morbiditatea prin dizenterie în Republica Moldova a fost în 38,5-51,7% determinată de nivelul morbidității prin dizenterie în populația mun. Chișinău. Diagnosticarea dizenteriei, confirmată prin metode de laborator (bacteriologic și serologic) constituie numai 34,5-59,6%, iar în 2010 au fost confirmate prin aceleași metode doar 14 cazuri de shigeloze din 210 (8 – bacteriologic și 6 – serologic), ceea ce constituie numai 13,3% (în 2009 – 47,2%). Situația creată a solicitat măsuri urgente și eficiente în mobilizarea instituțiilor medicale pentru sporirea calității diagnosticului, notificării și evidenței dizenteriei. În anii 2011-2012, morbiditatea cauzată de dizenteria acută brusc a-

diminuat, ca urmare a conlucrării cu IMSP în diagnosticarea shigelozelor cu utilizarea criteriilor unificate de diagnostic și confirmarea lor prin aplicarea definițiilor standard de caz (conform ordinului MS RM nr. 385 din 12 octombrie 2007 „Cu privire la aprobarea definițiilor de caz pentru supravegherea și raportarea bolilor transmisibile în Republica Moldova”). În 2011, au fost confirmate prin metode de laborator 78% cazuri de dizenterie, în 2012 – 88,1% [2, 5].

Problema monitorizării continue a morbidității prin shigeloză reprezintă o acțiune de bază a sănătății publice. În pofida faptului că sunt înregistrate anumite succese în combaterea infecției date, morbiditatea sporadică și în focare se depistează în fiecare an. De asemenea, un rol important în creșterea riscului de îmbolnăvire prin shigeloză îl are înrăutățirea condițiilor social-economice din țară. Luând în considerație factorii determinanți în morbiditatea prin shigeloză precum și noile date științifice, este necesară o perfecționare continuă a supravegherii epidemiologice atât în plan local, cât și global [6-8].

Scopul lucrării: aprecierea particularităților procesului epidemic al dizenteriei în mun. Chișinău.

Material și metode

Baza analizei epidemiologice au constituit-o datele statistice ale morbidității prin dizenterie acută, multianuale și anuale, și alte semne epidemiologice (grupuri de vârstă) ale populației mun. Chișinău, înregistrate în perioada 1997-2012.

În acest scop au fost studiate materialele Arhivei Naționale, Centrului de Sănătate Publică Municipal Chișinău (dările de seamă anuale, fișele explicative, actele investigațiilor epidemiologice).

Rezultate și discuții

În 2012, morbiditatea cauzată de dizenterie acută este în diminuare de 8,6 ori față de anul 2007.

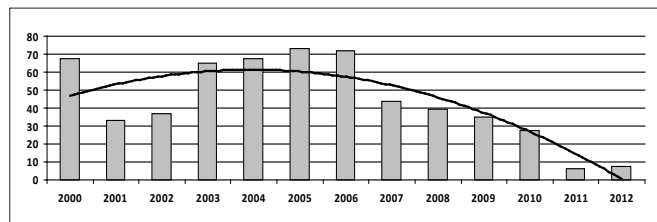


Fig. 1. Dinamica multianuală a morbidității prin dizenterie în mun. Chișinău, anii 2000-2012 (la 100 000 populație).

În dinamică, se constată o tendință lentă de diminuare a incidenței prin dizenterie, cu un tempo moderat, cu media multianuală de 44,2 cazuri la 100 000 populație, atingând în anii 2003-2006, 64,0-71,9 cazuri la 100 000 populație. Cea mai înaltă morbiditate a fost înregistrată în 2005 – 73,4 cazuri la 100 de mii populație (fig. 1).

Morbiditatea prin dizenterie este mai pronunțată pentru dizenteria *Sonnei*, păstrându-și capacitatea de provocare a izbucnirilor epidemice. Numai în perioada 1997-2012, în mun. Chișinău au fost înregistrate 20 de izbucniri epidemice de dizenterie, dintre care 18 au fost provocate de *Shigella Sonnei* și 2 – de *Shigella Flexneri* (fig. 2).

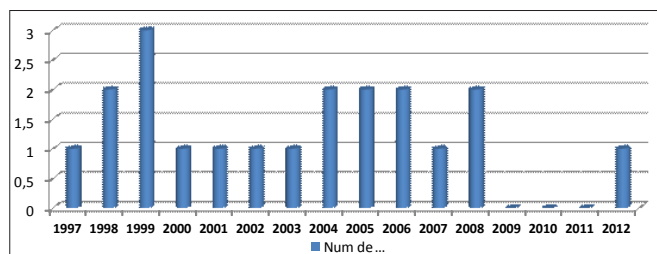


Fig. 2. Numărul izbucnirilor de dizenterie, înregistrate în mun. Chișinău (1997-2012).

Agentul cauzal în 80% din izbucnirile de dizenterie înregistrate, a fost asociat cu *Sh. sonnei*.

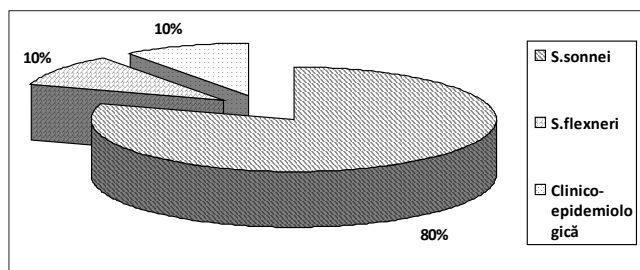


Fig. 3. Structura etiologică a izbucnirilor de dizenterie, înregistrate în mun. Chișinău (1997-2012).

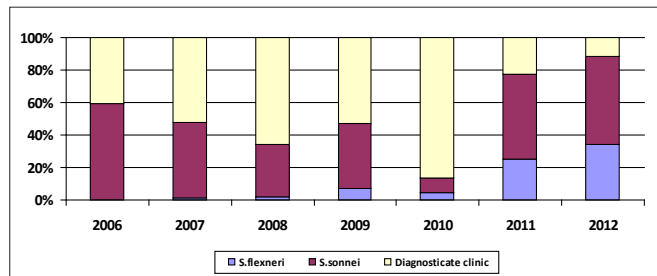


Fig. 4. Structura etiologică a morbidității prin dizenterie în anii 2006-2012, mun. Chișinău.

Analizând structura etiologică a morbidității prin dizenterie în mun. Chișinău, constatăm 2 tipuri de *Shigella* care s-au înregistrat în teritoriu, și anume: *Sonnei* și *Flexneri*. S-a ameliorat situația la confirmarea shigelozelor prin metode de laborator. Astfel, în anii 2011-2012, în 77,1-92,5% cazuri de dizenterie au fost confirmate prin metode de laborator, în 2012 – 0,5% au constituit purtătorii de *Shigella Flexneri* 3A, depistați printre bolnavii cu boli mintale, spitalizați în IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie din mun. Chișinău (fig. 3, 4).

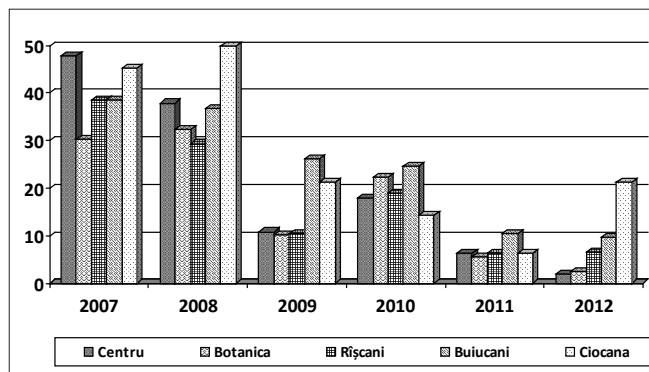


Fig. 5. Dinamica morbidității prin dizenterie după indicele teritorial în mun. Chișinău (2007-2012).

Prin prisma teritorial-administrativă a mun. Chișinău cei mai înalți indici ai morbidității prin dizenterie acută s-au atestat în sectoarele Ciocana și Centru (fig. 5).

Efectuând o analiză a structurii de vârstă, constatăm un nivel înalt al morbidității la copii. Frecvența îmbolnăvirilor în diferite grupuri de vârstă la copii este diversă. Constatăm un nivel sporit al morbidității la copiii de 0-2 ani, ceea ce indică nivelul jos de pregătire a mamelor în îngrijirea copiilor de vârstă fragedă (fig. 6, 7, 8).

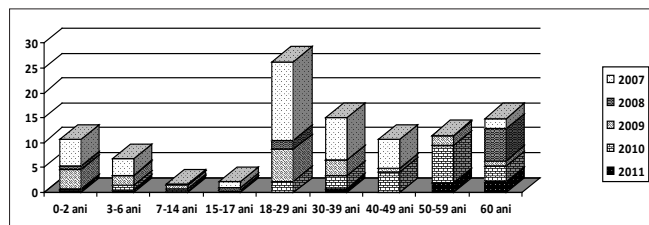


Fig. 6. Structura morbidității prin dizenterie după indicele teritorial în mun. Chișinău (2007-2012).

Cazuri de dizenterie asociate cu calea hidrică nu s-au înregistrat.

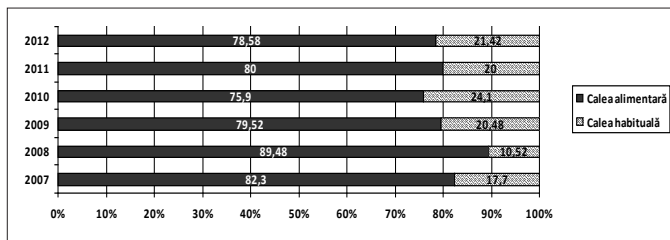


Fig. 7. Reprezentarea căilor de transmitere a dizenteriei în mun. Chișinău (2007-2012).

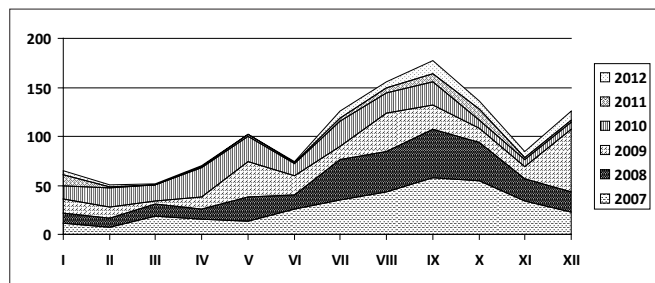


Fig. 8. Repartizarea morbidității prin dizenterie pe parcursul aa. 2007-2012, în mun. Chișinău.

Cele mai multe cazuri de dizenterie s-au înregistrat în lunile iulie-octombrie.

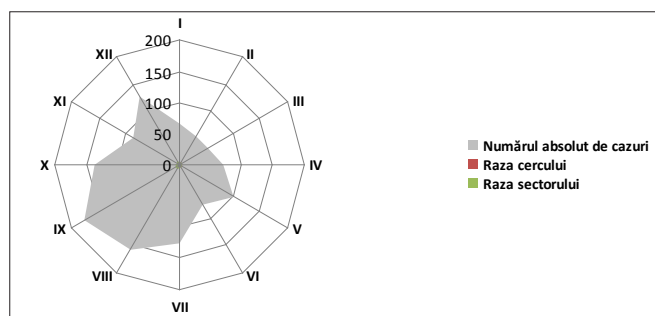


Fig. 9. Dinamica morbidității prin dizenterie conform indicelui sezonier în mun. Chișinău (2007-2012).

Sezonalitatea dizenteriei în mun. Chișinău se manifestă în lunile august - octombrie și corespunde particularităților epidemice ale infecției (fig. 9).

Analizând morbiditatea prin dizenterie după contingente, observăm că cel mai înalt nivel al morbidității se înregistrează la copiii neorganizați în colectivități. Un nivel însemnat al morbidității le revine copiilor de vârstă școlară și preșcolară, ceea ce determină o corelație însemnată a morbidității în dependență de organizarea copiilor în colective. La elevi morbiditatea se menține la un nivel înalt. În ultimii ani, aceasta confirmă particularitățile morbidității prin dizenterie, care constituie grupul principal de risc cu afectarea copiilor în 69,4% cazuri.

Concluzii

În dinamica morbidității prin dizenterie, în cadrul studiului realizat în mun. Chișinău, determinăm o perioadă cu morbiditate sporită: aa. 2003-2006.

În structura morbidității se observă o periodicitate de 3-4 ani (2003-2006).

În structura etiologică a dizenteriei, până la 60% îi revine *Shigella Sonnei*, menținându-și capacitatea de provocare a izbucnirilor epidemice.

În perioada 2003-2006, odată cu implementarea sistemului de asigurări medicale obligatorii, a crescut și nivelul adresabilității populației după asistență medicală, astfel crescând și nivelul de înregistrare a morbidității prin dizenterie.

Sezonalitatea dizenteriei în mun. Chișinău corespunde particularităților epidemice ale infecției, cele mai multe cazuri înregistrându-se în lunile iulie-octombrie.

References

1. Shlyakhov E. Antroponozy [Anthroponosis]. Chisinau: Stiinta, 1986;178-184.
2. Prisacari V, Barabaș M, Chicu V, et al. Măsurile anti-epidemice la șigeloză. Direcțiile supravegherii epidemiologice [Epidemiological measures against *Shigella*. Directions of epidemiological surveillance]. Chisinau: Medicina, 1998;128-136.
3. Zueva A, Yafaev R. Epidemiologiya infektsionnykh zabolovaniy [The epidemiology of infectious diseases]. *Epidemiologiya*. [Epidemiology].
4. Galetchi P, Buiuc D, Plugaru Șt. Diagnosticul de laborator al dizenteriei bacteriene. Ghid practic de microbiologie medicală [Laboratory diagnosis of bacterial dysentery. Practical Guide to Medical Microbiology]. Chisinau: Stiinta, 1997;264-268.
5. Rebedea I, Rugina S, Rugina C. Dizenteria bacteriană (Shigeloza) [Bacterial dysentery (shigellosis)]. Bucuresti, 2000;201-206.
6. Belyakov V, Yafaev R. Antroponozy s fekalno-oralnym mekhanizmom peredachi возбуđitelya *Shigella* [Anthroponosis with fecal-oral transmission of the pathogen *Shigella*]. *Epidemiologiya* [Epidemiology]. 1989;266-278.
7. Cotelea A. Contribuții la optimizarea supravegherii epidemiologice în boala diareică acută etiologic nedeterminată [Contributions to optimize epidemiological surveillance of acute diarrheal disease of undetermined etiology]. Teza de doctor în științe medicale. 1999.
8. www.cmpchisinau.md/index.php/promovarea_sanatatii/prevenirea_maladiilor_infectioase.

Etiological structure and comparative antimicrobial resistance of microorganisms isolated from patients with septic-purulent infections treated in hospitals and on an outpatient basis

I. Berdeu, *V. Prisacari

Department of Epidemiology, Laboratory of Hospital Infections
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: usmfvprisacari@mail.md. Article received August 15, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

It is considered that the microorganisms, isolated from the outpatients receiving a treatment, are characterized by a lower resistance to antibiotics in comparison with the hospital stems, but there are the data that show the presence in the outpatient infections of the infectious agents that are resistant to the preparations of the first line and, sometimes, to the preparations of the second line. This article presents the results of the analysis of 3209 strains of microorganisms isolated from the patients with septic-purulent infections treated in hospital and the analysis of 731 strains from ambulatory patients. A higher variation of the species of microorganisms from the stationary patients ($n = 44$) compared to the ambulatory patients ($n = 33$) has been found as well as a higher resistance to antibiotics of strains of microorganisms isolated from the patients treated in hospital (53.64%) as opposed to the microorganisms isolated from the ambulatory patients (41.02%), ($t = 10.68$, $p < 0.05$). The difference of antimicrobial resistance between the strains in hospital and the strains isolated from the ambulatory patients, depending on the species of the microorganism and the group of antibiotics has been determined.

Key words: septic-purulent infections, antimicrobial resistance, isolated stationary strains, ambulatory patients.

Structura etiologică și comparativă a rezistenței antimicrobiale a microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente tratate în spitale și alte instituții medicale

Actualitatea

Se consideră că microorganismele, izolate de la pacienții tratați ambulatoriu, se caracterizează printr-o rezistență mai joasă față de antibiotice, în comparație cu tulpinile spitalicești, dar există date care scot în evidență prezența agenților infecțioși în infecțiile ambulatorii, rezistenți la preparatele de primă linie, uneori și față de a doua linie [1, 2].

Conform datelor unor autori, în mediul rural, rezistența la antibiotice este mai joasă (53,15%) față de rezistența înregistrată în instituțiile medicale (56,70%) dar, totuși, poate fi considerată înaltă și are o tendință de creștere în dinamică [3].

În multe publicații referitoare la antibioticorezistența microbiană nu se face diferența dintre tulpinile intraspitalicești și cele ambulatorii. Totodată, acest moment prezintă un interes deosebit atât din punct de vedere al monitoringului antibioticorezistenței cât și al tratamentului pacienților cu infecții septico-purulente [4].

Material și metode

Lucrarea se referă la studiile epidemiologice transversale, bazate pe analiza retrospectivă a 731 de tulpini izolate de la pacienții cu ISP tratați ambulatoriu și 3209 tulpini de microorganisme izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente (ISP) din cadrul staționarului – Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, examinate pe parcursul anului 2010. Pentru verificarea statistică a diferenței dintre rezistența față de antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții tratați în staționar, față de cele izolate de la pacienții tratați ambulatoriu, a fost utilizat criteriul t-student cu pragul de semnificație de 0,05.

Rezultate și discuții

În structura etiologică, microorganismele gram pozitive au constituit 55,28% ($n = 1774$) la pacienții din staționar și 63,34% ($n = 463$) la pacienții cu ISP tratați ambulatoriu, microorganismele gram negative – 43,47% ($n = 1395$) și 31,33% ($n = 229$), respectiv, și fungii 1,25% ($n = 40$) și 5,34% ($n = 39$), respectiv.

Din microorganismele gram pozitive, la pacienții tratați în staționar, au predominat tulpinile de *S. epidermidis* – 38,95%, față de 33,33% la pacienții tratați ambulatoriu și *S. aureus* – 31,40% – staționar și 24,68% – ambulatoriu. Evident, microorganismele din genul *Streptococcus spp.* predomină la pacienții ambulatorii: *S. pyogenes* – 5,47% la pacienții tratați ambulatoriu și 2,52% – la pacienții tratați staționar, *S. mutans* – 5,88% și 1,33%, *S. viridans* – 1,64% și 1,33% și microorganismele din genul *Enterococcus spp.* – 18,54% și 20,35%, respectiv (tab. 1).

Din șirul microorganismelor gram negative, de la pacienții tratați în staționar au fost izolate mai frecvent tulpini de *Pseudomonas spp.* – 17,42%, *Klebsiella spp.* – 15,05%, *Enterobacter spp.* – 13,26%, *Proteus spp.* – 11,47% și *Acinetobacter spp.* – 8,40%, pe când de la pacienții cu ISP tratați ambulatoriu, au fost izolate mai frecvent tulpini din genul *Escherichia spp.* – 51,10%, și *Neisseria spp.* – 8,30%. Fungii au avut o pondere de 1,25% în structura etiologică a agenților cauzali la pacienții din staționar și 5,34% la cei tratați ambulatoriu (tab. 1).

Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor izolate față de antibiotice a constatat că din totalul probelor de testare ($n = 23238$) al tulpinilor izolate de la pacienții tratați staționar, în 53,64% probe, microorganismele date au prezentat rezistență și, invers, sensibilitate – în 46,35% probe. Spre deosebire de staționar, microorganismele izolate de la pa-

Tabelul 1

Structura etiologică comparativă a infecțiilor septico-purulente la pacienții tratați în staționar și ambulatoriu

	Microorganismele (specia)	Pacienți staționar		Pacienți ambulatoriu	
		Nr. tulpini	% din total	Nr. tulpini	% din total
Microorganismele gram pozitive	<i>S. aureus</i>	557	17,36	114	15,60
	<i>S. epidermidis</i>	691	21,53	154	21,07
	<i>S. haemolyticus</i>	5	0,16	-	-
	<i>S. mutans</i>	43	1,34	43	5,88
	<i>S. pyogenes</i>	81	2,52	40	5,47
	<i>S. viridans</i>	43	1,34	12	1,64
	<i>E. faecalis</i>	316	9,85	93	12,72
	<i>E. faecium</i>	13	0,41	-	-
	<i>B. alvei</i>	11	0,34	-	-
	Alte microorganismele	14	0,44	7	0,96
	Total microorg. Gram+	1774	55,28	463	63,34
	Microorganismele gram negative	<i>Acinetobacter sp.</i>	117	3,65	-
<i>E. coli</i>		324	10,1	115	15,73
<i>E. aerogenes</i>		90	2,8	10	1,37
<i>E. cloacae</i>		95	2,96	10	1,37
<i>K. oxytoca</i>		26	0,81	-	-
<i>K. pneumoniae</i>		184	5,73	27	3,70
<i>P. aeruginosa</i>		242	7,54	13	1,78
<i>C. freundii</i>		52	1,62	-	-
<i>C. diversus</i>		10	0,31	-	-
<i>M. morgani</i>		38	1,18	-	-
<i>P. mirabilis</i>		80	2,49	9	1,23
<i>P. rettgeri</i>		40	1,25	-	-
<i>P. vulgaris</i>		40	1,25	-	-
<i>P. alcalifaciens</i>		11	0,34	-	-
<i>S. marcescens</i>		30	0,93	-	-
<i>N. perflava</i>		-	-	12	1,64
Alte microorganismele		16	0,50	33	4,51
Total microorg. Gram-		1395	43,47	229	31,33
Fungi	<i>C. albicans</i>	33	1,03	30	4,10
	<i>C. guilliermondii</i>	-	-	1	0,14
	<i>C. pseudotropicalis</i>	1	0,03	-	-
	<i>C. krusei</i>	5	0,16	7	0,96
	<i>C. tropicalis</i>	1	0,03	1	0,14
	Total fungi	40	1,25	39	5,34
Total	3209	100,00	731	100,0	

pacienții tratați ambulatoriu (n = 4927 de probe), în 41,02% probe microorganismele izolate au prezentat rezistență și în 58,98% – sensibilitate.

Așadar, rezistența generală a microorganismelor, izolate de la pacienții din staționar, este mult mai înaltă față de cele din ambulatoriu, și este confirmată statistic (t = 10,68, p < 0,05). Microorganismele gram pozitive, izolate de la pacienții cu ISP

din staționar, s-au dovedit a fi sensibile în 58,19% și rezistente în 41,84%, spre deosebire de microorganismele izolate de la pacienții cu ISP tratați ambulatoriu, în 34,25% – rezistente și în 65,75% sensibile (t = 31,22, p < 0,05).

Microorganismele gram negative, izolate de la pacienții din staționar, deasemenea, s-au dovedit a fi mult mai rezistente față de antibiotice, în comparație cu cele izolate de la pacienții ambulatorii: 63,74% și 48,37%, respectiv (t = 8,93, p < 0,05).

Și la nivel de specii s-a constatat o diferență semnificativă de rezistență/sensibilitate a agenților cauzali, izolați de la pacienții tratați staționar sau ambulatoriu. De exemplu, tulpinile de *S. Epidermidis*, izolate de la pacienții tratați în staționar, s-au dovedit a fi rezistente în 45,36% și sensibile în 54,64%, pe când tulpinile de *S. Epidermidis*, izolate de la pacienții tratați ambulatoriu au manifestat rezistență în 37,71% și sensibilitate în 62,29% probe (t = 2,75, p < 0,05).

Tulpinile de *S. aureus*, izolate de la pacienții tratați staționar, s-au dovedit a fi sensibile în 66,90% și, invers, rezistente în 33,10%, spre deosebire de cele izolate de la pacienții ambulatorii - 75,47% sensibile și numai 24,53% rezistente (t = 2,39, p < 0,05).

Tulpinile de *Acinetobacter spp.*, izolate din staționar au fost rezistente în 87,79% probe și sensibile în doar 12,21%, iar cele izolate din ambulatoriu s-au dovedit a fi rezistente în 59,52% și sensibile în 40,48% probe, rezultatul fiind semnificativ statistic (t = 2,80, p < 0,05).

Tulpinile de *K. pneumoniae*, izolate din staționar au fost rezistente în 75,85% probe și sensibile în 24,15% probe, pe când cele izolate de la pacienții ambulatorii au manifestat rezistență în 56,22% probe, și invers, sensibilitate în 43,78% probe (t = 4,50, p < 0,05).

Tulpinile de *E. aerogenes* izolate în staționar au fost rezistente în 70,46% probe și sensibile în 29,36%, iar tulpinile de *E. Aerogenes*, izolate de la pacienții ambulatorii au fost cu 26,02% mai puțin rezistente, diferența având semnificație statistică (t = 3,07, p < 0,05).

Tulpinile de *E. cloacae* din staționar au fost rezistente în 61,94% probe, iar cele din ambulatoriu – în 33,78% probe (t = 2,83, p < 0,05).

Tulpinile de *P. mirabilis*, din staționar au manifestat rezistență în 66,20% și sensibilitate în 33,80% probe, iar cele din ambulatoriu - în 48,65% și 51,35%, respectiv (t = 2,04, p < 0,05) (tab. 2).

Tulpinile de *E. Coli*, izolate din staționar au manifestat rezistență în 51,55% probe, iar cele din ambulatoriu - în 45,75% (t = 2,23, p < 0,05).

Analiza comparativă a sensibilității/rezistenței tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP din staționar și ambulatoriu, în relație cu grupul de antibiotice a constatat, de asemenea, o rezistență diferită.

Microorganismele, izolate de la pacienții cu ISP tratați în staționar, au prezentat o rezistență mai înaltă față de peniciline, în comparație cu cei tratați ambulatoriu – 66,48% și 60,28%, respectiv (t = 2,15, p < 0,05). Față de grupul cefalosporinelor, microorganismele din ambulatoriu, au fost rezistente în 69,55% și 81,05%, respectiv, în staționar (t = 5,91, p < 0,05). Față de cefalosporinele din prima generație 75,74% și 69,20%

Tabelul 2

Antibioticosensibilitatea/rezistența comparativă a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP tratați în staționar și ambulatoriu

	Microorganisme	Pacienți staționar			Pacienți ambulatoriu		
		Nr testări*** la antibiotice	S*	R**	Nr testări la antibiotice	S	R
			%	%		%	%
Microorganisme gram pozitive	<i>S. aureus</i>	3435	66,9	33,1	697	75,47	24,53
	<i>S. epidermidis</i>	4224	54,64	45,36	968	62,29	37,71
	<i>S. haemolyticus</i>	30	63,33	36,67	-	-	-
	<i>S. mutans</i>	264	71,21	28,79	260	71,92	28,08
	<i>S. pyogenes</i>	491	80,24	19,76	241	77,59	22,41
	<i>S. viridans</i>	259	71,43	28,57	73	71,23	28,77
	<i>E. faecalis</i>	1747	39,55	60,45	493	46,86	53,14
	<i>E. faecium</i>	74	70,27	29,73	-	-	-
	<i>B. alvei</i>	66	53,03	46,97	-	-	-
	Alte microorganisme	89	49,44	50,56	55	85,45	14,55
	Total microorg. Gram+	10679	58,19	41,81	2788	65,75	34,25
Microorganisme gram negative	<i>Acinetobacter sp.</i>	1253	12,21	87,79	-	-	-
	<i>E. coli</i>	3073	48,45	51,55	1058	54,25	45,75
	<i>E. aerogenes</i>	729	29,36	70,64	81	55,56	44,44
	<i>E. cloacae</i>	741	38,06	61,94	74	66,22	33,78
	<i>K. oxytoca</i>	234	36,75	63,25	-	-	-
	<i>K. pneumoniae</i>	1702	24,15	75,85	249	43,78	56,22
	<i>P. aeruginosa</i>	1885	40,21	59,79	100	47,0	53,0
	<i>C. freundii</i>	408	52,94	47,06	-	-	-
	<i>C. diversus</i>	96	53,13	46,88	-	-	-
	<i>M. morgani</i>	299	53,51	46,49	-	-	-
	<i>P. mirabilis</i>	781	33,8	66,2	74	51,35	48,65
	<i>P. rettgeri</i>	370	15,95	84,05	-	-	-
	<i>P. vulgaris</i>	355	51,55	48,45	-	-	-
	<i>P. alcalifaciens</i>	105	6,67	93,33	-	-	-
	<i>S. marcescens</i>	227	40,97	59,03	-	-	-
	<i>N. perflava</i>	-	-	-	55	56,36	43,64
	Alte microorganisme	93	56,99	43,01	244	43,44	56,56
Total microorg. Gram-	12351	36,26	63,74	1935	51,63	48,37	
Fungi	<i>C. albicans</i>	169	36,69	63,31	157	32,48	67,52
	<i>C. guilliermondii</i>	-	-	-	5	40,0	60,0
	<i>C. pseudotropicalis</i>	5	20	80	-	-	-
	<i>C. krusei</i>	28	50	50	37	45,95	54,05
	<i>C. tropicalis</i>	6	0	100	5	80,0	20,0
	Total fungi	208	37,02	62,98	204	36,27	63,73
Total	23238	46,35	53,65	4927	58,98	41,02	

Notă: * sensibil; ** rezistente; *** un test este echivalent cu un disc.

($t = 2,03$, $p < 0,05$), față de cefalosporinele de generația a doua 94,20% și 87,76% ($t = 2,48$, $p < 0,05$), față de cefalosporinele de generația a treia 76,62% și 58,60% ($t = 4,81$, $p < 0,05$), față de cefalosporinele de generația a patra 86,60% și 74,10%, respectiv ($t = 1,21$, $p < 0,05$) (tab. 3).

Concluzii

1. Structura etiologică a infecțiilor septico-purulente s-a dovedit a fi mai variată în staționar, unde s-au izolat 44 de specii de microorganisme, comparativ cu 33 de specii de la pacienții cu ISP tratați ambulatoriu.

Tabelul 3

Sensibilitatea/rezistența comparativă a tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP din staționar și ambulatoriu, în funcție de grupul antibioticelor

Grupul antibioticelor	Pacienți staționar			Pacienți ambulatoriu		
	Total probe	Sensibile	Rezistente	Total probe	Sensibile	Rezistente
		%	%		%	%
Peniciline	2700	33,52	66,48	564	39,72	60,28
Beta-lactam+Inhib.	701	61,50	38,50	217	71,00	29,00
Cefalosporine I gen.	1925	24,26	75,74	341	30,80	69,20
Cefalosporine II gen.	1258	5,80	94,20	196	12,24	87,76
Cefalosporine III gen.	1762	23,38	76,62	326	41,40	58,60
Cefalosporine IV gen.	269	13,40	86,60	27	25,90	74,10
Total Cefalosporine	5214	18,95	81,05	890	30,45	69,55
Monobactame	182	2,20	97,80	6	-	100,0
Peneme	412	78,88	21,12	43	79,10	20,90
Aminoglicozide	4254	61,00	39,00	640	78,60	21,40
Chinolone	4522	58,98	41,02	1137	78,54	21,46
Lincomicine	1195	59,75	40,25	268	61,20	38,80
Macrolide	2665	53,62	46,38	637	56,50	43,50
Nitrofurane	71	36,62	63,38	39	43,60	56,40
Oxazolidine	42	92,90	7,20	89	93,30	6,70
Glicopeptide	405	50,90	49,10	95	53,70	46,40
Phenicolis	652	55,10	44,90	94	81,90	18,10
Tetracicline	15	33,30	66,70	3	-	100,0
Antifungice	208	37,01	62,98	204	36,27	63,73
Total	23238	46,34	53,65	4927	59,00	41,00

2. La nivel de specii, s-a constatat o diferență semnificativă de rezistență/sensibilitate a agenților cauzali, izolați de la pacienții tratați staționar sau ambulatoriu, cele din staționar fiind mult mai rezistente față de cele izolate de la pacienții ambulatorii.

3. Microorganismele izolate de la pacienții tratați în staționar, dar și cei din ambulatoriu, au manifestat rezistență sporită față de peniciline și cefalosporine.

References

1. Strachunskiy LS, Belkova YuA, Dehnic AV. Vnebolnichnye MRSA – novaya problema antibiotikorezistentnosti [Community-acquired MRSA - a new problem of antibiotic resistance]. *Klin. mikrobiol. i antimikrob. khimioter* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2005;7:32-46.
2. Globalnaya strategiya VOZ po sderzhivaniyu ustoychivosti k protivomikrobnym preparatam [WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance]. VOZ. 2001;4-5.
3. Prisacari V, Șova A. Analiza epidemiologică a morbidității prin infecții septico-purulente în mediul rural (pe modelul raionului Rezina) [Epidemiological analysis of septic-purulent infections morbidity in rural area, based on the model of Rezina administrative district]. *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”* [Scientific Annals of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy]. Ed. a VIII-a. Vol. 1. Chișinău, 2007;167-174.
4. Gymninova IS, Botvinkin AD, Kogan Gyu, et al. Vidovoy sostav i lekarstvennaya rezistentnost uslovno-patogennykh mikroflory ambulatornykh patsientov v Irkutske [Species composition and drug resistance of conditionally-pathogenic microflora of outpatients in Irkutsk]. *Meditsinskiy almanah* [Medical Almanac]. 2012;3(22):113.

The etiology of wound infections and antibiotic resistance

*C. Rimis, O. Sofronie, A. Scutaru

Department of Epidemiology, Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: constantin.rimis@cspchisinau.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

This paper comprises the analysis of laboratory results on the etiology of wound infections and the antibiotic sensitivity of the microorganisms detected during the period of 2010-2012. Among all the detected microorganisms, gram-positive bacteria have been 56.3% and gram-negative bacteria – 43.0%. The bacteria mostly identified in all the isolated species have been *S. aureus* – 35.1%. An increased multidrug resistance of the detected microorganisms during the studied period of three years has been determined, which is an indicator of an improper administration of treatment, that is, the research of the strain sensitivity to antibiotics or the proper observance of the terms of antibiotics use has not been realized. This study is based on a retrospective analysis of the reports on this issue and antibiograms for the last 3 years (2010-2012). A total of 993 samples (allocation of ulcers) with infectious agents with clinical signs, received from the branches of the surgical profile of medical institutions of Chisinau municipality, have been included into the study. The isolation of the pathogens has been conducted by selective and enriched methods, as well as by a chromogenic method that allows a direct and rapid identification. The Identification of the microorganisms isolated from ulcers has been conducted on the basis of morphological data and through the biochemical tests Microbact (Oxoid). Antibiotic susceptibility testing has been performed with the help of the classical qualitative methods: diffusion metrical technique on the subculture, adjusted to the standard McFarland 0.5, Kirby-Bauer method with the use of Mueller Hinton's medium and micro pills of antibiotics, the manufacturer Himedia (India).

Key words: wound, drug resistance, antibiotics, microorganisms.

Etiologia infecțiilor de plagă și rezistența la antibiotice

Introducere

Rezistența antimicrobiană (RAM) este rezistența unui microorganism la un medicament antimicrobian pentru care a fost inițial sensibil. Microorganismele rezistente, care pot include bacterii, virusuri, fungi și paraziți, au capacitatea să reziste la acțiunea medicamentelor antimicrobiene, astfel încât tratamentele standard devin ineficiente, iar persistența infecției sporește riscul de răspândire și potențialul de agravare a situației epidemiologice.

Apariția tulpinilor rezistente este un fenomen natural care se întâmplă atunci, când microorganismele sunt expuse la diferiți factori exogeni, inclusiv medicamente antimicrobiene. Abuzul de medicamente antimicrobiene accelerează acest fenomen natural, iar practicile precare de control al infecțiilor favorizează răspândirea RAM [1].

În fiecare an, în țările Uniunii Europene (UE), bacteriile rezistente la medicamente sunt responsabile de aproximativ 25 000 de decese umane. De asemenea, acest fenomen produce costuri suplimentare de asistență medicală și incapacitate de muncă în valoare de circa 1,5 miliarde €. În instituțiile medico-sanitare, RAM reprezintă o problemă aparte, exprimată prin faptul că, anual aproximativ 4 milioane de pacienți contractează infecții asociate asistenței medicale. Centrul de prevenire și control al maladiilor (CDC) din SUA estimează anual peste 90 000 de cazuri de infecție cu *Staphylococcus aureus* metilicilin rezistent [2, 3].

Cel mai frecvent, în secrețiile din plagă se depistează *S. aureus*, deoarece acesta există în mod normal la nivelul pielii sau nasului și provoacă infecții cu potențial de generalizare și cu formare de puroi. Un alt germene condiționat patogen, care este omniprezent pe tegumente și poate provoca astfel de infecții este *S. epidermidis*.

Riscul de dezvoltare a infecției este direct proporțional cu doza microbiană de contaminare și statutul imun al organismului. S-a demonstrat că pentru dezvoltarea procesului infecțios în plagă, este necesar ca numărul total de microorganisme într-un gram de țesut să depășească 10^5 - 10^6 celule microbiene [4, 5].

Rezistența microorganismelor față de antibiotice este un fenomen în creștere. Utilizarea antibioticelor „markeri ai rezistenței” permite punerea în evidență a unui mecanism genetic și biochimic de rezistență, iar bacteriile care suferă un astfel de mecanism supraviețuiesc și, posibil, vor transmite aceste caractere descendenților. Utilizarea mai frecventă a antibioticelor în tratamentul infecțiilor are ca efect apariția unui număr tot mai mare de tulpini bacteriene rezistente la un număr tot mai mare de antibiotice [6, 7].

Principalul consilier al guvernului britanic în materie de sănătate, dr. Sally Davies, a subliniat că fenomenul constituie „o bombă cu efect întârziat”, întrucât operațiile benigne ar putea deveni mortale în următorii 20 de ani, dacă pacienții nu vor fi în măsură să combată infecția din cauza unei rezistențe la antibiotice [8].

Într-un studiu efectuat de academicianul V. Prisăcaru s-a constatat, că aproximativ la 60 % dintre pacienții cu infecții septico-purulente li se indică tratament cu preparate antimicrobiene fără efectuarea antibioticogramei. Acest factor poate duce la reducerea eficacității tratamentului și la formarea tulpinilor rezistente la antibiotice [9].

Stabilirea diagnosticului și tratamentul antibacterian corect al unei infecții sunt indispensabile fără investigații de laborator și sunt absolut necesare în studierea diferitor aspecte ale procesului epidemic [10].

Material și metode

Acest studiu se bazează pe analiza retrospectivă a rapoartelor de încercări și a antibioticogramelor din ultimii 3 ani (2010-2012). S-au inclus în studiu un număr total de 993 de probe (secreții plăgi), în care s-au depistat agenți infecțioși cu semnificație clinică, parvenite din secțiile cu profil chirurgical ale IMS din mun. Chișinău. Izolarea agenților patogeni s-a efectuat pe medii selectiv și de îmbogățire, dar și pe medii cromogene, care permit identificarea directă și rapidă.

Identificarea microorganismelor izolate din plăgi s-a efectuat pe baza caracterelor morfologice și prin intermediul testelor biochimice Microbact (Oxoid).

Testarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat cu ajutorul metodei clasice calitative: tehnica difuzimetrică pe subcultură ajustată la standardul McFarland 0,5, prin metoda Kirby-Bauer cu utilizarea mediului Mueller Hinton și a microcomprimatelor de antibiotice, producător Himedia (India) [11].

Rezultate și discuții

Etiologia infecțiilor de plagă

Pe parcursul acestui studiu, s-au cercetat un număr total de 993 de probe (secreții plăgi), din care s-au izolat 1181 de tulpini cu următoarea distribuție: bacterii grampozitive – 665 de tulpini (56,3%), bacterii gramnegative – 508 (43,0%), levuri din genul *Candida* – 8 tulpini (0,7%).

Din numărul total de bacterii grampozitive, cu rata depistării predominante, se remarcă speciile de *Staphylococcus*, 602 tulpini (90,5%) și *Streptococcus* cu 63 de tulpini (9,5%). Un rol important în etiologia infecțiilor de plagă, provocate de microorganismele din genul *Staphylococcus* îl deține agentul patogen *S. aureus* cu 68,8%, urmat de *S. epidermidis* cu 20,1% și *S. haemolyticus* – 11,1%. Din agenții microbieni care aparțin genului *Streptococcus*, predomină *E. faecalis* (43%).

Bacteriile gramnegative s-au izolat în număr de 508 tulpini, cu 43,01% în raport cu numărul total de tulpini izolate. Speciile depistate mai frecvent au fost: *E. coli* (34,8%), *Klebsiella* (19,5%), *Enterobacter* (15,2%), *Proteus* (6,9%), *Citrobacter* (5,9%), *Serratia* (1,8%), *Acinetobacter* (0,8%), *Hafnia* (0,2%).

Din genul *Pseudomonas* au fost identificate 75 de tulpini, 14,7 % din numărul total de bacterii gramnegative, printre acestea predomină *P. aeruginosa* (64%), urmată de *P. cepacia* (21,3%), *P. putida* (13,3%) și *P. fluorescens* (1,4%).

Speciile de *Candida* s-au izolat într-un număr redus de 8 tulpini (0,7%), cu implicarea preponderentă a speciilor de *C. albicans* (50%).

Dintre toate speciile de tulpini bacteriene izolate, cele mai frecvent izolate au fost: *S. aureus* (35,1%), *E. coli* (14,9%), *S. epidermidis* (10,2%), *K. pneumoniae* (6,7%), *E. aerogenes* (5,9%), *S. haemolyticus* (5,7%), *P. aeruginosa* (4,1%), *E. faecalis* (2,3%), *P. mirabilis* (2,1%), *C. freundii* (2,1%), *P. cepacia* (1,4%), *K. oxytoca* (1,3%) (fig. 1).

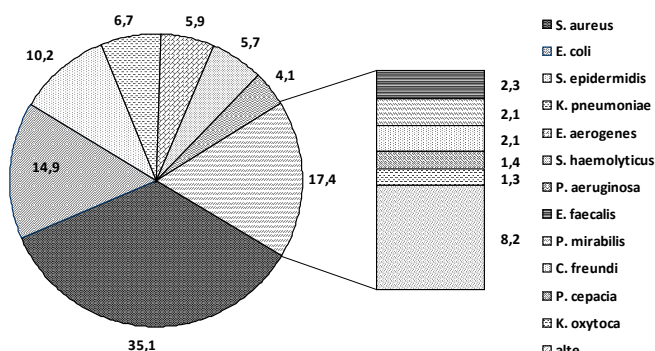


Fig. 1. Ponderea agenților infecțioși, depistați în secrețiile plăgilor din secțiile cu profil chirurgical ale IMS din mun. Chișinău (2010-2012).

Rezistența microorganismelor depistate în plagă

Rezistența microorganismelor poate fi naturală sau dobândită. Rezistența naturală este o caracteristică proprie unei specii sau unui gen și este întotdeauna transmisibilă la descendenți. Rezistența dobândită se referă numai la un anumit număr de tulpini ale unei specii sau gen și ea apare prin căpătarea unor mecanisme de supraviețuire în prezența antibioticului, care determină un anumit fenotip de rezistență [7].

În tabelul 1 este relatată rezistența speciilor de *Staphylococ-*

Tabelul 1

Rezistența microorganismelor din genul *Staphylococcus*, depistate în plăgile de profil chirurgical din IMS ale mun. Chișinău (2010-2012)

Clasa de antibiotice	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Peniciline	148	32	31	25,6	22	32,8
Cefepime	70	15,7	17	14,3	11	16,3
Macrolide	240	56,8	44	38,6	42	63,6
Phenicolle	113	27,5	34	28,2	18	26,8
Aminoglicozide	108	26,1	40	33,1	23	34,3
Ansamycine	51	11,5	17	14,3	9	13,4
Glicopeptide	117	28,2	29	23,9	16	21,5
Lincosamide	82	19,7	37	30,5	27	39,2
Tetracicline	36	9,1	28	23,1	14	20,8
Sulfonamide	34	5,9	20	16,5	12	17,9
Indice mediu		23,3		24,8		28,7

cus și putem constata că cele mai mari valori ale rezistenței le posedă *S. haemolyticus* cu o rezistență medie de 28,7%, urmat de *S. epidermidis* cu 24,8% și *S. aureus* 23,3%. Speciile de *Staphylococcus* sunt cele mai rezistente față de clasa macrolidelor, având o medie de 53%, urmată de aminoglicozide (31,2%) și peniciline (30,1%) (tab.1).

P. aeruginosa posedă rezistență naturală față de peniciline și β lactame și rezistențele dobândite sunt foarte frecvente, fiind legate de mecanisme enzimatice (penicilinaze, BLSE). În tabelul 2 sunt prezentate datele privind rezistența *Pseudomonas spp.* și aceste date confirmă faptul că speciile de *Pseudomonas* au un grad de rezistență înalt la majoritatea claselor de antibiotice, în special la peniciline cu 50,7%, β lactame 42,9%. Rezistența la cefepime este determinată de cefalosporinaze și atinge valori de 44,2%. O rezistență sporită, aceste microorganisme, o dețin și față de monobactame, atingând cota de 53,1%. La carbapeneme pseudomonadele sunt cele mai sensibile (86,2%), fiind rezistente doar 13,8%.

Dintre speciile *Pseudomonas* depistate în plăgi, cea mai rezistentă este *P. putida* cu valori de 42,7%, urmată de *P. aeruginosa* cu 39,3% și *P. cepacia* cu 31,2%.

În tabelul 3 sunt relatate datele despre rezistența enterobacteriilor condiționat patogene la anumite clase de antibiotice și se constată, că cel mai înalt grad de rezistență, microorganismele

mele date îl posedă la peniciline, mai rezistentă fiind *Klebsiella* (74,7%), urmată de *Proteus* (74,1%), *Citrobacter* (60%), *Enterobacter* (53,2%), *E. coli* (47,5%). Față de cefepime rezistența acestor enterobacterii are valori de 40,7% la *Proteus spp*, 39,1% *Enterobacter spp*, 38,4% *Klebsiella spp*, 30,6% *E. coli* și 29,9% *Citrobacter spp*. Enterobacteriile condiționat patogene sunt cele mai sensibile la aminoglicozide, având valori de 97,8% la *Proteus* (rezistența 2,8%), 94,7 la *E.coli* (rezistența 5,3%), 94,4% la *Citrobacter* (rezistența 5,6%), 92,8% la *Enterobacter* (rezistența 7,2%) și 91,9% la *Klebsiella* (rezistența 8,1%). Cea mai rezistentă la toate clasele de antibiotice este *Klebsiella* (30,4%), urmată de *Proteus* cu 28,1%, *Enterobacter* cu 25,8%, *E. Coli* cu 19,7% și *Citrobacter* 19,6%.

În tabelul 4 sunt prezentate datele privind sporirea rezistenței agenților infecțioși depistați în plăgi, la 5 și mai multe antibiotice, pe parcursul anilor 2010-2012. S-a constatat că la speciile de *Pseudomonas* rezistența a evoluat de la 40% (2010) până la 48,1% (2012), precum și la speciile de *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Citrobacter*, de asemenea, se constată o creștere a gradului de rezistență, în ultima perioadă.

Aceste date sunt prezentate mai relevant în figura 2, unde se observă evoluția multirezistenței la microorganismele depistate în plăgi, în perioada 2010-2012.

Tabelul 2

Rezistența speciilor *Pseudomonas*, depistate în plăgile de profil chirurgical din IMS ale mun. Chișinău (2010-2012)

Clasa de antibiotice	<i>P. aeruginosa</i>		<i>P. cepacia</i>		<i>P. putida</i>	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Peniciline	29	59,3	7	43,7	6	49,1
β lactame	26	46,8	6	37,5	5	44,5
Cefepime	25	45,1	6	37,5	7	50
Aminoglicozide	13	13,5	4	25	4	36,3
Carbapeneme	2	4,2	0	0	3	27,3
Monobactame	32	66,6	7	43,7	6	49,1
Indice mediu		39,3		31,2		42,7

Tabelul 3

Rezistența enterobacteriilor condiționat patogene, depistate în plăgile de profil chirurgical din IMS ale mun. Chișinău (2010-2012)

Clasa de antibiotice	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella</i>		<i>Enterobacter</i>		<i>Proteus</i>		<i>Citrobacter</i>	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Peniciline	84	47,5	74	74,7	41	53,2	33	74,1	18	60
Cefepime	54	30,6	38	38,4	30	39,1	14	40,7	9	29,9
Sulfonamide	35	19,7	20	20,2	17	22,1	8	22,8	2	6,7
Quinolone	30	16,9	27	27,3	19	24,7	11	31,4	2	6,7
Phenicole	11	9,1	21	21,2	18	23,4	5	14,3	5	16,6
Fluorochinolone	11	9,2	23	23,2	8	11,0	4	10,1	6	18,3
Aminoglicozide	9	5,3	7	8,1	6	7,2	1	2,8	2	5,6
Indice mediu		19,7		30,4		25,8		28,1		19,6

Tabelul 4

Tulpini rezistente la 5 și mai multe antibiotice, decelate în plăgile de profil chirurgical din IMS ale mun. Chișinău (2010-2012)

Microorganisme (genul)	2010			2011			2012		
	Total	Rezist.	%	Total	Rezist.	%	Total	Rezist.	%
<i>Pseudomonas</i>	30	12	40	18	8	44,4	27	13	48,1
<i>Klebsiella</i>	26	7	26,9	41	12	29,2	32	11	34,3
<i>Staphylococcus</i>	231	36	15,6	173	27	15,6	198	32	16,2
<i>Enterobacter</i>	41	6	14,6	32	7	21,8	4	1	25
<i>Enterococcus</i>	1	0	0	22	3	13,6	8	3	37,5
<i>Citrobacter</i>	1	0	0	9	0	0	20	1	5

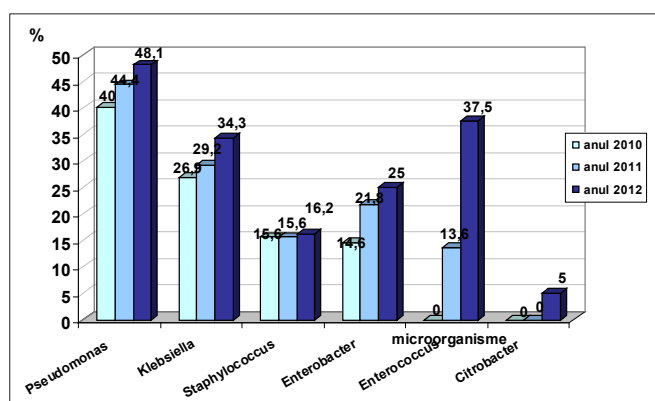


Fig. 2. Multirezistența la diferite specii de microorganisme, depistate în plăgile de profil chirurgical din IMS ale mun. Chișinău (2010-2012).

Procentul cel mai înalt al izolării tulpinilor multirezistente, pe parcursul perioadei de referință, s-a dovedit a fi la *Pseudomonas spp.* 44,2%, urmate de *Klebsiella spp.* cu 30,1%, *Enterobacter spp.* cu 20,5%, *Enterococcus spp.* 17,1%, *Staphylococcus spp.* 15,8% și *Citrobacter spp.* cu 1,6%.

Concluzii

Dintre toate speciile de tulpini bacteriene izolate, cel mai frecvent depistate au fost: *S. aureus* (35,1%), *E. coli* (14,9%) și *S. epidermidis* (10,2%).

Cel mai rezistent din genul *Staphylococcus* depistat în plăgi este *S. haemolyticus* cu un nivel mediu de 28,7%, iar cei trei reprezentanți ai genului au demonstrat o rezistență sporită la macrolide (53%).

Speciile de *Pseudomonas* au un grad de rezistență înalt la majoritatea claselor de antibiotice, în special la peniciline (50,7%), β lactame (42,9%) și o sensibilitate sporită la carba-peneme (86,2%).

Dintre enterobacteriile condiționat patogene, cea mai rezistentă este *Klebsiella spp.* cu un indice mediu de 30,4%, și aceste microorganisme au demonstrat o rezistență sporită la peniciline și cefepime, fiind sensibile la aminoglicozide.

În ultimii 3 ani, se atestă o creștere a numărului tulpinilor de microorganisme rezistente la mai multe antibiotice, datorită nerespectării tratamentului indicat sau a unui tratament necorespunzător.

În noiembrie 2001, Consiliul Comunității Europene a adoptat o recomandare privind utilizarea prudentă a preparatelor antimicrobiene în medicina umană (2002/77/CE). Această recomandare solicită statelor membre și țărilor din Europa de Sud-Est de a implementa strategiile specifice referitor la utilizarea prudentă a preparatelor antimicrobiene în vederea reducerii rezistenței antimicrobiene. Aceste strategii trebuie să includă acțiuni cu privire la supravegherea rezistenței antimicrobiene și utilizarea preparatelor antimicrobiene, măsuri de prevenire și control, educație și formare profesională, precum și de cercetare.

Pentru combaterea cu succes a fenomenului de rezistență antimicrobiană este nevoie de o abordare holistică. RAM este o problemă de sănătate publică globală, care implică mai multe sectoare: medicina umană și veterinară, zootehnia, agricultura, mediul ambiant și comerțul.

Reieșind din principiul abordării holistice, planul de acțiuni aprobat la nivel european prevede implementarea următoarelor măsuri:

1. Reducerea riscului de apariție a RAM în populația umană prin asigurarea utilizării adecvate a preparatelor antimicrobiene și promovarea diagnosticului microbiologic ca metodă eficientă în determinarea necesității reale de administrare a preparatelor antimicrobiene.
2. Implementarea măsurilor eficiente de prevenire și control al infecțiilor.
3. Elaborarea preparatelor antimicrobiene eficiente sau metode alternative pentru tratamentul infecțiilor în populația umană și la animale.
4. Colaborarea cu partenerii internaționali pentru a limita riscurile de răspândire a RAM prin intermediul comerțului și călătoriilor internaționale, precum și al mediului ambiant.
5. Crearea unui sistem de supraveghere și control al rezistenței la antibiotice, privind microorganismele cu importanță clinică și epidemiologică.
6. Consolidarea potențialului de cercetare și dezvoltare a bazei științifice și inovatoare privind combaterea RAM [13].

References

1. WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194, May 2013. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs194/en.
2. ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/report/2009/11/WC500008770.pdf
3. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-71.
4. Săcărea Felicia Toma. Bacteriologie medicală [Medical bacteriology]. 2006;5-12.
5. Prisăcari V. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale [The guide on the surveillance and control of nosocomial infections]. Chișinău, 2008;52.
6. Mărculescu Anca. *Veterinary Drug*. 2007;1(1):44.
7. Jehl Francois, Chomarat Monique, Weber Michele, et al. De la antibiogramă la prescripție [From antibiogram to prescription]. Ed. III. 2010;66.
8. <http://www.thesun.co.uk/sol/homepage/news/4836903/Dame-Sally-Davies-We-need-new-drugs-to-stop-infections-becoming-killers.html>
9. Prisăcari V, Zapukhlykh G, Leu E. Epidemiologicheskie osobennosti vnutribolnichnykh neyrokhirurgicheskikh infektsii [Epidemiological particularities of neurosurgical nosocomial infections]. *Meditsinskii almanakh [Medical almanac]*. 2009;7(2):63-68.
10. Prisăcari V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi [General Epidemiology. Basics of medicine through evidence]. Chisinau, 2012;34-38.
11. Buiuc D, Neguț M. Tratat de microbiologie clinică [The treaty on clinical microbiology]. Ed. II. București, 2008;455.
12. <http://www.sanatatea.com/art/infectioase/9417-antibioticorezistenta-sensibilitatea-microorganismelor-in-infectiile-septico-purulente-nosocomiale-de-profil-neurochirurgical.html>
13. European Commission. Communication from the commission to the Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brussels, 2011. Available on: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf

Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from the patients with community respiratory tract infections

*Gr. Balan^{1,2}, O. Burduniuc², E. Ursu², E. Nicoara¹

¹Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: gretabalan@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

Community respiratory tract infections are common in clinical practice. Antimicrobial treatment should be promptly administered taking into account a probable etiology and local patterns of bacterial resistance according to the clinical presentation. Bacterial resistance is widespread, with large geographical variations related to antibiotics prescription. *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are the most frequent pathogens responsible for respiratory tract infections etiology. We have analyzed 2554 *S. pneumoniae* strains and 156 *H. influenzae* strains isolated during 2010-2012, mainly from sputum (69.2% and 76.7% respectively of total isolated strains). We have observed a high proportion of strains of *S. pneumoniae* resistant to oxacillin (75.3%), to co-trimoxazole (62.9%) and to penicillin (62.8%). *H. influenzae* strains have been resistant to aztreonam in 92.1% of cases and to ampicillin – in 26%. Antibiotic susceptibility testing has been conducted through Kirby-Bauer technique. The interpretation of the results has been carried out in accordance with the criteria recommended by NCCLS. In the case of *H. influenzae* strains the environment Hemophilus test has been selected and in the case of *S. pneumoniae* strains the environment based on Agar Mueller Hinton blood has been used. For quality control in determining the sensitivity of strains, the strains of *S. pneumoniae* ATCC 49619 and *H. influenzae* ATCC 49247 have been used.

Key words: respiratory tract infections, antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* izolate de la pacienții cu infecții comunitare ale tractului respirator

Introducere

Infecțiile respiratorii comunitare reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii, cu care se confruntă medicul practician. În condițiile în care izolarea agenților responsabili ai acestora este dificil de realizat prin tehnici uzuale și necesită un interval de timp destul de mare, inițierea antibioticoterapiei se face fără a avea la dispoziție dovada bacteriologică a etiologiei, ținând cont de informațiile furnizate de studiile epidemiologice. Conform acestor studii, cei mai frecvenți germeni responsabili de infecțiile comunitare de tract respirator sunt *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, reprezentând peste 50% din totalul germenilor izolați [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Alegerea

antibioticului trebuie să țină seama și de posibila prezență a fenomenului de rezistență bacteriană, un fenomen răspândit pe scară largă, cu variații geografice mari, care țin adesea de comportamentele locale de prescripție a antibioticelor [7, 8, 9]. Deși mecanismele de dobândire a rezistenței bacteriene sunt atât de complexe și presupun variații genetice specifice, expresia lor fenotipică este simplă și identificabilă pe baza testelor *in vitro* de determinare a sensibilității la antibiotice. Metodele calitative sau semicantitative sunt cele mai utilizate teste în practica medicală curentă în ghidarea antibioticoterapiei, fiind relativ ieftine și ușor de realizat. Prin convenție, o bacterie este considerată „rezistentă” la un antibiotic atunci

când CMI (Concentrația Minimă Inhibitorie) depășește o anumită concentrație critică predefinită. Aceste concentrații variază în funcție de potența antibioticului, de proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale acestuia, de locația și tipul infecției, precum și de specia bacteriană și se stabilesc pe baza studiilor epidemiologice, efectuate pe un număr mare de tulpini [10, 11]. De-a lungul timpului, valorile CMI au suferit mai multe modificări, în funcție de evidențele apărute, în practica medicală utilizându-se valorile furnizate de autoritățile americane CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, vechiul NCCLS) [12]. Forul european EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a inițiat în ultimii ani metodologii noi de determinare a CMI, care să țină cont de mai mulți parametri: evaluarea eficienței clinice a antibioticoterapiilor, proprietățile farmacodinamice și farmacochinetice ale antibioticelor și distribuția valorilor CMI, obținute prin analiza a peste 20 000 de tulpini, recoltate în ultimii 10 ani [13]. Prin decizii transparente și independente de interesele comerciale, multe valori ale CMI au fost revizuite și introduse în practică începând cu 2009, ceea ce a însemnat schimbări pe alocuri semnificative ale nivelurilor cunoscute de rezistență bacteriană.

Cunoașterea amplitudinii acestui fenomen într-o anumită populație reprezintă un factor important în decizia medicală a practicianului. Din acest motiv, sunt necesare studii epidemiologice de prevalență a rezistenței bacteriene într-un anumit teritoriu, pe baza cărora să se elaboreze ghiduri clinice de antibioticoterapie.

În țara noastră sunt puține studii de acest fel, informațiile disponibile fiind adesea furnizate de studii retrospective sau studii desfășurate într-un teritoriu dat, fără a putea fi extrapolate la întreaga țară.

Material și metode

În perioada 2010-2012, în laboratorul microbiologic al CNSP (Centrul Național de Sănătate Publică) s-a realizat identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a 2554 de tulpini de *S. pneumoniae* și 156 de tulpini de *H. influenzae*, izolate de la pacienți cu pneumonii comunitare.

Etapele diagnosticului de laborator au inclus examinarea microscopică (la microscopul cu imersie a produsului patologic, frotiu Gram), izolarea germenilor prin cultivarea pe medii de cultură (în condițiile corespunzătoare multiplicării celor 2 specii pretențioase) pentru obținerea de colonii izolate și, în final, identificarea microorganismului prin verificarea mai multor caractere (morfologice, de cultură, biochimice și, eventual, caractere de patogenitate). Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin tehnica Kirby-Bauer conform standardului NCCLS. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată conform criteriilor recomandate de NCCLS. În cazul tulpinilor de *H. influenzae* a fost ales mediul HTM (Hemophilus test mediu), iar în cazul tulpinilor de *S. pneumoniae* a fost utilizat mediul pe bază de Agar Mueller Hinton-sange. Pentru controlul de calitate a determinării sensibilității s-au utilizat tulpinile *S. pneumoniae* ATCC 49619 și *H. influenzae* ATCC 49247.

Rezultate și discuții

Studiul s-a desfășurat pe parcursul a trei ani consecutivi: 2010-2012. În toată această perioadă au fost izolate și identificate 2554 de tulpini de *S. pneumoniae* și 156 de *H. influenzae*. Cele 2554 de tulpini de *S. pneumoniae* au fost izolate astfel: 605 tulpini – în 2010, 872 de tulpini – în 2011 și 1077 de tulpini – în 2012. Cele 156 de tulpini de *H. influenzae* au fost izolate astfel: 40 de tulpini – în 2010, 75 de tulpini – în 2011 și 41 de tulpini – în 2012. Principalul produs patologic a fost sputa, într-un număr mic de cazuri fiind recoltate și alte produse. Majoritatea tulpinilor au fost izolate de la pacienți cu pneumonii comunitare.

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* izolate (tab. 1) a demonstrat existența unei proporții însemnate de tulpini rezistente la oxacilină, cotrimoxazol, penicilină, cefepim, ampicilină, kanamicină și ceftazidim. Dintre cefalosporine, cele mai înalte niveluri de rezistență s-au înregistrat la cefalosporinele din generația a IV-a (cefepim – 59,3%) și la cefalosporinele din generația a III-a (ceftazidim – 45,3%). O sensibilitate mai pronunțată s-a înregistrat față de cefalosporinele din I generație (cefalotină – 72,6% și cefazolină – 67,7%). În schimb, marea majoritate a tulpinilor s-a dovedit a fi sensibilă la imipenem (97,0%), rifampicină (85,0%), ofloxacină (84,7%), gentamicină (76,9%), și într-o proporție ceva mai mică la cloramfenicol (1294 de tulpini, respectiv 75,9%), și la cefalotină (72,6%). În ceea ce privește multirezistența bacteriană, numai 22 de tulpini (1,38%) au fost rezistente și la amoxicilină, și la eritromicină și 88 de tulpini (5,5%) la penicilină și eritromicină simultan.

Studiul de față arată că tulpinile de *S. pneumoniae* prezintă rezistență variabilă la betalactamine. Astfel, proporția de tulpini sensibile la penicilină este de 37,2%. În schimb, proporția de germeni rezistenți la cefepim este mult mai mare: 59,3% rezistenți. Cele mai mici niveluri de rezistență la betalactamine au fost înregistrate pentru cefalotină și cefotaxim. În cazul macrolidelor, rezistența a fost mult mai mare comparativ cu țările din Europa [14], fiind de 45,4% pentru eritromicină. Niveluri mari de rezistență ale *S. pneumoniae* au fost înregistrate și în cazul cotrimoxazolului (62,9%), kanamicinei (46,9%) și tetraciclinei (43,67%), explicate în bună măsură prin excesul de prescripție în ultimele decade. În schimb marea majoritate a tulpinilor de *S. pneumoniae* au fost sensibile la cloramfenicol (75,9%), în concordanță cu slaba utilizare a lui în practică în ultimul timp.

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *H. influenzae* a demonstrat existența unei proporții însemnate de sușe rezistente la aztreonam, ampicilină, cotrimoxazol, amoxicilină-clavulanat și eritromicină. Astfel, marea majoritate a tulpinilor (92,1%) au prezentat rezistență la aztreonam, numai 7,9% tulpini fiind sensibile. Rezistență marcată la cotrimoxazol a fost identificată în 98 de cazuri (62,8%) din totalul de 156 de tulpini testate, numai 58 de tulpini (37,2%) fiind sensibile. Rate înalte de rezistență s-au identificat și în cazul preparatului combinat amoxicilină-clavulanat (58,5% rezistente) și eritromicinei (57,4%). În schimb, marea majoritate a tulpinilor s-au dovedit a fi sensibile la gentamicină

Tabelul 1

Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *S. pneumoniae* și *H. influenzae*

(S: sensibilitate, R: rezistență, n: număr tulpini testate)

Nr.	Preparatul antibacterian	<i>S. pneumoniae</i>					<i>H. influenzae</i>				
		Tulpini testate	S		R		Tulpini testate	S		R	
			n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)
1.	Oxacilină	1639	405	24,7	1234	75,3	-	-	-	-	-
2.	Penicilină	1982	738	37,2	1244	62,8	-	-	-	-	-
3.	Ampicilină	664	307	46,2	357	53,8	152	21	13,8	131	86,2
4.	Amoxicilină - clavulanat	1865	1226	65,7	639	34,3	65	27	41,5	38	58,5
5.	Cefazolină	1135	768	67,7	367	32,3	-	-	-	-	-
6.	Cefalotină	933	678	72,6	255	27,4	41	30	73,2	11	26,8
7.	Ceftazidim	841	460	54,7	381	45,3	-	-	-	-	-
8.	Cefoperazon	500	336	67,2	164	32,8	-	-	-	-	-
9.	Cefepim	314	128	40,7	186	59,3	-	-	-	-	-
10.	Cefotaxim	991	684	69,0	307	31,0	140	102	72,8	38	27,2
11.	Imipenem	166	161	97,0	5	3,0	77	60	77,9	17	22,1
12.	Aztreonam	-	-	-	-	-	76	6	7,9	70	92,1
13.	Gentamicină	2464	1895	76,9	569	23,1	60	59	98,3	1	1,7
14.	Kanamicină	823	437	53,1	386	46,9	-	-	-	-	-
15.	Streptomicină	1234	836	67,7	398	32,3	-	-	-	-	-
16.	Tetraciclină	1702	1077	63,3	625	36,7	98	89	90,8	9	9,2
17.	Rifampicină	1722	1464	85,0	258	15,0	153	130	84,9	23	15,1
18.	Ciprofloxacină	551	371	67,3	180	32,7	111	103	92,8	8	7,2
19.	Norfloxacină	115	81	70,4	34	29,6	38	31	81,6	7	18,4
20.	Ofloxacină	1351	1145	84,7	206	15,3	66	60	90,9	6	9,1
21.	Cotrimoxazol	1041	386	37,1	655	62,9	156	58	37,2	98	62,8
22.	Cloramfenicol	1704	1294	75,9	410	24,1	140	122	87,1	18	12,9
23.	Clindamicină	649	432	66,6	217	33,4	-	-	-	-	-
24.	Azitromicină	-	-	-	-	-	147	108	73,5	39	26,5
25.	Eritromicină	1589	868	54,6	721	45,4	54	23	42,6	31	57,4
26.	Cefexim	-	-	-	-	-	152	96	63,1	56	36,9
27.	Cefaclor	-	-	-	-	-	114	71	62,3	43	37,7
28.	Ceftriaxonă	-	-	-	-	-	144	103	71,5	41	28,5

(98,3%) și ciprofloxacină (92,8%) și într-o proporție ceva mai mică la ofloxacină (90,9%), tetraciclină (90,8%) și cloramfenicol (87,1%). De asemenea, rata rezistenței a fost joasă la rifampicină (15,1%) și norfloxacină (18,4%).

La macrolide marea majoritate a tulpinilor de *H. influenzae* au prezentat rezistență (57,4% la eritromicină), valori comparabile cu cele din țările Europene [15], comportament similar și în cazul sensibilității la ciprofloxacină (92,8%) și ofloxacină (90,9%).

Concluzii

Studiul prezentat furnizează date provenind de la pacienți cu infecții documentate, interpretarea lor fiind conformă cu ultimele recomandări europene asupra testării sensibilității la antibiotice. Tratamentul în infecțiile respiratorii trebuie să țină seama de rezistența dovedită a *S. pneumoniae* la betalactamine și macrolide (impunând deci utilizarea de doze

înalte de betalactamine) și de proporția mare de tulpini de *H. influenzae* rezistente la aztreonam, ampicilină și cotrimoxazol.

În acest moment, este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la chimioterapiile antiinfecțioase, prin optimizarea utilizării antibioticelor existente, formularea strategiilor de reducere până la dispariție a tulpinilor bacteriene cu rezistență multiplă la acțiunea antibioticelor. Elaborarea și aplicarea acestora ar conduce, în timp, la modificarea biocenozei bacteriene nosocomiale și comunitare, cu reducerea tulpinilor rezistente.

References

1. Erard P. Community acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:75-87.
2. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2000;15:757-763.

3. Roson B, Carratala J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin. Infect. Dis.* 2001;33:158-165.
4. De Roux A, Ewig S, Garcia E, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients *Eur. Respir. J.* 2006;27:795-800.
5. Etiologic Diagnosis of Adult Bacterial Pneumonia by Culture and PCR Applied to Respiratory Tract Samples. *Journal of Clinical Microbiology.* 2006;643-645.
6. Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J.* 2002;347:465-471.
7. Perez-Trallero E, Garcia-de-la-Fuente C, Garcia-Rey C, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, co-resistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965-72.
8. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2004;18:777-90.
9. Bauer T, Ewig S, Marcos MA, et al. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: how important is drug resistance? *Med. Clin. North. Am.* 2001;85:1367-79.
10. Turnidge J, Paterson David L. Setting and Revising Antibacterial Susceptibility Breakpoints. *Clinical Microbiology Reviews.* 2007;391-408.
11. Turnidge J, Bordash G. Statistical methods for establishing quality control ranges for antibacterial agents in Clinical and Laboratory Standards Institute susceptibility testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51:2483-2488.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. The twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
13. <http://www.eucast.org>
14. Morrissey I, Maher K, Williams L, et al. BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999-2007. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(Suppl 2):ii97-103.
15. Garcia-Cobos S, Campos J, Lazaro E, et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2564-73.

Epidemiological aspects of septic-purulent infection in patients with spine pathology

*V. Prisacari, I. Baranetchi

Department of Epidemiology, Laboratory of Hospital Infections
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
*Corresponding author: usmfvprisacari@mail.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

A real incidence of septic-purulent nosocomial infections in patients with spine pathology admitted to the traumatological hospital has been determined. The above is 351.26 cases per 1000 operated patients; their epidemiological features and risk factors have been determined. It has been found that the incidence of nosocomial infections in septic-purulent stationary of this profile is associated with the patient age, the mode of admission (urgent or planned), the underlying diagnosis, the presence of concomitant pathologies, the length of stay of the patients in the intensive care unit, the amount and type of the surgery, the frequency of dressing changes. The predominant are wound infections (43.33%), pneumonia infections (21.66%) and urinary tract infections (6.66%). This study is based on the active diagnosing of the septic-purulent nosocomial infections done by the method of retrospective review of the surveillance records of the patients admitted during the year into the Department of Spine Pathology of the Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedics. In total, 845 observation records have been studied. The results of the research have been transferred to the standard epidemiological investigation sheet, developed by the Department of Epidemiology of Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy. For processing the received information the epidemiological method of a descriptive analysis has been used.

Key words: septic-purulent nosocomial infections, epidemiological features, risk factors, spine.

Aspecte epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente la pacienții cu patologii spinale

Introducere

Infecția nosocomială a devenit una din problemele majore ale asistenței medicale la etapa contemporană. Se observă o tendință de creștere a ratei de incidență prin infecții nosocomiale, care în 2006 s-a ridicat la cota de 163‰ în Republica Cehă, 117‰ în Elveția, 50‰ în Statele Unite ale Americii. În spitalele din SUA, de exemplu, în fiecare an se înregistrează până la 2 milioane de cazuri de infecții intraspitalicești, în structura cărora predomină infecțiile septico-purulente (35%), în Federația Rusă – de la 20 până la 40 de mii cazuri. Toto-

dată, s-a constatat faptul că aderarea infecției nosocomiale la afecțiunea de bază crește durata de spitalizare a pacienților până la 16,70-18,0 zile, ceea ce constituie 53% în plus față de durata de spitalizare a pacienților fără ISPN. Infecțiile intraspitalicești cauzează pierderi economice semnificative. De exemplu, în Statele Unite ale Americii, ele ating anual 10 miliarde de dolari, în Germania – aproximativ 500 de milioane euro. Și rata de fatalitate în rândul pacienților spitalizați, cu infecții nosocomiale este de 10 ori mai mare decât la cei fără aceste complicații [1, 2, 3, 4, 5, 6].

În Republica Moldova, infecțiile nosocomiale rămân a fi o problemă pentru toate serviciile de sănătate publică [7]. În structura infecțiilor nosocomiale predomină infecțiile septico-purulente (ISP), care constituie 98,2% din patologia dată [8].

Morbiditatea crescută și consecințele grave, inclusiv letalitatea, precum și pierderile economice rezultate din costurile îngrijirilor suplimentare, impun adoptarea unor strategii fezabile, cu obiective orientate spre investigații mai profunde și implementarea unor măsuri de prevenire și control mai eficiente în infecțiile nosocomiale [9, 10, 11].

Material și metode

Studiul dat se bazează pe diagnosticul activ al infecțiilor septico – purulente nosocomiale, realizat prin metoda de analiză retrospectivă a fișelor de observație a pacienților, internați pe parcursul unui an în secția „Patologia coloanei vertebrale”, Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie (studiu transversal). În total, au fost studiate 845 de fișe de observație. Rezultatele studiului au fost trecute în fișa de anchetă epidemiologică standard, elaborată în cadrul catedrei Epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Pentru prelucrarea informației obținute a fost utilizată metoda epidemiologică de analiză descriptivă.

Rezultate și discuții

Analiza incidenței ISP, în funcție de metoda de tratament, a constatat că din totalul de pacienți cu patologie a coloanei vertebrale (n = 845), 529, ceea ce constituie 62,60%, au administrat tratament conservativ, iar 316 pacienți – tratament chirurgical (37,39%). La pacienții supuși tratamentului chirurgical, complicații septico – purulente postoperatorii au fost constatate în 111 cazuri, ceea ce constituie 35,12% sau 351,26 cazuri la 1000 de pacienți operați. Din 529 de pacienți care au administrat tratament conservativ, ISP au făcut 9 pacienți, ceea ce constituie 1,70%, sau 17,01 cazuri la 1000 de pacienți (fig. 1).

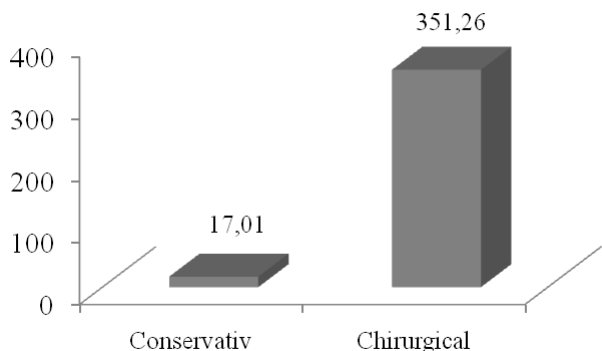


Fig. 1. Incidența prin ISP, în funcție de modul de tratament (%).

Infecțiile septico-purulente la pacienții cu patologie a coloanei vertebrale, mai frecvent, s-au manifestat prin supurarea plăgii postoperatorii (43,33%) și pneumonii (21,66%). În 10,0% cazuri, ISP s-au manifestat prin infiltrat inflamator. Dintre alte forme nozologice au fost determinate: infecție

urinară – 6,66%, necroza plăgii – 4,16%, infecție respiratorie virală acută – 4,16%, hematom profund infectat – 4,16%, supurarea drenului – 2,50%, abces – 1,66% și escare – 1,66% (tab. 1).

Tabelul 1

Structura formelor nosologice prin ISP la pacienții cu patologie a coloanei vertebrale

Nr. d/o	Forma nosologică	Indici		Rangul
		abs.	%	
1.	Supurarea plăgii	52	43,33	1
2.	Necroza plăgii	5	4,16	5
3.	Infiltrat inflamator	12	10,0	3
4.	Hematom profund infectat	5	4,16	5
5.	Abces	2	1,66	7
6.	Supurarea drenului	3	2,50	6
7.	Escare	2	1,66	7
8.	Infecție urinară	8	6,66	4
9.	Infecție respiratorie virală acută	5	4,16	5
10.	Pneumonie	26	21,66	2
Total		120	100,0	

În funcție de diagnosticul de bază, ISP au fost observate mai des la pacienții cu hernie de disc – 25,83%, fracturi – luxații vertebrale – 21,66%, scolioză și osteocondroză – 16,66% și 14,16%, respectiv. În alte afecțiuni ale coloanei vertebrale rata incidenței prin ISP constituie: spondilolisteză – 3,33%, fracturi calcaneu – 3,33%, cifoscolioză – 2,50%, fracturi consolidate – 1,66%, fracturi claviculă – 1,66%, pseudoartroză – 1,66%, fracturi humerus – 0,83%, coxartroză – 0,83%, gonartroză – 0,83 și diverse – 5,0% (fig. 2).

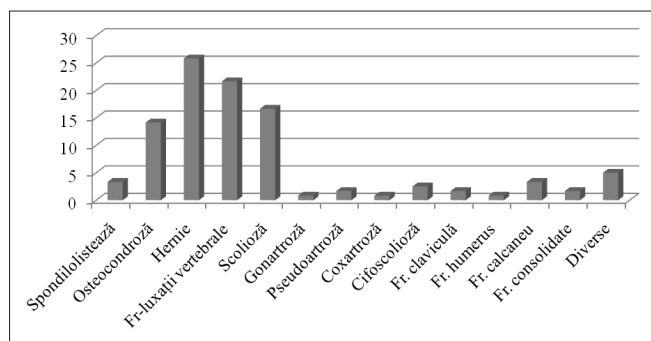


Fig. 2. Distribuția ISP de profil traumatic în funcție de diagnosticul de bază (%).

În rezultatul distribuției pacienților cu ISP în funcție de modul lor de internare, s-a stabilit că 90,0% dintre ei au fost internați în mod planificat, iar cota parte a celor internați în regim de urgență, constituie 10,0%. Totodată, în rezultatul calculării indicelui intensiv al dezvoltării ISP, s-a constatat că printre pacienții internați în regim de urgență, el constituie

235,30 la 1000 de pacienți, iar printre pacienții internați planificat – 136,02. Așadar, riscul dezvoltării ISPN la pacienții din secția patologie a coloanei vertebrale este de circa 2 ori mai înalt în contingentul de pacienți internați și operați în regim de urgență (fig. 3).

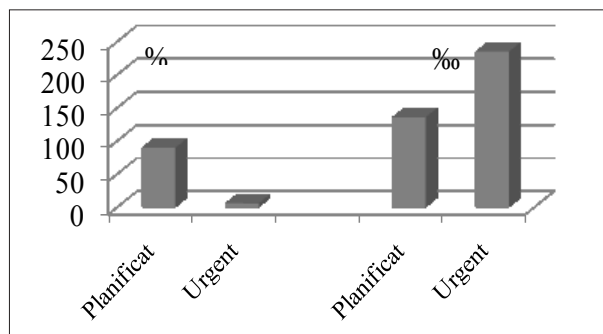


Fig. 3. Distribuția pacienților și incidența prin ISPN după modul de internare.

În structura pacienților cu ISPN, predomină ușor persoanele de gen feminin, care constituie 51,66% din toate cazurile studiate, în comparație cu 48,33% bărbați. Totodată, frecvența îmbolnăvirilor prin ISPN este mai ridicată la persoanele de gen masculin (fig. 4).

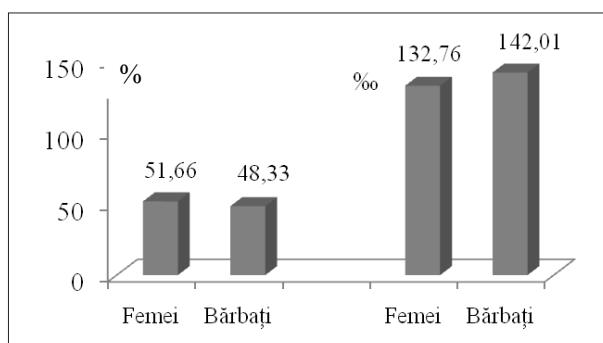


Fig. 4. Distribuția pacienților și incidența prin ISPN, în funcție de genul pacienților.

În totalul de pacienți cu patologie a coloanei vertebrale, pacienții din mediul rural constituie 66,66%, iar cei din mediul urban – 33,33%. În ceea ce constă incidența prin ISPN, invers, este mai înaltă printre pacienții din mediul urban și constituie 155,04‰, în comparație cu 136,3‰ în rândul pacienților din mediul rural (fig. 5).

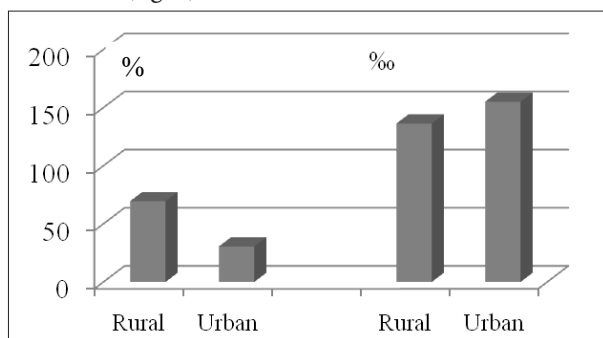


Fig. 5. Distribuția pacienților și incidența prin ISPN, în funcție de mediul de trai.

Analiza incidenței prin ISPN, în funcție de durata intervenției chirurgicale, a demonstrat faptul că cu cât este mai mare durata intervenției chirurgicale, cu atât crește și riscul îmbolnăvirii prin ISPN. Așadar, incidența prin ISPN la 1000 de pacienți supuși intervenției chirurgicale cu durata de până la 1 oră constituie 87,50 cazuri la pacienții supuși intervenției chirurgicale, cu durata de timp de la 1 până la 2 ore crește până la 170,54 cazuri, iar în grupul de pacienți cu durata intervenției chirurgicale mai mult de 2 ore constituie 766,35 cazuri la 1000 de operați, ceea ce este de 8,75 și 4,5 ori mai mare, în comparație cu grupurile precedente (fig. 6).

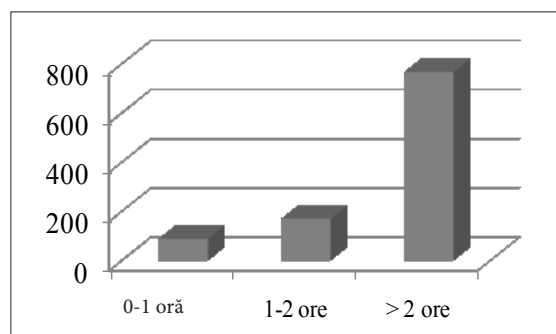


Fig. 6. Incidența prin ISPN la pacienții cu patologie a coloanei vertebrale în raport cu durata intervenției chirurgicale (%).

Analiza complicațiilor septico-purulente în funcție de timpul apariției, din ziua internării s-a constatat că riscul apariției ISPN crește odată cu durata aflării pacienților în staționar. Mai frecvent (40,83%) ISPN s-au dezvoltat începând cu a 10-a zi de internare (fig. 7).

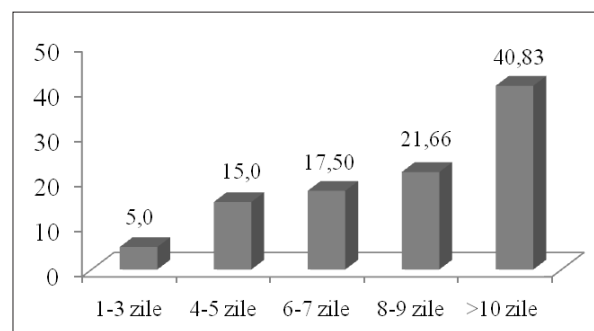


Fig. 7. Ponderea complicațiilor septico-purulente în raport cu ziua apariției complicației după internare (%).

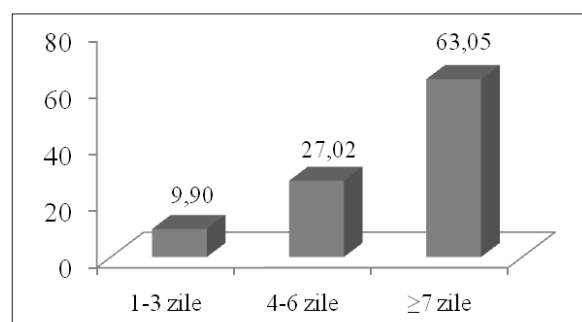


Fig. 8. Frecvența apariției complicațiilor septico-purulente în perioada postoperatorie (%).

Mai frecvent ISPN s-au dezvoltat începând cu a 4-a zi după intervenția chirurgicală, incidența fiind maximă începând cu a 7-ea zi postoperatorie (fig. 8).

S-a stabilit, totodată, că riscul de dezvoltare a ISPN este mult mai sporit pentru pacienții supuși intervențiilor chirurgicale multiple. Din studiul dat reiese că, în cazul când pacienții sunt supuși unei singure intervenții chirurgicale, riscul de dezvoltare a ISPN este de 303,88 la 1000 de pacienți operați. În cazul când pacienții sunt supuși la 2-3 intervenții chirurgicale, incidența prin ISPN crește până la 741,93 cazuri, iar în operațiile multiple – incidența poate constitui 1000 cazuri la 1000 de pacienți operați (fig. 9).

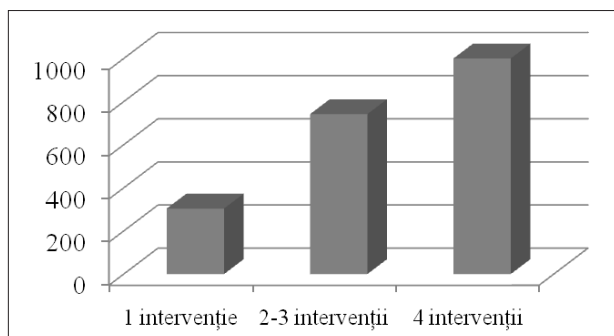


Fig. 9. Incidența prin ISPN la pacienții cu patologie a coloanei vertebrale în funcție de numărul intervențiilor chirurgicale (%).

Riscul ISPN în raport cu tipul intervenției chirurgicale constituie: în rahisinteză – 63,04% sau 630,43 cazuri la 1000 de pacienți operați, în interlamindisectomie – 51,51%, interlaminherniedisectomie – 37,50%, herniedisectomie – 34,61%, herniectomie – 33,33%, somatodeză – 33,33%, osteosinteză – 28,0%, toaleta chirurgicală a plăgii – 25,0%, disectomie – 20,69%, extragerea metalo-construcției – 14,28%, toracoplastie – 9,09% și diverse – 8,33% (tab. 2).

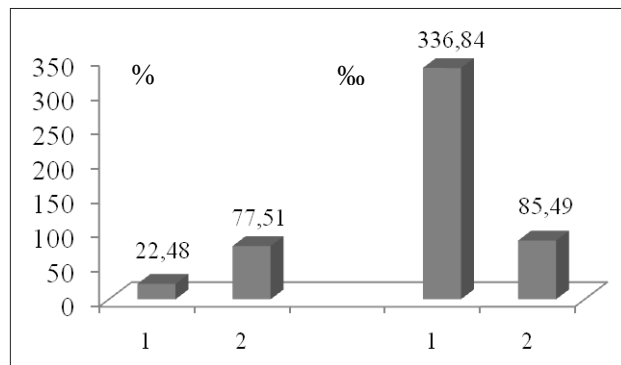


Fig. 10. Incidența complicațiilor septico-purulente la pacienții cu și fără patologii concomitente diagnosticului de bază.

1. Cu patologii concomitente; 2. Fără patologii concomitente.

Dezvoltarea ISPN este influențată de prezența bolilor concomitente diagnosticului de bază. Astfel, din numărul total de bolnavi operați, la 190 de pacienți pe lângă bolile de bază, s-au depistat și alte patologii concomitente, din care complicații septico-purulente au făcut 64 de pacienți, ceea ce constituie 33,68% sau 336,84 cazuri la 1000 de pacienți operați. La 655 de pacienți, patologii concomitente nu s-au depistat. Dintre ei, au făcut ISPN 56 de persoane ceea ce constituie 8,54%, indicele intensiv la 1000 de pacienți operați constituind 85,49 cazuri, fiind de circa 4 ori mai mic, comparativ cu grupul precedent (fig. 10).

S-a constatat că din 316 pacienți operați, la 120 de bolnavi pansamentele s-au aplicat zilnic, iar 15 bolnavi au dezvoltat ISPN (12,50%). La 94 de pacienți pansamentele s-au efectuat peste o zi, 29 dintre acești pacienți făcând ISPN (30,85%). La 58 de pacienți, pansamentele s-au aplicat peste 2 zile, din care 32 au făcut ISPN (55,17%), iar la 44 de pacienți, pansamentele s-au efectuat peste 3 zile, din care 35 de bolnavi au făcut ISPN (79,54%) (fig. 11).

Tabelul 2

Incidența prin ISPN, în funcție de tipul operației

Nr. d/o	Denumirea operației	Total pacienți operați	Din ei au făcut ISPN		
			abs.	%	(‰)
1.	Interlamindisectomie	66	34	51,51	515,15
2.	Disectomie	29	6	20,69	206,89
3.	Herniedisectomie	26	9	34,61	346,15
4.	Herniectomie	36	12	33,33	333,33
5.	Osteosinteză	25	7	28,0	280,0
6.	Rahisinteză	46	29	63,04	630,43
7.	Interlaminherniedisectomie	8	3	37,50	375,0
8.	Toracoplastie	11	1	9,09	90,90
9.	Somatodeză	6	2	33,33	333,33
10.	Extragerea metalo-construcției	35	5	14,28	142,85
11.	Toaleta chirurgicală a plăgii	4	1	25,0	250,0
12.	Diverse	24	2	8,33	83,33
Total		316	111	100,0	

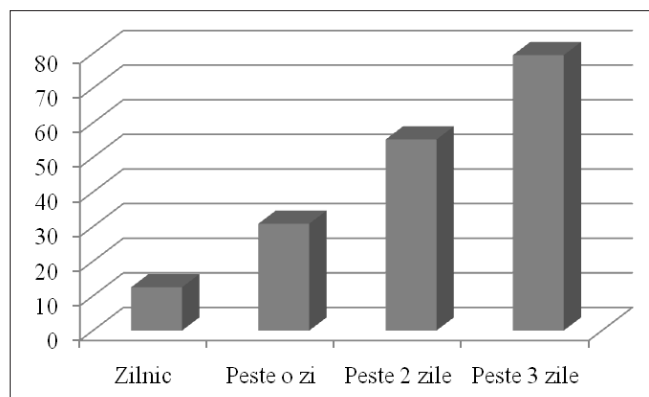


Fig. 11. Pondere complicațiilor septico-purulente nosocomiale în funcție de frecvența pansamentelor (%).

Incidența prin ISPN, în mare măsură, este în funcție directă de timpul aflării în secția de reanimare și terapie intensivă. Este semnificativ faptul că dintre 52 de pacienți cu supurarea plăgii, 15 sau 28,4% n-au administrat tratament în secția de reanimare, iar 27 (51,92%) s-au aflat în sala de reanimare doar 1-2 zile, ceea ce demonstrează că contaminarea plăgilor s-a produs în timpul operației sau în perioada de asistență

postoperatorie. Totodată, dezvoltarea pneumoniilor nosocomiale sunt în legătură directă cu asistarea pacienților în sala de reanimare și terapie intensivă. Dintre 26 de pacienți cu pneumonie nosocomială, ceea ce constituie 96,2%, au fost supuși terapiei intensive mai bine de 4 zile, inclusiv 60,0% – 4-5 zile, iar 10 pacienți sau 40,0% s-au aflat în sala de reanimare și terapie intensivă mai bine de 6 zile. Așadar, pentru pacienții cu pneumonii nosocomiale un factor major de risc este aflarea îndelungată în secțiile de reanimare și terapie intensivă. Toți cei 8 pacienți cu infecție urinară (100%) s-au aflat în sala de reanimare mai bine de 4 zile (tab. 3).

S-a constatat faptul că la pacienții de vârstă tânără predomină infecția chirurgicală de plagă, pe când la pacienții de vârstă înaintată - formele generalizate (pneumonia și infecția urinară), (tab. 4, fig. 12). În grupurile de vârstă de 19-49 de ani, ISPN prin infecția de plagă constituie 53,52%, iar pneumoniile – 16,90%, pe când la pacienții de 50 de ani și mai mult, pneumoniile constituie 28,57%, atingând apogeul la persoanele mai mari de 68 de ani (37,50%).

Supurația plăgii predomină, practic, în toate diagnosticurile de bază, cu preponderență în herniile de disc (54,88%) și fracturi-luxații vertebrale (53,84%). Cazurile de infiltrat infla-

Tabelul 3

Incidența prin ISPN în funcție de durata aflării în sala de reanimare și terapie intensivă

Diagnosticul	Indice	Nr. de pacienți	Inclusiv		Durata aflării în secția de reanimare (zile)					
			Fără aflare în secția de reanimare	Cu aflare în secția de reanimare	1	2	3	4	5	6 zile și mai mult
Supurarea plăgii	abs.	52	15	37	21	6	-	1	-	9
	%	100,0	28,4	71,2	56,8	16,2	-	2,7	-	24,3
Infiltrat inflamator	abs.	12	2	10	6	2	1	1	-	-
	%	100,0	16,6	83,3	60,0	20,0	10,0	10,0	-	-
Hematom profund	abs.	5	2	3	-	-	2	1	-	-
	%	100,0	40,0	60,0	-	-	66,6	33,3	-	-
Pneumonie	abs.	26	1	25	-	-	-	8	7	10
	%	100,0	3,8	96,2	-	-	-	32,0	28,0	40,0
Necroza plăgii	abs.	5	2	3	2	1	-	-	-	-
	%	100,0	40,0	60,0	66,6	33,3	-	-	-	-
Abces	abs.	2	-	2	-	-	2	-	-	-
	%	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-	-	-
Supurarea drenului	abs.	3	1	2	-	2	-	-	-	-
	%	100,0	33,3	66,6	-	100,0	-	-	-	-
Escare	abs.	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-
Infecție urinară	abs.	8	-	8	-	-	-	2	-	6
	%	100,0	-	100,0	-	-	-	25,0	-	75,0
Infecție respiratorie virală acută	abs.	5	2	3	-	-	2	-	1	-
	%	100,0	40,0	60,0	-	-	66,6	-	33,0	-
În total pacienți cu ISPN	abs.	120	27	93	29	11	7	13	8	25
	%	100,0	22,5	77,5	31,2	11,8	7,5	13,9	8,6	26,88

Tabelul 4

Distribuția morbidității specifice prin ISPN în funcție de vârsta pacienților

Grupul de vârstă	Indici	ISPN										Total
		Supurarea plăgii	Infiltrat inflamator	Hematom profund infectat	Abces	Supurarea drenului	Necroza plăgii	Infecție urinară	Pneumonie	Escare	Infecție respiratorie virală acută	
Total 19-49 de ani	abs.	38	6	2	1	3	2	3	12	1	3	71
	%	53,52	8,45	2,82	1,40	4,22	2,84	4,22	16,90	1,40	4,22	100,0
Total 50 de ani și mai mult	abs.	14	6	3	1	-	3	5	14	1	2	49
	%	28,57	12,24	6,12	2,04	-	6,12	10,20	28,57	2,04	4,08	100,0

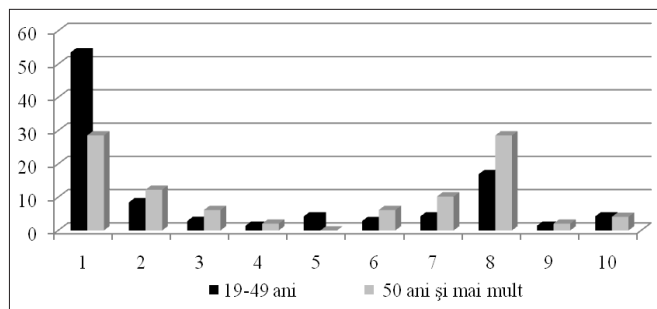


Fig. 12. Distribuția formelor de manifestare a ISPN în funcție de grupurile de vârstă (%).

Notă: 1. Supurarea plăgii; 2. Infiltrat inflamator; 3. Hematom profund infectat; 4. Abces; 5. Supurarea drenului; 6. Necroza plăgii; 7. Infecție urinară; 8. Pneumonie; 9. Escare; 10. Infecție respiratorie virală acută.

mator au fost observate mai frecvent în artroze (26,83%). Tot în aceste trei diagnosticuri de bază s-a constatat și o incidență crescută prin pneumonii și infecții urinare (tab. 5).

S-a constatat, că în tratamentul pacienților sunt utilizate un număr mare de antibiotice. 71 de pacienți (59,16%) au administrat un singur antibiotic, 32 de pacienți, ceea ce constituie 26,66%, din totalul pacienților, au administrat câte 2 tipuri de antibiotice, 11 (9,16%) – câte 3 antibiotice, 4 pacienți (3,33%) – câte 4 antibiotice, 1 pacient – 5 antibiotice și 1 pacient – 6 antibiotice, în total fiind investigați bacteriologic doar 9 pacienți (7,50%) (tab. 6).

Analiza duratei aflării pacienților în spital, în funcție de achiziționarea ISPN, a constatat că pacienții care n-au suportat

Tabelul 5

Structura specifică a ISPN în funcție de diagnosticul de bază

Diagnosticul de bază	Indici	ISPN										Total
		Supurația plăgii	Infiltrat inflamator	Hematom profund	Abces	Supurarea drenului	Necroza plăgii	Infecție urinară	Pneumonie	Escare	Infecție respiratorie virală acută	
Spondilolisteză	abs.	2	-	-	1	-	-	-	1	-	-	4
	%	50,0	-	-	25,0	-	-	-	25,0	-	-	100,0
Hernie de disc	abs.	17	-	-	-	-	-	3	11	-	-	31
	%	54,83	-	-	-	-	-	9,67	35,5	-	-	100,0
Artroză	abs.	13	11	2	1	2	-	3	9	2	1	41
	%	31,71	26,83	4,90	2,44	4,90	-	7,32	21,95	4,90	2,44	100,0
Fracturi-luxații vertebrale	abs.	14	1	2	-	-	-	2	5	-	2	26
	%	53,84	3,84	7,69	-	-	-	7,69	19,2	-	7,69	100,0
Fracturi – alte localizări	abs.	3	-	1	-	1	3	-	-	-	1	9
	%	33,33	-	11,11	-	11,11	33,33	-	-	-	11,11	100,0
Diverse	abs.	3	-	-	-	-	2	-	-	-	1	6
	%	50,0	-	-	-	-	33,33	-	-	-	16,66	100,0
Total	abs.	52	12	5	2	3	5	8	26	2	5	120
	%	43,3	10,0	4,17	1,66	2,50	4,17	6,66	21,6	1,66	4,17	100,0

Notă: *Artroză: Osteocondroză, Cifoscolioză, Gonartroză, Scolioză, Pseudoartroză, Coxartroză.

** Fracturi: Fracturi consolidate, Fracturi claviculă, Fracturi humerus, Fracturi calcaneu.

Tabelul 6

Utilizarea antibioticelor în tratamentul pacienților cu ISPN

	Indici	Număr antibiotice						Total
		1	2	3	4	5	6	
Nr. de pacienți	abs.	71	32	11	4	1	1	120
	%	59,16	26,66	9,16	3,33	0,83	0,83	100,0
Investigați bacteriologic	abs.	2	3	3	-	1	-	9
	%	2,81	9,37	27,27	-	100,0	-	7,50
Nr. de antibiotice (suma)	abs.	71	64	33	16	5	6	195

infecții septico-purulente postoperatorii s-au aflat în spital în medie 10,20 zile, iar cei cu complicații – 20,54 de zile, adică cu 10,34 zile mai mult.

Concluzii

Incidența reală prin infecții septico-purulente nosocomiale în staționarele traumatologice cu patologie a coloanei vertebrale, constituie 351,26 cazuri la 1000 de pacienți operați.

În structura ISPN predomină: supurarea plăgii postoperatorii (43,33%), pneumonia (21,66%), infiltratul inflamator (10,0%) și infecția urinară (6,66%).

Complicațiile septico – purulente postoperatorii determină prelungirea duratei de spitalizare a bolnavilor cu 10,34 zile.

Situația epidemiologică prin ISPN, în staționarele traumatologice cu profil „Patologia coloanei vertebrale” depinde de modul de internare (urgent), prezența patologiei concomitente diagnosticului de bază, durata intervenției chirurgicale și de aflare a pacienților în staționar, frecvența pansamentelor, de numărul și tipul intervențiilor chirurgicale.

Particularitățile epidemiologice și etiologice depistate pot fi luate în considerație în elaborarea unui sistem adecvat de supraveghere și control mai eficient în infecțiile nosocomiale.

References

- Shprykova ON, Shkaryn VV, Tetz VV, et al. Microbiological aspects of mixed purulent - septic infections. 4-th European Congress of Chemotherapy and infection (4-7 May 2002, Paris, France). PM1174;82.
- Briko NI. Kontrol vnutribolnichnykh infektsiy [Control of nosocomial infections]. Moskva: Izdatelskiy dom „Russkiy vrach”, 2003;6-95.
- Davydova NA. Epidemiologicheskiy nadzor za gospitalnymi gnoyno-septicheskiimi infektsiyami [Epidemiological surveillance of nosocomial SPI. *Vestnik Rossiyskoy AMN*. 2002;2:6-11.
- Kovalishena OV. Aktualnye voprosy epidemiologicheskogo nadzora za gospitalnymi infektsiyami [Actual issues of the surveillance of hospital infections]. *Remedium (Privolzhie)*. 2008;1:49-51.
- Akimkin VG. Organizatsiya sistemy profilaktiki septicheskikh oslozhneniy u bolnykh otdeleniy reanimatsii i intensivnoy terapii khirurgicheskogo profilya [The organization of the system for septic complications prevention in patients from surgical intensive care units]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2008;2:11-16.
- Zueva LP. Epidemiologicheskie osobennosti gnoynykh oslozhneniy pri okazanii meditsinskoy pomoshchi [Epidemiological characteristics of suppurative complications in medical care]. *Materiale 5-oy nauch. – prakt. konf. [The materials of the 5th scientific and practic conference]*. M., 2007;26.
- Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale [The problem of nosocomial infections]. *Curierul medical*. 2005;3:47-52.
- Ordinul Ministerului Sănătății nr.208 din 21.03.2011 „Cu privire la organizarea și desfășurarea Zilei Mondiale a Sănătății – 7 aprilie 2011” [The Order of Ministry of Health № 208 21/03/2011 about “The organization and performance of the World Health Day - 7 Aprilie, 2011”].
- Prisacari V. Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova [Concept of surveillance and control of nosocomial infections in medical institutions in Moldova]. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale [Guide on the surveillance and control of nosocomial infections]. Chișinău, 2009;9-16.
- Ivan A. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile [Treaty on epidemiology of communicable diseases]. Iași, 2002;738-754.
- Briko NI, Pokrovskiy VI, Zueva LP, et al. Vnutribolnichnye infektsii: novye gorizonty profilaktiki [Hospital infections: new horizons of their prevention]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2011;1;4-7.



The evolution of the epidemic process of the acute viral hepatitis in the district of Orhei in the period of 1993-2012

*P. Cristalov, V. Gustiuc, A. Balaganschii

Center of Public Health, Orhei, the Republic of Moldova

*Corresponding author: usmfvprisacari@mail.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The present research includes the evaluation of the morbidity of acute viral hepatitis in the district of Orhei in the period of 1993-2012. The tendency of the VHA and VHB morbidity decrease has been shown as well as the slow reduction of the VHC and VHD morbidity in the course of the last 20 years. The annual statistical reports on infectious and parasitic diseases in the district of Orhei for the period of 20 years (1993-2012) and investigation reports on epidemiological welfare of the cases of viral hepatitis have been studied. A retrospective epidemiological analysis of the morbidity due to acute viral hepatitis has been conducted; the methods of calculation, statistical and document analysis have been used. The actions of specific and non-specific prevention applied in the recent years have made a substantial contribution to reducing the incidence of adolescents and the elderly with acute viral hepatitis on the territory of the district of Orhei. The continuity in the realization of preventive measures, which are foreseen in the new National Programme for fighting the viral hepatitis B, C and D for 2012-2016 will contribute to the further improvement of the epidemiological situation associated with the viral hepatitis B, C and D both at the territorial and at the national level.

Key words: viral hepatitis, morbidity, prevention.

Evoluția procesului epidemic al hepatitelor virale acute în raionul Orhei în perioada 1993-2012

Introducere

Hepatitele virale rămân să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică. Acest grup de maladii infecțioase sunt cauzate de virusuri hepatotrope, cu diverse mecanisme de transmitere și care variază conform calităților lor biologice și patogenice.

Actualmente sunt cunoscute mai multe tipuri de virusuri hepatice (A, B, C, D, E, F, G, TTV, SEN-V etc.), însă din toată gama de hepatite virale o importanță semnificativă pentru sănătatea publică o au hepatitele virale B, C și D, care se transmit pe cale parenterală, evoluția clinică a cărora se poate manifesta prin forme acute ușoare, medii și grave, forme fulminante, portaj cronic al AgHBs, hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar [2].

Hepatitele virale sangvine rămân a fi o problemă globală gravă, deoarece aceste maladii evoluează destul de frecvent în hepatite cronice (în circa 8-10% din cazuri) cu o letalitate de 0,5-1% [1].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), circa 2 miliarde din populația globului au fost în contact cu virusul hepatitei B (VHB), dintre care 350 de milioane au devenit purtători cronici și, posibil, au un risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D (VHD), circa 3% din populația globului sunt infectate cu virusul hepatitei C (VHC) și mai mult de 10 milioane - cu virusul hepatitei D [3].

Hepatitele virale parenterale rămân a fi o problemă de sănătate publică și pentru Republica Moldova. Numai în municipiul Chișinău, în perioada 1992-2007, au fost înregistrate 4344 cazuri de hepatită virală B (HVB), 1176 cazuri de hepatită virală C (HVC) și 417 cazuri de hepatită virală D (HVD). Concomitent, până la 10% adulți și 90% copii din totalul de bolnavi, care au suportat HVB, au devenit purtători

cronici. Potrivit datelor statistice în vigoare, în Moldova anual se înregistrează circa 1700 de purtători ai AgHBs nou-depistați, 5000 de persoane cu hepatită cronică și ciroză hepatică de etiologie virală. În urma acestor complicații, în țara noastră anual decedează circa 3000 de persoane [4, 5].

Morbiditatea populației prin hepatite acute și cronice conduce la consecințe socio-economice extrem de grave. Impactul economic, cauzat de aceste maladii în perioada 2007-2010 (reieșind din cheltuielile pentru tratament și pagubele economice, cauzate bugetului de stat prin absența de la serviciu) în întregime pe țară a constituit circa 140 de milioane lei [4].

Material și metode

Au fost studiate rapoartele statistice anuale privind bolile infecțioase și parazitare în raionul Orhei pentru o perioadă de 20 de ani (1993-2012) și fișele de anchetare epidemiologică a cazurilor de hepatită virală. S-a efectuat o analiză epidemiologică retrospectivă a morbidității determinate de hepatitele virale acute, fiind utilizate metodele de calcul, de analiză statistică și documentară.

Rezultate și discuții

În perioada 1993-2012 situația epidemiologică prin hepatitele virale acute, în raionul Orhei, a fost determinată de înregistrarea cazurilor de boală prin cele patru forme nosologice de bază: HVA, HVB, HVC și HVD, în total, în perioada de referință, fiind înregistrate 1759 de cazuri de HVA, 297 de cazuri de HVB, 49 de cazuri de HVC și 15 cazuri de HVD.

Analiza epidemiologică retrospectivă a scos în evidență faptul că la începutul anilor 90 ai secolului trecut, în structura morbidității prin hepatite virale acute, pe primul loc se plasa

HVA care înregistra o pondere de 75,0% din numărul total de cazuri înregistrate, urmată de HVB cu o pondere de 23,1% și hepatitele virale C și D, care aveau o pondere de până la 1,6%, fiind înregistrate cazuri unice de boală.

În perioada anilor incluși în studiu, procesul epidemic determinat de HVA poate fi divizat în două etape de evoluție. Prima etapă fiind cuprinsă între anii 1993-2005 se caracterizează printr-un număr sporit de cazuri de boală, indicii morbidității având o dinamică ondulatorie au variat de la 22,9 cazuri la 100 de mii populație ($100\%_{0000}$) în 2005 până la $309,0\%_{0000}$ (a. 2003).

Cea de-a doua etapă începe cu anul 2006 și se caracterizează printr-o scădere considerabilă a morbidității. Astfel, în anii 2006, 2008, 2010 și 2011, în populația raionului, au fost înregistrate cazuri unice de boală, iar pe parcursul anilor 2007, 2009 și 2012 cazuri de boală practic n-au fost diagnosticate (fig. 1).

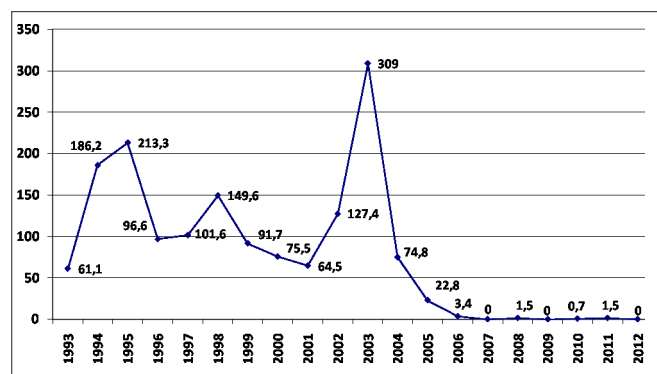


Fig. 1. Dinamica morbidității prin HVA în raionul Orhei în perioada 1993-2012 ($\%_{0000}$).

În perioada cu o morbiditate sporită (1993-2004), hepatita virală A, având un proces epidemic particular, cu mecanism de transmitere fecalo-oral, s-a manifestat conform legităților epidemiologice prin:

- pondere sporită a morbidității printre grupurile de vârstă de la 3 până la 14 ani (până la 85,5%);
- sezonalitate pronunțată în lunile octombrie – decembrie (79,4% din cazuri);
- intensitate a procesului epidemic în colectivitățile de copii preșcolare și preuniversitare (până la 65,2% cazuri);
- intensitate a procesului epidemic în sectorul urban (până la 62,2% cazuri);
- ciclicitate periodică a procesului epidemic de 7-8 ani.

Hepatitele virale cu transmitere parenterală și sexuală prezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât în plan global cât și pentru Republica Moldova, datorită ratei înalte de invaliditate în urma cronicizării infecției.

Pe parcursul perioadei de studiu, morbiditatea determinată de hepatitele virale acute cu mecanism de transmitere parenterală s-a caracterizat printr-o incidență constantă a morbidității prin HVB în perioada 1993-1997 cu un nivel mediu anual de aproximativ 45,0 cazuri la 100 de mii populație. Următorii cinci ani (1998-2002) incidența a început să

diminueze și deja în 2002 a coborât până la $11,9\%_{0000}$. Începând cu anul 2003, s-a atestat o tendință pronunțată de diminuare a morbidității prin HVB, care pe parcursul ultimilor 10 ani incluși în studiu, a coborât până la pragul minim posibil, atingând în 2012 nivelul zero al incidenței. O tendință spre zero, pe întreaga perioadă de referință, a manifestat și morbiditatea prin hepatita virală D, a cărei incidență în această perioadă a atins cota maximă de 2,2 cazuri la 100 de mii populație în 1998, iar începând cu 2007, în populația raionului, practic nu a fost înregistrat niciun caz de boală.

În același timp, morbiditatea determinată de hepatita virală C (HVC), în perioada de referință, s-a manifestat la diferite etape în mod diferit. Anual, cu excepția anilor 1993, 2005, 2008 și 2009, în populația raionului, au fost înregistrate cazuri unice de boală, cea mai mare incidență fiind înregistrată în 1994 – 5,1 cazuri la 100 de mii populație, în 1998 – $8,1\%_{0000}$ și în 2003 – $4,2\%_{0000}$. Trebuie de menționat și faptul că în 2012, a fost atestat un nou val de creștere a morbidității, incidența prin HVC majorându-se de 4,4 ori, comparativ cu anii 2010-2011 a atins valoarea de $3,1\%_{0000}$ (fig. 2).

Un rol decisiv în reducerea HVB și HVD i-a revenit introducerii în planul de imunizări, începând cu toamna lui 1994, a vaccinului contra HVB la nou-născuți, concomitent fiind asigurată și vaccinarea copiilor cu anii de naștere 1988-1993. Astfel, în perioada 1994-2012, în raionul Orhei, au fost imunizați contra HVB 39020 de copii, ceea ce a constituit 99,3% din numărul total al copiilor eligibili.

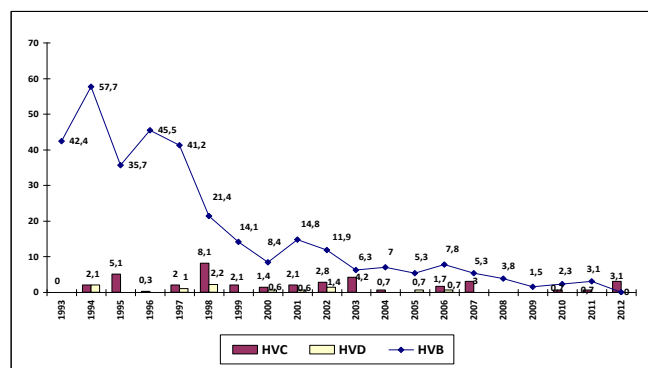


Fig. 2. Dinamica morbidității prin HVB, C și D în raionul Orhei, în perioada 1993-2012 ($\%_{0000}$).

Alt factor care a contribuit la diminuarea morbidității prin hepatitele virale acute parenterale ar fi imunizarea contra HVB a contingentelor cu risc epidemiologic sporit de infectare. În acest context, trebuie de menționat că, în perioada de referință, la nivel de raion, au fost imunizate 4012 persoane cu statutul respectiv, ponderea cuprinderii cu vaccin a acestui grup de populație constituind 99,6 % (tab. 1).

Un rol important în reducerea morbidității prin hepatite virale acute cu cale de transmitere parenterală, îi revine realizării unui șir de măsuri nespecifice, prevăzute în cele două Programe Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, care au derulat pe parcursul anilor 1997-2006 și 2007-2011, respectiv.

Tabelul 1

Realizarea măsurilor imuno-profilactice împotriva HVB în raionul Orhei, în perioada 1994-2012

Contingentele	Nr. persoane		%
	Planificate	Imunizate	
Copii	39279	39020	99,3
Adulți din grupurile de risc	4027	4012	99,6
Total	43306	43032	99,4

Printre măsurile nespecifice, care au contribuit esențial la reducerea morbidității prin hepatite virale B, C și D, pot fi menționate: asigurarea testării donatorilor de sânge și a fluidelor biologice cu scopul identificării existenței markerilor hepatitelor virale B, C și D; utilizarea în instituțiile medico-sanitare publice și private a seringilor, acelor, perfuzoarelor, parțial a instrumentarului chirurgical și stomatologic, de unică folosință; reducerea administrării preparatelor medicamentoase, imunobiologice pe cale parenterală (injectabilă); sporirea exigenței privind respectarea instrucțiunilor de prelucrare și sterilizare a instrumentarului medical și intensificarea de către personalul medical a acțiunilor de protecție profesională.

Deși nivelul morbidității prin HVB și D, în ultimii ani, s-a redus semnificativ, aceste infecții au un potențial epidemiologic enorm, deoarece rămâne înalt indicele portajului cu AgHBs în rândurile unor categorii de populație și profesii, ce se confirmă prin menținerea la un nivel sporit a acestor indici între donatori, gravide și personalul medical (tab. 2).

Tabelul 2

Portajul cu AgHBs primar diagnosticat la diferite categorii de populație în raionul Orhei, pe parcursul lui 2012

Categorii de populație	Nr. persoane		%
	Examine	Identificate pozitiv	
Gravide	1215	18	1,4
Donatori	2490	52	2,1
Lucrători medicali	572	33	5,7

Concluzii

Acțiunile de profilaxie specifică și nespecifică, aplicate în ultimii ani, au contribuit esențial la reducerea în teritoriul raionului Orhei a morbidității adolescenților și a celor vârstnici prin hepatitele virale acute.

Continuitatea realizării măsurilor profilactice, care se regăsesc în noul Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 va contribui și pe viitor la ameliorarea situației epidemiologice, cauzate de hepatitele virale B, C și D atât la nivel teritorial cât și național.

References

1. Iarovoi P, Rimis C, Isac M. Evoluția procesului epidemic al hepatitelor virale B, C și D acute, strategia și tactica de combatere a lor [The dynamics of the epidemic process of acute viral hepatitis B, C and D, strategy and tactics of combating them]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2007;12(3):173-179.
2. Iarovoi P, Rimis C, Volcovschi O, et al. Prevenția hepatitelor virale B, C și D ca problemă actuală. Materialele Conferinței științifico-practice dedicate jubileului de 15 ani de la integrarea serviciului sanitaro-epidemiologic de stat al mun. Chișinău [The prevention of viral hepatitis B, C and D, as the actual problem. The materials of the scientific-practical conference dedicated to the 15th anniversary of the integration of the state sanitary-epidemiological service of the municipality of Chisinau]. Chisinau, 2007;189-193.
3. Isac M, Iarovoi P, Rimis C. Necesitatea implementării definiției de caz standard al hepatitelor virale B, C și D. Materialele Congresului VI al igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Epidemiologia și microbiologia [The necessity of implementation of a standard case definition of viral hepatitis B, C and D. The proceedings of the VI Congress of hygienists, epidemiologists and microbiologists of the Republic of Moldova. Epidemiology and Microbiology]. Chisinau, 2008;36-41.
4. Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 [The national program on fighting viral hepatitis B, C and D for 2012-2016]. *Monitorul Oficial*. 2012;34-37.
5. Volcovschi O, Cebotari I, Cotelea A. Realizări și perspective în combaterea hepatitelor virale B, C și D în municipiul Chișinău. Materialele Congresului VI al igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Epidemiologia și microbiologia [The achievements and prospects in the fight against viral hepatitis B, C and D in the municipality of Chisinau. The proceedings of the VI Congress of hygienists, epidemiologists and microbiologists of the Republic of Moldova. Epidemiology and Microbiology]. Chisinau, 2008;26-31.



Accelerating progress of Milenium Development Goals 6 on HIV/AIDS in the Republic of Moldova

S. Gheorghitsa, *Iu. Osoianu, S. Stratulat, D. Vasilescu, V. Vilc

Department of Epidemiology, National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: iurie.osoianu@gmail.com. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The Government is committed to maintaining good public health services, so combatting the socially-conditioned diseases, such as HIV/AIDS, remains a priority. Despite the Government's commitments and effort that has been made in collaboration with the development partners, the incidence of HIV has risen. In 2011, in order to accelerate the sustainable progress of HIV/AIDS, the Governments and relevant stakeholders decided to apply the Development Goals of Millennium Acceleration Framework (MAF), the methodology endorsed by the United Nations Development Group. With the support from UNDP, WHO and other UN institutions, the application of the MAF has helped investigate the social and medical determinants of health and identify the potential barriers within and outside the health system – bottlenecks at socio-economic and institutional levels. MAF is also focused on the needs of socially vulnerable groups of people that bear the brunt of HIV epidemics. Economic and social marginalization, stigmatization and discrimination they face are the underlying reasons of their vulnerability to these diseases.

Key words: Millennium Acceleration Framework, HIV/AIDS, priority goals.

Accelerarea progreselor pentru obținerea rezultatelor durabile în cadrul Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului 6 HIV/AIDS în Republica Moldova

Introducere

Republica Moldova s-a angajat să realizeze Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (ODM) împreună cu alte 191 țări, până în 2015. Deși împărtășesc aceleași scopuri, căile alese de fiecare țară pentru realizarea lor sunt diferite. Inițial, Republica Moldova a stabilit obiectivele sale naționale pentru realizarea ODM în 2004. Mai târziu, în 2007, după o evaluare și un șir de consultări cu societatea civilă și partenerii de dezvoltare ai țării, majoritatea obiectivelor au fost revizuite, inclusiv cele pentru ODM6. Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului au fost incluse în agenda pe termen mediu a Guvernului, în Strategia Națională de Dezvoltare (SND) pentru 2008-2011 și mai târziu, pentru 2020.

Combaterea bolilor cu conotație socială, cum ar fi HIV/SIDA, rămâne a fi o prioritate pentru Guvern în contextul menținerii sănătății populației, acest lucru fiind confirmat și prin angajamentul asumat în legătură cu Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului [1]. Incidența HIV/SIDA este în creștere, în pofida eforturilor permanente întreprinse de către Guvern și sprijinului oferit de partenerii de dezvoltare ai țării.

Conștientizând necesitatea accelerării progresului în realizarea obiectivelor stabilite pentru ODM6 și încercând să asigure durabilitatea rezultatelor, Guvernul Republicii Moldova și celelalte părți interesate, au decis să participe la Cadrul de Accelerare spre atingerea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului (MAF). La acel moment, a fost extrem de important să se investigheze în continuare factorii determinanți sociali și medicali ai sănătății și să se abordeze potențialele obstacole în domeniul HIV, fie la nivelul sistemului medical în particular sau la nivelul socio-economic și politic. A fost necesară desfășurarea mai multor studii, care să servească drept bază unui plan de acțiuni pentru accelerarea progresului spre realizarea țintelor finale pentru HIV/SIDA în Moldova în cadrul acestui

ODM într-un mod eficient și coordonat. Acest lucru ar trebui să ajute țara în identificarea obstacolelor, care împiedică oamenii să se adreseze pentru sprijin social și asistență medicală, fie prin modele mai bune și mai cost-eficiente pentru îngrijire integrată a pacienților cu HIV, așa cum se face în multe alte țări din regiunea europeană, sau prin abordarea barierelor non-medicale în accesarea asistenței cuprinzătoare centrate pe client, disponibilă pentru pacienții cu HIV.

Intervenția Cadru de Accelerare pentru Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului în Republica Moldova reprezintă un efort comun al PNUD Moldova și OMS, susținut de Ministerul Sănătății și alte părți interesate active. PNUD Moldova s-a concentrat și continuă să se concentreze asupra promovării incluziunii sociale a pacienților cu HIV/SIDA. Aceste grupuri vulnerabile adesea duc lipsă de asigurare medicală, se confruntă cu stigmatizare și discriminare persistentă, cu sărăcie și au necesități specifice. Mai mult decât atât, pentru a combate excluderea multidimensională eventuală din societate, există o necesitate clară de concentrare pe un mecanism clar și eficient de prevenire HIV, în special în cadrul unei intervenții mai mari de reformare a sistemului existent de protecție a sănătății. În același timp, o prioritate primordială pentru Biroul regional OMS pentru Europa este consolidarea răspunsului național la HIV/SIDA, așa cum prevede recentul document strategic Planul European de Acțiuni pentru HIV/SIDA 2012-2015. Este important ca Moldova să dispună de mecanisme naționale durabile pentru oferirea de servicii cost-eficiente, de calitate și bazate pe dovezi pentru populațiile-cheie și pacienții cu HIV. Se recomandă crearea de parteneriate pe termen lung dintre toate părțile interesate relevante pentru a asigura durabilitatea și evita excesul și duplicările în încercarea de a eficientiza sistemul național de acordare a serviciilor spre un sistem axat mai mult pe pacient.

Material și metode

La baza articolului a stat metodologia Intervenția Cadru de Accelerare pentru Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului (MAF), elaborată de către oficiul UNDP al ONU. Această metodologie a fost utilizată într-un exercițiu național cu contribuțiile valoroase primite de la un număr mare de persoane și organizații, inclusiv internaționale, printr-un proces consultativ, fiind supus mai multor runde de consultări, ateliere naționale de lucru, organizate în comun de către UNDP, OMS și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. De asemenea, au fost luate în calcul actele legislative naționale (Legi, Hotărâri de Guvern, ordine ale Ministerului Sănătății), inclusiv ghidurile și recomandările organizațiilor internaționale. Pentru a elucida problemele în domeniul infecției HIV/SIDA a fost organizat un focus grup cu medicii de familie. Discuțiile de grup s-au axat pe constatarea principalelor probleme din domeniu, dificultăți de intervenție și identificarea soluțiilor în vederea combaterii acestor maladii.

Rezultate și discuții

Republica Moldova dispune de toate componentele necesare pentru a asigura un răspuns național coordonat la HIV. Cadrul legal, inclusiv modificările recente la legile speciale – Legea privind profilaxia infecției HIV/SIDA, Programul Național privind HIV [2, 3, 4], asigură baza normativă necesară pentru stabilirea priorităților și implementarea activităților orientate spre prevenirea eficientă a HIV, testare și consiliere voluntară, tratament și îngrijire. A fost creat un Consiliu Național de Coordonare (CNC) comun, din care fac parte principalele părți interesate, inclusiv specialiști multilaterali, PTH (persoane care trăiesc cu HIV) și organizațiile societății civile, diferite agenții guvernamentale și ministere, Secretariatul CNC fiind condus de consilierul Guvernului pe probleme sociale. Orientarea multilaterală a răspunsului național la HIV este asigurată și prin grupurile de lucru permanente cu privire la supraveghere epidemiologică, educație și tineret, grupurile vulnerabile, tratament și îngrijire pentru persoanele care trăiesc cu HIV, comunicare și prevenire, consiliere și testare voluntară, monitorizare și evaluare și grupul privind protecția socială în domeniul HIV și TB.

În ultimii cinci ani, tendințele de incidență prin HIV în populația generală și printre adulții de 15-24 de ani au oscilat în sus și în jos în Republica Moldova. O situație deosebit de alarmantă în acest sens se atestă în teritoriile din dreapta Nistrului, unde incidența este extrem de mare, de până la 45,81 cazuri la 100 000 de persoane în populația generală și 72,22 cazuri la 100 000 populație tânără, față de 12,65 la 100 000 în restul teritoriului Republicii Moldova în 2010. Evoluția situației epidemiologice HIV necesită acțiuni imediate pentru a reduce din nou incidența HIV în Republica Moldova, în general, și în Transnistria, în special.

Totuși, în pofida tuturor eforturilor, Moldova nu pare a reuși în atingerea obiectivului pentru HIV și TB: 1. în 2011 incidența HIV este de 17,58 la 100 000 populație (obiectivul 1. – 9,6 cazuri în 2010 și 8 până în 2015); 2. incidența HIV/SIDA în grupul de vârstă 15-24 de ani în 2011 este de 14,99

(obiectivul 2. – 11,2 cazuri până în 2010 și 11 cazuri până în 2015) [1]. Având în vedere aceste lucruri, cel mai probabil, obiectivele naționale ale Republicii Moldova pentru segmentul HIV vor fi greu de realizat până în 2015 și, în genere, stoparea răspândirii acestor două infecții în termen scurt este foarte puțin probabilă, pentru aceasta fiind necesare eforturi susținute pe termen mediu și lung.

În aceste condiții, aplicarea metodologiei Cadrului de Accelerare a ODM (MAF) pare a fi cea mai potrivită modalitate de a identifica acțiunile prioritare și de a aborda situația în mod eficient. Procesul standardizat sistematic, dar totuși flexibil, prevăzut de MAF, de identificare și analiză a obstacolelor și soluțiilor posibile cu impact fezabil permite elaborarea unui plan extrem de eficient de acțiuni prioritare la nivel de impact și cu resursele disponibile sau rezonabile [5].

Prima etapă în elaborarea planului de acțiuni conform metodologiei MAF în controlul infecției HIV/SIDA în Republica Moldova a fost colectarea, revizuirea și analiza datelor existente și a literaturii de specialitate actuale privind prevenirea și controlul infecției HIV/SIDA în țară [6, 7, 8, 9], de asemenea, a fost efectuată și o analiză a cadrului legislativ și normativ. Cadrul legislativ și normativ al Republicii Moldova recunoaște supremația drepturilor omului și include dispoziții specifice, care interzic discriminarea, intenționând să asigure șanse egale pentru toți. Printre principalele legi relevante sunt Constituția Republicii Moldova; Legea Ocrotirii Sănătății nr. 411-XIII din 28.03.1995 (Parlamentul Republicii Moldova, 1995); Legea cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului nr. 263-XVI din 27.10.2005 (Parlamentul Republicii Moldova 2005); Legea cu privire la practicarea profesiei de medic nr. 264 din 27 octombrie 2005 (Parlamentul Republicii Moldova, 2005); Legea cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA nr. 23-XVI din 16.02.2007 (Parlamentul Republicii Moldova, 2007).

Sfera de reglementare și obiectivele Legii nr. 23-XVI cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA, care a fost substanțial modificată în 2012 în vederea respectării drepturilor persoanelor care trăiesc cu HIV, constau în „reglementarea raporturilor juridice care apar în activitatea de profilaxie și diminuare a impactului infecției HIV/SIDA, garantarea respectării drepturilor persoanelor cu HIV/SIDA prin reducerea numărului de noi cazuri de infectare, prin stoparea creșterii exponențiale a epidemiei acesteia, prin asigurarea cu asistență medicală, socială și psihologică a persoanelor cu HIV/SIDA și a membrilor familiilor lor și prin consolidarea eforturilor de prevenire și combatere a infecției în cauză” (Parlamentul Republicii Moldova, 2007).

În ultimii ani a crescut responsabilitatea Guvernului țării noastre de a onora angajamentul asumat prin aderarea la Declarația de Angajament a Sesiunii Speciale a Adunării Generale a Națiunilor Unite pentru HIV/SIDA, semnată în 2001, care prevede accesul universal la prevenire, îngrijire și tratament. Scopul Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015 (Hotărârea Guvernului Nr. 1143 din 16.12.2010) constă în promovarea modului sănătos de viață, formarea

comportamentului sigur și inofensiv, extinderea activităților de prevenire în rândul populației, inclusiv al populației rurale, populației mobile, extinderea accesului la servicii de sănătate (consiliere și testare voluntară, depistare precoce, tratament, îngrijiri și suport), precum și menținerea situației epidemice a infecției HIV în stadiul epidemiei concentrate.

Inițial, experții naționali în domeniul infecției HIV/SIDA, după revizuirea datelor literaturii de specialitate și analiza cadrului legislativ și normativ din RM, luând în considerație și rezultatele discuțiilor în focus grup cu medicii de familie, au fost propuse 8 intervenții pentru accelerarea progresului spre ODM 6. Toate intervențiile identificate au fost analizate din punctul de vedere al impactului, care va permite accelerarea spre ODM 6 conform următoarelor criterii: aportul calitativ al intervenției în termen de rezultat, beneficiarii (populația afectată) și viteza impactului. De asemenea, a fost evaluată fezabilitatea acestor intervenții conform criteriilor guvernării, capacității, disponibilității finanțării, luându-se în considerație și factorii suplimentari.

În conformitate cu prioritizările specificate în PN și recomandările experților internaționali, care au evaluat PN în perioada 27 iunie-07 iulie 2011, rezultatele discuțiilor în focus grupul cu medicii de familie, rezultatele interviurilor aprofundate cu reprezentanții ONG, care activează în domeniul HIV/SIDA și reprezentanții APL, în urma consultărilor la nivel național cu părțile-cheie interesate, și rezultatele evaluării impactului și fezabilității pentru segmentul HIV, au fost prioritizate 3 intervenții din cele 8 propuse inițial. Prioritizarea acestor intervenții, în mare parte, a derivat din Programul Național pentru SIDA actualizat, urmat de Evaluarea Comună a Strategiilor Naționale (JANS), în iunie-iulie 2011. Argumentarea la fiecare intervenție în parte este dată mai jos.

I. Extinderea programelor de reducere a riscurilor, concentrate pe prevenirea HIV în rândul populațiilor-cheie

În conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății, infecția HIV/SIDA în Republica Moldova, se află în stadiul de epidemie concentrată, preponderent în anumite subpopulații, cum ar fi utilizatorii de droguri injectabile (în continuare – UDI). Acest lucru este confirmat și de „Studiile de supraveghere epidemiologică (anul 2010) [10], care au indicat rate foarte înalte ale prevalenței HIV în rândul UDI: 16,4% în Chișinău, 39,8% – Bălți și 12,1% – Tiraspol, printre bărbații care practică sex cu bărbați (în continuare – BSB) – 1,7%, lucrătoarele sexului comercial (în continuare – LSC) – 6,1% și deținuții – 3,5%.

Deși în versiunea anterioară a PNS, rolul utilizatorilor de droguri injectabile și al partenerilor lor în răspândirea epidemiei nu este subliniat, dovezile disponibile demonstrează că aceste categorii reprezintă forța motrice principală a epidemiei. Acest lucru a fost evidențiat în Raportul Evaluării Comune, care a sugerat o reevaluare a situației și a programelor, dar și a planificării strategice.

Această prioritate a fost subliniată și la masa rotundă a părților naționale interesate și în interviurile calitative în focus

grup. Deaceea, în situația epidemică creată, este necesar de a prioritiza activitățile de prevenire pentru populațiile-cheie cu scop de reducere a transmiterii HIV de la populația-cheie la populația generală. Deoarece majoritatea UDI, LSC, BSB, partenerii și clienții lor sunt tineri, noul Program național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015 va pune accent pe prestarea serviciilor esențiale unora dintre cei mai vulnerabili și marginalizați tineri din țară.

II. Fortificarea sistemului de supraveghere și monitorizare medicală a persoanelor diagnosticate cu infecția HIV prin consolidarea echipelor multidisciplinare în baza cabinetelor teritoriale de tratament

Tratamentul antiretroviral (ARV) este una dintre cele mai importante progrese înregistrate de medicină în ultimele decenii. Odată cu instituirea tratamentului ARV putem susține că speranța de viață a unui pacient infectat HIV, aflat sub medicație ARV, este foarte lungă, fiind apreciată de unele studii ca fiind aproape egală cu a persoanei seronegative pentru cei care se infectează acum. De asemenea, tratamentul ARV duce la îmbunătățirea calității vieții persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA.

Unul din obiectivele specifice ale „Programului național de prevenire și control HIV/SIDA și ITS pentru anii 2011-2015” constă în asigurarea cu tratament ARV a 80% din numărul estimat al persoanelor cu HIV și al bolnavilor de SIDA care necesită tratament. Intenția majoră a acestui obiectiv este îmbunătățirea calității vieții persoanelor cu HIV/SIDA prin asigurarea: tratamentului ARV necesar, tratamentului infecțiilor oportuniste și asociate cu infecția HIV/SIDA, îngrijirilor la domiciliu, protecției sociale, inclusiv a copiilor orfani. Crearea unui mediu abilitat ar permite o aderență sporită la tratamentul ARV și asigurarea unui management de caz mai eficient.

Terapia ARV pentru PCTH este considerată și o strategie de prevenire a HIV, deoarece reduce substanțial riscul răspândirii infecției cu HIV.

III. Asigurarea depistării precoce a infecției cu HIV prin promovarea serviciilor de consiliere și testare voluntară

Consilierea și testarea voluntară reprezintă un mijloc economic foarte eficient de prevenire a transmiterii infecției HIV, care asigură: educația populației, inclusiv a persoanelor cu comportament riscant, privind modul sănătos de viață prin schimbarea comportamentului în scopul reducerii transmiterii infecției HIV; accesul precoce la îngrijiri medicale, tratamentul antiretroviral al persoanelor seropozitive; posibilitatea de prevenire a transmiterii HIV de la mamă la făt.

Asigurarea accesibilității populației la consiliere și testare voluntară contribuie la creșterea gradului de informare al populației cu privire la infecția HIV, la promovarea modului sănătos de viață, formarea comportamentului inofensiv, reducerea discriminării și stigmatizării persoanelor infectate sau afectate de infecția HIV și la creșterea accesibilității la servicii de asistență medicală, socio-psihologică a persoanelor seropozitive.

Măsurile pentru extinderea accesului la servicii de consiliere și testare includ implementarea testării și consilierii la inițiativa lucrătorului medical pentru pacienții cu semne și simptome ale infecției HIV. Extinderea și îmbunătățirea accesului la servicii de consiliere și testare are o importanță deosebită pentru populațiile cu nivel înalt de vulnerabilitate și risc de infectare HIV, inclusiv UDI, BSB, LSC, migranții, persoanele fără loc de trai (în prezent sistemul de testare și consiliere nu este concentrat pe populațiile-cheie (doar 0,24% teste pozitive în total, 0,01% de teste fiind în rândul UDI). Testele rapide, simple în utilizare, necesită a fi utilizate pe scară largă, inclusiv în serviciile mobile. Realizarea campaniilor de informare va spori nivelul de informare despre serviciile de testare și consiliere disponibile și importanța cunoașterii statutului HIV.

IV. Obstacole prioritare

În baza datelor disponibile și după consultări largi cu părțile-cheie naționale, echipa de experți a identificat și analizat pentru fiecare domeniu de intervenție, obstacolele posibile care împiedică într-un fel sau altul realizarea rezultatelor pozitive. Fiecare obstacol a fost analizat în baza unor astfel de criterii, cum ar fi impactul înlăturării obstacolului asupra beneficiarilor direcți sau indirecti și fezabilitatea, adică care sunt posibilele soluții de accelerare a progresului și cine este responsabil pentru intervențiile respective.

V. Soluții prioritare

După prioritizarea obstacolelor, au fost identificate și evaluate soluțiile potențiale pe termen scurt pentru fiecare obstacol, care vor permite o accelerare rapidă spre țintele ODM. Identificarea soluțiilor posibile a fost bazată pe soluții dovedite și studii de caz, interviuri cu experți, focus-grupuri, precum și documente guvernamentale și evaluări ale experților externi. Pentru fiecare soluție a fost creat un profil, care reflecta impactul și fezabilitatea soluției (de exemplu, magnitudinea, durabilitatea și viteza impactului, disponibilitatea fondurilor). Această informație a servit drept bază pentru prioritizarea soluțiilor.

VI. Planul de acțiuni pentru HIV

După identificarea și prioritizarea soluțiilor pentru obstacolele intervențiilor prioritare, a fost elaborat planul de acțiuni, care va permite în termen scurt accelerarea spre ODM 6. În primul rând au fost identificate activitățile necesare pentru implementarea soluțiilor, au fost stabiliți termenii și persoanele responsabile de efectuarea acestor activități, evaluate și consolidate capacitățile instituționale necesare, identificat bugetul necesar. După aceasta, a fost elaborat planul de monitorizare și evaluare a implementării soluțiilor, care va oferi guvernului posibilitatea de a coordona acțiunile și vizibilitatea în problemele care urmează să fie soluționate și succesele obținute cu eforturi comune.

Concluzii

1. Reieșind din situația epidemiologică și incidența anuală înregistrată prin infecția HIV/SIDA, în Republica Moldova, persistă un risc mare că țintele propuse în ODM 6 nu vor putea fi atinse către anul 2015.

2. Aplicând metodologia MAF, au fost identificate intervențiile prioritare în supravegherea și controlul infecției HIV/SIDA în Republica Moldova, care sunt necesare pentru accelerarea progresului spre atingerea țintelor ODM 6.

3. O necesitate comună pentru toate intervențiile este îmbunătățirea coordonării activităților în diverse sectoare, fapt care va duce la îmbunătățirea managementului de caz în infecția HIV și o continuitate a îngrijirilor oferite persoanelor cu HIV.

4. Atingerea țintelor ODM 6 către 2015 este realizabilă, dacă acest plan de acțiuni elaborat va fi susținut de politici, strategii și acțiuni de implementare corecte, bazate pe un angajament politic puternic și finanțare adecvată, implicarea pe larg a tuturor ministerelor vizate în abordarea corectă a problemelor de supraveghere și control al infecției HIV/SIDA.

References

1. Legea pentru aprobarea strategiei naționale de dezvoltare pe anii 2008-2011 Nr.295 din 21.12.2007 [Law approving the national development strategy 2008-2011, 295 of 21.12.2007]. *Monitorul Oficial*. 2008;8-20. din 29.01.2008, art.57. <http://www.transparency.md/content/view/285/68/lang,ro/>
2. Hotărîrea Nr. 1143 din 16.12.2010 privind aprobarea Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015, [Government's decision № 1143 of 16.12.2010 about the approval of the National Programme for the Prevention and Control of HIV / AIDS and STIs for 2011-2015]. *Monitorul Oficial*. 2010;254-256, art Nr 1286 din 24.12.2010. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=337100>
3. Legea Nr.76 din 12.04.2012 pentru modificarea și completarea Legii nr.23-XVI din 16 februarie 2007 cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA, 01.06.2012 [Law № 76 of 12.04.2012 amending and supplementing Law № 23-XVI of February 16, 2007 about the prevention of HIV/AIDS 01.06.2012]. *Monitorul Oficial*. 2012;104-108, art. № 366. <http://lex.justice.md/md/343384/>
4. Legea cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA № 23-XVI din 16.02.2007 [Law about the prevention of HIV/AIDS № 23-XVI of 16.02.2007]. *Monitorul Oficial*. 2007;54-56/250 din 20.04.2007. http://www.ms.gov.md/_files/971-law-hiv-aids-2007-ro.pdf
5. UNDP, MDG Acceleration Framework, November 2011. <http://www.undp.org/content/dam/undp/library/Poverty%20Reduction/MDG%20Strategies/MAF%20Report%20Dec%202011.pdf>
6. Study of Assessment of Knowledge, Attitudes and Practices regarding HIV/AIDS among people involved in labour relations in the Republic of Moldova. International Labour Organization (ILO), 2009.
7. Knowledge, Attitudes and Practices Survey on HIV/AIDS among people involved in labour relations in the Republic of Moldova. ILO. Chisinau, 2008.
8. Knowledge, Attitudes and Practices of young people regarding HIV/AIDS. ILO. 2008.
9. Knowledge, Attitudes and Practices on HIV/AIDS among 15-24-year-old young people. ILO. 2010.
10. Study Integrated Bio-Behavioural Survey in Female Commercial Sex Workers, in Injecting Drug Users, Men Who Have Sex with Men (BSS 2009).

Evaluation of the medical services provided to HIV-infected women during pregnancy

*S. Gheorghitsa, S. Stratulat, Iu. Osoianu

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: gheorghita@cnspl.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

In the Republic of Moldova a strategy to prevent HIV transmission from mother to child has been implemented. It ensures the access of pregnant women to HIV counseling and testing rooms, early diagnosis of HIV infection, ARV treatment, provision with children's nutrient mixtures, care and support conforming to the international recommendations. **The objective** of the article is the evaluation of medical services provided to women with HIV infection during the pregnancy for the consolidation and strengthening of the measures aimed at reducing the transmission of HIV infection from mother to fetus. In the majority of cases the training of HIV positive pregnant women about the ways of HIV transmission, preventive measures, medical supervision, ARV therapy, including prophylaxis, is conducted by an infectionist (88.46%), a family doctor (47.11%), an obstetrician-gynecologist (34.61%) and a voluntary counseling and testing unit consultant (17.30%). The HIV-positive women have demonstrated incomplete knowledge about the ways of transmission of HIV infection and its prevention. Around 12% of HIV-positive women have no access to condoms. In most cases (67.30%) HIV-positive women are supplied with condoms by NGOs. One-fourth of HIV positive pregnant women are taken in the medical records late enough that excludes the possibility of preventive ARV therapy in full. There is a risk of transmission of HIV infection from mother to child due to the breast-feeding the babies and limited access to the artificial nutrition for children during the first days after their births in hospital, identified in 5.76% of cases. Every other woman is stigmatized and discriminated by other pregnant women by being isolated.

Key words: HIV infection, mother to child transmission, ARV prophylaxis, HIV counseling.

Evaluarea serviciilor medicale acordate femeilor infectate cu HIV în timpul sarcinii

Introducere

Infecția cu HIV/SIDA este o problemă globală de sănătate publică. În lume trăiesc cu infecția HIV/SIDA 35,7 mln. persoane. Au decedat din cauza acestei boli 25 de mln de oameni [1]. În Republica Moldova numărul cazurilor HIV, depistate în perioada 1987-2011, este de 7032, inclusiv femei 2827 (40,11%), numărul femeilor infectate cu HIV crescând de la 24,1% în 2001 la 40,11% în 2011, iar numărul femeilor gravide infectate cu HIV a sporit de la 12 cazuri în 2003 la 165 în 2011 [2].

Prevenirea transmiterii infecției cu HIV materno-fetale este stipulată în: Politica Națională de Sănătate (HG nr. 886 din 06.08.2007); Legea Republicii Moldova „Cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA”, nr. 23-XV din 16 februarie 2007; Programele naționale de profilaxie și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2006-2010 și 2011-2015 [3, 4, 5].

Activitățile de prevenire a transmiterii infecției cu HIV materno – fetale includ: accesul tinerilor, femeilor și gravidelor la informare, educare și prevenire; accesul gravidelor la servicii de planificare familială, consiliere și testate voluntară; asigurarea gravidelor HIV pozitive cu TARV și a copiilor născuți din mame seropozitive cu substituenți nutritivi artificiali; suportul femeilor și gravidelor HIV pozitive [6, 7, 8, 9].

Scopul. Evaluarea serviciilor medicale acordate femeilor infectate cu HIV în timpul sarcinii pentru consolidarea și fortificarea activităților îndreptate spre reducerea transmiterii materno – fetale a infecției cu HIV.

Material și metode

În scopul evaluării serviciilor medicale, acordate în timpul gravidității și nașterii femeilor infectate cu HIV, a fost utilizat

“Chestionarul de evaluare a serviciilor și satisfacției femeilor infectate cu HIV, de serviciile medicale acordate în timpul gravidității și nașterii” pe un eșantion de 104 respondente.

Rezultate obținute

Cercetarea a demonstrat că în republică o treime din femeile HIV pozitive, care au născut copii sunt din localitățile rurale (33,65%), nu sunt căsătorite (36,52%), circa o jumătate dintre ele au studii medii (53,84%) și 75% au vârsta de 19-29 de ani.

Consilierea și testarea la marcherii virusului HIV este stipulată în Programul Unic de Asistență Medicală, disponibilă și gratuită pentru femeile gravide. Gravidele cu diagnosticul infecție cu HIV, stabilit conform protocoalelor în vigoare, necesită a fi consiliate și informate despre căile de transmite-re, măsurile de prevenire, supraveghere medicală, tratament, inclusiv antiretroviral profilactic și suportul disponibil în caz de necesitate, ceea ce au afirmat că ar fi realizat 93,26% dintre respondente. În marea majoritate a cazurilor instruirea gravidelor HIV pozitive privind căile de transmite-re, măsurile de prevenire, supraveghere medicală, tratament ARV, inclusiv profilactic este realizată de către medicul infecționist (88,46%) cu o implicare redusă a medicului de familie (47,11%), a medicului obstetrician ginecolog (34,61%) și a consilierului cabinetului CTV (17,30%).

Specialiștii nu ating integral obiectivele consilierii gravidelor HIV pozitive și nu discută toate subiectele conform protocoalelor de consiliere, în special tratamentul ARV profilactic și alimentarea copilului, subiecte care pretind, că ar fi fost discutate de către 75,96% și, respectiv, 72,11% dintre respondente. La jumătate dintre femeile HIV pozitive nu a fost identificat comportamentul de risc în cadrul consilierii.

Studiul a scos în evidență cunoștințe incomplete la femeile

HIV pozitive referitor la căile de transmitere și măsurile de prevenire a infecției cu HIV, doar 89,42% au indicat calea de transmitere de la mamă la făt a infecției cu HIV. Faptul că respondentele au numit drept căi de transmitere a infecției cu HIV utilizarea în comun a veselei (3,84%), utilizarea în comun a veceului (5,76%) și înțepături de insecte (5,76%), confirmă acest postulat (fig. 1).

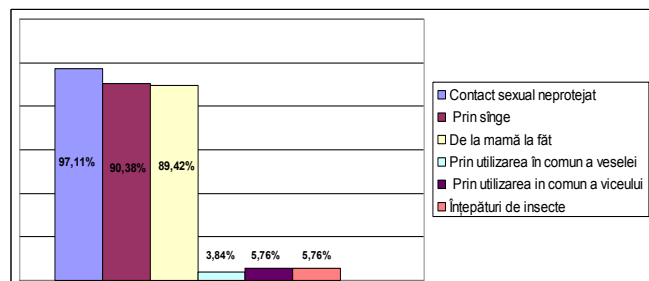


Fig. 1. Distribuția răspunsurilor la întrebările despre căile de transmitere a infecției cu HIV (%).

Comunicarea rezultatului testului HIV pozitiv este realizată în circa 18% cazuri de către asistenta medicală sau moașă, care nu au abilități în consilierea pre- și post-testare la HIV și în 14,42% cazuri, la comunicarea rezultatului testului HIV pozitiv nu s-a discutat despre HIV.

Nu sunt realizate în complex obiectivele consilierii post-testare cu rezultat pozitiv la marcerii infecției cu HIV, 81,73% din respondente au menționat, că la comunicarea rezultatului testului au primit informații despre metodele de prevenire a infecției cu HIV de la mamă la copil, 70,19% – despre importanța informării partenerului despre rezultatul testului și referirea lui la testare, 61,53% – despre importanța supravegherii medicale, 57,69% – despre semnificația rezultatului și 52,88% – despre prevenirea transmiterii HIV altor persoane.

Este încălcat dreptul la confidențialitate de medicii de familie și în maternități, fapt indicat în circa 13% cazuri, iar o jumătate dintre femeile HIV pozitive nu sunt sigure de confidențialitatea datelor. În maternitate, fiecare a doua femeie este stigmatizată și discriminată fiind izolată de alte gravide. Persistă atitudinea negativă a personalului medical față de femeile HIV pozitive în maternitate, fiind semnalată de către 20,19% respondente, în cabinetul medicului de familie – de către 9,61% și în cabinetul teritorial pentru supraveghere medicală și tratament antiretroviral în condiții de ambulatoriu - de 2,88%.

2/3 dintre femeile HIV pozitive doresc să nască copii și își planifică sarcina. Doar o pătrime dintre femeile seropozitive au beneficiat de consiliere în planificarea familială și contracepție de către specialiștii ginecologi. Circa 12% dintre femeile HIV pozitive nu au acces la prezervative, în 67,30% cazuri prezervativele sunt furnizate de ONG.

La 61,53% dintre respondente diagnosticul infecției cu HIV a fost confirmat în timpul gravidității, la 2,88% - în timpul nașterii, ceea ce indică importanța testării gravidelor pe parcursul sarcinii, iar pentru gravidele netestate - în timpul nașterii.

Luarea la evidență medicală a gravidelor HIV pozitive, în termeni tardivi de sarcină, în 25,01% cazuri nu permite

acoperirea cu TARV profilactic complex de la 24 de săptămâni, conform recomandărilor OMS și Ghidului Național de tratament și îngrijiri în HIV/SIDA și sporește rata transmiterii infecției HIV materno-fetale (fig. 2).

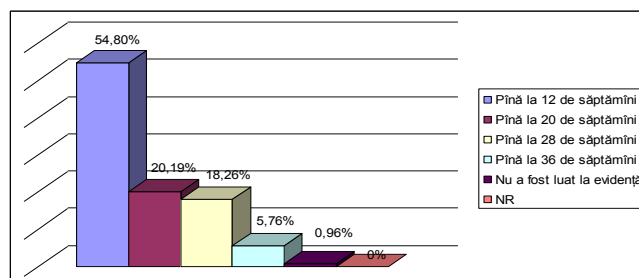


Fig. 2. Termenii de sarcină la care au fost luate la evidență medicală gravidele HIV pozitive (%).

Pentru 40,40% dintre femeile HIV pozitive, deplasarea în cabinetul teritorial pentru tratament ARV creează incomodități din cauza timpului, cheltuielilor de deplasare și stării de sănătate.

Nu toate subiectele, conform protocoalelor de consiliere sunt discutate cu gravidele la inițierea TARV profilactic. La întrebarea despre informațiile primite la inițierea TARV profilactic, respondentele au indicat: modul de administrare a medicamentelor ARV în 83,65% cazuri, efectele adverse posibile la tratamentul ARV în 71,15%, data următoarei vizite în 71,15%, interzicerea alăptării la sân în 56,73% și modul de naștere în 45,19% cazuri (fig. 3).

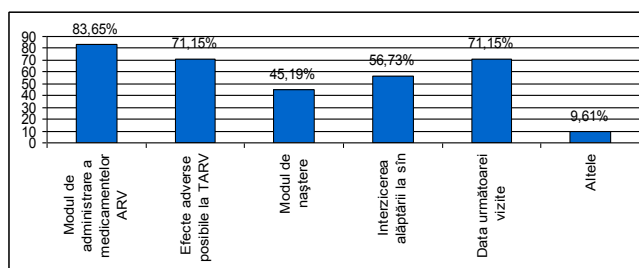


Fig. 3. Informații primite la inițierea TARV profilactic în cabinetul teritorial (%).

Pentru soluționarea problemelor de ordin psihosocial, fiecare a doua persoană chestionată a menționat, că a discutat în cabinetul teritorial pentru supravegherea medicală și tratamentul antiretroviral în condiții de ambulatoriu cu psihologul, circa 65% – cu asistentul social și circa 40% – cu consultantul de la egal la egal, ceea ce demonstrează importanța acordării asistenței multidisciplinare în cabinetele respective.

În 90,38% cazuri, modalitatea de naștere a gravidelor seropozitive a fost calea naturală, operația cezariană fiind realizată la 9,61%, ceea ce se încadrează în recomandările OMS (fig. 4).

Deși, marea majoritate a respondentelor (90,38%) au indicat ca nu au alăptat copilul și l-au alimentat cu substituenți artificiali nutritivi, circa 6% au alimentat copilul atât artificial cât și la sân și circa 4% au alimentat copilul la sân, ceea ce indică existența riscului transmiterii infecției cu HIV prin laptele matern (fig. 5).

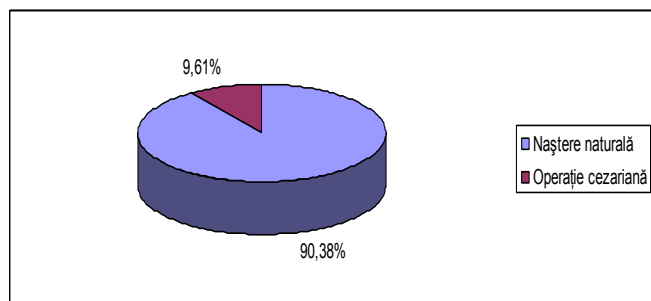


Fig. 4. Distribuția modului de naștere al gravidelor HIV pozitive (%).

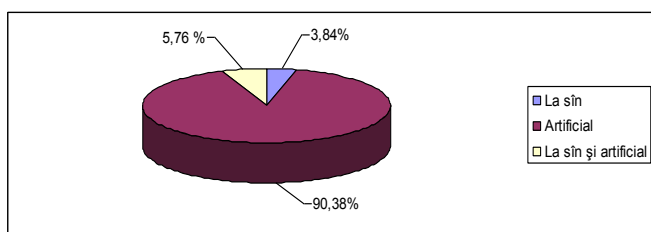


Fig. 5. Modalitatea de alimentare a copilului născut din mamă HIV pozitivă (%).

Accesul la substituenții artificiali nutritivi pentru alimentarea artificială a copilului este redus considerabil după prima zi de naștere. Doar 4,80% din respondente au menționat, că au avut la dispoziție amestecuri în a doua zi după naștere și 5,76% – în a treia zi (fig. 6).

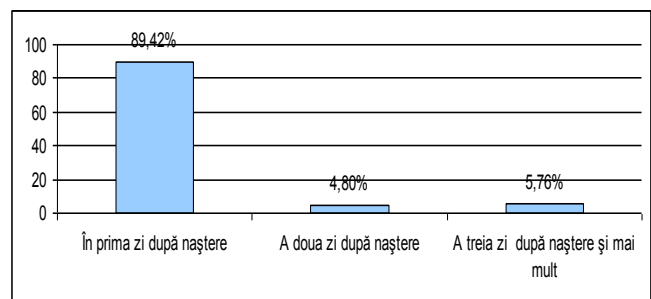


Fig. 6. Accesul la substituenții nutritivi artificiali pentru alimentarea copilului născut din mamă HIV pozitivă în maternitate (%).

În pofida faptului, că nou-născuții din mame HIV pozitive sunt asigurați cu substituenți nutritivi artificiali grațuiți, procurați din sursele Fondului Global, stocați și distribuiți centralizat de către IMSP Spitalul Dermatologie și Boli Comunicabile, la întrebarea „De unde ați avut la dispoziție amestecuri uscate pentru alimentația artificială a copilului?”, în 44,23% cazuri respondentele au comunicat, că au procurat amestecurile respective, în 58,65% – le-au primit gratuit la maternitate și în 22,11% – le-au primit gratuit în cabinetul teritorial. Aceasta denotă necesitatea de fortificare a managementului și responsabilității IMSP Spitalul Dermatologie și Boli Comunicabile, al maternităților și cabinetelor teritoriale pentru supravegherea medicală și tratamentul antiretroviral în condiții de ambulatoriu în asigurarea copiilor născuți din mame HIV pozitive cu substituenți nutritivi artificiali (fig. 7).

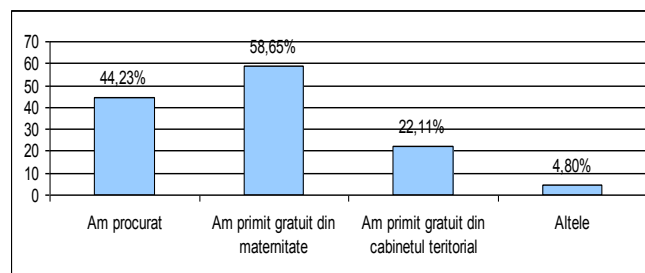


Fig. 7. Asigurarea cu substituenți nutritivi artificiali grațuiți a copiilor născuți din mame HIV pozitive (%).

Concluzii

1. O treime dintre femeile HIV pozitive, care au născut copii, sunt din localitățile rurale (33,65%), nu sunt căsătorite (36,52%) și o jumătate au studii medii (53,84%), 75% dintre ele fac parte din segmentul de vârstă 19-29 de ani.

2. În marea majoritate a cazurilor, instruirea gravidelor HIV pozitive privind căile de transmitere, măsurile de prevenire, supraveghere medicală, tratament ARV, inclusiv profilactic este realizată de medicul infecționist (88,46%) cu o implicare redusă a medicului de familie (47,11%), a medicului obstetrician ginecolog (34,61%) și a consilierului cabinetului CTV (17,30%).

3. Studiul a scos în evidență cunoștințe incomplete la femeile HIV pozitive referitor la căile de transmitere a infecției cu HIV și a măsurilor de prevenire a infecției cu HIV. Doar 89,42% au indicat calea de transmitere de la mamă la făt a infecției cu HIV și doar 70,19% – tratamentul ARV profilactic în scopul reducerii transmiterii respective.

4. Este încălcat dreptul la confidențialitate de medicul de familie și în maternitate, fapt indicat în circa 13% cazuri, iar o jumătate dintre femeile HIV pozitive nu sunt sigure pe confidențialitatea datelor. În maternitate fiecare a doua femeie este stigmatizată și discriminată fiind izolată de alte gravide. Persistă atitudinea negativă a personalului medical față de femeile HIV pozitive în maternitate, fiind semnalată de către 20,19% respondente, în cabinetul medicului de familie – de către 9,61% și în cabinetul teritorial – de 2,88% respondente.

5. 2/3 dintre femeile HIV pozitive doresc să nască copii și își planifică sarcina. Doar o pătrime dintre femeile seropozitive au beneficiat de asistență și consiliere la planificarea familială și contracepție. Circa 12% dintre femeile HIV pozitive nu au acces la prezervative. În majoritatea cazurilor (67,30%) prezervativele sunt furnizate femeilor HIV pozitive de ONG.

6. ¼ dintre gravidele HIV pozitive sunt luate la evidență medicală în termeni tardivi de sarcină, ceea ce nu permite acoperirea cu TARV profilactic complex de la 24 de săptămâni, conform recomandărilor OMS și Ghidului Național de tratament și îngrijiri în HIV/SIDA, astfel sporește rata transmiterii infecției HIV materno-fetale.

7. Există riscul transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV prin aplicarea la sân a copiilor născuți din cauza dificultăților în managementul asigurării cu amestecuri artificiale.

References

1. Raportul global HIV/SIDA (UNAIDS), 2010 [UNAIDS report of the Global HIV/AIDS, 2010].
2. Buletin informațional privind infecția HIV/SIDA pentru anul 2011 [Informational Bulletin on HIV/AIDS for 2011].
3. Politica Națională de Sănătate (HG nr. 886 din 06.08.2007). [National Health Policy] (GD No. 886 of 06.08.2007).
4. Legea Nr. 76 din 12.04.2012 pentru modificarea și completarea Legii nr. 23-XVI din 16 februarie 2007 cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA, 01.06.12 [Law No. 76 of 12.04.2012 amending and supplementing Law No. 23-XVI of February 16, 2007 on HIV/AIDS 01/06/2012]. *Monitorul Oficial*. 2012;104-108, art Nr: 366. <http://lex.justice.md/md/343384/>
5. Programul național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015 [National Programme for Prevention and Control of HIV/AIDS and STIs for 2011-2015].
6. Peredachya VICH ot materi rebenku. UNAIDS, Tekhnicheskiy obzor, 1998 [Transmission of HIV from mother to child. UNAIDS, Technical review 1998].
7. Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA, 2009 [National Guidelines for treatment and care of HIV and AIDS, 2009].
8. "Prevention of mother-to-child transmission of HIV among pregnant women using injecting drugs in Ukraine, 2000-2010", European Collaborative Study, 2011.
9. Global Plan for the Elimination of New HIV Infections among Children by 2015 and Keeping Their Mothers Alive. UNAIDS, Geneva.
10. Ghid Practic pentru personalul medical implicat direct în realizarea profilaxiei transiterii materno-fetale a infecției cu HIV [A practical guide for health workers directly involved in the implementation of prevention of HIV transmission from mother to fetus]. Chisinau, 2009.

Evolution of epidemical process of acute viral hepatitis B, C and D in the context of realization of National Programs for viral hepatitis B, C and D prevention

*V. Guriev, C. Spinu, M. Isac, O. Sajen, I. Spinu, E. Casiadi

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: vguriev@cnspl.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

This scientific article discusses particularities of modern evolution of epidemic process of viral hepatitis B, C and D in the Republic of Moldova. Three national programs for viral hepatitis B, C and D prevention have been implemented in the Republic of Moldova. As a result of the introduction of these programs the morbidity of parenteral viral hepatitis has decreased significantly, but the implementation of all preventive measures is necessary for viral hepatitis diminution. In order to further reduce the incidence of acute viral hepatitis to the indicators registered in most European countries and the incidence of chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer, as well as to improve the epidemiological situation and the health status of the population of the Republic of Moldova and to reduce the economic impact the Ministry of Health together with the National Centre of Health has developed a National Program on the fight against viral hepatitis B, C and D for 2012-2016. The materials and results of the research on the epidemiology of viral hepatitis, conducted over a period of many years by the staff of the laboratory of the National Centre of Public Health, have been used. The epidemiological, analytical and statistical methods have been applied in the study.

Key words: viral hepatitis, National Program, epidemical process.

Evoluția procesului epidemic prin hepatitele virale B, C și D acute în contextul realizării Programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D

Introducere

Hepatitele virale, în special cele cu transmitere parenterală și sexuală, continuă a fi o problemă majoră de sănătate publică, atât pe plan global, cât și pentru Republica Moldova, din cauza răspândirii, endemicității, morbidității și mortalității crescute, ratei înalte de invaliditate în urma cronicizării infecției [1, 2, 3].

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, două miliarde de persoane au fost în contact cu virusul hepatitei B, dintre care 350 de milioane au devenit purtători cronici și, potențial, au un risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D, circa 170 de milioane sunt infectate cu virusul hepatitei C și mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D. În fiecare an apar, în diferite zone geografice, peste

100 de mii de cazuri de hepatită fulminantă, 400 de mii de hepatite cronice, 700 de mii de ciroze hepatice și aproximativ 300 de mii de cazuri de carcinom hepatic primar. Astfel, hepatita virală B determină anual 600 de mii, iar hepatita virală C – 350 de mii de decese [2, 4].

Prevenirea și combaterea hepatitelor virale se efectuează printr-un complex de măsuri profilactice, antiepidemice, de tratament și control. Scopul combaterii hepatitelor virale în Republica Moldova constă în reducerea în continuare a morbidității, invalidității și mortalității determinate de hepatitele virale acute, trenante și cronice B, C și D, cirozele hepatice cauzate de virusurile nominalizate, pentru a atinge un indice de incidență comparabil cu cel al țărilor Comunității Europene [5, 6, 7].

Impactul economic negativ al morbidității prin hepatite virale în Republica Moldova în aa. 1997-2010 a constituit 962541 mii de lei. Prejudiciul economic survenit ca urmare a realizării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, pentru perioada anilor 1997-2010 a constituit 809 323 mii de lei, pe când bugetul Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova în anii 1997-2010 a constituit 78 138 mii de lei [8].

În scopul reducerii în continuare a morbidității prin hepatite virale acute până la indicii înregistrați în majoritatea țărilor europene și a micșorării incidenței prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer primar hepatic, întru ameliorarea situației epidemiologice și reducerea impactului economic, îmbunătățirii stării de sănătate a populației Republicii Moldova, Ministerul Sănătății în comun cu Centrul Național de Sănătate Publică a elaborat Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 [8].

Material și metode

Pentru evaluarea procesului epidemic prin hepatitele virale parenterale acute au fost utilizate datele statistice din formularul 2 „Privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în RM”, forma 262-2/e „Fișa de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută” și anuare statistice ale Centrului Național de Sănătate Publică (CNSP). Totodată, au fost utilizate materialele și rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul mai multor ani de către angajații laboratorului în epidemiologia hepatitelor virale al CNSP. În studiu au fost aplicate metode epidemiologice, analitice și statistice.

Rezultate și discuții

În majoritatea statelor dezvoltate și în curs de dezvoltare, măsurile de control și răspuns la răspândirea maladiilor infecțioase prioritare sunt stipulate în documente de politici, care sunt aprobate la diferit nivel, de exemplu strategii, plan-cadru și programe naționale sau speciale. Hepatitele virale nu sunt excluse din această listă. În Republica Moldova, tradițional măsurile de combatere și prevenție sunt stipulate în Programele naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D aprobate prin Hotărârile Guvernului Republicii Moldova.

Primul Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D a fost aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 507 din 02 iunie 1997 [5].

Scopul programului nominalizat constă în crearea unui sistem organizatoric de bază pentru reducerea în continuare a morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute și cronice cu micșorarea impactului medical, social și economic asupra populației Republicii Moldova. În 2006, se preconiza o reducere a incidenței morbidității prin hepatita virală B (HVB) și hepatita virală D (HVD) acută cu 50%, hepatita virală C (HVC) – cu 25-30%.

Pentru prima dată în acest Program au fost stipulate principalele măsuri de prevenire și combatere a hepatitelor virale parenterale: profilaxia specifică și nespecifică a hepatitelor virale, diagnosticul specific și reabilitarea bolnavilor, mobili-

zarea socială a populației și colectivelor medicale. Realizarea Programului a fost bazată pe principiul finanțării durabile și suportului intern și extern. Ca rezultat al implementării măsurilor cum ar fi vaccinarea contra HVB a persoanelor cu risc sporit de infectare, testarea sângelui donat la markerii hepatitelor virale, implementarea sterilizării sigure și utilizării utilajului medical de unică folosință, obiectivele Programului au fost realizate cu succes.

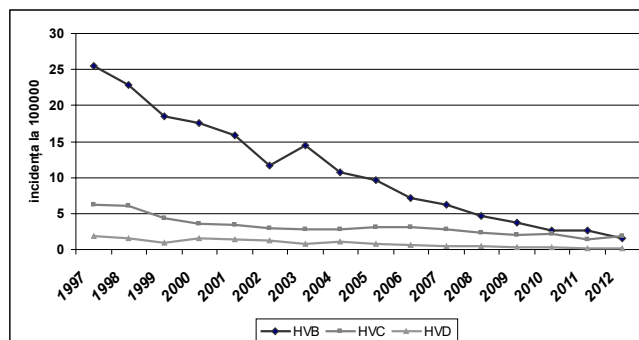


Fig. 1. Dinamica morbidității prin HVB, C și D acute, anii 1997-2012.

Analizând dinamica multianuală a hepatitelor virale B, C și D acute, odată cu implementarea Programelor Naționale de combatere a acestor infecții, observăm tendința de reducere a incidenței acestora, și anume: indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la 25,46 la 100 de mii populație în 1997 până la 6,64 în 2007, prin hepatita virală C, respectiv, de la 6,14 până la 2,82, prin hepatita virală D – de la 1,89 până la 0,5 în 2007 (fig. 1). Un efect deosebit în reducerea morbidității prin HVB acută a fost constatat odată cu introducerea vaccinării nou-născuților în cadrul Programului Național de imunizări.

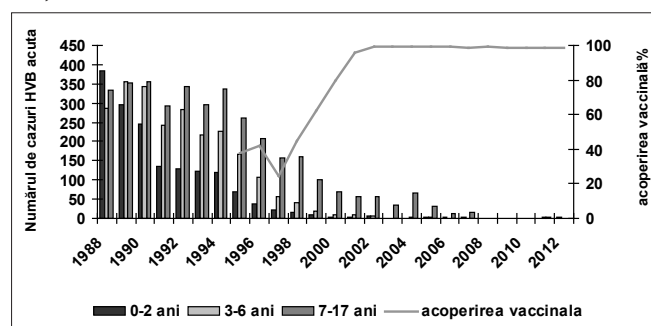


Fig. 2. Morbiditatea prin HVB acută la copii în funcție de acoperirea vaccinală contra HVB.

Odată cu introducerea vaccinării contra HVB la copii și atingerea acoperirii vaccinării la maximum, morbiditatea prin HVB acută la copii practic a dispărut (fig. 2).

În 2007, prin Hotărârea Guvernului nr. 1143 a fost aprobat al doilea Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011 [6].

Acest Program a avut drept scop reducerea în continuare a incidenței prin hepatite virale acute și cronice și racordarea indicilor morbidității la nivelul majorității țărilor Comunității Europene. Practic, Programul nominalizat a inclus toate com-

partimentele și măsurile de bază ale Programului precedent. Documentul nominalizat prevedea studierea particularităților etiologice, epidemiologice, de diagnostic și tratament ale hepatitelor virale parenterale. De asemenea, au fost stipulate măsuri mai concrete legate de diagnosticul specific al hepatitelor virale B, C și D. În cadrul CNSP, a fost planificat și organizat laboratorul de referință pentru hepatitele virale și infecția cu HIV. În rezultatul implementării măsurilor stipulate în Programul nominalizat, indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la 6,64 la 100 de mii populație în 2007 până la 2,64 în 2011, prin hepatita virală C, respectiv, de la 2,82 până la 1,52, prin hepatita virală D – de la 0,5 până la 0,26 în 2011 (fig. 1).

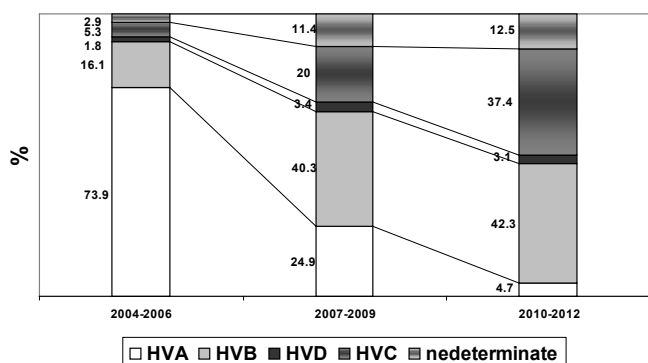


Fig. 3. Structura etiologică a hepatitelor virale (2004-2006, 2007-2009 și 2010-2012).

Analizând structura etiologică a hepatitelor virale, constatăm că hepatita virală A (HVA) s-a redus de la 73,9% în 2004-2006, la 4,7% în 2010-2012, probabil, datorită măsurilor de informare a populației și creșterii nivelului de viață socio-economic. Menționăm însă că pe fonul scăderii incidenței HVA, are loc creșterea ponderii HVB și HVC din totalul hepatitelor acute înregistrate în anii 2004-2012, și anume, de la 16,1% HVB în 2004, la 42,3% în 2012, respectiv, de la 5,3% HVC în 2004, la 37,4% în 2012. Totodată, observăm creșterea ponderii hepatitelor nedeterminate de la 2,9% în 2004, la 12,5% în 2012 (fig. 3).

Este important de menționat că pe parcursul implementării acestor Programe s-a schimbat radical structura hepatitelor virale acute parenterale în Republica Moldova. Din totalul hepatitelor virale B, C și D parenterale acute, hepatitei virale B îi revin 96,7% în 1991, în 1997 – 76%, ca în 2012 să fie de 43,2% fiind depășită de HVC cu 9,5%, aceasta fiind de 52,7% (fig. 4).

Reducerea ponderii HVB parenterale acute, pe parcursul acestor ani, se datorează implementării vaccinării universale a copiilor nou-născuți și contingentelor din grupurile cu risc sporit de infectare cu HVB, și folosirea cât mai largă a instrumentarului de unică folosință, aceste măsuri aducând beneficii nu numai din punct de vedere medical, dar și socio-economic.

Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011 nu a fost finanțat totalmente, practic periodic au fost acoperite numai cheltuielile legate de vaccinare a grupurilor cu risc sporit de infectare cu HVB.

La 21 mai 2010, în cadrul Asambleei a 63-a Mondiale a Sănătății a fost emisă rezoluția WHA 63,18 privind hepatitele virale. În această rezoluție sunt stipulate direcții generale prioritare ce țin de profilaxia, supravegherea și controlul hepatitelor virale în țările membre ale OMS. Recomandările au inclus: îmbunătățirea sistemelor de supraveghere epidemiologică; consolidarea capacităților de laborator; colaborarea multisectorială între instituțiile medicale și de învățământ, organizații nonguvernamentale și societatea civilă în scopul prevenirii hepatitelor virale; furnizarea de strategii de vaccinare, măsuri de control al infecțiilor și mijloacelor necesare pentru siguranța injecțiilor pentru lucrătorii medicali; dezvoltarea și implementarea instrumentelor de monitorizare și evaluare în scopul de a analiza progresele înregistrate în reducerea morbidității prin hepatite virale, și pentru a ghida strategii bazate pe dovezi pentru deciziile politice referitoare la activitățile de prevenire, diagnostic și tratament [2, 7].

Data de 28 iulie a fost desemnată drept Ziua Mondială a Hepatitei în scopul de a oferi o oportunitate pentru educație și o mai bună înțelegere a hepatitei virale ca o problemă globală de sănătate publică, precum și pentru a stimula consolidarea profilaxiei și măsurilor de control ale acestei boli în statele membre [7].

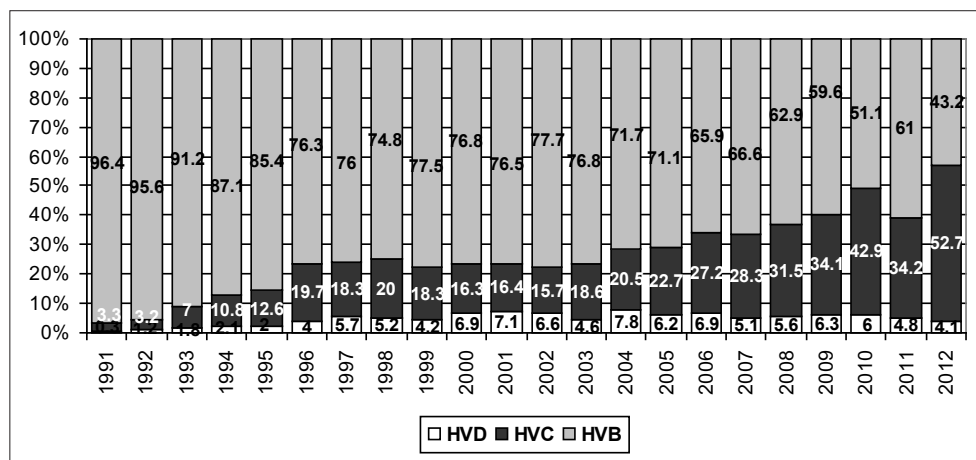


Fig. 4. Evoluția structurii HV parenterale acute în morbiditatea pe anii 1997-2012.

În contextul implementării rezoluției nominalizate și altor documente internaționale de rigoare, precum și în temeiul prevederilor Legii RM nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, în Republica Moldova a fost inițiat un proces de elaborare al Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. În conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății Nr. 100 din 15.02.2011 „Cu privire la instituirea grupului de lucru privind elaborarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016” a fost format acest grup pentru elaborarea proiectului nominalizat. Timp de 2 luni, proiectul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 a fost elaborat și la 30 martie 2011 a fost expediat la Ministerul Sănătății. Conform planului MS, proiectul Programului nou a fost aprobat la Consiliul Colegial al MS din 21 aprilie 2011. Conform Hotărârii Colegiului MS nr. 2/2 din 21.04.2011 proiectul Programului a fost prezentat pentru avizare în conformitate cu cerințele stabilite. După avizarea de către ministerele și departamentele cointeresate Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 a fost aprobat de Guvernul RM prin Hotărârea Guvernului nr. 90 din 13.02.2012 [8].

Scopul Programului constă în reducerea în continuare a morbidității, invalidității și mortalității determinate de hepatitele virale acute, trenante și cronice B, C și D, ciroze hepatice cauzate de virusurile nominalizate cu racordarea incidenței la nivelul majorității țărilor Comunității Europene.

În Program sunt prevăzute șase activități specifice:

I. *Cercetarea științifică*, care reglementează direcțiile prioritare de dezvoltare a studiilor științifice. Studiarea aspectelor etiologice, epidemiologice, clinice, de diagnostic și tratament; mecanismelor moleculare și imunogenetice de dezvoltare și progresare a hepatitelor virale, rezistenței la preparatele antivirale, metodelor de asanare și profilaxie a hepatitelor virale acute, cronice, cirozelor hepatice, precum și a portajului.

II. *Supravegherea epidemiologică*: profilaxia specifică a hepatitei virale B.

III. *Supravegherea epidemiologică*: profilaxia nespecifică a hepatitelor virale B, C și D. Profilaxia nespecifică poate fi efectuată cu succes în cazul executării unui complex de măsuri profilactice nespecifice în instituțiile medicale și nemedicale, în condiții de habitat, care limitează posibilitățile de transmitere a agenților patogeni ai hepatitelor virale B, C și D de la sursa de infecție la alte persoane (securitatea hemotransfuzională, sterilizarea garantată a utilajului medical și paramedical, depistarea activă, tratarea bolnavilor etc.).

IV. *Informarea și ridicarea gradului de alertă în populație*. Scopul principal constă în informarea populației și, în special, a grupurilor de risc privind situația epidemiologică și consecințele grave ale îmbolnăvirii cu aceste maladii, despre eficacitatea măsurilor de profilaxie specifică și nespecifică.

V. *Diagnostic specific*. Capitolul care reglementează managementul capacităților diagnosticului de laborator prin optimizarea diagnosticului de laborator al hepatitelor virale și fortificarea laboratoarelor specializate din instituțiile medico-sanitare raionale, municipale și republicane de profil.

VI. *Depistarea bolnavilor, tratamentul și dispensarizarea*.

Depistarea și tratamentul antiviral al bolnavilor cu hepatite virale B, C și D are o semnificație deosebită, dat fiind faptul că tratamentul hepatitelor virale acute va preveni cronicizarea lor, iar depistarea și tratamentul bolnavilor cronici va reduce numărul de persoane, care servesc drept sursă de infecție și va preveni progresarea maladiei.

Avantajele Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în vigoare constau în abordarea mai largă și sistemică a problemei profilaxiei și combaterii hepatitelor virale. Afară de șase activități prioritare specifice, descrise mai sus care, practic, sunt tradiționale, Programul nominalizat conține și compartimente noi:

V. Responsabilii pentru implementarea Programului și atribuțiile lor.

VI. Bugetul Programului și estimarea finanțării.

VII. Mecanismul de realizare a Programului.

VIII. Rezultatele scontate.

IX. Monitorizarea și evaluarea realizării Programului.

La Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 este anexat planul complex de realizare a activităților specifice, care include descrierea detaliată a fiecărei activități. Actualmente, Programul este implementat și se află în proces de realizare dar, totuși, este important de menționat că pentru realizarea scopului și obiectivelor lui este necesară finanțarea durabilă a tuturor activităților stipulate în Program. Astfel, finanțate pe deplin sunt numai activitățile care țin de profilaxia specifică a HVB în rândul grupurilor cu risc sporit de infectare.

Concluzionând, putem spune că la momentul actual procesul epidemic prin hepatitele virale parenterale se caracterizează printr-o tendință stabilă de diminuare. Dacă la începutul implementării Programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, în anul 1997, incidența prin hepatitele virale acute parenterale (B, C și D) era de 33,5 cazuri la 100 de mii populație, actualmente (2012) constituie 3,5 cazuri la 100 de mii populație. În structura morbidității prin hepatitele virale parenterale acute, în 2012 în premieră predomină HVC acută (52,7%) în comparație cu HVB (43,2%). Desigur, această tendință structurală va fi observată și, în viitor, în primul rând din cauza măsurilor de profilaxie specifică, stipulate în Programul Național de imunizări și Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D. De asemenea, predominarea HVC demonstrează o posibilă implementare nesatisfăcătoare a măsurilor de profilaxie nespecifică, ceea ce cere o finanțare stabilă a Programului. În structura de vârstă a morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute, predomină persoanele adulte. Pe parcursul ultimilor ani, au fost înregistrate cazuri unice de HVB și HVC la copii. În anii 2011-2012, în structura morbidității prin HVB acută 71,5% sunt persoane mai mari de 25 de ani, respectiv în structura morbidității prin HVC, acestui grup de vârstă îi revine cota cea mai mare – 86,4 %. Distribuția în funcție de gen, practic, este egală între bărbați și femei: din totalul cazurilor de HVC acută – 55,3% le revin femeilor și, respectiv, 44,7% bărbaților, la HVB acută 43,8% sunt femei și 56,2% – bărbați, ceea ce este

Tabelul 1

Determinarea markerilor hepatitelor virale B și C la grupurile de risc în Republica Moldova

Nr d/o	Grupurile cu risc sporit de infectare	Numărul de persoane	Pozitive la markerii			
			HBsAg	%	Anti-HCV	%
1	Personal medical al staționarelor	1149	115	10,1	51	4,4
2	Stomatologi	292	17	8,6	15	7,8
3	Bolnavi din secțiile de hemodializă	460	38	8,3	199	43,2
4	Infecțați cu HIV	574	122	21,2	327	56,9
5	Bolnavi cu tuberculoză	110	18	16,4	9	8,1
6	Femei de vârstă fertilă	1182	52	4,4	30	2,5
7	Donatori	70178	2175	3,1	1125	1,6

caracteristic pentru evoluția procesului epidemic la hepatitele virale parenterale. În structura morbidității prin HVB acută, în funcție de căile posibile de transmitere, predomină calea sexuală (35,1%), în 16,2% cazuri pacienții cu HVB acută au avut intervenții medicale în ultimele 6 luni, dar acest fapt nu demonstrează direct transmiterea virusului în instituții medicale, mai rar HVB se transmite prin UDI (3,7%), iar ponderea căilor necunoscute constituie 45,0 %. Pentru HVC acută, în funcție de căile posibile de transmitere, se evidențiază aceeași tendință ca și pentru HVB acută.

Desigur, intensitatea procesului epidemic prin hepatite virale parenterale, la etapa contemporană, diferă în dependență de factorii de risc în grupurile de populație cu risc sporit de infectare. În tabelul 1 sunt prezentate datele ce țin de seroprevalență a AgHBs și Anti HCV în diferite grupuri de risc evaluate în ultimii ani în cadrul laboratorului Epidemiologia hepatitelor virale al CNSP.

Rezultatele investigației grupurilor de risc la markerii hepatitelor virale B și C (tab. 1) demonstrează că cele mai afectate grupuri cu HVB sunt: infecția cu HIV – 21,2%, bolnavii cu tuberculoză – 16,4% și personalul medical – 10,1%, urmate de bolnavii din secțiile de hemodializă – 8,3%, respectiv, stomatologii 8,6%. Tot din categoria acestor persoane investigate la anti-HCV, ponderea cea mai mare o au bolnavii din secțiile de hemodializă 43,2% și infecția cu HIV – 56,9%. Din cauza morbidității înalte, în grupurile cu risc sporit de infectare cu HVB și HVC, este necesar de a implementa integral tot spectrul de măsuri antiepidemice și profilactice stipulate în Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, în special pentru contingentele nominalizate.

În concluzie, este important de menționat că consolidarea tuturor acțiunilor, stipulate în documentele normative naționale și internaționale în vigoare, privind profilaxia și combaterea hepatitelor virale B, C și D, vor contribui la reducerea morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute la nivelul indicilor caracteristici țărilor Uniunii Europene.

Concluzii

1. Procesul epidemic prin hepatitele virale parenterale

acute, actualmente, are o tendință de descreștere, care va fi menținută și în viitor în cazul implementării în continuare a măsurilor antiepidemice și profilactice, stipulate în Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016.

2. Consolidarea și realizarea integrală a tuturor acțiunilor stipulate în documentele normative naționale și internaționale în vigoare privind profilaxia și combaterea hepatitelor virale B, C și D vor contribui la reducerea morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute la nivelul indicilor caracteristici țărilor Uniunii Europene.

3. Prevenirea și combaterea hepatitelor virale realizată prin Programele naționale, aprobate la nivel de guvern, demonstrează că această problemă face parte din politicile prioritare ale sănătății publice orientate asupra reducerii incidenței, invalidității și mortalității prin hepatitele virale B, C și D.

References

1. Custer B, Sullivan S, Hazlet T, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38(10, Suppl 3):S158-68.
2. WHO: Sixty Third World Health Assembly, Viral Hepatitis, Report by the Secretariat A63/15 25, March 2010. Available from http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf.
3. Pinte V. Hepatitele virale acute și cronice – actualități. [Acute and chronic viral hepatitis – current news]. Chisinau, 2009.
4. Spinu C, Iarovoii P, Holban T, et al. Hepatita virală B. [Viral hepatitis B]. Chisinau, 2008.
5. Hotărârea Guvernului nr. 507 din 2 iunie 1997 privind Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D. [Government Decision No. 507 of 2 June, 1997 approving the National Program against hepatitis B, C and D]. *Monitorul Oficial*. 1997;43-44:468.
6. Hotărârea Guvernului nr.1143 19 din octombrie 2007 cu privire la Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011. [Government Decision No. 1143 of 19 October 2007 approving the National Program against hepatitis B, C and D for 2007-2011]. *Monitorul Oficial*. 2007;175-177, art: 1217.
7. WHO Sixty Third World Health Assembly, Viral hepatitis, WHA63.18 Resolution, 21.05.10. Available from http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-en.pdf.
8. Hotărârea Guvernului nr.90 din 13 februarie 2012 privind aprobarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 [Government Decision No. 90 of 13 February 2012 approving the National Program against hepatitis B, C and D for 2012-2016]. *Monitorul Oficial*. 2012;34-37, art. 115.

Coinfected HIV/TB diseases – the priority problem of public health

C. Spinu, *Iu. Osoianu

National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: iurie.osoianu@gmail.com. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

Tuberculosis and HIV infection are the infectious diseases that create major problems in the countries with limited resources. The estimates of the WHO show that more than 9 million of new cases of active TB and nearly 2 million of deaths from tuberculosis [1], and about 3 million of new cases of HIV infection, and 1.8 million of deaths associated with AIDS [2, 3] are recorded annually. Mycobacterium of tuberculosis and HIV co-infection are the factors that create special problems of diagnosis and treatment and put enormous pressure on the health care system. In the past 10 years there has been a considerable increase of the coinfection of TB/HIV in Moldova [4]. The progression of untreated HIV infection can lead to immunodeficiency and increased susceptibility to infections, including tuberculosis. Namely, the HIV epidemic has led to tuberculosis in many countries, especially in sub-Saharan Africa, Asia and South America. TB in the populations with a high prevalence of HIV is a major cause of morbidity and mortality. Therefore, the programs to fight TB and HIV/AIDS are closely linked. HIV prevention should be a priority for TB controlling, in turn, TB prevention and treatment should be a priority of HIV/AIDS programs. Moreover TB and HIV programs provide a support for health care workers in general. The previous programs concerning TB and HIV/AIDS mainly worked through separate directions and activities. However, a new approach to TB control in populations with high HIV prevalence requires an effective collaboration between these programs. In the host body the two pathogens, *M. tuberculosis* and HIV, reinforce each other (the fact that accelerates the deterioration of the immune function) and may induce a premature death if being untreated. 14 million of people worldwide are estimated to be infected with the both infections [5]. Tuberculosis is a general cause of death of people with AIDS [6], representing approximately 26% of AIDS-related deaths, of which 99% are in developing countries [7].

Key words: tuberculosis, HIV infections, comorbidity.

Coinfecția HIV/TB – problemă prioritară de sănătate publică

Introducere

Tuberculoza și infecția cu virusul HIV sunt maladii infecțioase care crează probleme majore, în special, în țările cu resurse limitate. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), anual se înregistrează mai mult de 9 milioane de cazuri noi de TBC activă și aproape 2 milioane de decese cauzate de tuberculoză [1], și aproximativ 3 000 000 de cazuri noi de infectare cu HIV și 1,8 milioane de decese asociate cu SIDA [2, 3]. *Mycobacterium tuberculosis* și HIV sunt co-infecții, constituind probleme deosebite de diagnostic și tratament și exercită o presiune imensă asupra sistemelor de sănătate. În ultimii 10 ani, se atestă o creștere considerabilă a coinfecției TB/HIV și în Republica Moldova [4].

Infecția cu HIV netratată duce la progresarea imunodeficienței și la o sensibilitate crescută la infecții, inclusiv TBC. Anume HIV a dus la izbucnirea unei epidemii de tuberculoză în multe țări, în special, în Africa subsahariană, în Asia și America de Sud. TB în populațiile cu o prevalență ridicată HIV este o cauză principală de morbiditate și mortalitate. Prin urmare, programele TB și HIV/SIDA, sunt strâns legate între ele. Prevenirea HIV ar trebui să fie o prioritate pentru controlul TBC, la rândul său, prevenirea și îngrijirile TB ar trebui să fie preocupările prioritare ale programelor HIV/SIDA. Cu atât mai mult, programele de TB și HIV oferă sprijin pentru furnizorii de servicii de sănătate, în general. Programele anterioare de TBC și HIV/SIDA urmăreau, în mare parte, direcții și activități separate. Cu toate acestea, o nouă abordare a controlului tuberculozei în rândul populațiilor cu prevalență ridicată HIV necesită o colaborare eficientă între aceste programe.

Aflându-se în organismul-gazdă, cei doi agenți patogeni,

M. tuberculosis și HIV, se potențează unul pe altul, accelerează deteriorarea funcțiilor imunologice și pot induce moartea prematură în cazul, în care nu sunt tratate. 14 milioane de persoane din întreaga lume sunt estimate a fi infectate dual [5]. Tuberculoza este cea mai sigură cauză de deces în stadiul SIDA [6], reprezentând aproximativ 26% din decesele legate de SIDA, dintre care 99% în țările în curs de dezvoltare [7].

Material și metode

La baza articolului a stat studierea literaturii de specialitate naționale și internaționale, precum și a actelor legislative naționale (Legi, Hotărâri de Guvern, ordine ale Ministerului Sănătății), Politica Națională de Sănătate, Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate, inclusiv ghidurile și recomandările OMS în acest domeniu, utilizarea Internet-ului pentru acces la informațiile organizațiilor internaționale.

Rezultate și discuții

Creșterea incidenței infecției cu HIV presupune necesitatea implementării programelor anti-TBC. Impactul HIV permite detectarea oricăror deficiențe în programele de control al tuberculozei. Creșterea numărului suspecților de infecție cu TB servește drept un apel direct pentru serviciile de diagnostic. Tuberculoza extrapulmonară și cazurile de tuberculoză pulmonară cu frotiu TB pozitiv, care se diagnostichează mai dificil, constituie un procent tot mai mare. Tot mai des se atestă reacții adverse la preparatele medicamentoase. Tot mai înaltă devine morbiditatea și mortalitatea, parțial din cauza altor infecții, legate de HIV, dar care se supun tratamentului. Este în creștere, de asemenea și riscul de reactivare și recurență TBC. Diagnosticul TB la copiii mici

a fost întotdeauna dificil și este, cu atât mai mult în condițiile de răspândire largă HIV.

Obiectivele unui program de control al tuberculozei sunt de a reduce morbiditatea, mortalitatea și transmiterea TB, evitând în același timp apariția rezistenței la medicamente. Până în prezent, eforturile de combatere a TB în rândul persoanelor infectate cu HIV s-au axat în principal pe punerea în aplicare a strategiei DOTS pentru controlul TBC. În centrul acestei strategii este identificarea și vindecarea cazurilor de TB infecțioase (în rândul pacienților care apelează la serviciile generale de sănătate), care au devenit sursă de infecție tuberculoasă. Anume acest contingent de bolnavi devine pârgă centrală în succesiunea de evenimente, și anume, în transmiterea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, în condițiile creșterii incidenței infecției cu HIV. Domeniul de aplicare extins al noii abordări a controlului tuberculozei în rândul populațiilor cu prevalență ridicată HIV cuprinde intervențiile împotriva TBC și HIV (prin urmare, în mod indirect împotriva TBC). Punerea în aplicare a acestei abordări depinde de colaborarea programelor TB și HIV, de interacțiunea lor și legătura între ele. O astfel de interacțiune este îndreptată spre sfera cointeresării comune, și anume activități de interes comun, de exemplu, instruirea personalului, educația populației, aprovizionarea cu preparate medicamentoase, detectarea și gestionarea cazurilor, precum și supravegherea epidemiologică.

TB și HIV au efecte profunde asupra sistemului imunitar, deoarece acestea sunt capabile să distrugă răspunsul imunitar al gazdei prin intermediul unor mecanisme care nu sunt pe deplin înțelese. Coinfecția HIV este cel mai puternic factor de risc cunoscut pentru progresarea *M. tuberculosis*, crescând riscul de reactivare a tuberculozei latente de 20 de ori, [8]. Infecția cu HIV este unul din factorii de bază, care influențează negativ eficiența măsurilor de control al tuberculozei [9]. De asemenea, tuberculoza este cunoscută pentru exacerbarea infecției HIV [10, 11].

Pandemia infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă o provocare semnificativă pentru controlul tuberculozei la nivel mondial (TB). TB este o cauză principală de deces, care poate fi prevenită, în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV. Pentru a atenua povara dublă de TB/HIV în rândul populațiilor cu risc sau care sunt afectate de ambele boli, Departamentul Stop TB și Departamentul de HIV/SIDA al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a publicat în 2004 un document „Politica interimară privind colaborarea în domeniul TB/HIV” [12]. Politica, care a oferit orientări pentru statele membre, precum și cu alți parteneri cu privire la modul de a aborda povara legată de HIV/TB, a fost una dintre politicile cele mai larg acceptate, emise de ambele departamente. Multe țări au implementat această politică într-un timp relativ scurt; mai mult de 170 de țări au raportat punerea în aplicare a componentelor sale până la sfârșitul anului 2010. Deoarece la momentul elaborării politicii în anii 2003-2004, baza de probe pentru toate recomandările nu a fost elaborată, a fost utilizat termenul de „interimar”. În afară de extinderea arealului de realizare a activităților comune, recomandate în domeniul HIV/TB, a fost subliniată necesitatea de acumulare rapidă a

datelor științifice pentru informare și actualizare a politicii. De atunci, dovezi suplimentare în domeniul tuberculozei și HIV au fost generate de studii randomizate controlate, studii observaționale și cercetări operaționale. Mai mult ca atât, OMS a dezvoltat o serie de linii directoare și recomandări de politică pentru a îmbunătăți gestionarea domeniilor TBC și HIV. În 2012, OMS a elaborat o variantă renovată a politicii intermediare, elaborată în 2004, în care se reflectă dovezile actuale și experiența acumulată în punerea în aplicare a activităților TB/HIV.

Scopul politicii este de a oferi programelor naționale și părților interesate, principii de coordonare privind realizarea și lărgirea sferei de colaborare în domeniul TB/HIV. Ea completează și măsurile-cheie existente în sinergie cu activitățile de bază stabilite de programele de prevenire, diagnostic, tratament și îngrijiri TB și HIV. Punerea în aplicare a intervențiilor recomandate în strategia Stop TB este funcția de bază a programelor naționale de control al tuberculozei sau echivalentele acestora [13]. În mod similar, livrarea de intervenții prioritare (cum ar fi oferirea de cunoștințe despre statutul HIV, prevenirea transmiterii HIV și a altor infecții cu transmitere sexuală, oferirea de diagnostic, tratament și îngrijire pentru HIV), constituie baza măsurilor de răspuns din sectorul de sănătate și sunt funcții de bază ale programelor naționale HIV/SIDA, sau echivalentele acestora [14].

Politica pune accentul pe furnizarea de servicii de calitate garantată, cuprinzătoare și integrate pentru prevenire, diagnostic și tratament TBC și HIV, precum și oferirea serviciilor de îngrijire și suport pentru persoanele, care trăiesc cu HIV, sau sunt supuse la risc sporit de infectare, familiilor și comunităților lor. Această politică este, de asemenea, aliniată la inițiativa „Treatment 2.0”, o inițiativă coordonată de către Programul Națiunilor Unite privind HIV/SIDA (UNAIDS) și OMS, care își propune să realizeze și să susțină accesul universal la tratamentul HIV-infecției și de a utiliza la maximum beneficiile sale ca măsură de prevenție. Acest lucru se reflectă printr-o agendă în cinci puncte, îndreptate spre simplificarea și îmbunătățirea eficienței și rezultatelor tratamentului: optimizarea schemelor de administrare a medicamentelor, expansiunea serviciilor de diagnostic și monitorizare la punctele de acordare a îngrijirilor și alte platforme simplificate, reducerea costurilor, adaptarea sistemelor de livrare a serviciilor și mobilizarea comunităților [15].

Deși politica promovează colaborarea consolidată între programele naționale de TB și programele HIV/SIDA sau echivalentele acestora, definirea unor mecanisme eficiente și pragmatice pentru a gestiona astfel de programe în comun și a oferi servicii integrate ar trebui să depindă de epidemiologia TB și HIV, precum și de contextul specific și datele reale, care caracterizează sistemul național de sănătate.

Aceste principii de ghidare sunt destinate factorilor de decizie din domeniul sănătății și pentru managerii programelor de control TBC și HIV/SIDA, care lucrează la toate nivelurile în sectorul sănătății, (inclusiv sectorul privat și non-profit), precum și donatori, agenții de dezvoltare, organizații neguvernamentale și alte organizații ale societății civile, care sprijină

astfel de programe, precum și persoanele care trăiesc cu HIV și bolnav de TB, persoane din grupuri de risc de infectare cu TB și HIV, sau persoane afectate de aceste infecții. Recomandările bazate pe aceste principii de ghidare au, de asemenea, implicații importante pentru direcțiile strategice și activitățile ministerelor de resort, care lucrează în domeniul TB și HIV, (sau servicii de reducere a riscurilor), cum ar fi ministerele responsabile pentru închisori, ramura de minerit, la locul de muncă, în instituțiile de învățământ, precum și alte părți interesate în programele de sănătate a mamei și copilului.

Infecția cu HIV/SIDA prezintă o problemă prioritară de sănătate publică în Republica Moldova. În ultimii cinci ani, tendințele de incidență prin HIV în populația generală și printre adulți de 15-24 de ani variază semnificativ, în special, în dependență de teritoriu. O situație deosebit de alarmantă în acest sens se atestă în Transnistria, regiune separatistă din estul Republicii Moldova, unde incidența este extrem de mare, de până la 45,81 cazuri la 100 000 de persoane în populația generală și 72,22 cazuri la 100 000 populație tânără, față de 12,65 la 100 000 în restul teritoriului Republicii Moldova, în 2010 [1]. Evoluția situației epidemiologice HIV necesită acțiuni imediate pentru a reduce din nou incidența HIV în Republica Moldova, în general, și în Transnistria, în special.

Situația este la fel de dificilă în ceea ce privește morbiditatea prin tuberculoză (TBC), cu tendințe deosebit de îngrijorătoare din nou în Transnistria, agravată de factorii socio-economici, medico-sociali și medico-biologici [16]. Morbiditatea prin TB a rămas constant ridicată în ultimii câțiva ani – incidența globală de 114,3 și 113,3 în 2010 și 2011, respectiv. Deși în scădere cu 7,9% comparativ cu anul 2007, numărul cazurilor noi raportate în 2011 a crescut cu 2,3% față de 2010, ridicându-se la 3833 de cazuri. Deosebit de îngrijorătoare este situația privind tuberculoza multidrog-rezistentă (MDR), care reprezintă aproximativ un sfert din toate cazurile noi, și circa două treimi din cazurile de tratament repetat în 2010 (datele PNT). Mortalitatea prin TB a rămas ridicată, cu 16,1 la 100.000 de persoane în 2011, doar cu puțin mai redusă decât cea raportată în ultimii doi ani. Este îngrijorător faptul că din numărul total de decese, până la 26,6% s-au înregistrat la persoanele care au făcut tratament timp de mai puțin de un an, ceea ce indică depistarea tardivă a tuberculozei. Rata de succes a tratamentului a fost extrem de scăzută, de 54% pentru cazuri noi și 34% pentru cazurile de tratament repetat, în 2009.

În general, întru stoparea răspândirii acestor două infecții sunt necesare eforturi susținute pe termen mediu și lung. Recent, guvernul Republicii Moldova a întreprins o serie de acțiuni pentru ameliorarea morbidității prin HIV/TB, inclusiv modificarea cadrului legal (LEGEA nr. 76, pentru modificarea și completarea Legii nr. 23-XVI din 16 februarie 2007, cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA din 12.04.2012, HG nr. 1171 din 21.12.2010, privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015, HG nr. 1143 din 16.11.2010, privind aprobarea Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și ITS pentru anii 2011-2015), sporirea angajamentului politic (Consiliul Național de Coordonare pentru HIV și TB, cu un secretariat

și 11 grupuri tehnice de lucru (GTL) cu privire la HIV și TB, inclusiv un GTL comun pentru M&E HIV-TB) și un număr de protocoale clinice și ghiduri actualizate pentru gestionarea cazurilor de HIV, TB și co-infecție HIV-TB. Anumite succese au fost obținute în activitățile de colectare a fondurilor (Fondul de Investiții în Sănătate (FIS), Banca Mondială, ONU, USAID, GFATM etc.), de asigurare a sustenabilității financiare a intervențiilor prin intermediul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină (CNAM), Centre de Sănătate Prietenoase Tinerilor (CSPT), de constituire a cabinetelor de consiliere și testare voluntară (CTV), de identificare a stimulentei și facilitatorilor pentru anumite categorii de pacienți cu TB etc.). În acest context, a fost elaborat un pachet complet de servicii pentru populația-cheie inclusiv, dar nu limitat la programe de reducere a riscurilor (inclusiv instituții penitenciare), terapie de substituție pentru opiacee (OST) cu metadonă, CTV, CSPT, protocoale, terapie antiretrovirală (ART), teste rapide pentru HIV, diagnosticare rapidă pentru TB (MGIT, GenXprt), centre comunitare pentru TBC, strategia de tratament direct observat (DOT) și DOTS-Plus pentru TB MDR, stimulente și facilitatori etc. În pofida prognozelor destul de pesimiste pe termen scurt, Guvernul și partenerii-cheie de dezvoltare, organizațiile societății civile și autoritățile administrației publice locale prevăd anumite oportunități de a accelera progresul.

Concluzii

1. La asocierea co-infecției HIV/SIDA, tuberculoza se manifestă printr-o amplificare a morbidității și a mortalității.
2. În infecția cu HIV, tuberculoza apare ca o manifestare precoce și acționează ca un factor important în accelerarea evoluției infecției cu HIV spre stadiul SIDA.
3. Este foarte importantă elaborarea și consolidarea mecanismelor de colaborare și gestionare în comun între programele HIV și TB, pentru furnizarea de servicii integrate TB și HIV de preferință, în același timp și în același loc.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis control, 2010. <http://www.who>.
2. HIV/AIDS surveillance in Europe. WHO, UNAIDS, EUROHIV, 2011.
3. UNAIDS Chapter 2: epidemic update. UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2010. <http://www.unaids.org>
4. Manea M, Ustian A, Bărbuța R, et al. Aspectul epidemiologic al coinfecției HIV/TB în Republica Moldova. Actualități în etiologia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Al IV Congres Național de Ftiziopulmonologie din R. Moldova [The epidemiological aspect of HIV/TB coinfections in the Republic of Moldova. The recent events in etiology, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis and non-specific lung diseases. The Fourth National Congress on Phthisiopulmonology in the Republic of Moldova]. Chisinau, 2009;18.
5. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 3):S201-S207.
6. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163:1009-1021.
7. Collins KR, Quinones-Mateu ME, Toossi Z, et al. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity and disease progression. *AIDS*. 2002;4:165-176.

8. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989;320:545-550.
9. Sain D, Iavorschi C, Vilc V, et al. Unele aspecte ale co-infecției TB/HIV. Actualități în etiologia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Al IV Congres Național de Ftiziopulmonologie din R. Moldova [Some aspects of TB/HIV co-infection. Recent events in the etiology, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis and nonspecific lung diseases. The Fourth National Congress on Phthiopiulmonology in the Republic of Moldova]. Chisinau, 2009;62.
10. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:129-135.
11. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic/2012. <http://www.unaids.org>.
12. Interim policy on collaborative TB/HIV activities, 1-st ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
13. The Stop TB strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related millennium development goals. Geneva: WHO, 2006.
14. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva: WHO, 2010.
15. The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
16. Iavorschi C, Nalivaico N, Sain D, et al. Situația epidemiologică a tuberculozei și sarcinile serviciului de ftiziopulmonologie în realizarea Programului Național de Control și Profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova. Al IV Congres Național de Ftiziopulmonologie din R. Moldova [The epidemiological situation of tuberculosis and the tasks of phthiopiulmonology service in the implementation of the National Program for the Control and Prevention of tuberculosis in the Republic of Moldova. Chisinau, 2009;4.

Analysis of the accessibility to voluntary counseling and testing services and satisfaction by them of the population in the Republic of Moldova

S. Stratulat

National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: silviast@ya.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

In the Republic of Moldova HIV infections and/or viral hepatitis counseling and testing are provided free of charge in the offices of voluntary counselling and testing (VCT) and are based both on an individual application and on the direction of the medical staff. Most people are sent to pre- and post-test counseling for HIV and/or hepatitis to the VCT offices by the doctors while their own initiative remains low. 60% of people have been tested on HIV markers without the pre-test counseling and their written informed consent, and about 25% of people who have got the pre-test counseling and have been tested for HIV markers do not know their test results. The people with high risk of infection are not properly covered with counseling by VCT offices. HIV testing based on rapid saliva tests has a limited application in Moldova. To assess the quality of the services of voluntary counseling and testing through the prism of clients' satisfaction by these services a questionnaire to assess the level of customers' satisfaction has been used and 967 people who were advised in these offices have been interviewed. Using the relevant statistic reports (Form №. 25 san) "The quarterly report about the activities of the VCT offices concerning HIV and viral hepatitis B and C", approved by the Ministry of Health, the analysis of the indexes of the activities of VCT offices regarding HIV and viral hepatitis B and C in the period of 2009-2011 has been conducted.

Key words: HIV, counseling and testing, risk of infection, rapid tests.

Analiza accesibilității și satisfacției populației Republicii Moldova la serviciile de consiliere și testare voluntară

Introducere

Infecția HIV/SIDA prezintă o problemă globală pentru sănătate și dezvoltarea economică. Numărul persoanelor infectate cu virusul HIV în lume constituie 35,7 milioane de oameni, anual se depistează 3,1 milioane de cazuri noi. De la debutul epidemiei, au decedat din cauza acestei boli 25 de milioane. În ultimii ani, se atestă o creștere esențială a numărului cazurilor noi în țările Europei de Est și Asiei Centrale [1].

În perioada 1987-2012, în Republica Moldova, au fost înregistrate cumulativ 7781 de persoane infectate cu virusul HIV, inclusiv 2541 – în teritoriile de est. În 2012, incidența infecției HIV la 100 de mii populație a constituit în republică 18,46, inclusiv 13,57 în teritoriile din dreapta Nistrului și 50,82 - în teritoriile de est [2].

La finele anului 2012, prevalența infecției cu HIV a constituit 142,38 la 100 de mii populație, inclusiv pe malul drept – 115,43 și în teritoriile de est – 320,31 [2].

Răspândirea infecției cu HIV are loc în toate unitățile administrativ-teritoriale, cu o rată diferită a prevalenței. Cei mai înalți indici ai prevalenței se înregistrează în mun. Bălți – 764,07, or. Tiraspol – 474,87, Bender – 234,57, mun. Chișinău – 114,87 și în raioanele: Râbnita – 471,34, Slobozia – 251,31, Grigoriopol – 244,20, Basarabasca – 189,65, Glodeni – 140,06.

Se menține la nivel înalt transmiterea infecției HIV pe cale heterosexuale – 86,12% (2011 – 86,26%), numărul de cazuri de infectare prin intermediul consumului de droguri injectabile este în descreștere, comparativ cu 2011 și constituie

5,54% (2011 – 8,04%) și o diminuare neesențială a ponderii femeilor implicate în procesul epidemic, de la 52,29% în 2011 la 50,72% în 2012 [2].

De o importanță majoră în prevenirea infecției cu HIV, diagnosticul precoce și tratamentul antiretroviral este crearea condițiilor de accesibilitate la servicii de consiliere și testare voluntară a populației [3].

Conform Programului Comun al Națiunilor Unite pentru HIV/SIDA și altor organizații internaționale care activează în domeniul HIV, consilierea și testarea voluntară reprezintă un mijloc economic foarte eficient de prevenire a transmiterii infecției HIV, care asigură: educația populației, inclusiv a persoanelor cu comportament riscant, privind modul sănătos de viață prin schimbarea comportamentului în scopul reducerii transmiterii infecției cu HIV; accesul precoce la îngrijiri medicale, tratamentul antiretroviral al persoanelor seropozitive; posibilitatea de prevenire a transmiterii HIV de la mamă la făt [3].

În Regiunea Europeană, multe persoane care trăiesc cu HIV, nu cunosc statutul lor seropozitiv. În consecință, ele pot rata oportunitatea accesului precoce la tratament, îngrijiri și suport și pot transmite neintenționat infecția HIV altor persoane. În acest context, OMS și UNAIDS recomandă extinderea accesului la consiliere și testare la HIV, inclusiv la adresarea clientului și la inițiativa lucrătorului medical; adaptarea consilierii și testării la nevoile diferitor categorii, grupuri de populație și indivizi; utilizarea testelor rapide pentru detectarea HIV; efectuarea testării HIV întotdeauna cu consimțământul informat, cu consiliere adecvată pre- și posttestare, cu respectarea confidențialității și cu disponibilitatea referirii la alte servicii necesare; analiza politicilor și practicilor referitoare la testarea HIV pentru eliminarea formelor de testare involuntară; extinderea accesului la servicii de testare și consiliere, concomitent cu crearea unui mediu benefic social, politic și juridic în domeniul HIV [3].

Consilierea și testarea voluntară la HIV sunt stipulate în Legea Republicii Moldova „Cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA”, nr. 23-XV din 16 februarie 2007 [4].

Asigurarea populației generale cu servicii de consiliere și testare voluntară la HIV și ITS este o activitate a Programului național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015 [5].

În republică, au fost elaborate și aprobate de Ministerul Sănătății, prin ordinul nr. 344 din 05.09.2007 „Cu privire la crearea serviciului de consiliere și testare voluntară”, conceptul, regulamentul instituirii și funcționării serviciului de consiliere și testare voluntară, formele de evidență, materialele instructiv-metodice: ghidul formatorului și ghidul consilierului în consilierea pre- și posttestare la HIV/hepatite virale B, C [6]. Din 2007, sunt create condiții de acces populației la servicii de consiliere și testare voluntară în cabinete destinate acestei activități.

Material și metode

În scopul descrierii modelului și evaluării implementării serviciului de consiliere și testare voluntară, în Republica

Moldova, au fost studiate documentele internaționale și naționale cu referire la consilierea și testarea voluntară. Au fost evaluate 58 de cabinete de consiliere și testare voluntară, inclusiv 7 din instituțiile penitenciare. Drept instrument de lucru a fost elaborat chestionarul de evaluare a implementării serviciului de consiliere și testare voluntară.

Pentru evaluarea calității serviciului de consiliere și testare voluntară, prin prisma satisfacției clienților acestor cabinete, a fost utilizat chestionarul de evaluare a gradului de satisfacție al clienților și interviuate 967 de persoane, consiliate în cabinetele respective.

Utilizând dările de seamă statistice de ramură (Formular nr. 25 săn.) „Raport trimestrial de activitate a cabinetului de Consiliere și Testare la HIV și hepatitele virale B și C”, aprobat de Ministerul Sănătății, a fost efectuată analiza indicatorilor de activitate a cabinetelor de consiliere și testare voluntară la HIV și hepatitele virale B și C, în perioada 2009-2011.

Rezultate obținute

Începând cu anul 2007, accesul populației la servicii de consiliere și testare voluntară a crescut considerabil, fiind instituite 6 cabinete de consiliere și testare voluntară, în 2008 – 38, în 2009 – 15 și în 2010 – 7. Rata cabinetelor de consiliere și testare voluntară la 100 000 populație a crescut de la 0,16 în 2007 la 1,63 în 2011 (fig. 1).

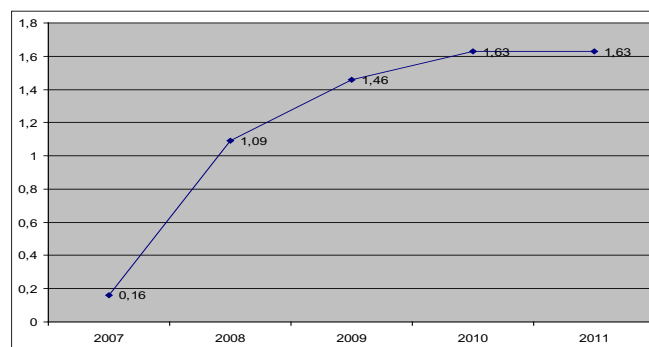


Fig. 1. Rata cabinetelor de consiliere și testare voluntară la 100 000 locuitori.

Accesul la consiliere și testare voluntară este asigurat în toate teritoriile administrative și este reprezentat de 67 de cabinete de consiliere și testare voluntară, inclusiv în 4 spitale de tuberculoză, 7 în instituțiile penitenciare și 8 în teritoriile de est ale republicii.

Amplasarea a 14 (20,9%) cabinete de consiliere și testare voluntară în mun. Chișinău, 3 (4,48%) în mun. Bălți, 2 (2,98%) în orașul Tiraspol, 1 (1,49%) în orașul Bender, 35 (52,24%) în raioanele din dreapta Nistrului, 5 (7,46%) în raioanele din teritoriile de est și 7 (10,45%) în instituțiile penitenciare asigură accesul la servicii de consiliere la HIV și hepatitele virale B și C, atât a populației urbane, cât și rurale, precum și a persoanelor aflate în detenție (fig. 2).

Serviciile de consiliere și testare voluntară se prestează cetățenilor Republicii Moldova, cetățenilor străini și apatrizilor, care au domiciliul sau se află temporar pe teritoriul

Republicii Moldova, în mod *gratuit*, inclusiv anonim. Aceste servicii sunt incluse în Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală.

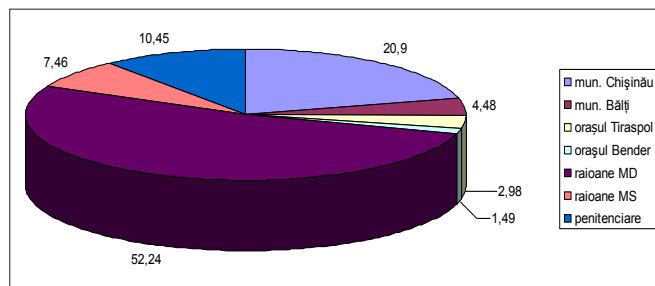


Fig. 2. Amplasarea cabinetelor de consiliere și testare voluntară în teritoriile administrative (%).

Modelul serviciului consiliere și testare voluntară în republică este bazat pe adresarea individuală și referirea persoanelor la inițiativa lucrătorilor medicali, pentru consilierea pre- și posttestare la HIV și/sau la hepatitele virale în cabinetele de consiliere și testare voluntară.

Serviciile acordate în cabinetul de consiliere și testare voluntară includ: consilierea pre-testare cu obținerea consimțământului informat, îndreptarea clienților consiliați pre-testare spre cabinetul de proceduri pentru colectarea sângelui, consilierea post-testare cu eliberarea rezultatelor, referirea persoanelor consiliate și testate, în caz de necesitate, spre serviciile medicale și de asistență psihologică și socială.

Cabinetele de consiliere și testare voluntară sunt asigurate cu personal instruit în consilierea pre- și posttest la HIV și hepatitele virale B și C: 50 (86,21%) dintre persoanele angajate în funcția de consilier au fost instruite în cadrul atelierelor de pregătire în consilierea pre- și posttest la HIV și hepatitele virale B și C, conform programului aprobat de Ministerul Sănătății și 8 (13,79%) specialiști au fost pregătiți la locul de muncă, în Centrul de profilaxie și control al infecției HIV/SIDA, conform unui program redus (fig. 3).

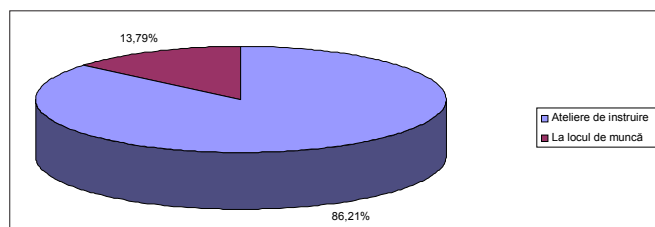


Fig. 3. Instruirea consilierilor în consilierea pre- și posttest la HIV și hepatitele virale B și C (%).

Toate cabinetele sunt asigurate cu mobilier, echipament, consumabile conform regulamentului cabinetului de consiliere și testare voluntară; 43 (74,14%) de cabinete sunt asigurate cu materiale informaționale, 42 (72,42%) – cu prezervative; 54 (93,10%) de cabinete dispun de spațiu privat din punct de vedere auditiv, 50 (86,20%) posedă un dulap pentru păstrarea documentației și fișelor de consiliere, care se închide cu cheie și în 52 (89,60%) de cabinete, calculatorul cu baza de date este protejat cu parolă de acces (fig. 4).

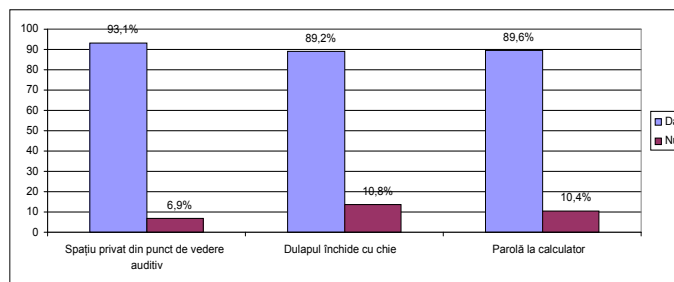


Fig. 4. Măsuri de păstrare a confidențialității în cabinetele de consiliere și testare voluntară (%).

Nu există rând de așteptare la cabinetele de consiliere și testare voluntară, majoritatea clienților – 797 (82,42%) au fost primiți de consilier în mai puțin de 30 de minute, 150 (15,51%) între 30 de minute și o oră, 14 (1,44%) – între una și două ore și 6 (0,63%) – mai mult de două ore (fig. 5).

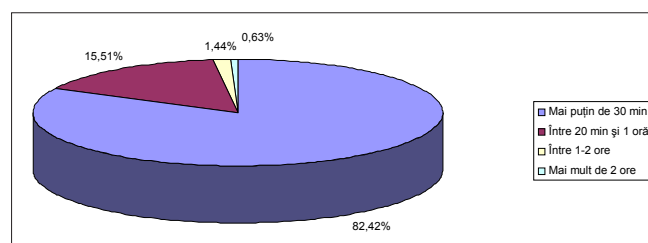


Fig. 5. Cota timpului de așteptare a clienților la cabinetul de consiliere și testare voluntară (%).

În cabinetele de consiliere și testare voluntară, se acordă servicii de calitate: 97,31% de clienți ai cabinetelor au menționat, că li s-a explicat clar scopul discuției, 97,31% – că consilierul i-a ajutat să se simtă liberi în discuție, 96,38% au simțit că sunt ascultați cu atenție de către consilier, 93,27% au fost înțeleși de consilier în legătură cu problemele care îi îngrijorează, 92,14% au identificat comportamentele cu risc și 90,17% au primit toate informațiile de care aveau nevoie.

Opinia privind serviciul de consiliere a fost apreciată drept foarte bună de către 554 (57,31%) clienți ai cabinetelor de consiliere și testare voluntară, bună - de către 364 (37,63%) și proastă de către 49 (5,06%) (fig. 6).

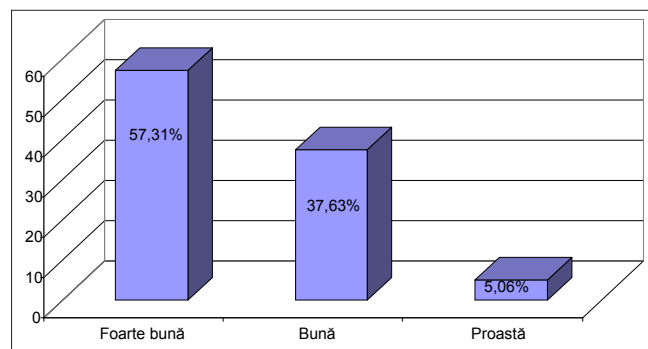


Fig. 6. Aprecierea serviciului de consiliere de către clienții cabinetelor CTV (%).

În perioada 2009-2011, s-a majorat numărul persoanelor consiliate în cabinetele de consiliere și testare voluntară de 1,36 ori.

În pofida faptului, că numărul persoanelor consiliate este în creștere, din cele testate la markerii HIV de la 27,10% în 2009, la 38,36% în 2011, circa 60% dintre persoane sunt testate la markerii infecției cu HIV fără consiliere pre-testare și în lipsa acordului informat în scris (tab. 1).

Tabelul 1

Persoanele consiliate și testate la markerii HIV în Republica Moldova, 2009-2011 (abs.,%)

Anii	2009	2010	2011
Persoane consiliate pre-test	55579	75966	81521
Persoane testate la markerii HIV	209699	210411	212490
% persoanelor consiliate din cele testate la markerii HIV	27,10 ± 0,19 p < 0,001	36,89 ± 0,17 p < 0,001	38,36 ± 0,16 p < 0,001

Circa 25% dintre persoanele consiliate pre-test și testate la markerii HIV nu își cunosc rezultatul, doar 75,21 ± 0,18% în 2009, 74,62 ± 0,15% în 2010 și 74,21 ± 0,14% în 2011 persoane au fost consiliate post-test (fig. 7).

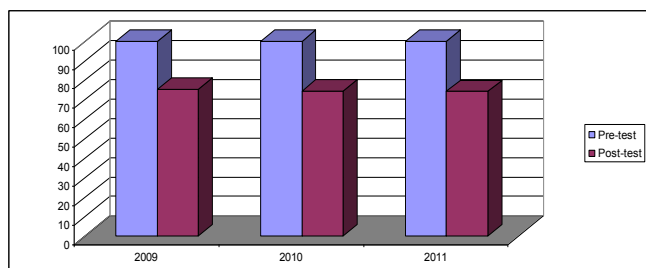


Fig. 7. Distribuția consilierilor pre- și post-test în cabinetele de consiliere și testare voluntară (%).

Pentru consiliere în cabinetele de consiliere și testare voluntară s-au adresat 47,90% persoane din localitățile urbane și 52,10% din localități rurale, în 2009, 51,48% și 48,51%, 51,01% și 49,99%, respectiv, în 2010 și 2011 (fig. 8).

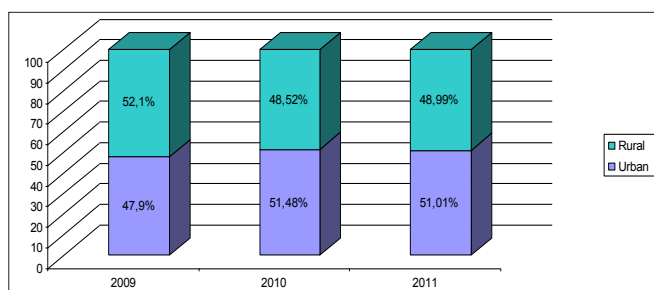


Fig. 8. Structura beneficiarilor cabinetele de consiliere și testare voluntară conform mediului de reședință (%).

Este la un nivel înalt adresarea pentru consiliere în cabinetele de consiliere și testare voluntară a femeilor, cea ce constituie 71,37 ± 0,18% în 2009, 73,02 ± 0,15% în 2010 și 68,80 ± 0,19% în 2011 cu o pondere scăzută a bărbaților, ea constituind 28,63 ± 0,18%, 26,98 ± 0,15 % și 31,20 ± 0,19%, respectiv (fig. 9).

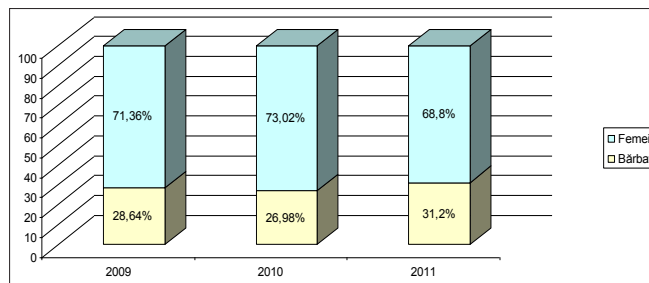


Fig. 9. Structura beneficiarilor cabinetele de consiliere și testare voluntară, conform genului (%).

Beneficiarii cabinetele sunt persoane tinere sexual active, dintre care 78,91 ± 0,20% fac parte din grupul de vârstă de 19-34 de ani (inclusiv 34,24 ± 0,23% – 19-24 de ani și 44,67 ± 0,24% – 25-34 de ani) 9,74 ± 0,14% din segmentul de vârstă 35-44 de ani și 7,57 ± 0,13% au 45 și mai mulți ani (fig. 10).

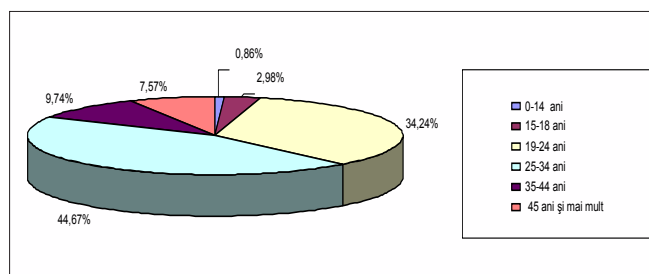


Fig. 10. Structura contingentului de persoane consiliate în cabinetele de consiliere și testare voluntară, în funcție de vârstă (%).

Adresările în cabinetele de consiliere și testare voluntară la inițiativa lucrătorului medical au constituit 89,16 ± 0,13% în 2009, 89,03 ± 0,11% în 2010 și 90,38 ± 0,10% în 2011, pe când adresările la inițiativa clientului sunt reduse ca număr, constituind 10,84 ± 0,13%, 10,97 ± 0,11% și 9,61 ± 0,14%, respectiv (fig. 11).

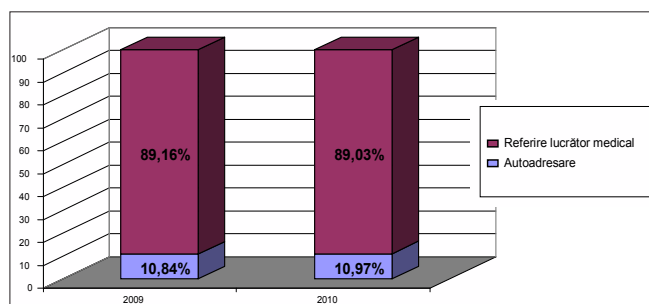


Fig. 11. Structura adresărilor în cabinetele de consiliere și testare voluntară (%).

Se atestă o creștere a numărului persoanelor HIV pozitive, consiliate în cabinetele de consiliere și testare voluntară dintre persoanele înregistrate cu infecția HIV: 54,55 ± 1,88% în 2009, 67,89 ± 1,76 % în 2010 și 56,31 ± 1,84 % în 2011 (p < 0,001) (fig. 12).

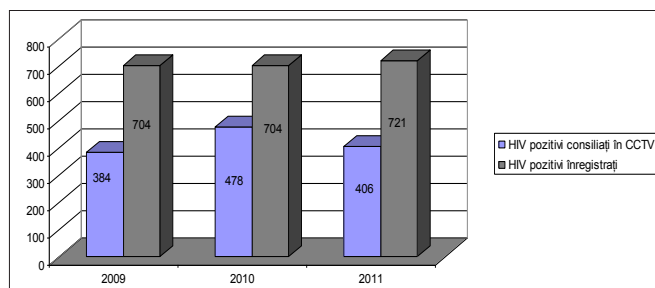


Fig. 12. Distribuția clienților cabinetelor de consiliere și testare voluntară conform rezultatului pozitiv la marcherii HIV (abs.).

Se observă o acoperire joasă cu consiliere a persoanelor cu risc sporit de infectare: 27,73 ± 3,76% în 2009, 43,64 ± 3,03% în 2010 și 61,03 ± 2,64 în 2011 dintre persoanele, care au avut contacte sexuale cu persoane infectate cu HIV, testate la marcherii infecției HIV, au fost consiliate în cabinetele de consiliere și testare voluntară (codul 101), 6,74 ± 1,67%, 12,81 ± 1,59% și 27,93 ± 1,49% dintre utilizatorii de droguri injectabile (codul 102), 9,97 ± 1,7%, 16,89 ± 1,19% și 25,28 ± 1,7% dintre persoanele cu semne clinice ale infecțiilor cu transmitere sexuală (codul 104) și 5,33 ± 1,91%, 7,97 ± 1,93% și 16,43 ± 1,98% dintre persoanele care practică sex comercial și/sau vagabondaj sexual (codul 105) (tab. 2).

În 2009, au fost testate la marcherii infecției HIV cu utilizarea testelor pe sânge în metoda ELISA 209699 de persoane, în 2010 – 210 411 și în 2011 – 212 490 de persoane. Testarea la HIV cu utilizarea testelor rapide pe salivă, a fost inițiată în 2010 și realizată la 5000 de persoane în cabinetele de consiliere și testare voluntară.

Concluzii

În Republica Moldova, serviciile de consiliere și testare la HIV se prestează în mod gratuit și sunt bazate pe adresarea individuală și referirea persoanelor la inițiativa lucrătorilor

medicali, pentru consilierea pre- și posttestare la HIV și/sau la hepatitele virale în cabinetele de consiliere și testare voluntară.

În cabinetele de consiliere și testare voluntară se acordă servicii de calitate: 97,31% clienți ai cabinetelor au menționat, că li s-a explicat clar scopul discuției, 97,31% – că consilierul i-a ajutat să se simtă liberi în discuție, 96,38% au simțit că sunt ascultați cu atenție de către consilier, 93,27% au fost înțeleși de consilier în legătură cu problemele care îi îngrijorează și 92,14% au identificat comportamentele cu risc.

În pofida faptului, că numărul persoanelor consiliate este în creștere, din cele testate la marcherii HIV de la 27,10% în 2009, la 38,36% în 2011, circa 60% dintre ele sunt testate la marcherii infecției HIV fără consiliere pre-testare și în lipsa acordului informat în scris.

Adresările beneficiarilor în cabinetele de consiliere și testare voluntară au loc la inițiativa lucrătorului medical și au constituit 89,16 ± 0,13% în 2009, 89,03 ± 0,11% în 2010 și 90,38 ± 0,10% în 2011, pe când adresările la inițiativa clientului sunt mai reduse, constituind 10,84 ± 0,13%, 10,97 ± 0,11% și 9,61 ± 0,14%, respectiv.

Consilierea în cabinetele de consiliere și testare voluntară a persoanelor cu risc sporit de infectare este joasă și constituie: 6,74 ± 1,67% în 2009, 12,81 ± 1,59% în 2010 și 27,93 ± 1,49% în 2011 printre utilizatorii de droguri injectabile; 27,73 ± 3,76%, 43,64 ± 3,03% și 61,03 ± 2,64% dintre persoanele care au întreținut relații sexuale cu persoane infectate cu HIV; 5,33 ± 1,91%, 7,97 ± 1,93% și 16,43 ± 1,98% dintre persoanele care practică sex comercial și/sau vagabondaj sexual, respectiv.

Circa 25% dintre persoanele consiliate pre-test și testate la marcherii HIV nu își cunosc rezultatul, doar 75,21 ± 0,18% în 2009, 74,62 ± 0,15% în 2010 și 74,21 ± 0,14% în 2011 au fost consiliate post-test.

Tabelul 2

Persoanele cu risc sporit de infectare, consiliate și testate la marcherii infecției HIV(abs.,%)

	Codul testării				
	101	102	103	104	105
Anul 2009					
Persoane consiliate în cabinetele CCTV	142	234	4	656	138
Persoane testate la HIV în țară	512	3471	13	6578	2588
% clienți consiliați din cei testați	27,73 ± 3,76	6,74 ± 1,67	30,76 ± 23,1	9,97 ± 1,7	5,33 ± 1,91
Anul 2010					
Persoane consiliate în cabinetele CCTV	268	437	15	998	196
Persoane testate la HIV în republică	614	3410	13	5906	2458
% clienți consiliați din cei testați	43,64 ± 3,03	12,81 ± 1,59	115,38 ± 10,88	16,89 ± 1,19	7,97 ± 1,93
Anul 2011					
Persoane consiliate în cabinetele CCTV	390	896	55	1427	348
Persoane testate la marcherii HIV în republică	639	3208	23	5644	2117
% persoane consiliate din cele testate	61,03 ± 2,64	27,93 ± 1,49	239,13 ± 24,54	25,28 ± 1,15	16,43 ± 1,98
P	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Testarea la HIV cu utilizarea testelor rapide pe salivă, are o aplicare redusă, fiind inițiată în 2010 și realizată la 5000 de persoane consiliate în cabinetele de consiliere și testare voluntară.

References

1. Raportul global HIV/SIDA (UNAIDS), 2010 [UNAIDS report of the Global HIV /AIDS, 2010].
2. Buletin informațional privind infecția HIV/SIDA pentru anul 2012 [Informational Bulletin on HIV/AIDS for 2012].
3. Rasshireniye testirovaniya i konsultirovaniya na VICH kak obiyazatelnyy komponent meropriyatii po obespecheniyu vseobshchego dostupa k profilaktike, lecheniyu, ukhodu i podderzhke pri VICH-infektsii v Evropeyskom regione, VOZ, 2010 [Scaling up HIV testing and counsel-

ling in the WHO European Region as an essential component of efforts to achieve a universal access to HIV prevention, treatment, care and support, WHO, 2010].

4. Legea Nr.76 din 12.04.2012 pentru modificarea și completarea Legii nr. 23-XVI din 16 februarie 2007 cu privire la profilaxia infecției HIV/SIDA, 01.06.2012 [Law № 76 of 12.04.2012 amending and supplementing Law № 23-XVI of February 16, 2007 on HIV/AIDS 01.06.2012]. *Monitorul Oficial*. 2012;104-108, art № 366. <http://lex.justice.md/md/343384/>
5. Programul național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală pentru anii 2011-2015 [National Programme for Prevention and Control of HIV / AIDS and STIs for 2011-2015].
6. Ordinul Ministerului Sănătății № 344 din 05.09.2007 „Cu privire la crearea Serviciului de Consiliere și Testare Voluntară” [Ministry of Health Order № 344 of 05.09.2007 “On creation of VCT Service”].

Peculiarities of directions and causal agents' distribution of tick-borne encephalitis in the Republic of Moldova

*S. Gheorghita¹, V. Chicu², V. Burlacu¹, V. Melnic¹, A. Gutsu¹, N. Caraman¹, A. Gori¹, V. Ternovoi³

¹National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

²Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

³State Research Center of Virology and Biotechnology “VECTOR”, Novosibirsk, Russia

*Corresponding author: sgheorghita@cnspl.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The aim of the study is to determine the circulation of tick-borne encephalitis (TBE) causal agents in the Ixodidae ticks population and the evaluation of the TBE threat to public health. The species of ticks *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus* and *Haemaphysalis punctata* can be often met in the ecosystems of the Republic of Moldova. The species *I. ricinus* is the most numerous and widespread one, the fact that shows its high epidemiological significance. At the same time the species *D. reticulatus*, *D. marginatus* and *H. punctata* are the potential directions of TBE maintaining the TBE viruses in the environment. The laboratory results got by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) have indicated the TBE virus antigen in of 25.2% of the ticks, collected in the period of 2009-2012. Using the polymerase chain reaction method it has been established that on average the RNA of TBE virus has been 8.1% of all tested tick samples. The specific antibodies to tick-borne encephalitis virus have been identified in 9 (4%) tested human specimens. The rationalization of the system of epidemiological surveillance and control of tick-borne encephalitis consists in developing and implementing a definition of the case for report on the basis of clinical and laboratory criteria, as well as the communication with epidemiological station, and studying to obtain standardized and comparable data.

Key words: ixodidae ticks, tick-borne encephalitis, enzyme-linked immunosorbent assay, polymerase chain reaction.

Particularitățile răspândirii vectorilor și agenților cauzali ai encefalitei acariene în Republica Moldova

Introducere

Encefalita acariană, transmisă de căpușele artropode, reprezintă o maladie infecțioasă de etiologie virală cu afectarea sistemului nervos central și o răspândire endemică [1, 2]. Boala a fost descrisă pentru prima dată în Orientul îndepărtat al fostei URSS, la începutul anilor 30. Primele descrieri clinice aparțin savantului A. Panov (1935), numită encefalită de primăvară-vară, ceea ce indică la sezonabilitatea infecției. În 1937, L. Zilber și colab. au izolat virusul encefalitei acariene din probe de creier de la persoanele decedate, prelevate din sângele și lichidul cefalo-rahidian al bolnavilor, precum și din căpușele ixodide și de la mamiferele sălbatice [1, 3, 4]. E. Pavlovskii, în 1939 a descris principalele manifestări ale encefalitei acariene și modul, în care agentul etiologic este menținut în natură [5]. Encefalita acariană este descrisă ca

o maladie cu manifestări clinice asemănătoare gripei, care evoluează în 2-4 zile, după care, în 20-30% cazuri boala se agravează brusc cu apariția semnelor de afectare a sistemului nervos central (meningita, meningoencefalita, meningoencefalomielita sau meningoradiculita) [6].

Cazurile de îmbolnăvire în populația umană au o distribuție geografică vastă și se înregistrează aproape în toate țările continentului european: Belarus, Ucraina, România, Austria, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Germania, Ungaria, Lituania, Slovenia, Federația Rusă etc. [5, 7]. În țările UE, povara reală a bolii este în proces de estimare, fiind stabilit faptul că encefalita acariană necesită o asistență medicală costisitoare, inclusiv terapie intensivă și poate fi însoțită de sechele grave și îngrijire medicală de durată [2].

Virusul encefalitei acariene face parte din genul *Flavivirus*,

familia *Flaviviridae* cu 3 subtipuri: European (Eu-TBEV), Siberian (S-TBEV) și Est îndepărtat (FE-TBEV), grupul ecologic al arbovirusurilor, constituit dintr-un ARN monocatenar, se caracterizează prin tropism spre țesutul sistemului nervos [8].

Encefalita acariană este o zoonoză cu focalitate naturală, rezervorul căreia sunt mamiferele, păsările și reptilele. Ixodidele (ordinul acarieni, familia *Ixodidae*) constituie vectori precum și rezervoare ale agenților cauzali, care persistă în organismul lor pe parcursul ciclului vital, de la stadiul de larvă până la imago [9]. Căpușele, datorită capacităților de adaptare la condițiile de mediu, au răspândire extrem de vastă. Pentru ixodide omul reprezintă doar o gazdă accidentală, în cazul când se află în arealul acestora [4]. Din punct de vedere al importanței epidemiologice ca vectori ai agenților patogeni, ixodidele se află pe locul doi, fiind precedate doar de țânțari [10].

Atestarea fenomenului de schimbare a climei a determinat focusarea atenției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la începutul anilor 90, asupra unei noi provocări, asociată cu creșterea pericolului bolilor infecțioase transmise prin vectori. Monitoringul instituit a inclus proceduri urmărind trei direcții: răspândirea vectorilor, modificarea arealului și particularitățile lor de interacțiune cu gazdele intermediare și gazdele-rezervor; studiul incidenței bolilor parazitare și infecțioase în condiții de extindere a arealului vectorilor; comportamentul omului și a marjei de rezistență și elasticitate în cadrul echilibrului dinamic ce se creează între populațiile umane, a vectorului și a agentului patogen [11]. În condițiile actuale, de globalizare intensivă și schimbări climaterice majore, tot mai actuale sunt studiile privind biologia, ecologia și rolul epidemiologic al celor mai importanți vectori din domeniul arahnentomologiei [12]. În prezent, în întreaga lume a crescut interesul pentru bolile transmise prin vectori în contextul, în care incidența acestora este în ascendență [13, 14, 15].

Republica Moldova se află într-o zonă temperată, cu climă caldă, diverse ecosisteme și cu prezența tuturor componentelor sistemului parazitărilor, care crează condiții favorabile pentru circulația virusului encefalitei acariene în populația vectorilor, animalelor și a multiplicării contactelor vector – om. Situația ecologo-faunistică a țării noastre la etapa actuală este influențată și de procesele de modificare continuă a teritoriilor prin intermediul activităților antropogene, distrugerea spațiilor împădurite și acvatice, urbanizarea intensă, modificări ale complexului agro-industrial etc. [16, 17]. Studiile anterioare efectuate în țară au demonstrat prezența virusului encefalitei acariene la vectori - speciile de ixodide [18], ce atestă existența și menținerea agentului cauzal în limita habitatului vectorilor și creșterea pericolului de contractare a bolii odată cu extinderea arealului în condițiile actuale de schimbare a climei. Totodată, rezultatele studiului de seroprevalență, efectuate în anii 80 ai secolului trecut, pentru detectarea anticorpilor specifici față de encefalita acariană a elucidat rezultate pozitive la 16 persoane (0,6%) din 2634 de persoane investigate [19].

În rețeaua de supraveghere a bolilor infecțioase din țările

membre ale Uniunii Europene, encefalita acariană a fost inclusă în lista maladiilor raportabile în 2012 [15]. Totodată, în unele țări din regiunea europeană, evidența statistică a cazurilor de encefalită acariană, a existat și anterior, inclusiv în Republica Moldova.

Scopul prezentului studiu a constat în determinarea circulației agentului cauzal al encefalitei acariene în populațiile de vectori, estimarea pericolului de apariție a acestei nosologii și corelația cu morbiditatea umană și a fost realizat în anii 2009-2012, cu suportul și în colaborare cu laboratorul Centrului de Stat Științific – Virusologic și Biotehnologic „Vector”, Novosibirsk, Federația Rusă.

Material și metode

Studiul a fost realizat în diverse ecosisteme: păduri, margini de păduri, biotopuri palustre, zone de agrement și odihnă în zonele geografice ale Republicii Moldova. Căpușele au fost colectate în puncte santinelă, în perioada activității lor biologice maxime (lunile de primăvară-toamnă) prin metode clasice parazitologice [20]. De pe vegetație și animale domestice (vite mari și mici cornute, câini) au fost colectate 1801 exemplare căpușe ixodide. Identificarea la nivel de specie s-a realizat în baza determinantului [20] cu ajutorul examenului microscopic al specimenelor la binocular, în laboratorul Centrului Național de Sănătate Publică (CNSP). A fost stabilită diversitatea speciilor ixodide, abundența și răspândirea lor teritorială. Prin metoda randomizată căpușele au fost selectate pentru determinarea prezenței agentului cauzal al encefalitei acariene, fiind formate din 2 loturi. Căpușele, 290 de exemplare, sistematic aparținând gen. *Ixodes*, *Dermacentor* și *Haemaphysalis* au fost examinate în laboratorul CNSP. În laboratorul Centrului de Stat Științific-Virusologic și Biotehnologic „Vector” Novosibirsk, Federația Rusă au fost examinate 344 de exemplare căpușe.

În studiul de seroprevalență pentru determinarea frecvenței anticorpilor specifici față de antigenul encefalitei acariene au fost incluse probe de ser, prelevate de la persoane care s-au adresat pentru testarea de laborator la borelioza Lyme, au prezentat manifestări clinice compatibile cu encefalita acariană și au indicat în anamneză prezența ”mușcăturii” de căpușe. Screeningul serologic a inclus 259 de probe de ser uman. Materialul colectat a fost examinat prin metodele: microbiologice (serologice de determinare a antigenului și a anticorpilor specifici în serul uman în reacția imunoenzimatică (ELISA), folosind kitul Вектор ВКЭ – антиген (Federația Rusă) și kitul diagnostic Nova LISA TBE IgM IgG (Germania); biologie moleculară – amplificarea ARN în reacția de polimerizare în lanț (PCR), folosind kitul ПНБО Сорт (Интерлабсервис, Россия). Analiza datelor s-a efectuat prin metode epidemiologice și statistice în baza programului Microsoft Office Excel 2010.

Rezultate și discuții

Căpușele ixodide, colectate de pe vegetație din diverse ecosisteme, taxonomic s-au încadrat în 4 specii: *Ixodes ricinus* (n = 826; 76,8%); *Dermacentor reticulatus* (n = 104; 9,7%);

D. marginatus (n = 86; 8,0%) și *Haemaphysalis punctata* (n = 59; 5,5%) (fig. 1). Specia dominantă s-a dovedit a fi *I. ricinus*, fiind cea mai larg răspândită în ecosistemele cercetate. Celelalte specii au fost identificate într-un număr mai mic.

Antigenul virusului encefalitei acariene a fost determinat la toate 4 specii *I. ricinus*, *D. reticulatus*, *D. marginatus* și *H. punctata* colectate, înregistrând un potențial vectorial divers și, concomitent, fiind implicate într-un proces epizootic continuu. Rezultatele cercetărilor de laborator a 290 de exemplare căpușe au elucidat faptul că ponderea probelor pozitive care semnifică căpușe contaminate, în medie pe țară a constituit 25,1%.

Din numărul total de căpușe contaminate (fig. 2) *Dermacentor sp.* îi revine cea mai mare pondere de 76,7%, succedată de *I. ricinus* – 17,8% și *Haemaphysalis sp.* – 5,5%.

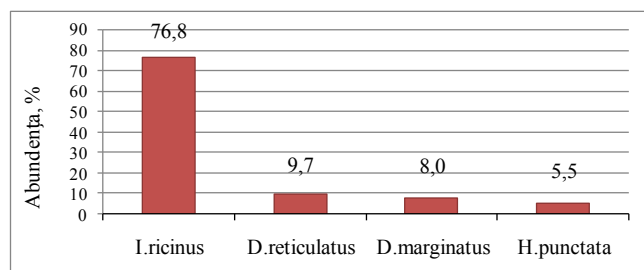


Fig. 1. Diversitatea și abundența speciilor ixodide (*Acarina: Ixodidae*), colectate de pe vegetație din diverse ecosisteme ale Republicii Moldova.

Astfel, rolul principal în menținerea circulației virusului encefalitei acariene în natură și transmiterea lui speciilor de animale, pe care preponderent se alimentează, aparține căpușelor *Dermacentor sp.* Cât privește riscul de contractare a agentului patogen de către om, prin intermediul acestei specii de vector, el este mai mic, comparativ cu specia *I. ricinus*, fiindcă căpușele *Dermacentor sp.* foarte rar atacă omul. Căpușele *I. ricinus* sunt vectorii care trebuie să preocupe specialiștii de sănătate publică, fiindcă rezultatele au demonstrat o prezență a antigenului virusului encefalitei acariene în fiecare a 6-ea căpușă investigată.

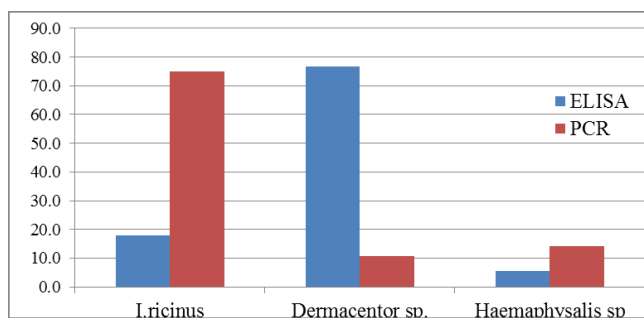


Fig. 2. Distribuția rezultatelor pozitive de contaminare a speciilor ixodide cu virusul encefalitei acariene.

Prin intermediul tehnicii PCR au fost testate 344 de exemplare căpușe, ARN virusului encefalitei acariene a fost identificat în 8,1% probe din numărul total de exemplare

ixodide investigate. Ponderea probelor pozitive a avut o distribuție inversă, comparativ cu rezultatele investigațiilor la prezența antigenului virusului encefalitei acariene: rata căpușelor speciei *I. Ricinus*, la care s-a identificat ARN viral a constituit 75,0%, *Haemaphysalis sp.* – 14,3% și *Dermacentor sp.* – 10,7% (fig. 2).

Aceste date confirmă persistența agentului cauzal al encefalitei acariene în populațiile diferitor specii de ixodide, preponderent la specia *I. ricinus* prezentând pericol de transmitere a agenților cauzali ai encefalitei acariene la om. Probabilitatea transmiterii infecției la om depinde de mai mulți factori: relația virus-gazdă, doza de virus inoculată, locul mușcăturii căpușei, precum și de alte particularități ce țin de capacitatea organismului de a răspunde prin mecanisme imunologice de protecție la infecție etc. [5].

În studiul de seroprevalență au fost selectate randomizat probe de ser, prelevate conform cerințelor de biosiguranță. Probele de ser au fost împărțite în 2 aliquote, pentru determinarea anticorpilor specifici față de antigenii boreliozei Lyme și encefalitei acariene. În lotul de cercetare la encefalită acariană, probele au fost incluse indiferent de rezultatul la borelioza Lyme. Analiza structurii eșantionului cercetat denotă că dintre 259 de persoane investigate (77,6%), care au remarcat prezența mușcăturii de căpușe, au avut reședință în zonă urbană – 212 și rurală – 47 de persoane. Printre criteriile de selectare a probelor în studiu a fost listată și manifestarea clinică compatibilă cu encefalita acariană. Persoanele selectate au avut următoarele manifestări clinice și sindroame: febră, eritem, encefalomielită, encefalită, vasculită, artrită și diagnoze clinice de neuropatie facială, infecție respiratorie virală acută, infecție enterovirală, febra Q, leptospiroză etc.

În rezultatul investigațiilor, anticorpi specifici față de virusul encefalitei acariene au fost depistați la 25 de persoane (9,6%), dintre care 16 persoane au prezentat, în paralel, anticorpi specifici față de virusul encefalitei acariene și pentru *Borrelia burgdorferi*. Din eșantionul de cercetare, anticorpi specifici doar față de virusul encefalitei acariene s-au depistat la 9 persoane (4%) din mun. Chișinău (6) și Tiraspol (3), cu vârsta cuprinsă între 1-10 ani – 4 persoane, 20-30 de ani – 3 persoane, 49-50 de ani și 60 de ani - câte o persoană. În perioada 2011-2012, prin metoda imunoenzimatică (Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA) au fost depistate în 7 probe de ser IgG: 3 probe – pe parcursul lunilor ianuarie – martie și 4 – în lunile mai – iulie, pe când IgM - în 2 probe prelevate în lunile iunie – iulie. Astfel, studiul de seroprevalență a demonstrat că în eșantionul de cercetare, ponderea probelor cu anticorpi specifici față de antigenul encefalitei acariene a constituit 4,0%. Criteriile de laborator indicate pentru confirmarea cazurilor clinice includ următoarele metode: detectarea anticorpilor specifici IgM și IgG în sânge, detectarea IgM în LCR, stabilirea seroconversiei sau creșterea de patru sau mai multe ori a titrului anticorpilor serici specifici, detectarea acidului nucleic viral sau izolarea virusului în prelevatele biologice [21].

Deși lista maladiilor raportabile în sistemul de supraveghere a bolilor infecțioase în țara noastră include și encefalita

transmisă prin căpușe, la moment definiția de caz pentru raportarea acestei nosologii nu este elaborată. Definiția de caz pentru raportarea encefalitei acariene în rețeaua de supraveghere a bolilor infecțioase din țările membre ale Uniunii Europene a fost aprobată în 2012 și urmează să fie transpusă și în sistemul național de supraveghere cu respectarea aceluiași criterii de raportare drept "caz probabil", pentru care se presupune existența circumstanțelor clinice și detectarea IgM într-o probă de ser și "caz confirmat" - manifestările clinice cu confirmare prin metodele de laborator enumerate. Definiția de "caz posibil" nu se aplică în cazul encefalitei acariene.

Această maladie în țara noastră nu a fost înregistrată în statistica oficială până în 2010, primele cazuri fiind raportate în 2011 – 2 cazuri și 2012 – 1 caz în regiunea transnistreană. Cazurile au fost confirmate prin metode de laborator, fiind raportate în formularul statistic nr. 2 "Privind bolile infecțioase și parazitare".

Concluzii

Rezultatele studiului dat denotă prezența riscului de emergență a encefalitei acariene în unele teritorii ale Republicii Moldova.

Condițiile climaterice favorabile pentru creșterea numărului de populație a speciei de căpușe *I. ricinus*, prezența și circulația intensă a agenților cauzali ai encefalitei acariene determină necesitatea continuării studiului ecologic al ixodidelor cu elaborarea unui sistem comprehensiv de monitorizare și optimizare a supravegherii maladiilor infecțioase, transmise prin vectori.

Unul din criteriile de bază pentru elaborarea măsurilor adecvate de prevenție este clasificarea teritoriilor în dependență de riscul potențial epidemiologic.

Raționalizarea sistemului de supraveghere epidemiologică și control al encefalitei acariene rezidă în elaborarea și implementarea definiției de caz pentru raportare în baza criteriilor clinice, de laborator și legăturii epidemiologice, precum și studierea pentru obținerea datelor standardizate și comparabile.

References

1. Tarasov VV. Meditsinskaya entomologiya [Medical entomology]. Moskva, 1996;352.
2. ECDC Technical report. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC. Sep 2012:59. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/tbe-in-eu-efat.pdf>
3. Zilber LA. Vesennyi (vesenne-letniy) endemicheskiy kleshchevoy entsefalit. [Spring (spring-summer) endemic tick-borne encephalitis]. *Arkh. biol. nauk.* 1939;56(2):9-37.
4. Alekseev AN, Dubinina EV. Virus kleshchevogo entsefalita vo vnutrenney srede kleshcha-perenoschika, ekologicheskie aspekty [Tick-borne encephalitis virus in the internal environment of a tick vector, ecological aspects]. *Byulleten SO RAMN.* 2007;126(4):100-104.
5. Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DI. Zoonoze [Zoonoses]. Trad. R. Ionescu, M. Mazanet, A-V. Popa, S. Petrescu. București: Editura științelor medicale, 2005;860.
6. European Centre for Disease Prevention (ECDC). Tick-borne encephalitis. Fact sheet for health professionals. Stockholm: ECDC. 16 Jun 2010. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tick_borne_diseases/tick_borne_encephalitis/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx
7. ECDC TBE situation in individual European countries. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/spotlight/spotlight_tick_borne/Pages/situation_in_european_countries.aspx
8. Kovalev SY, Kokorev VS, Belyaeva IV. Distribution of Far Eastern tick-borne encephalitis virus subtype strains in the former Soviet Union. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 12):2941-6.
9. Gratz N. Transmissivnye infektsionnye zabolevaniya v Evrope ikh rasprostraneniye i vliyaniye na obshchestvennoye zdravookhraneniye [Vector-borne infectious diseases in Europe, their spread and impact on public health]. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya, Evropa. 2005;158.
10. Coipan Elena Claudia. *Ixodidae (Acari)* vectori pentru speciile de *Borrelia* care sunt agenți etiologici pentru maladia Lyme în România. [Ixodidae (Acari) vectors for *Borrelia* species that are the etiological agents of Lyme disease in Romania]. Rezumate teze de doctor. România, 2010;45.
11. Potential Health Effects of Climatic Change. Report of a WHO Task Group. Geneva, 1990.
12. Mehlhorn H. Encyclopedic reference of parasitology. Heidelberg: Springer-Berlin, 2001.
13. Walke DH. Tick-transmitted infectious diseases in the United States. *Ann. Rev Public Health.* 1998;19:237-269.
14. Walker DH. Ehrlichia under our noses and no one notices. *Arch Virol.* 2005;19:147-156.
15. Amato-Gauci AJ, Zeller H. Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union. *Eurosurveillance. Europe's journal on infectious disease epidemiology, prevention and control.* 2012;17(42):2-3. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N42/V17N42.pdf>
16. Gheorghita S, Chicu V, Fyodorova M, et al. Vector-borne diseases in the Republic of Moldova. Updates and perspectives. Materialele Sesiunii științifice internaționale "Muzeul și Cercetarea Științifică". Craiova, România, 16-18 septembrie 2010. Studii și comunicări. Științele naturii [Materials of International Scientific Session "Museum and Scientific Research." Craiova, Romania, 16-18 September, 2010. Education and Communication. Natural science]. Tom. XXVI. 2010;95-99.
17. Gheorghita S, Burlacu V, Caraman N. Diversitatea și rolul vectorilor (căpușe ixodide, țânțari hematofagi) în răspândirea maladiilor transmisibile pe teritoriul Republicii Moldova. Materialele simpozionului științific internațional Rezervația „Codrii” 40 de ani. Chișinău, Știința 29-30 septembrie [Diversity and role of vectors (Ixodidae tick, mosquito hematophagous) in the spread of communicable diseases in the Republic of Moldova. Reserve Materials of International Scientific Symposium "Codrii" 40 years old. Chisinau, Science, September 29-30]. 2011;176-179.
18. Uspenskaya IG. Iksodovye kleshchi Dnestropetrovsko-Prutskogo mejdureciya [Ticks of Dniester-Prut interfluve]. Kishinev: „Știința”, 1987;144.
19. Iarovoi PI, Scofertza PG, Coricimaru ND. Rezultaty obsledovaniya naselenii nekotorykh rayonov MSSR na nalichie antitel k kleshchevomu entsefalitu [The results of surveys of the population of some areas of MSSR for the presence of antibodies to tick encephalitis]. *Zdravookhraneniye.* 1978;2:39-40.
20. Filippova NA. Iksodovye kleshchi podsemeystva *Ixodidae* [Ticks belonging to *Ixodidae* subfamily]. Fauna SSSR, Paukoobraznie. Tom IV. Sankt Peterburg: Nauka, 1977;393.
21. European Commission. Decisions Commission implementing decision of 8 August 2012, amending Decision 2002/253/EC, laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council, (2012/506/EU), Official Journal of the European Union L 262/1. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>

Accelerated Postoperative Rehabilitation: the Aeronautic Model

Monograph by **Adrian Belii**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Editor: Combinatul Poligrafic, Chisinau, the Republic of Moldova, 2007, 168 p.

“Fast-track surgery”, called later “enhanced recovery after surgery”(ERAS) is a relatively new approach to the surgical patient and overall postoperative period. For the first time, the ERAS concept was elaborated and presented by Henrik Kehlet et al. in 1997 [1]. The essence of this concept is that a postoperative morbidity, which is not caused by the imperfect surgical technique, must be sought in the pathophysiological mechanism of the surgical stress. ERAS is based on two pylons: 1. Optimization of clinical pathways for surgical patients; 2. Canceling unnecessary “traditional” treatments and implementation of evidence-based medicine principles instead of them.

So far, the ERAS concept has been tested by many teams from different countries on patients with various comorbidities and of different age, who received various types of surgery. Quasi-unanimous conclusion was that the benefits of this approach were obvious: a significant reduction in the length of hospital stay, reduced postoperative morbidity, accelerated patient’s return to homeostasis and cost reduction.

ERAS concept can be easily upgraded, reconfigured and/or adapted according to various parameters: patient’s profile, type of surgery or structure of health care system. In this context, the monograph of Dr. Adrian Belii “Accelerated Postoperative Rehabilitation: the Aeronautic Model” [2] provides an original approach that improves and optimizes the perioperative management of elective surgical patients, described by H. Kehlet.

From the beginning, I would like to mention the words “aeronautic model” in the title. In the past decade, hospitals tried to borrow the organizational patterns of High Reliability Organizations from nonmedical fields, for example, aviation and nuclear industry. Thus, by analogy the author analyzes functioning of an airport and hospital, where the aircraft is the patient, the crew - the medical team and the flight from point A to point B – the perioperative management and recovery.

The monograph has 168 pages, contains 21 tables and 58 figures. The monograph consists of two parts: (1) medical and biological aspects of the aeronautic model of accelerated postoperative rehabilitation and (2) medical management of the aeronautic model.

The first part of the monograph consists of six chapters and describes in terms of recent literature data and Dr. Belii’s personal research results the most important aspects of an ERAS protocol. Thus, in the author’s opinion, the quality of postoperative pain management is a particularly important component of “fast-track” surgery, which should rely on the following principles: self-assessment of the pain intensity, pain anticipation and association of painkillers and analgesic techniques. The author also shows that modernization of anesthetic practice shifting to computerized technology of drug delivery (target controlled infusion anesthesia) and new anesthetics provides a better anesthesia management, better adaptation to surgical stress intensity and faster emergence from anesthesia with fewer incidents.

An interesting element of this monograph is the proposed ventilation weaning algorithm for the stage of the emergence from anesthesia. In the future, this could be integrated in the software of recovery room ventilators. Testing of the weaning algorithm proved the possibility of reducing the duration of lung ventilation by 40% in the patients that emerge from anesthesia. Other original ideas proposed by the author are the terms “static” and “dynamic element” related with postoperative management. “*Static element*” is called a treatment which does not modify in a fast and significant way biological parameters of a patient and usually has a supportive or preventive role. In contrast, “*dynamic element*” is called a treatment that rapidly and significantly influences biological parameters of a patient, hence adequate monitoring of vital signs is mandatory.

The second part of the monograph refers to cross-cutting issues, indispensable for modern perioperative care. It refers to risk management modules and healthcare quality assurance, information flow and decision making mechanisms, optimization of the operating suite schedule in a hospital and last but not least, to economic aspects of ERAS programs.

In conclusion, I would like to mention that Mr. Adrian Belii’s monograph “Accelerated Postoperative Rehabilitation: the Aeronautic Model” is an original and scientifically valuable paper which I recommend to anyone interested.

References

1. Kehlet H. Multimodal approach to control post-operative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anesth.* 1997;78:606-617.
2. Belii A. Reabilitarea postoperatorie accelerata: modelul aeronautic. Monografie. Chişinau: Combinatul Poligrafic, 2007;168.

Aurel Neamtu, MD, PhD, Anesthesiologist and Therapy Pain Specialist
Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine
University of Louisville School of Medicine.
Robley Rex Veterans Administration Medical Center
Louisville, Kentucky, USA

During the European Congress of Anesthesiology (“Euroanesthesia 2008”, Copenhagen, Denmark) I received this book on the “Aeronautic Model” for multimodal perioperative rehabilitation. I think this is an impressive work to promote fast-track in Moldova and covering each of the important components. Personally, I am grateful and impressed by this work and hope it will be useful to spread this concept in Moldova in the interest of surgical patients to recover earlier and with less morbidity.

Henrik Kehlet, MD, PhD, Professor
Section for Surgical Pathophysiology
Rigshospitalet, Copenhagen University
Blegdamsvej, Copenhagen, Denmark

GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site www.curierulmedical.org, and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

The articles are accepted for publication in Romanian, English and Russian. All articles are double-blind peer reviewed by two independent experts.

The articles must be sent electronically by the authors, responsible for the correspondence, with a cover letter written to the Editor-in-Chief Boris Topor, MD, PhD, Professor. The letter should contain a statement, saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and the article has not been previously published.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing a research, involving animal or human subjects, should state in the cover letter that the rules of working with animals have been observed and the official consent has been obtained from the patients, and it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized, the reviewer is excluded from the review process and another reviewer is assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. The manuscripts should be typed in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm margins, printing type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, the phone number and e-mail address of the corresponding author.

3. The abstract should be written on the title page in English and be limited to 250 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (has to be less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and be followed by no more than 40 References. The review articles must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. The tables and figures must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €95 per page (1-6 figures on a page).

6. The references are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, J-ZH, 3-Z, I-I, I-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, F-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ and Ы are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office
192, Stefan cel Mare Avenue
Chisinau, MD-2004
Republic of Moldova
Telephone: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

GHID PENTRU AUTORI

Redacția recomandă insistent autorilor să viziteze pagina web a revistei Curierul Medical www.curierulmedical.org pentru a face cunoștință cu cerințele și respectarea ulterioară a „Regulamentului despre etica editorială”.

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experimentelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. Foia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatul în limba engleză (200-250 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. Articolele de sinteză nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale (www.icmje.org, capitolul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, J-ZH, 3-Z, I-I, I-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, F-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ы se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Adresa redacției
Bd. Ștefan cel Mare, 192
Chișinău, MD-2004
Republica Moldova
Telefon: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция настоятельно рекомендует авторам посетить электронную страницу журнала Curierul Medical www.curierulmedical.org для ознакомления с требованиями и последующего соблюдения «Положения об издательской этике».

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: английском, румынском или русском. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи и она нигде ранее не публиковалась.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается другой эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Статью печатают в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. Реферат (не более 250 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать цель исследования (если она не отражена в названии), материал и методы, результаты и заключение. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог.

4. Статья клинического и экспериментально-характера (до 15 страниц) должна содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иной порядок изложения допустим, если он соответствует содержанию. Обзорная статья может содержать до 25 страниц и включать не более 100 ссылок на литературу.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются в цвете. Цветные рисунки оплачивают авторы: 95 € – от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы необходимо печатать в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного Комитета Издателей Медицинских Журналов (www.icmje.org, глава IV.A.9). Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, J-ZH, 3-Z, I-I, I-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, F-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ы опускают. Сразу же после transliteratsii приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. Transplantatiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Адрес редакции
Пр. Ștefan cel Mare, 192
Кишинев, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org