

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Editors

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Andrei Usatii**, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor-in-Chief

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Managing Editor

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Advisory Board****Yuriy T. Akhtemiychuk**, MD, PhD, Professor, Chernivtsi, Ukraine**Ion Bahnarel**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Alin Bour**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Olga Cernetchi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gheorghe Ciobanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Friptu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Susan Galandiuk**, MD, Professor, Louisville, KY, USA**Mihai Gavriluc**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Victor Ghicavai**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Gladun**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Aurel Grosu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eva Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gabriel M. Gurman**, MD, Emeritus Professor, Beer Sheva, Israel**Eugen Gutu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Raymund E. Horch**, MD, Professor, Erlangen, Germany**Vladimir Hotineanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Hisashi Iwata**, MD, PhD, Emeritus Professor, Nagoya, Japan**Sawa Kostin**, MD, PhD, Professor, Bad Nauheim, Germany**Vitalie Lisnic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Lupan**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergiu Matcovschi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Moldovanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Petru Moroz**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatol Nacu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatoliy V. Nikolaev**, MD, PhD, Professor, Moscow, Russia**Hiram C. Polk, Jr.**, MD, Emeritus Professor, Louisville, KY, USA**Irinel Popescu**, MD, PhD, Professor, Bucharest, Romania**Mihai Popovici**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Viorel Prisacari**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**William B. Rhoten**, PhD, Professor, Macon, Georgia, USA**Gheorghe Rojnovceanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriu Rudic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergio Serrano**, PhD, Professor, Milan, Italy**Larisa Spinei**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eugen Tarcoveanu**, MD, PhD, Professor, Iasi, Romania**Gheorghe Tabarna**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriy M. Zaporozhan**, MD, PhD, Professor, Odessa, Ukraine**Emeritus Members of the Editorial Advisory Board****Ion Corcimaru**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Constantin Etco**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Filip Gornea**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Marin**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Opopol**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ieremie Zota**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Staff****Valentina Bureatinscaia**

Editorial assistant

Ludmila Covalschi

Romanian copy editor

Svetlana Grabzei

English and Russian copy editor

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and PharmacyMinisterul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный университет медицины и
фармации им. Н. А. Тестемитану

Issued bimonthly

Vol. 57, No 1
February 2014**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



9 771 857 066 600

Printing House "Tipografia Sirius"

2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

www.sirius.md

RESEARCH STUDIES

E. Scvortova 3
 Classification of mutations in *ATP7B* in Wilson's disease patients

M. Robu 9
 Clinical and age peculiarities of non-Hodgkin's lymphomas with primary involvement of lymph nodes

N. V. Kresyun 13
 Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy

M. Moharamzadeh, A. M. Affendiyev, A. A. Quliyev 17
 Production of anti-prostate specific antigen coated tubes

R. V. Sabadosh 20
 Pulmonary embolism in acute varicose thrombophlebitis of lower limbs

E. V. Pochelova, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk, N. G. Stepanyuk 26
 Effect of derivatives of (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-c]-quinazolin-6-il) carboxylic acids on the physical endurance under conditions of hypoxia

L. Ciobanu 30
 Long duration dynamics of oxidative stress markers in patients with in-stent restenosis after target repetitive revascularization

S. Costin, L. Ciobanu, I. Popovici, V. Cobet, M. Popovici 36
 Extracellular RNA – a new predictor and a supposable mechanism of in-stent restenosis

A. Danila, V. Petrovici 41
 Congenital lobar emphysema – a clinical and morphological interpretation of the evolution and morphofunctional changes of the lung parenchyma

C. Iliadi-Tulbure, I. Sagaidac 48
 Some aspects of the diagnosis and conduct of children with extremely low birthweight

A. Tabirta 51
 Principles of medical rehabilitation of the patients with amputated limbs

L. Tihon 54
 Emergency gynecological morbidity in the Republic of Moldova

V. Prisacari, V. Lungu 59
 Human cystic echinococcosis in the Republic Moldova – an epidemiological study

I. Prisacaru, L. Medvedi 65
 Actual incidence and peculiarities of septic-purulent nosocomial infections in the wards of aseptic surgery

N. Furtuna, N. Tinta, L. Ribac, T. Minascurta, Z. Ceban 70
 Monitoring of the epidemic process of mumps morbidity in Chisinau through the successful results of immunoprophylaxis

M. Timosco, V. Bogdan, N. Florea 73
 The impact of the microbial agents of the *Streptococcaceae* family on the vital activity of human and animal bodies

C. Spinu, L. Birca, I. Spinu, S. Cornilov, V. Pantea 77
 Efficiency of the national drug pacovirin in the treatment of infectious mononucleosis in children

A. Druc, V. Sofronie 82
 Assessment of the measures on health education in the field of infectious diseases for the population of the Republic of Moldova in 2006-2011

Gr. Balan, N. Puscas, V. Rudic, V. Borta, E. Timbalari 86
 Microtest system for rapid microbiological diagnosis of candidal vulvovaginitis

C. Rimish, A. Paraschiv, P. Dodita, E. Balan 90
 Epidemiological characteristics of nosocomial infections in Chisinau

S. Gheorghita, V. Badan, O. Lozan, V. Chicu 94
 Efficiency assessment of the information system on surveillance of communicable diseases and public health events

M. Melnic, L. Bordian, V. Gustiuc, A. Ciorba, R. Sihlearov, V. Dodu 99
 Peculiarities of the salmonellosis epidemic process at this stage in Orhei

REVIEW ARTICLES

A. Grosu 102
 Myocardial infarction: progress and achievements

A. Serbenco, V. Mamaliga 107
 Inflammatory tuboovarian tumors: versions and contra versions

BOOK REVIEW

J. Bernic, reviewer 114
 Monography "Multimodal treatment of the complicated nephrolithiasis". Author: Emil Ceban

ANNIVERSARIES

Valeriu Burlacu la 70 de ani 115

Ion Ababii la 70 de ani 116

GUIDE FOR AUTHORS 118

RESEARCH STUDIES

Classification of mutations in *ATP7B* in Wilson's disease patients

E. Scvortova

Institute of Genetics and Plant Physiology, University of Academy of Sciences of Moldova
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: escvortova@eurolab.md. Manuscript received October 15, 2013; accepted February 15, 2013

Abstract

Background: The impact of individual *ATP7B* mutations on the diversity of the clinical spectrum of Wilson's disease (WD) is not understood yet.

Material and methods: The functional activity of *ATP7B* has been assessed and compared to the reports of the homozygous WD patients. Ten rare and two frequent mutations H1069Q and R969Q have been selected after the analysis of the literature in question. Chinese hamster ovary cell lines lacking *ATP7B* expression and carrying the selected mutations have been generated. The cells have been characterized by transgenic *ATP7B* activity by the determination of copper accumulation and copper toxicity.

Results: The highly concordant results have been observed in the diverse functional activities of *ATP7B* within the groups of mutations that were established with regard to the disease onset reported in the patients. Whereas a low ($< 29 \pm 3\%$ of wild type of *ATP7B*) or no *ATP7B* activity has been found in the group of the mutations ($n = 5$) observed in the patients with early (or sudden) onset of the disease, its high activity ($77.6 \pm 7\%$ to $118.6 \pm 7\%$) has been observed in the group of the patients with the late onset of the disease ($n = 3$). Notably, the mutations H1069Q and R969Q of the third group ($n = 4$) showing predominately the intermediate time of the disease onset have had a moderate level of *ATP7B* activity.

Conclusions: The data suggest that in the functional assessment of *ATP7B* mutations in homozygous patients we can single out the groups that have distinct grades of biologic activity which improves our understanding of the high degree of phenotypic variation observed in WD patients as well as the data on the onset of the disease.

Key words: Wilson's disease, Western Blot, MTT-test, *ATP7B*.

Introduction

Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder resulting from the mutation of *ATP7B* gene [2]. The WD gene consists of 21 exons that span a genomic region of about 80 kb and is located on the long arm of chromosome 13 (13q14.1) [5, 35]. *ATP7B* encodes a large membrane protein of 1.465 amino acids that has been characterized to be a copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATPase) which has a high homology of the amino acid sequence of the genes responsible for Menkes' disease. Worldwide, the frequency of WD is approximately 1:30 000. *ATP7B* is mainly expressed in the liver and to a lesser extent in the brain and other organs. *ATP7B* has two functions in the liver which are central for the copper homeostasis [21]. *ATP7B* transports copper into the Trans Golgi Network (TGN) where the metal is transferred into apoceruloplasmin that is finally released into the blood as ceruloplasmin. The excess of copper is sequestered by *ATP7B* in vesicles that are subsequently released from the body via bile canaliculi.

WD is a fatal disease when it is not appropriately treated, e.g. by anti-coppering drugs like penicillamine, and often leads to death [26, 31]. Hallmarks of WD are a copper accumulation in liver, a low ceruloplasmin activity and the presence of Kayser-Fleischer corneal rings; though the diagnosis is difficult to be made since the individual abnormalities can be absent or on the borderline. A wide spectrum of clinical presentations is observed, including a liver damage and/or neurologic/psychologic symptoms ranging from the patients with asymptomatic phenotypes, which show only mild ab-

normalities of copper homeostasis, to the patients with liver cirrhosis, acute liver failure, mild psychologic symptoms or severe neurologic disability. The onset of the disease is also highly variable and is often observed in childhood as well as in adolescence and even in elderly adults [9]. At present, the molecular mechanisms that underlie the complex clinical manifestation of WD have not been understood. The carrier proteins such as metallothionine, glutathione, superoxide dismutase and heat-shock proteins that mediate the uptake, delivery and efflux of copper have been implicated to modify the disease clinics.

It has been suggested that the type and location of a mutation within *ATP7B* is a single determinant of the disease clinics indicating that the individual mutations of *ATP7B* may be linked to a phenotype. More than 600 mutations of *ATP7B* are known and have been summarized in the public data base (www.hgmd.org). The majority of mutations present missense mutations that are mostly located throughout the open reading frame of *ATP7B*, deletions and insertions; and other mutations leading to a premature stop codon are observed. Since most WD patients have the compound mutations of *ATP7B* that may modulate the phenotypic expression of the disease by the two alleles which have distinct biologic activity, the analysis of homozygous mutations has helped our understanding in the investigation of the possible links of *ATP7B* genotype and phenotype, e.g. in the studies of the large families in specific regions [3]. While the frame shift and nonsense mutations of *ATP7B* have been implicated to result in the early onset and more severe manifestations of WD in various studies of

patients from Poland, Greece, and Germany [12, 28], such findings have been challenged by others [25, 27]. For some of the most frequently found homozygous missense mutations like H1069Q an association with late and predominantly neurological clinical presentation has been observed in WD patients [22, 9, 34], although such a link could not be detected in other cohorts [6, 10, 33]. The presence of uncharacterized disease-modifying factors has been postulated by the studies describing siblings and twins that have an identical mutation but different onsets and severity of the disease. Therefore, it has been suggested that the conflicting reports include the observations of several *ATP7B* genotypes and are possibly caused by the disease modifying, e.g. due to ethnic or specific genetic factors of the region, alternate splicing, single nucleotide polymorphisms (SNP) and also by such factors as diet or lifestyle, that cannot be well controlled by a sole analysis of clinical data of WD patient cohorts. Thus, in addition to the clinical studies of the patient cohorts a functional characterization of *ATP7B* mutations has been helpful for understanding the impact of a given mutation [29, 14, 15 16].

We have addressed the question whether a functional characterization of *ATP7B* mutations may be suitable to classify the impact of an individual mutation on the clinical presentation when compared to the respective phenotype of homozygous WD patients. A set of 12 mutations of *ATP7B* has been chosen from the data base. The mutations have been grouped with regard to the early and late onset of the disease as reported for the rare homozygous WD patients. A third group has contained the mutations that have been found in WD patients showing intermediate (neither early nor late) time of the disease onset which is predominantly observed in the two frequently found mutations – H1069Q and R969Q. The mutations have been stably expressed in mammalian cell line of Chinese hamster ovary (CHO) that lacks intrinsic *ATP7B* expression. The analysis of *ATP7B* protein expression and cell growth has been made for 12 cell lines. The data on the functional characterization of *ATP7B* mutant cell lines have been compared to the clinical presentation reported for the homozygous WD patients.

Material and methods

Mutations phenotype

The data on most patients have been derived from the literature search of Pubmed, Medline, HGMD. The criteria for the selection of mutations have been the presence of a homozygous *ATP7B* allelic variant and the availability of clinical information about the time of the disease onset and the predominant clinical presentation in patients having it. Ten mutations have been arbitrarily chosen. Two mutations of WD patients, who have been studied during the last 10 years, have been chosen from Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie, Universitätsklinikum Münster (UKM) data base. The clinical parameters, laboratory data, and *ATP7B* mutation analysis have been evaluated by UKM clinicians according to the common guidelines (Ferenci 2003). The data are summarized in table 1. The genomic DNA has been extracted from the peripheral blood samples. The blood

has been obtained after getting the informed consent, and all procedures have been approved by the local Ethics Review Board. Twenty one exons of the WD gene have been amplified, and the sequencing of the polymerase chain reaction (PCR) products has been performed using the Taq DyeDeoxy Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) with an ABI-Prism 3100 genetic analyzer (Applied Biosystems).

Generation of mutant *ATP7B* cell lines

The studies have been carried out using CHO cells lacking *ATP7B*, which were obtained from the German tissue culture collection (DSMZ) and cultivated in 5% CO₂ at 37°C in humid atmosphere. The culture medium used has been DMEM F12 (Lonza), 10% FCS (PAA), 1% penicilline-streptomycine (PAA), 0.075% sodium bicarbonate (Lonza). Plasmid pGCsamENATP7B has been cloned into retroviral vector (kind gift of O. Wildner, Ruhr Universität Bochum) using cDNA that contained human wild type cDNA of *ATP7B* [32]. Plasmid pGCsamENATP7B has been mutagenized using the primers by means of site-directed mutagenesis (QuikChange II XL site-directed mutagenesis kit, Stratagene). The mutagenized cDNA has been sequenced using an Applied Biosciences 3100 sequencer to confirm the presence of the selected variant and the absence of secondary mutations. The sequence of *ATP7B* in the cell lines has been also confirmed at the end of the experiment. The retroviral vectors have been generated as reported above [32]. The transductions of CHO cells have been carried out in the presence of polybrene (Sigma-Aldrich). The stable cell lines have been selected by gentamycin (Gibco; 400 µg/ml) that has been included into the tissue culture medium during the cultivation of the cells. The CHO cells that carried empty vector, untransduced CHO cells and CHO cells harboring wild type pGCsamENATP7B plasmid have been used as control ones.

Western Blot analysis

The cells have been grown in a tissue culture dish, rinsed twice with ice cold Phosphate Buffered Saline (PBS; produced by PAA company) and incubated for 10 min on ice in the lysis buffer (1% Triton X-100, 30 mM Tris, pH 8.0, 75 mM NaCl, 7.5 mM EDTA, 1% Na-deoxycholate, 2.5% SDS) using protease inhibitor cocktail (Complete; Roche Applied Science). The cell lysate has been collected by scraping and incubated for 15 min on ice followed by a centrifugation at 14,000 rpm at 4°C for 30 min. 20 µg of protein has been divided into fractions on a 9% SDS polyacrylamide gel and blotted onto nitrocellulose membrane (Amersham Hybond ECL; GE Healthcare Life Sciences). The membrane has been blocked in PBS containing 0.1% Tween 20 (produced by USB) and 5% fat free dry milk (AppliChem) at 4°C overnight. After washing five times with 0.05% Tween/PBS the membrane has been incubated with polyclonal rabbit anti-*ATP7B* (kind gift of Dr. I. Sandoval, Madrid, Spain) diluted 1:2 000 in 0.1% Tween/PBS, 3% BSA/PBS for 1.5 hours. To control the protein loading goat polyclonal antiserum – anti-HSC70 – (produced by Santa Cruz, # C2906) has been used. A peroxidase-labelled secondary antibody produced by Sigma has been used for the detection by Enhanced Chemi-Luminescence (ECL) (Western

Blotting Detection Reagent; GE Healthcare Life Sciences). A densitometric analysis has been performed using ImageQuant TL Plus 7.0 (GE Healthcare Life Sciences) software. A relative expression has been compared to CHO cells expressing the wild type of ATP7B.

Cell growth

2 x 10⁴ cells have been seeded into three wells in a 96-well plate (Becton Dickinson) and cultivated for 24 hours in 100 µl of medium (DMEM high glucose without phenol red; produced by PAA company). On the next day, at a cell confluency of 90-100% the medium has changed to 100µl of the same

medium containing CuCl₂. The cells have been cultivated for 48 hours. After that the cells have been washed with PBS once and 100 µl of MTT solution (2 mg/ml in phenol red free medium, Sigma) has been added. After a 2-hour incubation 100 µl of sodium dodecyl sulphate (15%; Sigma)/dimethyl sulfoxide (6 M; Roth; pH 4.5) has been added. The optical density has been determined at 560 nm in a multiwell plate reader (Multiskan EK, Thermo Labsystems) after a 24-hour incubation of the plates at room temperature. For each cell line three 96-well plates have been analysed in the experiments. Three independent experiments have been performed. The

Table 1

ATP7B Variants Evaluated for Copper Transport Activity in CHO cells

	Protein position	Age of onset	Clinic		Exon	Location Type Postulated effect			KF ring
			Gastro intestinal	Neurological					
Group _E	p.E583R fs	5		Dystonia tremors	5	Cu 6	Frameshift		+
	p.T766R	17		Severe dysarthria	8	TM 4	Missense		+
	p.G691R	7-9	Liver cirrhosis		7	TM 2	Missense		+/-
	p.G1341D	5			20	TM7	Missense		
	p.L1071W	8		Dysarthria	14	ATP N-binding			+
Group _L	p.R616Q	38, 55		Ataxia, Dysarthria	5	Cu 6		Conservative amino acid change	+
	p.A874V	27, 34			11	TD			
	p.T1288R	30	Liver cirrhosis		18	ATP hinge			
Group _I	p.H1069Q			+	14	ATP loop SEPHL	Missense	Disruptive ATP binding	
	p.R969Q	8-9 20±11	Hepatic cirrhosis		13	Tm5 Tm6	Missense		-
	p.C1079Y	8-11		Dysarthria, dystonia	14	ATP N-binding			
	p.I1102T	11	Chronic liver disease	+	15	ATP N-binding			

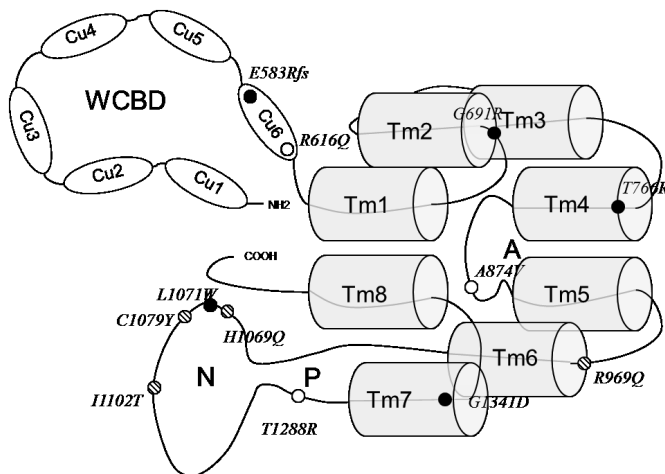


Fig. 1. Scheme of ATP7B protein, featuring the N-terminal domain (Wilson's disease copper-binding domain) and the 6 N-terminal metal binding sites marked Cu1-Cu6, phosphatase (A-domain), phosphorylation (P-domain) and ATP-binding (N-domain). The cylindrical regions labeled Tm1-Tm8 represent the trans-membrane domains. Selected mutation sites are marked.

results of the mutant cells have been calculated as a percentage of the respective cells that received no copper (100%).

Results

Establishment of stable cell lines expressing mutants of ATP7B

Twelve mutations observed in ATP7B homozygous patients showing different clinical manifestation of WD have been selected from the literature as well as from UKM data base (tab. 1).

Eleven missense and one frame shift mutation (E583R-fs) have been located throughout the open reading frame of ATP7B (fig. 1).

For our study ATP7B mutations have been grouped according to the reported onset of the disease observed in the respective homozygous patients (tab. 1). The first two groups have contained mutations observed in the reports of early or sudden (E583R-fs, G691R, T766R, L1071W and G1341D), or late (R616Q, A874V and T1288R) onset of the disease (group_E

and group_L, respectively). The third group of the mutations has contained the mutations R969Q, H1069Q, C1079Y and I1102T that have been reported for WD patients predominantly showing an intermediate onset of the disease (group_I). Most mutations have been reported in a few patients (n < 5) and families while mutations R969Q and H1069Q have been more frequently observed. To generate stable cell lines that express mutant *ATP7B* CHO cells that lack *ATP7B* expression have been chosen. Untransduced CHO cells and CHO cells expressing *ATP7B* wild type have been used as a reference value for the determination of the biologic *ATP7B* function during the study.

***ATP7B* mutant cell lines display highly characteristic growth curves at elevated copper concentrations**

To assure that the biologic function of the *ATP7B* mutant cell lines is a valid methodology for the classification of the functional *ATP7B* activity the growth of cell lines has been followed using various copper concentrations (fig. 2).

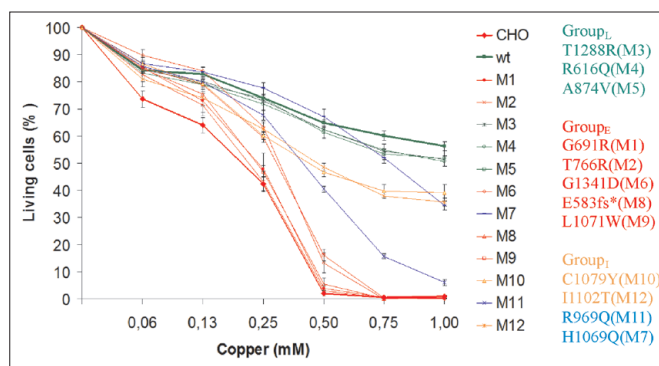


Fig. 2. Graphical representation of the results obtained after the calculation of the mean value and SE after 3 independent experiments (9 plates have been used).

The growth of the cells has been determined by MTT assay after 48 hours period. All five *ATP7B* mutant cell lines of group_E (E583R-fs, G691R, T766R, L1071W and G1341D) have showed a rapid decline of cell growth at increasing copper concentrations that has leveled to a value of 0% at the copper concentrations above 0.5 mM. The cell growth rates of the five cell lines have been almost identical to that of the CHO control cell line which lacks *ATP7B* expression. On the contrary, all three *ATP7B* mutant cell lines of group_L (R616Q, A874V and T1288R) have displayed a uniform growth characteristic with high cell growth rates (> 50.7 ± 2%) at copper concentrations above 0.5 mM. The growth rates of the three *ATP7B* mutant cell lines have very much resembled the values obtained with CHO cells expressing wild type of *ATP7B*. *ATP7B* mutant cell lines of group_I (R969Q, H1069Q, C1079Y and I1102T) have displayed the growth curves that have been highly elevated as compared to CHO control cells but have had intermediate values as compared to CHO cells expressing wild type of *ATP7B*. It's notable that the growth rates of mutant cell line R969Q have been significantly lower at the copper concentrations above 0.5 mM (> 6.1 ± 1%) as compared to the other mutant cell lines of this group (> 34.5 ± 1%). The statistical analysis of the growth rates among

the three groups of *ATP7B* mutant cell lines has showed the highly significant differences suggesting that the biological activity of *ATP7B* mutants may fall into three distinct classes that mostly correlate with the onset of the disease observed in homozygous WD patients (tab. 1).

Highly diverse *ATP7B* protein expression in mutant cell lines

Next, the *ATP7B*-specific protein expression has been determined in *ATP7B* transduced CHO cell lines (fig. 3).

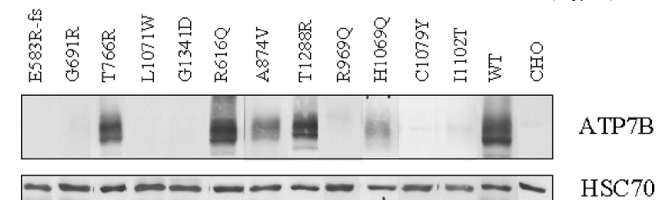


Fig. 3. CHO cells transfected with wild type or mutant *ATP7B* have been lysed and the protein expression has been determined by Western Blot analysis using anti-*ATP7B* and anti-actin.

Densitometric analyses of Western Blots (tab. 2) has revealed that *ATP7B*-specific protein has been poorly expressed (< 5% of wild type) in group_E of mutants (E583R-fs, G691R, L1071W, and G1341D) with the exception of T766R (37.2 ± 7%). In group_L of mutants (R616Q, A874V, and T1288R) the high levels of *ATP7B* protein (up to 90%) have been detected as compared to CHO cells expressing *ATP7B* wild type (100%). Within group_I of mutants (R969Q, H1069Q, C1079Y, and I1102T) only mutant cell line H1069Q has showed moderate levels (18.5 ± 5%) of *ATP7B* protein expression while the other three mutants have been poorly detected (< 5% of wild type).

Table 2

Characteristics of *ATP7B* mutant cell lines as compared to the wild type

Mutant cell line	Protein	Growth (1 mM Cu)
	(%)	(A ₅₆₀ nm) (%)
E583R-fs	0.3 ± 0	0.9 ± 1
G691R	3.4 ± 0	0.0 ± 0
T766R	37.2 ± 7	0.0 ± 0
L1071W	3.3 ± 1	0.3 ± 0
G1341D	2.3 ± 1	0.0 ± 0
R616Q	77.3 ± 8	89.5 ± 4
A874V	35.3 ± 8	82.7 ± 3
T1288R	84.7 ± 6	90.8 ± 3
R969Q	2.3 ± 1	9.4 ± 4
H1069Q	18.0 ± 5	56.7 ± 9
C1079Y	0.3 ± 0	63.3 ± 11
I1102T	3.3 ± 1	62.4 ± 2

The percentage has been calculated relative to CHO expressing *ATP7B* wild type. Mean value ± SE of 3-6 experiments are shown. The value of CHO background has not been considered.

Discussion

Many mutations have been reported in some patients without the knowledge of their impact on the course of WD. This is the first report on the functional characterization of *ATP7B* mutations in a cohort of WD patients having rare homozygous mutations. A high correlation has been observed between *ATP7B* protein expression, cell growth and the time of the disease onset. The early onset and most severe disease have correlated with an almost complete lack of the respective *ATP7B* activities in transgenic tissue culture cells. A late onset of the disease has correlated with high *ATP7B* activities which almost reached levels of the wild type *ATP7B*. An intermediate time of the disease onset with mostly milder disease has been found in the group of mutations showing intermediate activities of *ATP7B*. The *in vitro* characterization of the *ATP7B* activities, as it has been established in this study, has allowed us to single out the distinct groups of mutations that have similar biologic activity correlating to the onset of the disease. The functional classification of *ATP7B* mutations may have importance for the disease prognosis of patients, at least in the subset of homozygous WD patients and may also further extend our knowledge about the molecular principles of the wide phenotypic variations observed in individual mutations including H1069Q and R969Q.

Various exogenous expression systems have been used to analyze the function of *ATP7B* mutations including the cell lines of yeast, insect cells and mammalian tissue culture derived from e.g. human kidney or liver [29, 14, 15]. CHO cells used for our study proved to be well suited for the analysis of *ATP7B* function [11, 18]. Generally the trafficking of *ATP7B* through different cellular compartments with regard to copper concentration has been studied while various mutations have also been characterized by biochemical and biological analyses including the assessment of copper toxicity, copper retention and growth. According to our knowledge this is the first report combining two functional characterizations of *ATP7B* in a set of mammalian mutant cell lines. The molecular mechanisms leading to the rescue from toxic copper in hepatocytes and in extrahepatic cells is not completely understood, the current knowledge suggests that the copper is transferred by complex mechanisms including trafficking of the copper mediated by *ATP7B* to a location of reduced oxidative stress, e.g. by incorporation of the copper into vesicles and/or by the copper secretion (Singleton 2010). The highly concordant results of the two functional assays that have determined a cellular growth at elevated copper concentrations have been mostly observed in a given cell line. Interestingly, two *ATP7B* mutant cell lines, L1071W and G1341D, have showed the low but significantly elevated values of copper retention while the growth has been severely impaired suggesting that the capability to accumulate the copper within the cells is a different functional entity of transgenic *ATP7B* as compared to the escape of the cell growth at high copper concentration.

A lot has been learned about the association of the *ATP7B* genotype and phenotype by means of studying the patient cohorts. The most studied mutation in such cohorts, H1069Q mutation, has however got rather conflicting results of the study. Yet a predominately later onset of the disease and neu-

rological presentation have been observed in many H1069Q homozygous patients' different clinical manifestations, e.g. early and severe hepatic disease has been noticed in other patients [22, 9, 34, 6, 10, 33]. It is, therefore, interesting that our functional characterization of H1069Q has showed rather high activity for a mutant protein of *ATP7B* suggesting that a moderate activity of *ATP7B* may represent a prerequisite for the observed wide spectrum of clinical presentations which are likely caused by the secondary disease modifying factors. Thus, the classification of *ATP7B* activity as shown here may predict the overall possibility of a given mutation to be modulated by the secondary disease modifying factors that are obviously operational in the patients. In this line, the diverse clinical presentations observed in R969Q mutation of this group might also be associated to the intermediate *ATP7B* activity observed in this mutant. Mutations E583R-fs, G961R, T766R, L1071W and G1341D that have been proved to have significantly reduced *ATP7B* activity may, thus, have a more limited spectrum of phenotypic presentations and mutations of this group might, therefore, be predominately associated with an early onset of the disease. The mutations belonging to the group that have retained a high *ATP7B* activity close to the level observed in the wild type (R616Q, A874V and T1288R) may, thus, be associated to a later onset and a milder disease. It should be noted, however, that the extrapolation of our findings is limited to WD patients having the respective homozygous mutation. In addition, our conclusions are based on a limited number of mutations and some of the chosen mutations have been obtained from the patients that may show a region-specific phenotype. However, the cell culture approach that has been used here to classify the mutations possibly excludes the influence of many disease-modifying factors that may reside in the 80 kb *ATP7B* gene and elsewhere, e.g. in the variations of the promoter region, splicing events, polymorphisms (SNPs), differences in poly-adenylation sequences and the influence caused by environmental factors. Such analysis of *ATP7B* activity, therefore, seems to be valuable to predict the impact of a given mutation in the absence of disease-modifying factors.

Two of the missense mutations (E583R-fs and R616Q) studied here are located in copper binding domain 6 of *ATP7B*. The deletion studies have shown that the last two copper binding domains (Cu5 and Cu6) are required for copper transport across membranes while the other copper binding domains may have a regulatory role [13, 1, 15]. The mutation E583R-fs leads to a premature stop of the protein translation. Such mutations have been implicated to result in early and severe disease by analysis of WD cohorts; however, these findings have been challenged by others [12, 22, 28, 24, 25, 27]. As it is shown here, the expression of *ATP7B* cDNA encoding a frame shift mutation leads to a complete loss of *ATP7B* activities suggesting that in the absence of disease-modifying factors such mutations are likely to cause a severe disease as opposed to the missense mutations that retain a residual biologic activity of *ATP7B*. The second mutation of the Cu6 domain (R616Q) is a missense mutation that has been described in two separate homozygous patients with a late onset and a mild phenotype of WD. The change of the bulky amino acids arginine to

glutamine at amino acid position 616, therefore, has had only a low impact on *ATP7B* activity.

Four mutations studied here are located within (G691R, T766R and G1341D) or between (R969Q) the trans-membrane regions of *ATP7B*. The three of these mutations (G691R, T766R and G1341D) are found to have a highly reduced activity of *ATP7B*. The homozygous mutation G691R is found in a large family in Lebanon with a severe hepatic disease and the early time of the disease onset [4]. The homozygous mutation T766R is found in a patient that showed a sudden severe onset of the disease with a neurologic manifestation [30]. The homozygous mutation G1341D has been observed in the patients from Eastern Europe having an early onset of the disease and a severe hepatic/neurologic manifestation. The mutations located within the trans-membrane region of *ATP7B* may, thus, significantly reduce the biologic activity of *ATP7B*. In contrast to the three mutations which have showed almost no biologic activity of *ATP7B*, the mutation R969Q has showed an intermediate activity of *ATP7B*. The homozygous mutation R969Q is frequently found and has been also observed in the families from Pakistan and Greece having a variety of mostly hepatic disease manifestations that have included the asymptomatic course of the disease as well as a rapid progression to a fulminant disease [28].

The mutation A874V that is located in the transduction domain (A domain) of *ATP7B* has had almost no detrimental effect on *ATP7B* activity. The mutation A874V is commonly found in Asian cohorts and a homozygous mutation A874V has been observed in the families having hepatic and hepatic-neurological diseases with a late onset [17]. The mutation T1288R is located in P domain (hinge region) and has not showed a significant impact on *ATP7B* activity. The homozygous mutation T1288R has been observed in a family from Sicilia that has showed a late onset of a hepatic disease with no signs of a neurologic syndrome [19].

Four mutations are located in the adenosine triphosphate (N-domain) of *ATP7B* important for copper binding. The mutation L1071W has almost completely lost *ATP7B* activities while the other mutations (H1069Q, C1079Y and I1102T) have showed an intermediate *ATP7B* activity. The homozygous mutation L1071W has been observed in a family that showed an early onset of a severe neurological disease, and it has been suggested that the bulky amino acid tryptophan in position 1071 can significantly affect the activity of *ATP7B*. Notably, the homozygous mutation H1069Q, C1079Y and I1102T have been found in the patients having a broad range of mostly intermediate time of the disease onset. Our finding of a moderately reduced *ATP7B* activity of the mutation H1069Q located in N domain is supported by other biochemical characterizations. The configuration of the ATP binding site is not affected by this mutation although the affinity of N-domain to ATP is markedly decreased [8, 23].

Conclusions

The results indicate that the characterization of *ATP7B* activity in mammalian cell cultures has resulted in the classification of mutants having distinct degrees of biologic activity which correlate with the onset of the disease in rare homozygous WD patients.

For the two frequently found mutations, H1069Q and R969Q, an intermediate *ATP7B* activity has been observed, what contributes to our understanding of the role of the disease-modifying factors for the clinical presentation in the group of mutations having significant residual activity. An early onset and most severe disease has been observed in the group of mutations having none or marginal *ATP7B* activity including one frame shift mutation.

The prediction of the onset of the disease worked out by the functional classification may not be applicable on an individual basis; the characterization of *ATP7B* mutations as it is demonstrated here may help to further understand the general impact of a mutation, e.g. of novel mutations observed in young *ATP7B* homozygous patients where the clinical phenotype of WD may not be fully developed.

In order to achieve a higher accuracy while predicting the course of the disease and to gain more knowledge concerning the protein function more tests are to be made, for example, regarding *ATP7B* protein stability, copper retention, copper induced toxicity.

References

1. Achila D, Banci L, Bertini I, et al. Structure of human Wilson protein domains 5 and 6 and their interplay with domain 4 and the copper chaperone HAH1 in copper uptake. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:5729-45734.
2. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet.* 2007; 369(9559):397-408.
3. Barada K, El-Atrache M, El-Haji II, et al. Homozygous mutations in the conserved ATP hinge region of the Wilson's disease gene. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:432-439.
4. Barada K, Nemer G, ElHajj II, et al. Early and severe liver disease associated with homozygosity for an exon 7 mutation, G691R in Wilson's disease. (Letter). *Clin. Genet.* 2007;72:264-267.
5. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes' gene. *Nature Genet.* 1993;5:327-337.
6. Caca K, Ferenci P, Kuhn HJ, et al. *Journal of hepatology.* 2001;35:575.
7. De Bie P, van de Sluis B, Burstein E, et al. Distinct Wilson's disease mutations in *ATP7B* are associated with enhanced binding to COMMD1 and reduced stability of *ATP7B*. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1316-1326.
8. Dmitriev O, Tsivkovskii R, Abildgaard F, et al. Solution structure of the N-domain of Wilson's disease protein: distinct nucleotide-binding environment and effects of disease mutations. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(14):5302-5307.
9. Ferenci P, Czlonkowska A, Yurdaydin C, et al. Late-Onset of Wilson's Disease. *Gastroenterology.* 2007;132:1294-1298.
10. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, et al. Common mutations of *ATP7B* in Wilson's disease patients from Hungary. *Am. J. Med. Genet.* 2002;108:23-28.
11. Forbes JR, Cox D. Copper-dependent trafficking of Wilson's disease mutant ATP proteins. *Human Molecular Genetics.* 2000;9:1927-1935.
12. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, et al. Frame shift and nonsense mutations in the gene for *ATP7B* are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet.* 2005;68:524-532.
13. Guo Y, Nyasae L, Braiterman LT, et al. NH2-terminal signals in *ATP7B* Cu-ATPase mediate its Cu-dependent anterograde traffic in polarized hepatic cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289:G904-916.
14. Harada M, Sakisaka S, Terada K, et al. A mutation of the Wilson's disease protein, *ATP7B*, is degraded in the proteasomes and forms protein aggregates. *Gastroenterology.* 2001;120: 967-74.
15. Huster D, Hoppert M, Lutsenko S, et al. Defective cellular localization of mutant *ATP7B* in Wilson's disease patients and hepatoma cell lines. *Gastroenterology.* 2003;124:335-345.
16. Huster D, Kühne A, Bhattacharjee A, et al. Diverse functional properties of Wilson's disease *ATP7B* variants. *Gastroenterology.* 2012;142:947-956.

17. Kusuda Y, Hamaguchi K, Mori T, et al. Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson's disease. *J. Hum. Genet.* 2000;45:86-91.
18. La Fontaine S, Theophilos MB, Firth SD, et al. Effect of the toxic milk mutation (tx) on the function and intracellular localization of Wnd, the murine homologue of the Wilson's copper ATPase. *Hum Mol Genet.* 2001;10:361-370.
19. Leggio L, Malandrino N, Loudianos G, et al. Analysis of the T1288R mutation of the Wilson's disease ATP7B gene in four generations of a family: possible genotype-phenotype correlation with hepatic onset. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(10):2570-2575.
20. Luoma LM, Deeb TM, Macintyre G, et al. Functional analysis of mutations in the ATP loop of the Wilson's disease copper transporter, ATP7B. *Hum Mutat.* 2010;31(5):569-77. doi: 10.1002/humu.21228.
21. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, et al. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev.* 2007;87:1011-1046.
22. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, et al. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific *J Hepatol.* 2009;51(5):925-30. Epub 2009 Jul 30.
23. Morgan CT, Tsvikovskii R, Kosinsky YA, et al. The distinct functional properties of the nucleotide-binding domain of ATP7B, the human copper-transporting ATPase: analysis of the Wilson's disease mutations E1064A, H1069Q, R1151H, and C1104F. *J. Biol. Chem.* 2004;279:36363-36371.
24. Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol.* 2008;50(3): 555-61.
25. Okada T, Shiono Y, Hayashi H, et al. Mutational analysis of ATP7B and genotype-phenotype correlation in Japanese with Wilson's disease. *Hum. Mutat.* 2000;15:454-462.
26. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States, Texas. *Ann. Intern. Med.* 2002;137: 947-954.
27. Palsson R, Jonasson JG, Kristjansson M, et al. Genotype-phenotype interactions in Wilson's disease: insight from an Icelandic mutation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(4):433-436.
28. Panagiotakaki E, Tzetis M, Manolaki N, et al. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson's disease gene (ATP7B). *Am. J. Med. Genet.* 2004;131A:168-173.
29. Payne AS, Kelly EJ, Gitlin JD. Functional expression of the Wilson's disease protein reveals mislocalization and impaired copper-dependent trafficking of the common H1069Q mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(18):10854-10859.
30. Pendlebury ST, Rothwell PM, Dalton A, et al. Stroke-like presentation of Wilson's disease with homozygosity for a novel T766R mutation. *Neurology.* 2004;63:1982-1983.
31. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson's disease (PDF). *Hepatology.* 2003;37(6):1475-92.
32. Sauer V, Sijaj R, Todorov T, et al. Overexpressed ATP7B protects mesenchymal stem cells from toxic copper. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;395(3):307-311.
33. Shah AB, Chernov I, Zhang HT, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson's disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation and functional analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61:317-328.
34. Stapelbroek J, Bollen C, van Amstel J, et al. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson's disease: results of a meta-analysis. *Journal of Hepatology.* 2004;41:758-763.
35. Tanzi RE, Petrukhin KE, Chernov I, et al. The Wilson's disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes' disease gene. *Nature Genet.* 1993;5:344-350.
36. Van den Berghe PV, Stapelbroek JM, Krieger E, et al. Reduced expression of ATP7B affected by Wilson's disease-causing mutations is rescued by pharmacological folding chaperones 4-phenylbutyrate and curcumin. *Hepatology.* 2009;50(6):1783-1795.

Acknowledgements: The study has been supported by the grant from Germany DAAD Research Grants for Doctoral Candidates and Young Academicians and Scientists for the project "Functional Studies of ATP7B Protein for Molecular Understanding of Pathogenesis in Moldovan Genotypes of Wilson's Disease", by the grant from German Federal Ministry of Education and Research and the Academy of Sciences of Moldova for the project "Functional Studies of Copper Transporter ATP7B in Hepatocytes and Brain for Targeted Therapy of Wilson's Disease". I would like to express my great appreciation to Victoria Sacara and Maria Duca. My special thanks are extended to the staff of Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie, Universitätsklinikum Münster, Germany and the National Center of Reproductive Health and Medical Genetics, Moldova.

Clinical and age peculiarities of non-Hodgkin's lymphomas with primary involvement of lymph nodes

M. Robu

Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy

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

Corresponding author: robumaria@gmail.com. Manuscript received January 14, 2014; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a heterogenous group of malignant tumors developing from the lymphoid tissue and having a wide range of clinical manifestations and varied evolution and prognosis.

Material and methods: We have studied the clinical peculiarities of 228 patients of different age groups with NHLs and a primary involvement of lymph nodes.

Results: The frequency of the lymph nodes primary involvement has constituted 37.6%. It has been established that NHLs most frequently had their primary onset in the peripheral lymph nodes (61.8%), less frequently – in the abdominal (23.3%) and mediastinal (14.9%) ones. NHLs most frequently begin their development in the peripheral lymph nodes, first in patients over 60 years old (84.6%), in the abdominal lymph nodes – in children (57.2%), in the mediastinum – in children and people aged between 19 and 39 (48.2%).

Conclusions: Children develop only aggressive NHL forms, these forms also predominate in adults. Aggressive NHLs in adults have been most often diagnosed in the patients having the primary tumor focus location in the mediastinal and abdominal lymph nodes. The frequency of indolent NHLs is higher in the cases with the primary involvement of the peripheral lymph nodes, the patients' age being over 60. Metastases in the bone marrow have most frequently been recorded in NHL patients with the primary involvement of peripheral lymph nodes (53.5%). The involvement of CNS has taken place most frequently in the patients with NHLs, having the onset in the abdominal (34.4%) and mediastinal (30.0%) lymph nodes.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, lymph nodes, age.

Introduction

Non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) are a heterogenous group of malignant tumors, developing from the lymphoid tissue and having a wide range of clinical manifestations and varied evolution and prognosis. NHL is one of the most widely spread diseases of hemopoietic system. It represents 4-5% in the structure of malignant tumors and has lately shown a tendency to grow [1, 2, 3, 4].

The onset of NHLs may occur in any organ or tissue but most frequently they primarily develop in the lymph nodes [5, 6, 7, 8]. There has been an obvious progress in researching the NHLs in the recent years with regard to immunology, cytogenetics, molecular biology [9, 10, 11, 12, 13, 14]. But only some limited researches show that NHL prognosis also depends on the location of primary NHLs [15, 16, 17]. These conclusions point to the necessity of a differential study of NHLs and an obligatory assessment of the disease development regarding the NHL primary location.

From the above mentioned it can be concluded that the study of NHLs with the involvement of the lymph nodes, which are the most frequent primary NHL localizations, is clinically actual.

The purpose of this work is to study the frequency and clinical peculiarities of NHLs with the primary involvement of lymph nodes in respect to patients' age.

Material and methods

The clinical characteristics have been studied in 228 NHL patients with the primary involvement of the lymph nodes, their age ranging from 2 to 84 years old.

In all the cases the diagnosis has been confirmed morphologically.

The degree of the tumor process spread in the organism has been determined according to the International Clinical Classification (ICC) approved in Ann-Arbor, USA in 1971. In staging the tumor process and distinguishing the zones of initial metastases and in NHL generalization we have used

the following: clinical, radiologic, ultrasonic examinations, a bone marrow puncture, the trepanobiopsy with marrow histological study, the endoscopic and radiologic examinations of the gastro-intestinal tract, fibroepipharyngoscopy.

To assess the patients' survival, the *life-table* method has been used in which the survival limits according to Kaplan-Meier have been formed.

Results and discussion

The primary involvement of lymph nodes has been detected in 228 out of 606 patients with NHLs, what has made up 37.6% (tab. 1). A higher frequency of NHLs with primary involvement of lymph nodes has been observed in children (47.1%). Approximately the same frequency of NHL onset in the lymph nodes has been noted in the patients aged 19-39 and over 60 (38.9% and 39.4% respectively). Less frequently NHLs have had their primary development in the lymph nodes in the patients aged between 40 and 59(27.7%).

Table 1

Distribution of NHL patients with primary involvement of lymph nodes according to the age

Age	Total number of patients	NHL patients with primary involvement of lymph nodes	
		Absolute number of the patients	%
0-18	119	56	47.1
19-39	108	42	38.9
40-59	181	52	27.7
> 60	198	78	39.4
Total	606	228	37.6

Most frequently the peripheral lymph nodes have been primarily affected (61.8%), most rarely – the abdominal and mediastinal ones (23.3 and 14.9% respectively) (tab. 2). However, it should be mentioned that the primary involvement of the abdominal lymph nodes (57.2%) has been pre-

Table 2

Distribution of NHL patients with the primary involvement of lymph nodes according to the location of primary tumor focus and age

Location of the primary tumor focus	Number of the patients	Frequency %	Age			
			0-18 Absolute (%)	19-39 Absolute (%)	40-59 Absolute (%)	> 60 Absolute (%)
Peripheral lymph nodes:	141	61.8	13 (23.3)	26 (61.9)	36 (69.2)	66 (84.6)
Antiauricular	3	1.3	-	2 (4.8)	-	1 (1.3)
Submandibular	10	4.3	-	3 (7.1)	1 (1.9)	6 (7.7)
Cervical	70	30.8	12 (21.4)	10 (23.8)	16 (30.8)	32 (41.0)
Supraclavicular	11	4.8	-	1 (2.4)	3 (5.8)	7 (8.9)
Axillary	23	10.1	-	4 (9.5)	11 (21.1)	8 (10.3)
Inguinal	24	10.5	1 (1.8)	6 (14.3)	5 (9.6)	12 (15.4)
Mediastinal lymph nodes	34	14.9	11 (19.6)	12 (28.6)	6 (11.5)	5 (6.4)
Abdominal lymph nodes	53	23.3	32 (57.2)	4 (9.5)	10 (19.9)	7 (9.0)
Total	228	100	56 (100)	42 (100)	52 (100)	78 (100)

dominant in children, and the peripheral lymph nodes have more frequently affected the adults over 60 years old (84.6%). NHLs with the onset in the peripheral lymph nodes, both in children and adults, most frequently have begun developing in the cervical lymph nodes. NHLs with the onset in the mediastinum have been most frequent in children and people aged 19-39 (19.6% and 28.6% respectively) (tab. 2).

The above shows that the frequency of different lymph nodes involvement is different depending on the age.

The morphological verification of the diagnosis indicates that children have developed only aggressive forms of NHLs; these have been also predominating in adults. Still, it can be mentioned that the number of patients with indolent NHL forms increases with age. Indolent NHL forms have most frequently occurred in the patients aged over 60 and their number has been approximately the same as that of the aggressive forms (tab. 3).

Table 3

Distribution of NHL patients with the primary involvement of lymph nodes according to the age and morphological variants

Age	Number of patients	Morphological variants		
		Aggressive Absolute (%)	Indolent Absolute (%)	Unidentified Absolute (%)
0-18	56	56 (100)	-	-
19-39	42	33 (78.6)	7 (16.7)	2 (4.7)
40-59	52	30 (57.7)	20 (38.5)	2 (3.8)
> 60	78	37 (47.4)	34 (43.6)	7 (9.0)
Total	228	156 (68.4)	61 (26.8)	11 (4.8)

After studying the frequency of morphological NHL variants according to the primary tumor focus in the lymph nodes we have determined that the aggressive variants predominate and do not depend on the primary location. Most of the patients with the primary NHL location in the mediastinal and abdominal lymph nodes have developed aggressive NHLs (91.3% and 86.8%, respectively). Indolent NHL frequency has been higher in patients with NHLs beginning in the peripheral lymph nodes (37.6%) (tab. 4).

Thus, the frequency of aggressive and indolent NHL cases varies according to the age and the primary tumor focus location in different groups of lymph nodes. Only aggressive NHLs have been recorded in children and these have predominated in adults as well. The aggressive NHLs in adults have been predominantly diagnosed in the patients having the primary tumor focus location in the mediastinal and abdominal lymph nodes. The indolent NHL frequency has been higher in the patients over 60 years old and in the cases with the tumor primary location in the peripheral lymph nodes.

In accordance with the ICC more than half of the patients (61.4%) have been assessed by generalized tumor stages (III and IV) which have predominated in children, patients aged 40-59 and over 60 (60.7%, 71.1% and 68.0% respectively). Only in the group of patients aged 19-39 in 61.9% of cases NHLs have been diagnosed to be in the local stages of development (tab. 5). Most frequently the initial tumor stages of development, especially stage I, have been determined in NHL patients with primary involvement of the peripheral lymph nodes (tab. 6).

The symptoms of general intoxication have been recorded in 100 (43.8%) cases. Frequently the symptoms of general intoxication have been present in NHL patients with primary

Table 4

Distribution of NHL patients with the primary involvement of lymph nodes according to morphological variant and primary tumor focus location

Primary tumor focus location	Number of patients	Morphological variants		
		Aggressive Absolute (%)	Indolent Absolute (%)	Unidentified Absolute (%)
Peripheral lymph nodes	141	79 (56.0)	53 (37.6)	9 (6.4)
Mediastinal lymph nodes	34	31 (91.3)	2 (5.8)	1 (2.9)
Abdominal lymph nodes	53	46 (86.8)	6 (11.3)	1 (1.9)
Total	228	156 (68.4)	61 (26.8)	11 (4.8)

Table 5

Distribution of NHL patients with the primary involvement of lymph nodes according to the clinical stage and age

Age	Number of the patients	Clinical stage			
		I Absolute (%)	II Absolute (%)	III Absolute (%)	IV Absolute (%)
0-18	56	7 (12.5)	15 (26.8)	9 (16.1)	25 (44.6)
19-39	42	10 (23.8)	16 (38.1)	7 (16.7)	9 (21.4)
40-59	52	8 (15.4)	7 (13.5)	10 (19.2)	27 (51.9)
> 60	78	9 (11.5)	16 (20.5)	18 (23.1)	35 (44.9)
Total	228	34 (14.9)	54 (23.7)	44 (19.3)	96 (42.1)

Table 6

Distribution of NHL patients with the primary involvement of lymph nodes according to the clinical stage and primary focus location

Primary tumor focus location	Number of patients	Clinical stage			
		I Absolute (%)	II Absolute (%)	III Absolute (%)	IV Absolute (%)
Lymph nodes:					
Peripheral	141	29 (20.6)	30 (21.2)	29 (20.6)	53 (37.6)
Mediastinal	34	1 (2.9)	9 (26.5)	4 (11.8)	20 (58.8)
Abdominal	53	4 (7.5)	15 (28.3)	11 (20.8)	23 (43.4)
Total	228	34 (14.9)	54 (23.7)	44 (19.3)	96 (42.1)

involvement of mediastinal (91.2%) and abdominal (70.4%) lymph nodes. Less frequently the general intoxication symptoms have been recorded in the patients with NHL primary focus in the peripheral lymph nodes (21.9%). The character of the intoxication symptoms has been different; NHL cases with the primary involvement of mediastinal and peripheral lymph nodes have been predominantly accompanied by fever, while for the patients with NHLs, having their onset in the abdominal lymph nodes, the loss of weight has been characteristic.

Regardless of the location of the primary tumor focus and the patients' age, in most of the cases (72.1%), NHLs have been spread onto the sentinel lymph nodes and subsequently onto the more distant ones.

Extra nodal foci have developed in liver (42.6%), bone marrow (39.3%), spleen (28.2%), central nervous system (CNS) (17.9%), soft tissue (17.2%), pulmonary tissue (12.4%) and pleura (14.5%). Only rarely other organs and tissues have been involved in the process of generalization.

The frequency of metastases in the liver, spleen, soft tissue, pulmonary tissue and other organs and tissues has been low and has not correlated with the NHL primary focus location and the patients' age, while the involvement of bone marrow and CNS in the process of NHL generalization has varied according to the tumor primary focus location, the morphological variant and the age.

The involvement of bone marrow has been diagnosed more frequently in the patients with NHL onset in the peripheral lymph nodes (53.5%) and has been established in all age groups, predominating in the group of patients aged between 40 and 59 (65.2%) and in indolent NHL cases (77.3%). In NHL cases with primary involvement of the abdominal and mediastinal lymph nodes the bone marrow has been less often affected and has constituted 39.3% and 30.0% respectively.

In mediastinal NHLs the metastases in the bone marrow have developed in the patients under 40, primarily in children (63.7%) in the NHL aggressive variants. In NHL patients with primary involvement of the abdominal lymph nodes the bone marrow has been predominantly affected in patients over 50 years old (71.4%) and only in the indolent NHL variants.

The involvement of the CNS has most frequently developed in NHLs with the primary involvement of abdominal (34.4%) and mediastinal (30.0%) lymph nodes. Very rarely

the metastases in the CNS have been recorded in the patients with NHL onset in the peripheral lymph nodes (2.8%) and only in children – in 50.0% of cases. The CNS involvement has not been recorded in the above group of adult patients.

In NHL patients with the primary involvement of the abdominal and mediastinal lymph nodes the metastases in the CNS have predominantly developed in children (90.9% and 54.5% respectively).

In the NHL adults with the primary involvement of the abdominal lymph nodes the metastases in the CNS have occurred very rarely, only in one patient aged 29 (4.7%). In mediastinal NHLs the involvement of the CNS has been recorded in 25.0% of patients aged up to 40.

From the above it can be concluded that the prevention of CNS involvement should be carried out not only in all the children with NHL onset in the lymph nodes, no matter where the location of the primary tumor focus is, but also in the adults under 40 years old with mediastinal NHLs.

The general survival period of more than 5 years in patients with the primary involvement of lymph nodes has been 36.9% of cases. The survival figures have been higher in the patients with the primary involvement of the peripheral lymph nodes (46.8%), being followed by those referring to the patients having NHL onset in the abdominal lymph nodes (36.4%). In the patients with mediastinal NHLs the general survival period of 5 years has been very rare and has constituted only 5.8%.

These data indicate an aggressive NHL evolution in the cases with the primary involvement of mediastinal lymph nodes.

The emphasized clinical peculiarities of NHLs with the primary involvement of lymph nodes will enrich the general knowledge about this disease and will contribute to the optimization of the diagnosis and treatment conduct.

Conclusions

1. The frequency of NHLs with the primary involvement of lymph nodes is 37.6%.
2. Most frequently NHLs primarily develop in the peripheral lymph nodes (61.8%), less frequently – in the abdominal (23.3%) and mediastinal (14.9%) lymph nodes.
3. NHL onset in the peripheral lymph nodes most frequently occur in the patients over 60 years old (84.6%),

in the abdominal lymph nodes – in children (57.2%), in the mediastinum – in children and patients aged 19-39 (48.2%).

4. Children develop only aggressive NHL variants, which also predominate in adults. Aggressive NHLs in adults have been predominantly diagnosed in the patients having the primary tumor focus location in the abdominal and mediastinal lymph nodes. The indolent NHL frequency has been higher in case of primary involvement of peripheral lymph nodes in patients aged over 60.

5. The frequency of metastases in the bone marrow and CNS has been dependent on the location of NHL primary focus, morphological variant and age.

References

1. Biswamit Bhattacharya, Kakali Choudhury, Bitoti Chattopadhyay, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis of its clinicopathological features and treatment outcomes in a tertiary cancer center of eastern India. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2013;2(3):218-222.
2. Cartwright R, Brineker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur. J. Cancer*. 1999;35:627-633.
3. Paes Fabio M, Kalkanis Dimitrios J, Sideras Panagiotis A, et al. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. 2010; www.pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.301095088
4. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. *Cancer J. Clin*. 2004;50:7-33.
5. Isao Sanada, Toshinori Ishii, Masao Matsuoka, et al. Chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphoma with peripheral T-cell type: effect of HTZV-1 o infection. *Hematological Oncology*. 2007;5(3):157-166.
6. Krol ADG, Cessie Sle, Sinjder S, et al. Primary extranodal non Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the comprehensive Cancer Centre West Population-Based NHL Registry. *Annals of Oncology*. 2002;14(1):131-139.
7. Somanath Padhi, Tara Roshni Paul, Sundaram Challa, et al. Primary extra nodal non-Hodgkin's lymphoma: a 5 year retrospective analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev*. 2012; 13(10):4889-4895.
8. Bogdanov AN, Maksimov AT, Sarzhevskiy VO, et al. Osobyte formy neknodgzhkinskikh limfom [Special forms of non-Hodgkin's lymphomas]. http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh_019/08.pdf.
9. Alvaro T, Lejeune M, Solvado MT, et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J. Clin. Oncol*. 2006;24(34):5350-5357.
10. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood*. 2005;106(6):2169-2174.
11. Lugovskaya SA, Kisilichina DG, Pochtar ME, et al. Novye Markery (CD 160, CD 200, LAIR-1) v diagnostike B-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. [New markers (CD160, CD200, LAIP-1) in the diagnosis of B-cell lymphoproliferative diseases]. *Klinicheskaya Onko Gematologiya [Clinical Oncohematology]*. 2013;6(1):45-52.
12. Mazurov VI, Krivolapov IuA. Klassifikatsiya limfom. Morfologiya, immunofenotip, molekulyarnaya genetika nekhodgzhkinskikh limfom [Morphology, immunophenotype, molecular genetics of non-Hodgkin's lymphomas]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology]*. 2004;5(3):169-175.
13. Khanson KP, Imuyanitov EN. Epidemiologiya i biologiya nekhodgzhkinskikh limfom [Epidemiology and biology of non-Hodgkin's lymphomas]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology]*. 2004;5(3):163-168.
14. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology*. 2006;48(2):162-173.
15. Enrique A, Quesade JL, Lorente J, et al. Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas in otorinolaryngology. *Acta otorinolaryngol. Esp*. 2004;55(8):387-389.
16. Perez Fernandez CA, Armengot Corceller M, Carbonell F, et al. Our experience with extranodal lymphomas of the ORL region. *An. Otorinolaryngol. Ibero Am*. 2003;30(5):513-523.
17. Poddubnaya IV. Sovremennye podkhody k terapii nekhodgzhkinskikh limfom [Contemporary approaches in non-Hodgkin's lymphomas]. <http://med-lib.ru/speclit/gemat/23.php>.

Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy

N. V. Kresyun

Department of Ophthalmology, National Medical University of Odessa, Ukraine

Corresponding author: godlevsky@odmu.edu.ua. Manuscript received December 20, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The characteristics of visual evoked potentials (VEP) have been studied in diabetic patients with and without diabetic retinopathy.

Material and methods: The magnetic impulses (2.0 Tl at the height of impulse) have been delivered to the cerebellar surface trans-cranially, using Neuro-MS/D, (Russian Federation), and the VEP have been registered every 20 seconds from the moment of the photo stress during one minute.

Results: An increase of the latency period and a reduction of the VEP amplitude have been recorded in the period following the exposure of the macular part of the retina to the photo stress. The VEP characteristics have been restored to the initial level at 74.3 ± 3.1 seconds from the photo stress moment in the control group, while in the diabetic patients with and without retinopathy this index has been 131.7 ± 10.2 and 86.5 ± 5.5 seconds respectively. In the presence of cerebellar trans-cranial magnetic stimulations (2.0 Tl, 40 impulses) the VEP amplitude depression has been less pronounced, and the restoration period of the VEP characteristics shortened to 90.5 ± 6.8 seconds in the patients with diabetic retinopathy.

Conclusions: 1. Retinopathy development is linked to a prolonged VEP latency period (P100), lowering N75-P100 amplitude, as well as to the enlargement of the recovery period of the retina's functional capacity in patients suffering from the diabetes mellitus in the presence of photo stress. 2. The cerebellar trans-cranial magnetic stimulation facilitates a quicker recovery of the retina's functional capacity in response to the photo stress in the diabetic patients with retinopathy. 3. The periodical cerebellar trans-cranial stimulations may be considered as a prevention method as well as a treatment method of diabetic retinopathy.

Key words: diabetic retinopathy, visual evoked potential, trans-cranial magnetic stimulation.

Introduction

Diabetic retinopathy is one of the causes of the development of the acquired blindness at the heart of which there are a microcirculatory bloodstream impairment, an increased vascular walls ductance and a vascularization development that lead to the retinal detachment [8, 10]. Retinopathy rarely develops in the first few years of the disease, but this pathology is observed in half of the patients who have been suffering from diabetes mellitus for 10 years, and in 90% of the diabetic patients with a 25-year clinical history. Due to the contemporary treatment methods of diabetes mellitus and an increased lifespan of diabetic patients, retinopathy has become one of the top-priority concerns among the other serious complications of the disease.

It has been lately established that retinopathy pathogenesis is linked to the activation of lipid peroxidation and to the increased concentration of pro-inflammatory cytokines in the retinal structures [10]. On the other hand, raising the neuronal brain tissues activity by means of electric stimulation promotes the brain's anti-oxidative potential [1] and can guarantee a neuroprotective effect, *inter alia* in the case of the ischemia-induced neurodegenerative alterations in the retina [7]. The objective of this research is to study the recovery process of the retina's functional activity in the patients suffering from diabetes mellitus following a photo stimulation (photo stress) test [12], as well as its special features under the conditions of cerebellar trans-cranial stimulation [3].

Material and methods

14 practically healthy individuals (the mean age 32.2 ± 3.7 years) and 27 insulin-dependent diabetics (the mean age – 31.2 ± 4.1 years) have been observed in this research.

All the subjects have provided a written consent to the research conduct. All investigations have been performed in accordance to the ethics requirements of the commission on ethics at Odessa National Medical University (Animal Care and Ethics Committee, 2008/84).

For selecting the control group the following criteria have been observed: the intraocular pressure less than 21 millimeters of mercury, a preserved acuity of vision, an unaltered visual field and an absence of eye diseases and neurological disorders. For the diabetics the criteria have been the following: the intraocular pressure less than 21 millimeters of mercury, a correctable acuity of vision (more than 7/10) as well as the absence of the signs of the proliferative retinopathy, which has been established by means of fluorangiography [12]. This method has allowed us dividing the diabetic patients into two groups according to the following classification [12]: the patients without retinopathy symptoms comprised the first group (11 patients); the patients with mild and severe proliferative retinopathy formed the second to fifth groups (16 patients). It should be noted that the acuity of vision in diabetic patients without retinopathy has been preserved (10/10).

While conducting the research the patients were being observed in a dark and soundproof room. Before recording the visually evoked potential (VEP) each subject was adapting to the light intensity for 10 minutes until the moment when

the pupil diameter became equal to 3 mm. The level of the background screen glow was 5 cd/m^2 .

VEP has been recorded using the adopted technology [2, 12]. The visual stimuli – chess pattern – has had the contrast degree of 70% and the mean luminescence degree of 110 cd/m^2 , while the contrast reversion has been carried out with a frequency of two times per second. A subject has been placed at a distance of 114 cm from the screen center what has allowed a 15-seconds acceptance angle of separate pattern elements and a 25° acceptance angle of the screen height. Only the right eye of all the patients has been tested while the left one remained closed [2, 12].

The electrodes have been placed at points Oz (the active electrode) and Fpz (the reference (recording) electrode); the grounding has been fixed on the left arm. The inter electrode resistance has been set at 3 kOhm. The bioelectric signals have been amplified by 20 000 times; the signal transmission band has comprised 1-100 hz, after that the signals have been averaged, and the artifacts have been eliminated for the stimulation period [2]. The experiment has been organized in the form of not less than two sessions of stimuli exposure; during each one 100 answers have been averaged after the artifacts elimination. The VEP analysis period has been 500 ms. The visual VEP in this case has included several waves, among which three peaks always could be distinguished that normally appeared in 75-100 ms and 145 ms. These peaks have had negative (N75), positive (P100) and negative (N145) polarities (fig. 1).

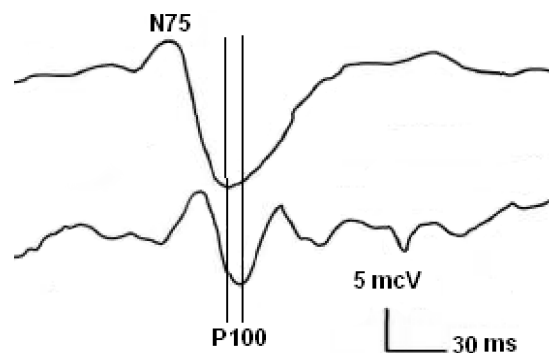


Fig. 1. An induced visual potential in practically healthy patients (the upper curve) and in the patients with diabetic retinopathy (the lower curve). A lengthening of the latency period P100 can be observed – the distance between the two vertical lines. A lowering of the potential amplitude N75-P100 is also visible.

After the preliminary testing the control VEP have been recorded while 40 stimuli responses have been averaged. These recordings served as a basic control of the VEP characteristics. A 30-second-long photo stress has been induced using the 200 W candescent lamp that has been placed at a 20 cm distance from the eyeball and has been projected onto the retina as a visual field loss with a 6-grades diameter. As a result, the pupil diameter has narrowed up to 2 mm. Immediately after the photo stress exposure VEPs have been recorded and the answers have been averaged every 20 s sequentially until the moment the resulting answer becomes identical to the basic

control record. The time period till the moment of the VEP characteristics recovery has been recorded as the recovery time after the photo stress.

The device Neuro-MS/D, (Neurosoft, Russian Federation) has been used for the trans-cranial magnetic stimulation along with the appropriate coils and 2.0 Tl induction at the height of the magnetic-influence impulse. The coil has been positioned on the middle line of the occipital zone in the tangential plane to the cranium surface according to the adopted cerebellum stimulation technique [6]. In the control group the false stimulation has been carried out positioning the coil perpendicularly to the same occipital zone [9].

The research results have been statistically processed applying the ANOVA method and the Newman-Keuls test.

Results and discussion

Dynamics of the development of the latency period (LP) P100 has revealed that before the photo stress exposure onset in the group of patients with diabetic retinopathy this index exceeded that in the control group by 27.0% ($p < 0.05$) (fig. 2, A). At the same time, the VEP LP in the group of patients without retinopathy has been by 13.9% ($p > 0.05$) higher compared to the control group as well. In the first 20 s fol-

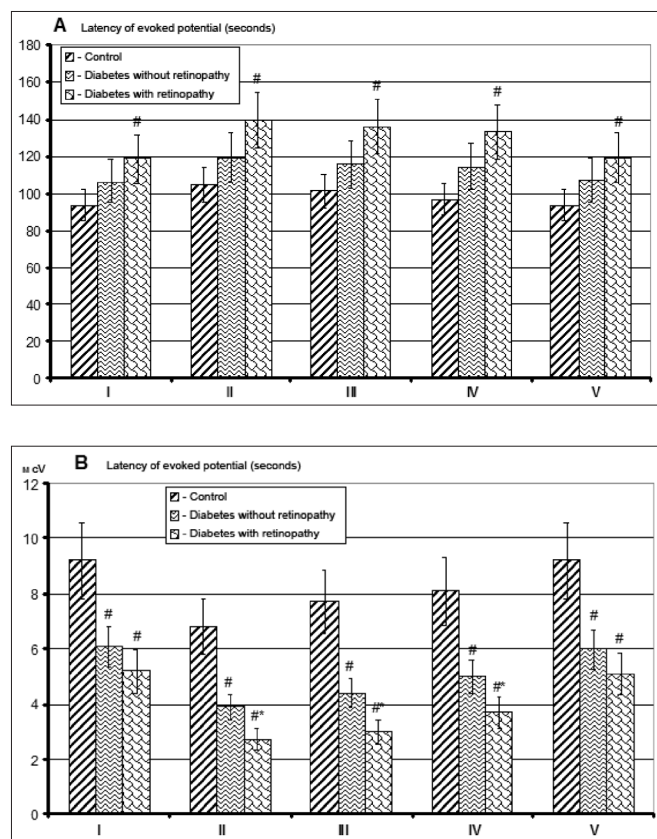


Fig. 2. Dynamics of the latency period P100 (A) and the amplitude N75-P100 (B) after the photo stress.

Legend: abscissa I – before starting the photo stress; II – 20 s; III – 40 s; IV – 60 s after photo stress exposure; V – complete recovery of the studied indices. Ordinate – the studied indices (seconds and mV). # – $p < 0.05$ in comparison to the control group index; * – $p < 0.05$ in comparison to the index in the group of patients without retinopathy (ANOVA+ Newman-Keuls test).

lowing the stress period, the LP in the group of patients with diabetic retinopathy has exceeded that in the control group by 33.5% ($p < 0.05$) and has been higher than that before the photo stress exposure by 17.5% ($p > 0.05$). A significant difference from the control group has persisted until the end of the observation. Meanwhile, the LP recovery to the basic value has been recorded in the control group after 74.3 ± 3.1 s, in the group of patients without retinopathy – after 86.5 ± 5.5 s, and in the group of patients with retinopathy – after 131.7 ± 10.2 s (fig. 2, V).

The amplitude N75-P100 has been by 33.7% ($p < 0.05$) lower in patients without retinopathy than in practically healthy patients (fig. 2, B). In the group of patients with retinopathy such differences comprised 43.5% ($p < 0.05$). For the first 20 s of post-stress exposure 26.1% ($p < 0.05$) lowering of the amplitude N75-P100 has been observed in comparison to the initial background in the control group, while in the groups of patients with and without retinopathy it has been 48.1% ($p < 0.05$) and 36.1% respectively. At the same time, 30.8% ($p < 0.05$) decrease of the studied index has been recorded in the group of patients with retinopathy compared to that in the patients without retinopathy (fig. 2, B, II). The significant differences between the groups have persisted for 60 s of the post-stress observation (fig. 2, B). Moreover, in the 40 s of post-stress period the amplitude N75-P100 has been lower by 34.8% in the patients without retinopathy than that in the control group, and in the group with retinopathy – by 44.6% ($p < 0.05$). The full recovery of the studied index – the amplitude N75-P100 – has been observed during the same time period as the latency period of P100 recovery.

The effects of trans-cranial magnetic stimulation (TMS) influence upon VEP characteristics have been investigated in the group of patients suffering from diabetic retinopathy (16 patients).

The exposure to the photo stress under the conditions of the preceding TMS application (10 impulses) has been accompanied with a tendency of the latency period of P100 shortening, which has been by 5.0% ($p > 0.05$) shorter in the first 20 s of the post-stress exposure than in the group of patients with diabetic retinopathy in the absence of the TMS (fig. 3). This index has been relatively lower in the patients who have been exposed to the 40 impulses TMS during an analogous time period from the moment of the photo stress exposure, namely by 33.8% ($p < 0.05$), and it has been by 15.2% ($p > 0.05$) higher than in practically healthy individuals. Such differences between the observed groups have persisted for 60 s from the moment of photo stress exposure (fig. 3).

The VEP amplitude in the group of patients with diabetic retinopathy, who have undergone 10 impulses cerebellar TMS exposure during the first 20 s from the moment of the photo stress exposure, has been by 13.1% ($p > 0.05$) larger than in the patients of the given group in the absence of the TMS application (fig. 4). In the subgroup of patients with a larger number of TMS impulses (40 impulses) during an analogous time period the studied index has been by 17.8% ($p < 0.05$) higher than in the patients without TMS, but still it has been lower by 5.7% ($p > 0.05$) compared with the respective index

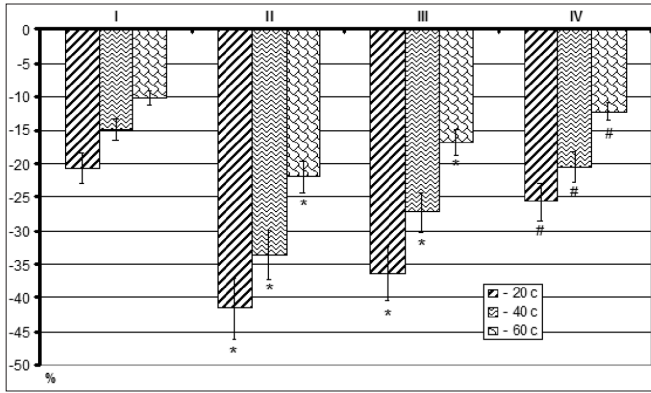


Fig. 3. Dynamics of changes of the latency period P100 in the photo stress test under the conditions of cerebellar trans-cranial stimulation application.

Legend: abscissa I – control group (practically healthy individuals); II – patients with diabetes and retinopathy; III – effect of 10 cerebellar TMS impulses; IV – effect of 40 cerebellar TMS impulses.

Ordinate – investigated indices in % pertained to their corresponding levels taken as 100% which have been the following: for the control group (I) – data on the VEP without photo stress has been taken as 100%; for group II – photo stress in patients with diabetes retinopathy without TMS has been taken as 100%; for groups III and IV – photo stress in patients with diabetes retinopathy without TMS has been taken as 100%.

*-p < 0.05 – in comparison to the control group; #-p < 0.05 – in comparison to the index registered in group II – photo stress in patients with diabetes retinopathy without TMS (ANOVA+ Newman-Keuls test).

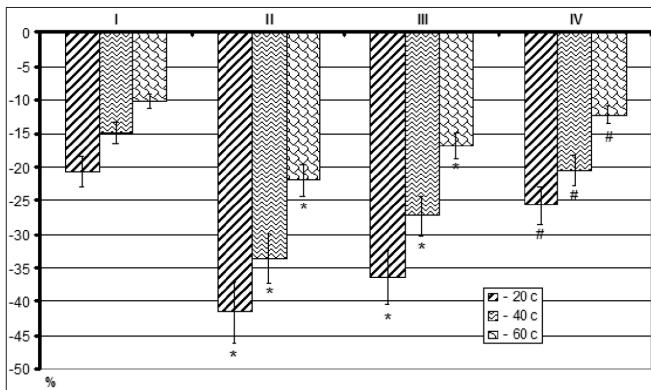


Fig. 4. Dynamics of the changes of the amplitude of N75-P100 (B) in the photo stress test under the conditions of cerebellar trans-cranial stimulation application.

Legend: the same as in fig. 3. Sign (-) means magnitude of reduction of VEP amplitude compared with the data registered before the photo stress in the healthy persons (group I) and the patients with diabetes (groups II-IV), retinopathy taken as 100%.

*-p < 0.05 – in comparison to the control group; #-p < 0.05 – in comparison to the index registered in group II – photo stress in the patients with diabetes retinopathy without TMS (ANOVA+ Newman-Keuls test).

in the control group. In the last third of the VEP recording period the amplitude N75-P100 in the group that has been exposed to 10 impulses exceeded its value in the control group by 7.3% (p < 0.05), and in the group with 40 impulses application – by 2.1% (p > 0.05).

The recovery period of the studied indices in the group

of patients with diabetic retinopathy comprised 90.5 ± 6.8 s, while in the patients without retinopathy this index comprised 75.4 ± 5.9 s (p > 0.05).

Thus, the obtained results have showed that in patients suffering from the diabetes mellitus both with and without retinopathy there are the following impairments of the VEP characteristics observed: lengthening of the latency period of P100 and lowering the amplitude N75-P100 in comparison to the indices in the control group. Furthermore, the significant changes of the latency period have been recorded only in the patients with diabetic retinopathy.

It may be assumed that the described disorders are the result of a decreased velocity of the nerve impulse conductance along the optic nerve [5]. This hypothesis corresponds to the research results [5, 10] that show a reduction of the electroretinogram amplitude pattern in the absence of the retinopathy signs, which can be explained by a selective damage of the ganglion cells and their axons in the central part of the retina – by a continuous hyperglycemia. At the same time, a positive correlative relation between VEP changes, peripheral diabetic neuropathy, reduction of the central velocity of the signal conductance and histological disorders has been established [12]. As soon as the development of the optic nerve neuropathy has been shown as a result of the ganglion cells dysfunction [5, 10], the role of retinopathy in the established VEP changes cannot be excluded. Another fact speaks in favor of this assumption, namely, that the latency period of P100 in the patients with a proliferative retinopathy has been to some extent longer in comparison to that recorded in the absence of retinopathy.

The information regarding the functional state of retina has been obtained under the conditions of photo stress exposure. In the control group the light stimulation of the macular part of the retina has increased the latency period and lowered the VEP amplitude, while the VEP recovery period has been recorded during the period up to 80 s from the photo stress completion. It may be assumed that the photo stress impairs the ability of the macular photoreceptors to produce the action potential after such stimulation. Meanwhile, a prominent role in the VEP recovery seemingly belongs to the photo pigment re-synthesis that can be supplied by a sufficient bloodstream volume [12]. A positive TMS influence, thus, can be explained by the change of metabolism in the retinal tissue that appears, probably, due to the antidromic excitation conduction along the bisynaptic retinal-cerebellar path [4]. Also rather probable is the effect that develops due to the general metabolic TMS effects, which induce alterations on the part of the neurotransmitter systems in different brain structures [1, 11].

It should be also noted that the VEP after the photo stress in the patients with diabetes and without retinopathy, who have preserved vision acuity, and in the absence of the changes at fluoroangiography, can indicate the presence of the early functional incompetence of the central retinal layers [12]. The positive cerebellar TMS effects may point at the possibility of this method application for the purpose of prevention of the progressive development of neurodegenerative alterations on the part of retina in patients suffering from diabetes mellitus.

Conclusions

1. The diabetic retinopathy development is linked to a prolonged VEP latency period (P100), lowering the N75-P100 amplitude, as well as to shortening the recovery period of retina's functional capacity after photo stress.

2. The cerebellar trans-cranial magnetic stimulation facilitates a faster recovery of the retina's functional capacity in response to photo stress in diabetic patients with retinopathy.

3. The periodical cerebellar trans-cranial stimulations may be considered as a prevention method as well as a method of treatment of diabetic retinopathy.

References

- Godlevsky LS, Kobolev EV, Mustyatsa VF, et al. Modeling and suppression mechanisms of the experimental epileptic syndrome. Odessa, 2010;350.
- Zenkov LR. Clinical electroencephalography (with epileptology elements). Practitioner's manual. The 3rd edition. Moscow, 2004;368.
- Pinchuk DYU. Transcranial brain micropolarizations: clinical picture, physiology. St. Petersburg, 2007;495.
- Ariel M, Fan TX. Electrophysiological evidence for a bisynaptic retino-cerebellar pathway. *J Neurophysiol.* 1993;69(4):1323-1330.
- Bhanu R, Vinutha SMS, Karthiyane K, et al. Visual evoked potentials in non insulin dependent diabetes mellitus without retinopathy: A pilot study. *Current Neurobiology.* 2012;3(1):55-59.
- Del Olmo MF, Cheeran B, Koch G, et al. Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movements. *J. Neurophysiol.* 2007;98:145-152.
- Ding AD, Zhang H, Wang JM. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2004;40(6):400-403.
- Frank RN. Diabetic retinopathy. *New Engl. J. Med.* 2004;350(1):48-58.
- Jayasekaran V, Rothwell J, Havgy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates, cortico-bulbar projections in the swallowing motor system. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:831-e341. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01747.x
- Mahmood D, Singh BK, Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon. *J. of Pharmacy and Pharmacol.* 2009;61(9):1137-1145.
- Oliveri M, Koch G, Torriero S, et al. Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans. *Neurosci. Lett.* 2005;376(3):188-193.
- Parisi V, Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011;17(1):12-18.

Production of anti-prostate specific antigen coated tubes

*M. Moharamzadeh¹, A. M. Affendiyev², A. A. Quliyev³

^{1,3}Department of Biochemistry and Biotechnology, State University of Baku

²Department of Biochemistry, Medical University of Baku, the Azerbaijan Republic

*Corresponding author: mmoharamzadeh@yahoo.com. Manuscript received October 25, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Immunoassay is an appropriate method for measuring hormones and other protein compounds like a prostate-specific antigen (PSA). This antigen is a tumor marker of prostate cancer which can be identified by screening. Among the numerous available solid phases a coated tube is the most popular one.

Material and methods: We have used a monoclonal antibody (mAb) against the PSA. One of the pairs of monoclonal antibodies has been used for preparing the PSA tracer by labeling to radioactive iodine (¹²⁵I) and the other one – for the coating of polystyrene tubes. In the solid phase method we have used the adsorption technique for coating the monoclonal antibody in polystyrene tubes. We have used adsorption as a mode of coating and plastic tubes as a solid phase. The reaction takes place between the antigen molecule in the patient serum and the two antibodies (anti-PSA mAb) in the tracer and coated tubes, and hence these assays are called solid phase assays. The determination of PSA is based on the immunoradiometric assay (IRMA). The samples or standards are incubated in monoclonal antibody-coated tubes with the second ¹²⁵I-labelled antibody. After the incubation period (two hours) the liquid contents of the tubes are aspirated and washed.

Results: After running the assay the results have showed a correlation between the concentrations of the serum PSA tested by the locally made coated tubes and the commercial ones. So, we can use the locally made reagents to measure the PSA not only for the laboratories performing a large number of tests, but also for the whole country in screening the prostate cancer which will surely be a cost-effective project. Finally, as the method is isotopic, it is more robust compared to the non-isotopic markers and presents a true immunoassay.

Conclusions: Many solid phases have specific reactive groups which can be activated by a variety of biochemical methods. This research shows that we can manufacture the cost-effective IRMA kits by producing locally the antibody-coated tubes for PSA. And they can be used in mass screening of the prostate cancer for men over 50 in any country. Finally the same protocol for coating monoclonal antibodies can be used for other tumor markers like CEA, CA15-3 and AFP if we have their specific monoclonal antibodies.

Key words: solid phase, coated tubes, immunoassay, prostate-specific antigen.

Introduction

The first solid phase of radioimmunoassay was reported by K.Catt and G.Treagear in the Science Journal at the earlier stage of prostate specific antigen (PSA) development [2]. An important aspect of the immune response is the production of antibodies or immunoglobulins by B-cells (B-lymphocytes).

Serum, when it contains specific antibodies, is referred to as antiserum. All the antibodies have the same basic structure of 4 polypeptide chains: two identical "light" chains and two identical "heavy" chains linked together by disulfide bonds in a distinctive Y conformation. Immunoglobulins are divided into classes (IgG, IgM, IgE, IgA and IgD) and subclasses (IgG1,

IgG2, etc). IgG class immunoglobulins constitute about 75% of total serum immunoglobulins. The antibodies that are produced by hyper-immunization are predominantly IgG, occasionally with IgM. And IgM antibodies are often less stable [2, 8].

The initial stimulation of antibody production is usually achieved in an animal after the injection of immunogen. The administration of immunogen stimulates different cells of the immune system, giving rise to a mixed population of antibodies derived from a number of B-lymphocyte clones (polyclonal). The serum taken from an immunized animal containing these antibodies is referred to as a polyclonal antiserum [3, 5].

In the recent years, the usage of monoclonal antibody (mAb) in the immunoassay has rapidly been established along with involving a variety of approaches. Kohler and Milstein's original method was to fuse B-cells antibodies with neoplastic tumor cells (B-cell myeloma), producing immortal hybrid cells.

There are three factors necessary for judicious selection of antibodies:

1. Concentration of binding sites
2. Affinity
3. Specificity

It is, therefore, important to detail or indicate the aspects of the above in order to characterize all antibodies if they are to be used as immune reagents. The most practical tests are:

1. Determination of titer. This is a measure of both concentration and affinity.
2. Scatchard's analysis of binding curve. This gives the details of both affinity and number of binding sites.
3. Cross-reaction studies with structurally related molecules. This can give the the information to describe the type and degree of specificity.

In this research we have used the pairs of monoclonal Ab from a commercial company. One of them has been used before for making the tracer with ^{125}I and the other one has been used for coating on a solid phase. In solid phase assays, the antibody is physically adsorbed on or chemically coupled to a solid phase. The reaction takes place between the antigen molecules on the liquid phase and the antibody on the solid phase, and hence these assays are called solid phase assays. Several solid phase systems are available and a widely used one is a coated tubes system [7, 11].

This system uses antibody-coated polystyrene plastic tubes into which the buffer, a standard or unknown one, and the tracer are added. After the incubation the contents of the tubes are discarded and the tube is rinsed to remove the last traces of the un-reacted reagents. The tube is then checked for radioactivity.

Material and methods

First we prepare a coating buffer. For this purpose we weigh 0.31 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and 1.2 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, also 0.5 g of NaN_3 . Then we dissolve it in the distilled water and make one liter volume. After that we prepare the anti-PSA

monoclonal antibody coating solution. The concentration of master monoclonal antibodies (mAb) is 7.5 mg/ml, and for making the coating solution we have to dilute it by one thousand times, that is up to 7.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. For obtaining this concentration we add 100 μl of the master mAb solution to 100 ml of the coating buffer. We mix it well gently and dispense 0.4 ml of this homogenous solution to each polystyrene tube, incubate the tubes overnight at the room temperature. Then we make a post-coating buffer as follows: 6.0 g. of Tris reagent, 3.2 g of Citric acid, 10 g of Sodium citrate, 1.0 g of NaN_3 (sodium azide), 10 g of BSA and 10 g of Sucrose, then we dissolve it in the distilled water and bring the volume to one liter.

The next day, we at first aspirate the antibody solution from the tubes then we dispense 0.5 ml of post-coating buffer to each tube and incubate it overnight.

During the coating process most of the antibody molecules are tightly fixed to the solid phase surface. But some of them, which are the low fixed antibody molecules, have to be removed during the post-coating treatment in order not to interfere with the future antigen-antibody reaction [9, 10]. At the same time, the final coated antibody molecules have to be protected during their conservation. For this purpose some protecting ingredients have already been added to the post-coating buffer as well. After the coating process the tubes must be dried in an appropriate room and the drying process lasts overnight. The coated tubes could also be kept in a humid form for a short term (for a few weeks). In this case, the coated tube could be kept with the post-coating buffer containing the amount of 0.1% NaN_3 at 4-8°C. The dried coated tubes are meant for a long-term conservation (from several months to years). For this purpose the dried coated tubes have to be packed in an appropriate box with desiccants.

We should also make the iodinated PSA-antibody (tracer) to perform the immunoradiometric assay (IRMA) with locally made anti-PSA coated tubes in order to evaluate the efficiency of our coated tubes. For this we use the other pair of anti-PSA monoclonal antibodies for iodination with radioisotope (^{125}I).

The best way for iodination of proteins or antibodies is the Chloramine-T method [1, 12]. First we take 100 μg (10 μl) of master monoclonal antibodies and pour them into a small plastic tube, then we add 10 μl (0.5 m Ci) of the iodine (^{125}I) solution and 10 μl (5 μg in phosphate buffer, pH = 7.4) of Chloramine-T which is an oxidizing agent and causes the conversion of negative iodine into positive iodine in order to bind the protein molecule. After 30 seconds we add 10 μl (5 μg in phosphate buffer, pH = 7.4) of Sodium meta bisulfite as a reducing agent to quench the reaction.

Then we purify the labeled mixture by using Sephadex G-25 column. Finally we dilute the labeled anti-PSA antibody (tracer) by phosphate buffer and adjust the activity of the tracer by measuring it in the gamma-counter to use it in the laboratory for doing the assay.

The assay protocol is as follows:

Patient sample serum and control serum standard is added sequentially to antibody-coated tubes 100 μl . 100 μl

of anti-PSA labeled antibody (tracer) is added to each tube and the tubes are mixed by Vortex mixer. Then the tubes are incubated at a room temperature for two hours while shaking.

At the end the contents of the tubes are aspirated carefully, the tubes are twice rinsed with 2 ml of wash buffer and aspirated immediately. Finally, the tubes are counted in the gamma-counter and the standard curve is made.

Results and discussion

After running the assay the results show a good and acceptable standard curve. The amount of PSA in the control serum and patient samples are compatible with the samples checked by Beckman's commercial kit (tab. 1, 2).

Table 1

The concentration of the standards and their counts

Standards	Concentration (ng/ml)	Counts per minute (cpm)
st. 1	0	360
st. 2	1	1264
st. 3	3	4962
st. 4	10	17321
st. 5	30	38678
st. 6	100	59864

Table 2

The comparison of the results between two different coated tubes

Patient Samples	Local kit PSA (ng/ml)	Commercial kit PSA (ng/ml)
1	4.6	4.7
2	2.2	2.1
3	5.9	5.8
4	1.9	2.0
5	3.6	3.5
6	7.5	7.6
7	8.3	8.2
8	12.4	12.2
9	9.6	9.7
10	4.2	4.1

As we see in fig. 1, the standard curve shows a good proportion between the radioactivity counts of the standard samples and their concentrations which is a typical IRMA curve.

The normal value of PSA concentration in healthy men is 0-4 ng/ml, but it is recommended that each laboratory should establish its own norm values for the local healthy population regarding the age and other potential ethnic and regional differences. When the sample value is higher than the concentration of the highest standard value, we should dilute it by a zero standard value. The mentioned thing usually

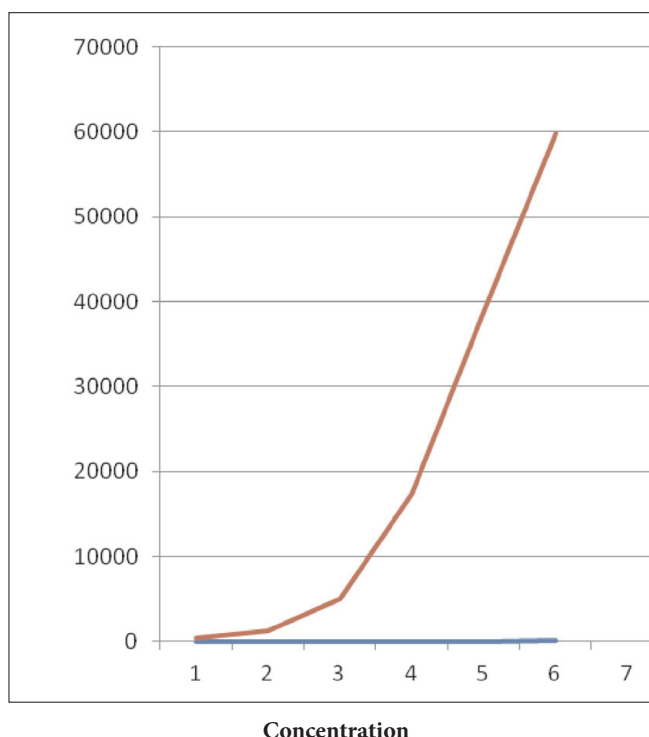


Fig. 1. The standard curve of PSA-IRMA using locally made anti-PSA monoclonal Ab coated tubes.

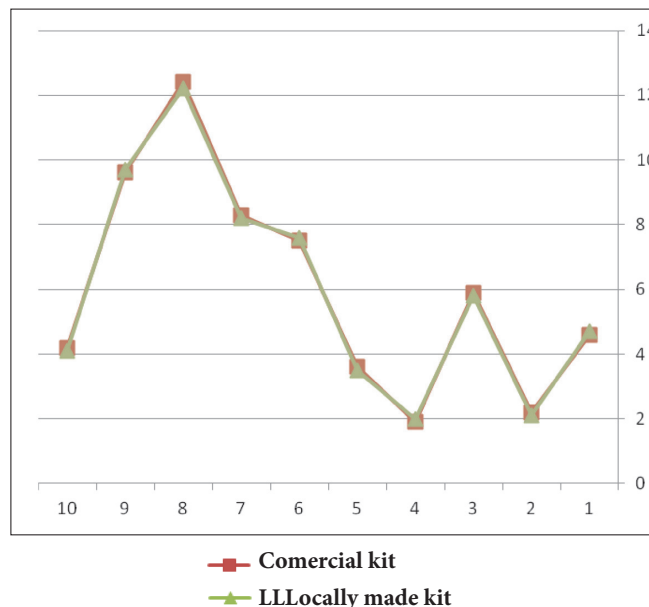


Fig. 2. The correlation curve between the two results.

happens to the samples of patients with developed prostate carcinoma accomplished by bone metastasis. In this situation the obtained results must be multiplied by the dilution factor.

After comparing the results of two different coated tubes we can easily come to the fact that there is a good correlation between the amounts of the PSA in samples measured by our local coated tubes and those which are made by means of the commercial kit (fig. 2).

Conclusions

Immunoassays are the most widely used analytical techniques and have been successfully applied to an extensive range of substances, including those with large and small molecules. Many solid phases have specific reactive groups which can be activated by a variety of biochemical methods. After introducing Yalow and Berson's isotopic method for measuring insulin in the clinical laboratories it has been spread very quickly to many analytes including the tumor markers. This research shows that we can manufacture the cost effective IRMA kit by producing antibody-coated tubes for PSA locally. It can also be used for the mass screening of prostate cancer in men over 50 in any country, including the developing countries thanks to the simple procedure and its reasonable cost. Finally, the same protocol for coating monoclonal antibodies on a solid phase can be used for the other tumor markers like CEA, CA15-3 and AFP if we have their specific monoclonal antibodies.

References

1. Ludwig R, Bayard F. Measurement of PSA by Radioimmunoassay. *J. of Clinical Biochemistry*. 2004;32:37-42.
2. Edwards R. Immunoassays Essential Data, London: John Wiley & Sons, 2002;16-28.
3. Little J. Immunoassay International. London: NETRIA, 1999;12:6-18.
4. Stewart M. Immunoassay International. London: NETRIA, 1998;10:4-12.
5. Lindstedt G, Jacobasson A. Determination of PSA in serum by immunoradiometric assay. London: NETRIA, 2000;14:12-14.
6. Blincko S, Howes I. Immunoradiometric assay. *Clin. Chem*. 2003;36:42-48.
7. Chapman RS. Interference in Immunoassay, Ch. 9. *Quality Control in Lab. Medicine*. 2002;3:49-56.
8. Ekins R, Chu F. Multianalyte testing. *Clin. Chem*. 1993;39:369-372.
9. Chapman RS. Linkage of biomolecules to solid-phases for immunoassay, in vitro techniques in medical diagnosis. (IAEA, Vienna, International Atomic Energy Agency – TECHDOC-1001). Ch.;7:32-38.
10. Ekins RP. Immunoassay for Clinical Chemistry. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991;96-97.
11. Price CP, Newman DJ. Principle and Practice of Immunoassay. London: Macmillan, 1991;446-448.
12. Edward R. Development in Radio Immunoassay and related procedures. IAEA-Symposium. Vienna, 1992;205-206.

Pulmonary embolism in acute varicose thrombophlebitis of lower limbs

R. V. Sabadosh

Department of Surgery, National Medical University of Ivano-Frankivsk, Ukraine

Corresponding author: r.sabadosh@gmail.com. Manuscript received December 16, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The purpose of the study is the improvement of treatment results in the patients with superficial vein thrombosis, associated with varicose veins (SVT-AVV) of lower limbs, through studying the frequency of pulmonary embolism (PE) cases and the factors predisposing to it.

Material and methods: 236 patients with SVT-AVV have been examined and the disease has been observed in 250 lower limbs. A triplex scanning of the venous system of both lower limbs with the registration of all embolic areas of superficial and deep veins has been carried out in every patient. PE clinic picture has been confirmed by computer angiopulmonography.

Results: The results of the study have showed that SVT-AVV is complicated by clinically distinct PE in 3.8% of cases (95% CI 1.8-7.1). The frequency of PE among the persons with SVT-AVV without a thrombotic process in deep venous system has amounted to 1.1% and when this process was present – to 14.6% ($p < 0,001$). PE has been registered more frequently in the patients with the thrombotic process in both lower limbs ($p = 0.004$). In the patients with SVT-AVV the frequency of PE has been significantly increasing along with the increase of the number of its possible sources ($p = 0.007$). The frequency of PE at SVT-AVV presence with the top clots localization in the small saphenous vein has not differed significantly from the same indicator of the great saphenous vein, indicating to the frequent underestimation of the role of this vein.

Conclusions: The survey of the patients with SVT-AVV should be directed to the thorough identification of all possible sources of PE, considering a special risk of its development in the persons with thrombotic process in both lower limbs and concomitant deep venous thrombosis.

Key words: venous thrombosis, varicose veins, pulmonary embolism.

Тромбоэмболия лёгочной артерии при остром варикотромбофлебите нижних конечностей

Введение

Острый варикотромбофлебит (ОВТФ) нижних конечностей часто считают безопасным и доброкачественным заболеванием, которое не является причиной летальных исходов [1]. На самом деле, летальные случаи при ОВТФ далеко не редкость, и обуславливаются они, главным образом, тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА). В недавнем систематическом обзоре обнаружено, что при ОВТФ бессимптомная ТЭЛА регистрируется у 20-33%

пациентов, а клинически выраженная – у 2-13% [2]. Исследование по оценке факторов риска развития венозного тромбоэмболизма (МЕГА) обнаружило, что клинически выраженный ОВТФ связан с 3,9-кратным возрастанием риска ТЭЛА [3]. И даже при полноценной диагностике и стационарном лечении больных нередко встречаются смертельные исходы [4, 5].

Исходя из этого, важным при лечении ОВТФ является вопрос выявления той категории больных, у которых есть

высокая вероятность ТЭЛА, с последующей коррекцией у них лечебной тактики. По этой тематике количество исследований очень ограничено, а их результаты часто противоречивы.

Подтверждённым фактором риска развития ТЭЛА при ОВТФ является наличие одной из этих 2-х нозологий или тромбоза глубоких вен (ТГВ) в анамнезе [6]. В частности, у 7% больных с тромбоемболическими осложнениями (ТЭО) при ОВТФ подтверждаются ранее перенесенные ТГВ или ТЭЛА, а у 12% – ОВТФ [7].

Возраст больных явно не связан с развитием ТЭО [7]. Что касается пола, то имеются противоречивые данные: от отрицания его роли в развитии ТЭЛА до определения мужского пола как фактора риска [6, 7].

Наиболее сильную связь с вероятностью возникновения ТЭО, согласно существующим исследованиям, имеет локализация тромботического процесса в главных стволах большой и малой подкожных вен (БПВ и МПВ) [8]. Однако, регистрация ТГВ у 5,2% больных с ОВТФ немагистральных подкожных вен свидетельствует о том, что и такая локализация тромботического процесса не исключает вероятности возникновения ТЭЛА [9].

Среди магистральных подкожных вен первенство в развитии ТЭЛА традиционно признаётся за БПВ. Вместе с тем, на наш взгляд, в литературе незаслуженно недостаточно внимания уделено частоте ТЭЛА при тромботическом процессе в МПВ. Примером этого может быть известное рандомизированное многоцентровое исследование CALISTO [7]. В результатах этого исследования отмечено, что среди 3002 пациентов с ОВТФ только в одном случае (0,03%) ТЭО возникло при локализации тромбофлебита не в БПВ, а МПВ вообще не упоминается.

Естественно, что частота ТЭО выше при проксимальных локализациях тромботического процесса [10]. Поэтому его локализация выше колена, и, особенно, в пределах 10 см от сафенобедренного соединения, закономерно считается фактором риска ТЭО [7]. Однако и по поводу этого вопроса есть определённые разногласия. Некоторые исследователи не находят никакой связи между наличием тромба в сафенобедренном соединении и риском возникновения ТЭЛА [11].

Также неопределённой остаётся роль тромбоза перфорантных вен нижних конечностей в развитии ТЭЛА. Целевых исследований по этому вопросу не существует. Однако, если учесть, что у 14,3% лиц с ОВТФ, у которых произошло распространение тромботического процесса на глубокие вены, за это распространение ответственны перфорантные вены, то их роль в развитии ТЭЛА при ОВТФ, скорее всего, достаточно весома [10].

Ещё один важный вопрос – возможно ли развитие ТЭЛА при ОВТФ без предварительного распространения процесса на глубокую венозную систему. В одном из патологоанатомических исследований 202 больных с внутрибольничной ТЭЛА тромботический процесс в варикозно расширенных подкожных венах нижних конечностей был обнаружен только у 6 больных (3%) [12]. При этом у каждого из них ОВТФ сочетался с ТГВ

бедренного сегмента или глубоких вен голени. Это исследование заставляет серьёзно задуматься над заданным выше вопросом.

Наконец, остаётся неопределённой роль сопутствующих злокачественных новообразований в развитии ТЭЛА на фоне ОВТФ. И если одно из проанализированных нами исследований определяет злокачественный процесс как фактор риска осложнённого течения ОВТФ, то в другом исследовании (на 3002 пациентах) связи онкопатологии с более частой вероятностью развития ТЭО на фоне ОВТФ не обнаружено [6, 7].

Подводя итоги, отметим, что проблема причин и закономерностей развития ТЭЛА на фоне ОВТФ на сегодня далека от решения. Неопределённым остаётся ряд вопросов: какова роль возраста в развитии ТЭЛА, роль пола и сопутствующей онкопатологии, тромбоза МПВ, немагистральных подкожных и перфорантных вен; какие уровни поражения тромботическим процессом различных вен являются определяющими для вероятности развития ТЭЛА; какова частота развития ТЭЛА при ОВТФ без сопутствующего ТГВ и др. Эти вопросы важны потому, что именно они могут помочь в решении главного вопроса – какое лечение, насколько срочно и в какой последовательности следует проводить для каждого больного с ОВТФ, чтобы предупредить развитие ТЭЛА или её рецидива.

Целью работы является улучшение результатов лечения больных с ОВТФ нижних конечностей путём изучения особенностей патологического процесса у лиц, где он осложняется ТЭЛА.

Материал и методы

Обследовано 236 пациентов с ОВТФ нижних конечностей, у которых он наблюдался на 241 конечности на фоне варикозной болезни. У 5 больных (2,1%) ОВТФ наблюдался одновременно на обеих нижних конечностях. Ещё у 2 больных (0,9%) ОВТФ наблюдался на противоположной нижней конечности, но не на фоне варикозной болезни, а на фоне варикозной формы посттромботической болезни. Ещё у 3 больных (1,3%) на противоположной конечности обнаружен острый ТГВ. Средний возраст больных составлял 57,2 года (от 23 до 83 лет). Женщины составляли 169 человек (71,6%), мужчины – 67 человек (28,4%). На 8 конечностях (3,3%) до возникновения ОВТФ степень хронических венозных расстройств по критерию «С» классификации CEAP характеризовалась как С2, на 107 конечностях (44,4%) – как С3, на 119 (49,4%) – как С4, на 2 (0,8%) – как С5 и на 5 (2,1%) – как С6. На 21 нижней конечности (8,7%) ОВТФ возник на фоне рецидива варикозной болезни.

До начала лечения больным проводилось ультразвуковое триплексное сканирование венозной системы поражённой нижней конечности (аппарат “GE Logiq 500 PRO”, США) с детальным картированием всех патологических венозных рефлюксов и участков распространения тромботического процесса. При подозрении на ТЭЛА пациентам осуществляли компьютерную томографичес-

кую ангиопульмонографию (аппарат “Thoshiba Aquillion PRIME”, Япония) для окончательного подтверждения или исключения этого осложнения.

При анализе результатов исследования больных разделили на 2 группы. В первую группу вошли больные с ТЭЛА, независимо от того, где локализовался её источник, а во вторую группу – больные без наличия ТЭЛА. Больных различных групп сравнивали по возрасту, полу, наличию в анамнезе тромботических процессов в венах нижних конечностей и онкопатологии, локализации и протяжённости поражения тромботическим процессом поверхностной и глубокой венозной систем.

Статистическая обработка результатов исследований производилась при помощи программного обеспечения «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, США), «STATISTICA 10» (StatSoft, США) и «R» (Revolution Analytics, США). При этом проводилось: 1) определение точных доверительных интервалов для относительных величин, измеренных в процентах; 2) сравнение относительных частот наступления определённых событий в одной группе по аналогу z-критерия для различных событий в одной выборке; 3) сравнение относительных частот наступления определённых событий в различных группах по точным критериям Fisher; 4) ранговый корреляционный анализ Спирмена для установления взаимосвязи между дискретным количественным и порядковым качественным показателями.

Результаты и обсуждение

Из 236 пациентов с ОВТФ у 9 (3,8%, 95% ДИ 1,8-7,1) зарегистрирована клинически выраженная ТЭЛА, которая подтверждена ангиопульмографически. Из этих 9 пациентов только 2 (22,2% с 95% ДИ 2,8-60,0) не имели распространения тромботического процесса в глубокую венозную систему. Каждый из них имел только один вероятный источник ТЭЛА. У одного из этих больных верхушка тромба локализовалась в бедренном сегменте БПВ, не доходя до её претерминального клапана, а у второго – на уровне претерминального клапана МПВ. Одновременно в поверхностных и глубоких венах тромботический процесс локализовался у 7 пациентов с ТЭЛА (77,8%, 95% ДИ 40,0-97,2), что является статистически значимым чаще, нежели наличие тромбов исключительно в поверхностных венах ($p = 0,045$).

Если же рассматривать частоту ТЭЛА у лиц с ОВТФ, которые не имели распространения тромботического процесса на глубокую венозную систему и которые его имели, то у первых она составила 2 случая из 188, то есть 1,1%, а у вторых – 7 случаев из 48 (14,6%), что является больше статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 1).

У 1 из 7 больных, у которых тромботический процесс локализовался и в поверхностных и в глубоких венах, наблюдался лишь 1 вероятный источник ТЭЛА – флотирующий тромб во внешней подвздошной вене, распространившийся туда через устье БПВ. У остальных 6 больных зарегистрированы по 2 или более вероятных

источников ТЭЛА, в связи с чем точно определить настоящий её источник невозможно.

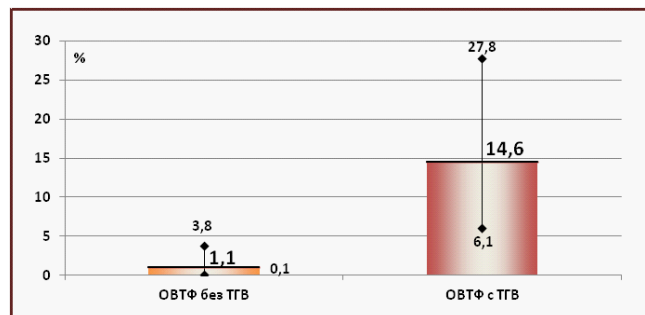


Рис. 1. Частота ТЭЛА у лиц с ОВТФ, у которых тромботический процесс распространялся и не распространялся на глубокую венозную систему (% и 95% ДИ).

Среди лиц с несколькими вероятными источниками ТЭЛА у одной из пациенток зарегистрировали флотацию тромба во внешней подвздошной вене, рядом с тромбозом подколенной вены на противоположной нижней конечности, где ОВТФ не наблюдался. У этой больной тромб на наружную подвздошную вену распространялся с БПВ через общую бедренную вену без тромбоза её участка дистальнее устья БПВ. У 2 других больных тромб в БПВ, достигший её терминального клапана, сочетался с тромбозом подколенной вены. У 1 пациента тромбоз БПВ до терминального клапана на одной конечности сочетался с тромбозом бедренного сегмента БПВ, не достигая её претерминального клапана, и с независимым тромбозом малоберцовой вены на противоположной конечности. Еще один пациент имел тромбоз БПВ до терминального клапана на обеих нижних конечностях и, одновременно, тромбоз бедренных вен на обеих нижних конечностях. Наконец, 1 больной имел тромбоз МПВ до её терминального клапана и, отдельно, тромбоз подколенной вены с верхушкой тромба ниже устья МПВ. Таким образом, у указанных 6 больных с несколькими вероятными источниками ТЭЛА всего зарегистрировано 15 возможных её источников.

Если рассматривать 9 больных с ТЭЛА, то верхушки тромбов локализовались у них в следующих венах: БПВ – у 5 человек (у 2 – на обеих нижних конечностях), МПВ – у 2, наружная подвздошная – у 2, бедренная – у 1 (на обеих конечностях), подколенная – у 4, малоберцовая – у 1.

Интересным вопросом является сравнение роли БПВ и МПВ в развитии ТЭЛА. У 5 лиц с ТЭЛА (55,6%, 95% ДИ 21,2-86,3) верхушка тромба на одной или обеих конечностях локализовалась в БПВ, тогда как в МПВ она локализовалась у 2 больных (22,2%, 95% ДИ 2,8-60,0). Статистически значимой разницы между этими частотами не установлено ($p = 0,221$), хотя и наблюдалась выраженная тенденция к более частому выявлению тромбоза БПВ у лиц с ТЭЛА. Вместе с тем, если рассматривать частоту выявления ТЭЛА у всех лиц с ОВТФ, у которых верхушка тромба находилась в стволах БПВ или МПВ, то картина заметно меняется. Из 112 человек с верхушкой тромба в БПВ ТЭЛА подтверждена у 5 больных (4,5%, 95% ДИ

1,5-10,1), а из 31 пациента с верхушкой тромба в МПВ – у 2 (6,5%, 95 % ДИ 0,8-21,4). Полное перекрытие доверительных интервалов этих 2 показателей свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы между ними. Здесь следует отметить, что у 11 пациентов БПВ и МПВ были тромбированы одновременно. Ни у одного из этих пациентов ТЭЛА не отмечена. Исключив этих больных, получим, что только БПВ была тромбированной у 101 больного, и только МПВ – у 20. Если рассчитать частоту ТЭЛА среди этих 2 подгрупп, то при тромбозе БПВ она составит 5,0 % (95% ДИ 1,6-11,2%), а при тромбозе МПВ – 10,0% (95% ДИ 1,2-3,17%, $p = 0,599$). Таким образом, у больных с ОВТФ, осложнённым ТЭЛА, наблюдается тенденция к более частому выявлению тромбированной БПВ, нежели тромбированной МПВ. Вместе с тем, если рассматривать частоту ТЭЛА только у больных с верхушкой тромба в стволах БПВ или МПВ, то тенденция меняется: частота ТЭЛА среди лиц с тромбированной МПВ несколько выше, чем среди лиц с тромбированной БПВ, хотя все эти различия не являются статистически значимыми. Так или иначе, не обнаружено никаких доказательств того, что БПВ играет в развитии ТЭЛА более важную роль, чем МПВ.

Уровни локализации тромбов при их распространении по системам БПВ и МПВ при ОВТФ, осложнённом ТЭЛА, заслуживают отдельного рассмотрения. В системе МПВ в обоих случаях её тромбоза у больных с ТЭЛА верхушка тромба локализовалась проксимальнее претерминального клапана этой вены. В ветвях МПВ и в её стволе дистальнее претерминального клапана ни у одного из таких больных проксимальная граница тромботического процесса не локализовалась. В системе БПВ ни в одном случае верхушка тромба не локализовалась в ветвях этой вены и в её берцовом сегменте. При этом распространение тромба по БПВ до терминального клапана, без погружения его в общую бедренную вену или с таким погружением, было статистически значимо чаще на конечностях тех больных, которые имели тромботический процесс в системе БПВ, осложнённый ТЭЛА, чем на аналогичных конечностях лиц без ТЭЛА: 2 на 177 больных (1,1%, 95% ДИ 0,1-4,0) против 7 на 36 пациентов (19,4%, 95% ДИ 8,2-36,0, $p < 0,001$).

Ни у одного больного источником ТЭЛА не были тромбы, локализованные в перфорантных венах без перехода на стволы магистральных глубоких вен.

Что же касается роли конкретных глубоких вен в развитии ТЭЛА при ОВТФ, то статистически значимой разницы в частоте тромбоза различных вен при ТЭЛА не обнаружено (во всех случаях $p > 0,05$). Тем не менее, из 236 больных с ОВТФ при локализации верхушки тромба во внешней подвздошной вене ТЭЛА наблюдалась у 2 из 3 человек, в бедренной вене – у 1 (на обеих конечностях) из 5, в подколенной вене – у 4 из 15 и в малоберцовой вене – у одного человека при её тромбозе.

Подводя итоги по изучению всех больных с ТЭЛА, можно отметить, что в целом один её вероятный источник встречался у 3 из 9 пациентов (33,3%, 95% ДИ

7,5-70,1), 2 источника – у 4 (44,4%, 95% ДИ 13,7-78,8), 3 источника – у 1 (11,1%, 95% ДИ 0,3-48,2) и 4 источника – также у 1 (11,1%, 95% ДИ 0,3-48,2). Из 227 лиц без ТЭЛА 1 её вероятный источник зарегистрирован у 165 пациентов (72,7%, 95% ДИ 66,4-78,4), 2 источника – у 49 (21,6%, 95% ДИ 16,4-27,5), 3 – у 12 (5,3%, 95% ДИ 2,8-9,1) и 4 – у 1 (0,4%, 95% ДИ 0,0-2,4). Доля больных с ТЭЛА и без ТЭЛА при разном количестве её потенциальных источников представлена на рисунке 2. Для определения того, возрастает ли частота ТЭЛА с увеличением числа её возможных источников у больных, проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена относительно количества возможных источников ТЭЛА и её отсутствием или наличием. Отсутствие или наличие ТЭЛА трактовали не как качественный номинальный показатель, а как качественный порядковый показатель, поскольку возникновение ТЭЛА при ОВТФ всегда предшествует её отсутствию. Выявлено, что коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен 0,18, а его отличие от нуля статистически высоко значимо ($p = 0,007$). Такой результат подтвердил то, что с увеличением количества возможных источников ТЭЛА, её частота возрастает.

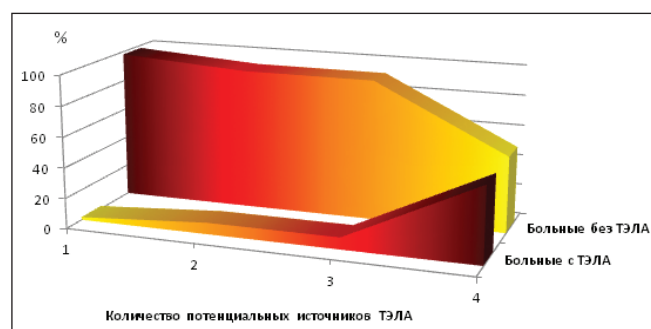


Рис. 2. Доля больных с ТЭЛА и без данного осложнения при разном количестве его потенциальных источников (%).

Из 9 больных, у которых на момент госпитализации регистрировалась ТЭЛА, тромботический процесс наблюдался одновременно на обеих нижних конечностях у 3 пациентов (33,3%), а среди 227 пациентов, у которых ТЭЛА не регистрировалась – у 7 (3,1%), что оказалось реже статистически значимым ($p = 0,004$) (рис. 3).

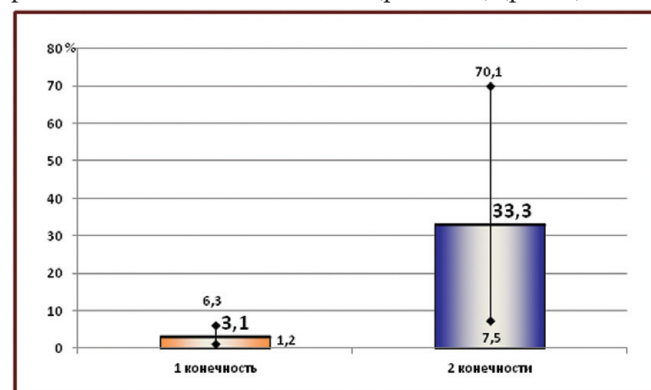


Рис. 3. Частота ТЭЛА среди лиц с ОВТФ, которые имели тромботический процесс на одной или обеих нижних конечностях (% и 95% ДИ).

ТЭО в анамнезе имели 2 из 9 больных с ТЭЛА (22,2%, 95% ДИ 2,8-60,0) и 16 из 227 пациентов без ТЭЛА (7,0%, 95% ДИ 4,1-11,2). Следовательно, у больных с ОВТФ и ТЭЛА частота ТЭО в анамнезе оказалась втрое больше, но статистической значимости эта разница не имела.

Из 9 лиц с ТЭЛА было двое мужчин (22,2%, 95% ДИ 2,8-60,0) и семь женщин (77,8% с 95% ДИ 40,0-97,2), что статистически значимо чаще ($p = 0,045$). В то же время среди 227 пациентов без ТЭЛА было 65 мужчин (28,6%, 95% ДИ 22,8-35,0) и 162 женщины (71,4%, 95% ДИ 65,0-77,2), что также статистически значимо чаще ($p < 0,001$). В итоге, из 67 мужчин с ОВТФ ТЭЛА зарегистрировали у 2 пациентов (3,0%, 95% ДИ 0,4-10,4), а из 169 женщин с ОВТФ – у 7 (4,1%, 95% ДИ 1,7-8,3), что статистически значимо не отличалось ($p = 0,74$).

Распределение возраста больных при наличии ТЭЛА и при её отсутствии подчинялось нормам общего распределения (уровни значимости отличия от нормального распределения равны, соответственно, 0,499 и 0,126), а их дисперсии статистически значимо не отличались ($p = 0,679$), в связи с чем для их сравнения использован критерий Стьюдента. Средний возраст у лиц с ТЭЛА составил 64,8 года (95% ДИ 55,9-73,7), а у лиц без ТЭЛА – 56,9 года (95% ДИ 55,3-58,6), статистически значимо не отличаясь в этих 2 подгруппах ($p = 0,070$).

Один из 9 больных с ТЭЛА имел сопутствующую онкопатологию (11,1%, 95% ДИ 0,3-48,2), тогда как из 227 лиц без ТЭЛА её имели 5 пациентов (2,2%, 95% ДИ 0,7-5,1). И хотя частота сопутствующей онкопатологии в группе лиц с ТЭЛА оказалась в 5 раз выше, разница между этими величинами была статистически незначительной ($p = 0,21$).

Проведённое нами исследование показало, что клинически выраженная ТЭЛА при ОВТФ – далеко не редкое осложнение. Это осложнение нами выявлено у каждого 26 больного, что согласуется с вышеупомянутым международным систематическим обзором [2].

У больных с ОВТФ, осложнённом ТЭЛА, частота тромбозомболических осложнений в анамнезе оказалась втрое больше, чем у остальных пациентов, но статистической значимости эта разница не имела.

Женщин с ТЭЛА выявлено статистически значимо больше, чем мужчин ($p = 0,045$), но их доли в группах больных с ТЭЛА и без ТЭЛА не отличались ($p = 0,74$). Средний возраст у больных с ТЭЛА, хотя и имел тенденцию к несколько большему значению, чем у лиц без неё, статистически значимого отличия в этих группах не представлял ($p = 0,070$). Полученные нами результаты не подтверждают определение мужского пола как фактора риска ТЭЛА, о чём говорится в одном из вышеуказанных литературных источников, но согласуются с этим источником в том, что возраст больных не связан с её развитием [7]. В то же время, наши данные об отсутствии гендерного влияния на частоту ТЭЛА совпадают с результатами других исследований [6].

Частота ТЭЛА оказалась большей у лиц с тромботиче-

ским процессом на обеих нижних конечностях ($p = 0,004$) и у пациентов с ОВТФ, осложнённым ТГВ ($p < 0,001$). Вместе с тем, подтверждена возможность возникновения ТЭЛА и при локализации тромбов исключительно в подкожных венах.

Обследование пациентов показало, что у больных с ОВТФ частота ТЭЛА возрастает с увеличением числа её возможных источников ($p = 0,007$), а у исследуемых нами пациентов зарегистрировано от 1 до 4 таких источников.

Интересным результатом исследования является то, что роль МПВ в развитии ТЭЛА ни по одному из критериев статистически значимо не уступала роли БПВ. Это свидетельствует о недооценке МПВ как источника ТЭЛА в ряде исследований, включая некоторые рандомизированные многоцентровые исследования [7]. Также не выявлено статистически значимого различия частот тромбоза различных глубоких вен при ОВТФ, осложнённом ТЭЛА. При этом тромбы нами обнаружены в следующих глубоких венах: наружной подвздошной, бедренной, подколенной и малоберцовой. Ни у одного больного с источником ТЭЛА не было тромбов, локализованных в ветвях БПВ или МПВ, в берцовом сегменте БПВ, в стволе МПВ дистальнее её претерминального клапана и в перфорантных венах без перехода на стволы магистральных глубоких вен. Наряду с этим, на конечностях тех больных, которые имели тромботический процесс в системе БПВ, осложнённый ТЭЛА, распространение тромба по БПВ, как минимум, до её терминального клапана являлось статистически значимым чаще, чем на аналогичных конечностях лиц без ТЭЛА ($p < 0,001$). Таким образом, мнение об отсутствии связи между наличием тромба в сафенобедренном соустье и риском развития ТЭЛА не подтвердилось [11].

Частота сопутствующей онкопатологии в группе лиц с ТЭЛА оказалась в 5 раз выше, чем у лиц без неё, но разница между этими величинами является статистически незначимой в связи с общим небольшим количеством лиц с неопластическими заболеваниями (6 больных). К тому же, аналогичные результаты получены и в вышеупомянутом рандомизированном исследовании, проведённом на 3002 пациентах [7]. Таким образом, если в развитии ТГВ на сегодняшний день роль онкопатологии является неоспоримой, то для развития ОВТФ она, как минимум, не определяющая.

Дальнейшие, более объёмные исследования, очевидно, смогут выявить и более тонкие закономерности развития ТЭЛА при ОВТФ, однако, в нашей работе определяющие обстоятельства риска возникновения этого осложнения доказаны статистически значимо.

Подводя итоги, можно отметить следующее: полученные нами данные свидетельствуют о том, что ОВТФ – опасное хирургическое заболевание с вполне вероятным развитием ТЭЛА, поэтому обследование таких больных должно быть направлено на тщательное выявление всех возможных её источников с последующей оценкой риска её возникновения. Исключительно внимательно должна

быть обследована система МПВ, поскольку её роль в развитии ТЭЛА не меньше, чем БПВ, а более сложная диагностика её патологии часто приводит к недооценке тромботического процесса в этой вене. Неотложное хирургическое вмешательство, направленное на предупреждение ТЭЛА, очевидно, следует применять у следующих категорий больных:

- с тромботическим процессом на обеих нижних конечностях, с сопутствующим ТГВ;
- с несколькими вероятными источниками ТЭЛА;
- с локализацией верхушки тромба на уровне или проксимальнее претерминального клапана МПВ и в бедренном сегменте БПВ, особенно на уровне или проксимальнее её терминального клапана.

Эффективность такой хирургической тактики будет рассмотрена нами в дальнейших трудах.

Выводы

1. ОВТФ нижних конечностей осложняется клинически выраженной ТЭЛА у 3,8% (95% ДИ 1,8-7,1) больных.

2. Статистически значимого влияния возраста, пола, тромбоэмболических осложнений в анамнезе и сопутствующей онкопатологии на частоту развития ТЭЛА при ОВТФ не обнаружено, хотя определённая тенденция более частого возникновения ТЭЛА наблюдалась у людей более старшего возраста с сопутствующими неопластическими процессами и с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе.

3. При ОВТФ ТЭЛА чаще развивается у лиц с тромботическим процессом на обеих нижних конечностях ($p = 0,004$) и у пациентов с ОВТФ, осложнённым ТГВ ($p < 0,001$). Вместе с тем, возникновение ТЭЛА возможно и при локализации тромбов исключительно в поверхностных венах.

4. У больных с ОВТФ частота ТЭЛА возрастает с увеличением числа её возможных источников ($p = 0,007$), а у исследуемых нами пациентов зарегистрировано от 1 до 4 таких источников.

5. Частота ТЭЛА при ОВТФ с локализацией верхушки тромба в МПВ статистически значимо не отличается от

данного показателя для БПВ и даже имеет тенденцию к более высоким значениям.

6. Для МПВ опасной в связи с риском развития ТЭЛА является локализация верхушки тромба на уровне её претерминального клапана или проксимальнее его, а для БПВ – в её бедренном сегменте и, особенно, на уровне или проксимальнее её терминального клапана.

References

1. Gordon HG, Elie AA, Mark C, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012;141(2 suppl): e1S-e801S.
2. Wichers IM, Nisio MD, Buller HR, et al. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica*. 2005;90(5):672-677.
3. Van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood*. 2011;118:4239-41.
4. Gerasimov VV, Gerasimov VG, Gerasimova EV, et al. Ostryy varikotromboflebit kak prediktor tromboza magistralnykh ven [Acute varicohrombophlebitis as a predictor of thrombosis of main veins]. *Klinichna Khirurgiya [Clinical Surgery]*. 2006;4:64-65.
5. Prasol VA, Bitchuk NL, Troyan VI, et al. Opyt lecheniya bolnykh s ostryimi i khronicheskimi zabolovaniyami sistemy nizhney poloy veny [Experience of treatment of patients with acute and chronic diseases of the system of the inferior vena cava]. *Kharkivska khirurgichna shkola [Kharkiv surgical school]*. 2011;1(46):105-111.
6. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(4):218-224.
7. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1222-1232.
8. Quenet S, Laporte S, Décousus H, et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):944-949.
9. Noppeney T, Noppeney J, Winkler M, et al. Acute superficial thrombophlebitis – therapeutic strategies. *Zentralbl Chir*. 2006;131:51-6.
10. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1996;24:745-9.
11. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*. 1999;30:1113-5.
12. Kuzyk PV. Kliniko-patomorfologichna kharakterystyka fatalnoy tromboembolii legenevoi arterii u patsientiv khirurgichnogo profilyu [Clinical and pathologic characteristics of fatal pulmonary embolism in surgical type patients]. *Khirurgiya Ukrainy [Ukraine's Surgery]*. 2008;4:30-37.



Effect of derivatives of (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-c]-quinazolin-6-il) carboxylic acids on the physical endurance under the conditions of hypoxia

*E. V. Pochelova, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk, N. G. Stepanyuk

Department of Pharmacology, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: farm_vnmu@mail.ru. Manuscript received January 16, 2014; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The limited arsenal of actoprotectors by almost one bemethyl has caused the necessity to search the substances with the above action, suitable for the creation of a new drug on their basis.

Material and methods: For the investigation the substances of 4 derivatives (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-C]-quinazolin-6-il) of carboxylic acids with the laboratory ciphers DSK-38, DSK-39, AV-224 and AV-227 have been taken. The studies have been performed on 84 nonlinear male rats weighing 165-220 g using two models of hypoxic states – circulatory hypoxia and acute hemic hypoxia, which differ by their starting formation mechanisms. Circulatory hypoxia has been modeled by unilateral occlusion of the right common carotid artery. The animals have been divided into 7 groups, 6 animals in each group.

Results: It has been established that the course (15 days) intraperitoneal injections in rats with cerebral circulatory hypoxia model derivatives (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-c]-quinazolin-6-il) of carboxylic acid DSK-38 (4.8 mg/kg), DSK-39 (5.5 mg/kg), AV-224 (5.6 mg/kg) and AV-227 (6.9 mg/kg) as well as bemethyl (34 mg/kg) cause an increase in dynamic (swimming test) and static (rotating rod) endurance of the animals. Similar changes in the physical endurance of rats have occurred in the prophylactic administration of the test substances in hemic hypoxia animals. According to the literature the compound DSK-38 also has cerebroprotective and analgesic activities.

Conclusions: The compound DSK-38 is the leader as it has the largest actoprotective effect virtually mapped to bemethyl. A complex of effects inherent of DSK-38 compound indicates the advisability of the in-depth study of its pharmacological properties to find out its safety and suitability for creating a new drug on its basis.

Key words: actoprotective agents, hypoxia of brain, bemethyl, carboxylic acids.

Введение

Ограниченность арсенала актопротекторов практически одним бемитилом указывает на необходимость поиска веществ с аналогичным действием, пригодных для создания на их основе нового лекарственного препарата. В этом плане перспективными являются производные (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хиназолин-6-ил) карбоновых кислот (ТХКК), среди которых выявлены соединения, повышающие физическую выносливость организма [4].

В предыдущем исследовании нами установлено, что новым производным ТХКК с лабораторными шифрами DSK-38, DSK-39, AV-224 и AV-227 присущ актопротекторный эффект, что проявлялось, на фоне их действия, повышением физической выносливости животных в условиях гипер- (39-40°C) и гипотермии (10-12°C). На это указывало статистически значимое увеличение продолжительности плавания животных в заданных условиях эксперимента [4]. Поскольку при больших физических нагрузках в организме развивается гипоксический синдром [6], представлялось целесообразным оценить эффективность изучаемых ТХКК в условиях гипоксии.

Цель исследования: охарактеризовать влияние производных ТХКК на физическую выносливость организма в условиях экспериментальных гипоксий и определить соединение-лидер.

Материал и методы

Для исследования взяты субстанции 4 производных ТХКК с лабораторными шифрами DSK-38, DSK-39, AV-224 и AV-227, синтезированных на кафедре биооргани-

ческой химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством профессора С. И. Коваленка. Исследования проведены на 84 нелинейных крысах-самцах массой 165-220 г с использованием двух моделей гипоксических состояний – циркуляторной и острой гемической гипоксии, которые различаются по своим пусковым механизмам формирования. Циркуляторную гипоксию моделировали путем односторонней окклюзии правой общей сонной артерии. Животные были разделены на 7 групп по 6 особей в каждой: I – интактные крысы, II – животные с острым нарушением мозгового кровотока (ОНМК) без лечения (контрольная группа), III-VI – животные с ОНМК, которым в течении 15 дней в лечебном режиме внутрибрюшинно вводили изучаемые соединения в дозах, составляющих их ED_{50} по плавательному тесту [4], VII – животные с ОНМК, которым аналогично с предыдущими группами крыс вводили эталонный актопротектор бемитил в аналогичной дозе. Лигатуры под сонные артерии подводили в условиях пропофолового (60 мг/кг в/б) наркоза; окклюзию осуществляли после выхода животных из наркоза (в состоянии легкой седации). Актопротекторное действие исследуемых веществ в заданных условиях эксперимента оценивали по плавательному тесту – показателю продолжительности плавания животных в воде при температуре 24-26°C с дополнительным грузом (10% от массы тела). Регистрировали время (с) до появления полной усталости животных, о чем свидетельствовал отказ от плавания и погружение под воду. Статическую выносливость животных оценивали по показателю продолжительности (с) удерживания крыс на вращающемся (15 об/мин) стержне

[1]. Исследования проводили на 5 и 15 день эксперимента, через 5-6 часов после введения веществ в организм.

Острую гемическую гипоксию моделировали путем одноразового подкожного введения животным метгемоглобинообразователя – натрия нитрита в дозе 20 мг/кг [3]. Животные были разделены на группы по 6 особей в каждой: I – интактные крысы, II – животные с острой гемической гипоксией без коррекции (контрольная группа), III-VI – животные с гемической гипоксией, которым за 60 мин до тестирования (то есть за 30 минут до введения метгемоглобинообразователя) вводили отдельно и одноразово производные ТХКК и препарат сравнения бемитил в аналогичных с предыдущим исследованием количествах. Влияние изучаемых веществ на физическую выносливость животных, как и в предыдущем эксперименте, оценивали по динамике показателей продолжительности (в %) плавательного теста относительно контрольных животных. Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [2]. Изменения показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 1-3.

Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что на фоне ишемично-гипоксического поражения головного мозга, вызванного односторонней окклюзией общей сонной артерии у крыс, имеет место значительное снижение физической выносливости животных, что было заметно уже на 5 день после моделирования ОНМК. В отмеченный период эксперимента продолжительность плавания нелеченных животных снизилась в среднем на 26,6% относительно интактных крыс (табл. 1). К концу эксперимента имела место тенденция к некоторому восстановлению физической активности контрольных животных:

продолжительность плавательного теста уменьшилась относительно интактных крыс всего на 18,8% ($p > 0,05$).

Курсовое введение животным с ОНМК изучаемых производных ТХКК, также как и бемитила, способствовало увеличению продолжительности плавания крыс, что отчетливо проявилось уже на 5 день эксперимента. При этом наибольшая эффективность отмечена у соединения DKS-38, под влиянием которого физическая выносливость животных с циркуляторной гипоксией головного мозга возросла, как и на фоне бемитила, соответственно на 87,6% и 46% относительно нелеченных крыс.

При этом соединение DSK-38 по величине показателя прироста динамической выносливости организма в условиях гипоксии (ишемии) мозга практически сопоставлялось с эталонным актопротектором ($p > 0,05$). Отмеченная динамика физической выносливости животных на фоне изучаемых производных ТХКК, в первую очередь DSK-38, сохранялась и на 15 день эксперимента.

Активирующее действие производных ТХКК, также как и бемитила, на физическую выносливость крыс с циркуляторной гипоксией головного мозга нашло подтверждение при оценке их влияния на статическую выносливость животных, что отчетливо проявилось уже на 5 день эксперимента (табл. 2). Среди производных ТХКК наибольшая эффективность отмечена, как и в предыдущем исследовании, у соединения DSK-38, под влиянием которого время удержания животных с ОНМК на вращающемся стержне увеличилось в среднем на 49,9% относительно контрольных животных. На фоне действия бемитила этот показатель возрос на 56%, то есть, по способности повышать статическую выносливость животных с ОНМК DSK-38 практически сопоставимо с эталонным актопротектором.

В дальнейшем отмеченное влияние производных ТХКК, также как и бемитила, на статическую выносливость крыс в условиях циркуляторной гипоксии мозга

Таблица 1

Влияние изучаемых веществ на продолжительность плавания крыс с острым нарушением мозгового кровотока ($M \pm m$, $n = 6$)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Продолжительность плавания, с			
		5 день	Динамика, %	15 день	Динамика, %
Интактные крысы		552,0 ± 25,2		450,8 ± 19,2	
ОНМК без лечения (контроль)		379,8 ± 31,8*	-27,6u	366,0 ± 28,1*	-18,8u
ОНМК+бемитил	34,0	555,0 ± 52,8#	+46,0k	660,0 ± 84,6#	+80,3k
ОНМК+DSK-38	4,8	712,8 ± 60,6*#	+87,6k	706,8 ± 69,0*#	+64,6k
ОНМК+DSK-39	5,5	567,6 ± 38,4#	+49,4k	602,3 ± 37,2*#	+93,1k
ОНМК+AV-224	5,6	529,2 ± 63,6	+39,3k	552,0 ± 53,4#	+50,8k
ОНМК+AV-227	6,9	514,8 ± 52,8#	+35,5k	621,6 ± 27,0*#	+69,8

Примечание: 1) * – $p \leq 0,05$ относительно интактных крыс; 2) # – $p \leq 0,05$ относительно контрольных крыс; 3) u – динамика относительно интактных крыс; 4) k – динамика относительно контрольных крыс; 5) ОНМК – острое нарушение мозгового кровотока.

Таблица 2

Влияние изучаемых веществ на статическую выносливость крыс с острым нарушением мозгового кровотока, (M ± m, n = 6)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	5 день		15 день	
		Длительность удерживания на стержне, с	Динамика%	Длительность удерживания на стержне, с	Динамика, %
Интактные крысы		172,2 ± 7,8		164,4 ± 12,2	
ОНМК без лечения (контрольная группа)		89,5 ± 8,5*	-48,0	95,4 ± 10,4*	-42,0
ОНМК+ бемитил	34,0	139,6 ± 9,2*#	+56,0	160,3 ± 7,8#	+68,0
ОНМК+DSK-38	4,8	134,2 ± 7,8*#	+49,9	148,8 ± 6,0#	+56,0
ОНМК+DSK-39	5,5	125,3 ± 8,8*#	+40,0	141,2 ± 13,4#	+48,0
ОНМК+AV-224	5,6	122,5 ± 8,5*#	+36,9	137,3 ± 8,8#	+43,9
ОНМК+AV-227	6,9	124,5 ± 9,4*#	+39,1	129,7 ± 10,9#	+35,9

Примечание: * – p ≤ 0,05 относительно интактных животных; # – p ≤ 0,05 относительно контрольных животных.

сохранялось и на 15 день эксперимента. При этом статическая выносливость животных на фоне действия изучаемых соединений, в первую очередь DSK-38, также как и препарата сравнения, практически достигла уровня интактных крыс (табл. 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о способности изучаемых производных ТХКК повышать как динамическую, так и статическую выносливость организма в условиях гипоксии циркуляторного генеза подобно бемитилу. При этом соединением-лидером является DSK-38.

На модели гемической гипоксии под влиянием производных ТХКК, также как и бемитила, имело место увеличение времени плавательного теста соответственно на 36–64% и 58% относительно контрольной группы животных, у которых этот показатель снижался в среднем на 52% по сравнению с интактными животными (табл. 3). Эти данные указывают на способность изучаемых производных ТХКК, также как и эталонного актопротектора, препятствовать снижению физической выносливости животных в условиях гемической гипоксии. При этом

наибольшая эффективность отмечена на фоне соединения DSK-38, которое практически в такой же степени, как и бемитил (соответственно на 64% и 58%) увеличивало продолжительность плавания крыс, подверженных воздействию гипоксии гемического генеза. Эти данные можно расценивать как наличие у изучаемых производных ТХКК и бемитила противоhipоксической активности.

Обсуждение

Оценивая результаты проведенных экспериментов, можно отметить, что новым производным (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-триазоно-[2,3-с]-хиназолин-6-ил) карбоновых кислот с лабораторными шифрами DSK-38, DSK-39, AV-224 и AV-227, также как и бемитилу, присуще актопротекторное действие на моделях циркуляторного и гемического кислородного голодания организма, что отчетливо проявилось повышением как динамической, так и статической выносливости животных в заданных условиях эксперимента. Среди изучаемых производных ТХКК лидером можно считать соединение DSK-38, которое в дозе 4,8 мг/кг по величине актопротекторного

Таблица 3

Влияние производных ТХКК и бемитила на длительность плавательного теста у крыс в условиях гемической гипоксии (M ± m, n = 6)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Длительность плавания, с	Динамика, %
Интактные крысы		364,6 ± 24,4	
Гипоксия без коррекции (контроль)		175,0 ± 14,1*	52,0u
DSK- 38+гипоксия	4,8	287,0 ± 21,9*#	+64,0k
DSK- 39+гипоксия	5,5	264,2 ± 24,0*#	+51,0k
AV- 224+гипоксия	5,6	245 ± 23,7*#	+40,0k
AV- 227+гипоксия	6,9	238,0 ± 27,9#8	+36,0k
Бемитил	34,0	276,5 ± 25,4*#	+58,0k

Примечание: 1) * – p ≤ 0,05 относительно интактных крыс; 2) # – p ≤ 0,05 относительно контрольных крыс; 3) u – динамика относительно интактных крыс; 4) k – динамика относительно контрольных крыс.

эффекта в условиях циркуляторной и гемической гипоксий сопоставимо с эффективностью бемитила (34 мг/кг), а в некоторых случаях превосходит его эффективность.

Механизм защитного действия изучаемых производных ТХКК на организм в условиях разных видов гипоксий можно связать, прежде всего, со способностью соединений этого класса стимулировать кровоснабжение головного мозга [7], который в первую очередь страдает от гипоксии при больших физических нагрузках [6]. Вторым, не менее важным механизмом актопротекторного и противогипоксического эффектов изучаемых производных ТХКК, в частности соединения DSK-38, может быть его активирующее влияние на энергетический обмен, процессы аэробного окисления глюкозы, а также способность снижать лактатацидоз в ишемизированном головном мозге [5]. Поскольку в основе патогенеза физического утомления лежит гипоксия [6], на основании результатов проведенного исследования можно предположить, что одним из механизмов актопротекторного действия производных ТХКК является наличие у них противогипоксического эффекта.

Выводы

1. Новым производным (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хиназолин-6-ил) карбоновых кислот с лабораторными шифрами DSK-38, DSK-39, AV-224 и AV-227, также как и бемитилу, присуща актопротекторная и противогипоксическая активность на моделях циркуляторной и гемической гипоксий. Это действие наиболее выражено у DSK-38.

2. Курсовое (15 дней) внутрибрюшинное введение производных ТХКК – DSK-38 (4,8 мг/кг), DSK-39 (5,5 мг/кг), AV-224 (5,6 мг/кг) и AV-227 (6,9 мг/кг) – также как и бемитила (34 мг/кг) в организм крыс с моделью циркуляторной гипоксии способствует восстановлению физической выносливости животных, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение динамической (плавательный тест) и статической (время удерживания

на вращающемся стержне) выносливости на 5 и 15 день эксперимента.

3. Одноразовое, профилактическое, внутрибрюшинное введение крысам DSK-38 (4,8 мг/кг), DSK-39 (5,5 мг/кг), AV-224 (5,6 мг/кг) или AV-227 (6,9 мг/кг) в такой же мере, как и бемитила (34 мг/кг) в условиях гемической гипоксии способствует статистически значимому увеличению физической выносливости животных.

References

1. Gatsura VV. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheski aktivnyh veshstv [Methods of primary pharmacological research of biologically active substances]. M.: Meditsina, 1974;142.
2. Lapach SN, Chiubenko, AV, Babichi PN. Statistika v nauke i biznese: prakticheskoe rukovodstvo [Statistics in science and business: a practical guide]. K.: Morion, 2002;640.
3. Lukianchiuk VD, Savchenkova LV, Nemyatykh OD, et al. Poshuk i eksperimentalne vivchenia potentsiynikh protigipoksichnykh zasobiv [Search and experimental study of the potential antihypoxic methods]. K.: ДФЦ МОЗУ, 2002;27.
4. Pochelova OV, Stepaniuk GI, Denisyuk OM, et al. Kharakteristika aktoprotektoynoy dii pokhidnykh (3-R-2-okso-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-c]-khinazolin-6-il) karbonovikh kislot za rznikh temperaturnikh rezhimiv [Characterization of act protecting actions of (3-R-2-okso-2H-[1,2,4]-triazino-[2,3-c]-khinazolin-6-il) carboxylic acid derivatives at various temperature modes]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya [Pharmacology and medical toxicology]*. 2013;3(34):54-57.
5. Semenenko NO, Stepaniuk GI, Marchuk OV, et al. Vpliv natrievoy soli H-(2-okso-3-metil-2-H-[1,2,4] triazino-[2,3-c]-khinazolinu-6-il) butanovoy kisloti (spoluki DSK-38) na vuglevodno-energetichnii obmin u mozku shuriv za umovi gostrogo porusheniya mozkovogo krovoobigu [The influence of sodium salt H-(2-okso-3-metil-2-H-[1,2,4] triazino-[2,3-c]-khinazolinu-6-il) of butane acid (DSK-38 compounds) on the carbohydrate-energy metabolism in the brains of rats under condition of the acute violation of cerebral circulation]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya [Pharmacology and medical toxicology]*. 2013;3(34):28-34.
6. Farmakologiya sporta. Pod red. SA Oleynika, LM Guninoy. RD Seyfulla. [Pharmacology of sports. Edited by SA Oleynik, LM Gunina. RD Seyfulla]. K.: Olimpiyskaya literatura [Olympic literature], 2010;638.
7. Khodakivskiy OA. Neyroprotektorna diya pokhidnykh H-okso (amino)-khinazolinu pri eksperimentalnyy ishemii golovnoho mozku [Neuroprotective effect of derivatives of N-oxo (amino)-khinazolin in experimental ischemia of brain]. Avtoref. dis. na soiskanie nauch. stepeni k. med. nauk: Spets. Farmakologiya [Abstract of dissertation for the scientific degree of a candidate of medical sciences. Specialty – pharmacology]. K., 2009;21.



Long duration dynamics of oxidative stress markers in patients with in-stent restenosis after target repetitive revascularization

L. Ciobanu

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: luciaciobanu001@gmail.com. Manuscript received December 16, 2013; accepted February 15, 2014

Background: The oxidative stress as a key mechanism of vascular injury and remodeling represents an important subject of in-stent restenosis (ISR) pathogenesis study.

Material and methods: This article is aimed at the evaluation of the circulating levels of oxidative stress markers in 68 patients with ISR, which are the following: malonic dialdehyde (MDA) advanced oxidized protein products (AOPP), glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase, superoxide dismutase, total antioxidant activity (TAA), advanced glycation end products (AGEPs) and arginase. These markers were assayed before the repetitive target revascularization and after 1, 3, 6 and 12 months (40 healthy persons served as a control group).

Results: The obtained outcomes indicate that the oxidative stress activity has been markedly increased in the patients with ISR and has remained raised after the revascularization what has been demonstrated by significantly increased MDA and AOPP levels compared to the control markers during all study period. Antioxidant enzymes have been decreased in restenosis, and the most conspicuous reduction has been found for TAA – by 56%. After the revascularization this marker practically has not been changed. The levels of AGEPs and arginase have had a similar dynamics whose main trait has been their rise by 20-28% after 3 months compared to pre-conditioning indices. The pathophysiological significance of the period concerning implication of both factors in free oxygen radicals release and endothelium dysfunction cannot be overestimated.

Conclusions: The results confirm the pathogenetic role of oxidative stress in the in-stent restenosis evolution, whose activity assay in practice may be supported by MDA, AOPP, TAA, AGEPs and arginase circulating levels estimation.

Key words: in-stent restenosis, oxidative stress, markers.

Dinamica de durată a markerilor stresului oxidativ la pacienții cu restenoză intra-stent după revascularizarea repetată țintă

Introducere

Există dovezi pertinente privind relația dintre activitatea stresului oxidativ (SO) și evoluția afecțiunilor cardiovasculare. Mecanisme patogenetice importante ale acestora sunt declanșate, susținute și potențate prin acțiunea excesului de radicali liberi de oxigen (RLO), cum ar fi leziunea și disfuncția endotelială, oxidarea moleculelor LDL și proaterogenitatea lor, expresia citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, apoptoza celulară și periclitarea hemostazei etc. [1, 2, 3, 4]. Sursele principale ale RLO, cât și ale speciilor agresive de azot sunt în conexiune cu respirația mitocondrială și deficiența coenzimei Q, xantinoxidaza și oxidarea catecolaminelor, degranularea neutrofilelor și monocitelor, activarea macrofagilor, enzimei de sinteză a oxidului nitric și lipooxygenazei. Activarea SO se estimează drept repercusiunea acumulării RLO, precum și incompetenței sistemului antioxidant, care include componente enzimatică și celulare (e.g. catalaza, superoxid-dismutaza, sistemul redox-glutation, tioredoxina etc.). Defensiva antioxidantă se realizează prin capturarea și neutralizarea RLO, metabolizarea produselor de peroxidare a lipidelor.

Evaluarea markerilor SO reprezintă un aspect oportun al diagnosticului și pronosticului patologiei cardiovasculare, precum și a monitorizării eficienței terapiei aplicate.

Într-o relatare anterioară am adus la apel devierile diferitor markeri circulanți care semnifică activarea stresului oxidativ în perioada incipientă (1, 24 și 48 de ore) după angioplastie cu implantare de stent (PCI) la pacienții cu afecțiuni coronariene severe (stenoza \geq 70%, sindromul coronarian acut), fapt ce s-a asociat cu declinul cantitativ al oxidului nitric în ser [5].

Creșterea intensității SO în primele 48 de ore de la momentul angioplastiei este determinată în fond de impactul traumatic iminent implantării de stent asupra peretelui coronarian, de lezarea celulelor endoteliale și accesul structurilor subendoteliale la celulele sanguine (în primul rând monocite).

În acest context se anunță inteligibilă abordarea rolului stresului oxidativ în dezvoltarea la distanță a complicațiilor cardiovasculare majore după PCI, printre care restenoza intra-stent (RIS) este sechela cea mai dificilă: aceasta anihilează efectul revascularizării și necesită reabordarea segmentului coronarian. Evaluarea modificărilor indicilor SO la pacienții care au dezvoltat RIS nemijlocit înainte de reabordarea segmentului cu stentul restenozat, precum și la distanță de durată după manevra de angioplastie repetată este propice în vederea înțelegerii patogeniei formării și hiperplaziei neointimei coronariene, desemnării predictorilor de prognoză a riscului remodelării coronariene negative și a țintelor terapeutice de prevenire sau atenuare a acesteia.

Scopul studiului: evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții cu restenoză intra-stent, precum și a dinamicii lor pe o perioadă de 12 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 68 de pacienți, care au dezvoltat RIS confirmată coronaroangiografic după revascularizarea coronariană prin implantarea stentului bar-metalic sau activ farmacologic: 51 de bărbați (75%) și 17 femei (vârsta medie $55,8 \pm 2,7$ ani). La 36 de pacienți (52,9%) s-a constatat diabet zaharat. Printre alți factori de risc cardiovascular de-

cedați se anunță dislipidemiile (68,8%), tabagismul (62,3%) și hipertensiunea arterială (85%).

Prezentările clinice vizavi de revascularizarea repetată țintă s-au manifestat prin: angină pectorală instabilă (18,04%) și stabilă (71,5%).

Markerii stresului oxidativ s-au determinat în probele sanguine preluate:

- Nemijlocit înainte de manevra de reabordare a RIS, deci în perioada de precondiționare (PRC).

- După manevra de reabordare a RIS, deci în perioada de postcondiționare (POC), la distanța de 1, 3, 6 și 12 luni.

În scopul aprecierii activității stresului oxidativ au fost estimați următorii markeri:

1. Produsele de oxidare a proteinelor și lipidelor:
 - produse proteice avansat oxidate (PPAO);
 - dialdehida malonică (DAM).
2. Indicii sistemului antioxidant:
 - glutathion reductaza (GR) și glutathion peroxidaza (GPO);
 - superoxidismutaza (SOD) și catalaza;
 - activitatea antioxidantă totală (AAT);
 - ceruloplasmina (CRP).

Întrucât rata diabetului zaharat la pacienții cu restenoză

intra-stent a fost înaltă s-a determinat și concentrația serică a produselor finale ale glicării (PFG), formarea căroră este, după cum se știe, de asemenea, accentuată de RLO.

Totodată, a fost apreciată și concentrația arginazei în ser, dat fiind rolul acesteia în sinteza oxidului nitric (NO), nivelul căruia este un indicator al activității stresului oxidativ și un factor de control al formării PFG.

40 de persoane sănătoase au format lotul martor, la care s-au apreciat aceiași markeri ai SO și cu care s-au comparat evidențele lotului de studiu.

Diferența datelor dintre loturi, precum și privind compararea valorilor PRC cu cele POC în cadrul aceluiași lot au fost analizate statistic, semnificația discrepanței fiind evaluată, utilizând criteriul t-Student pentru selecții coerente. Marja erorii < 5% a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate și discuții

Modificările la distanță a nivelurilor circulante ale produselor de oxidare a lipidelor (DAM) și proteinelor (PPAO) după revascularizarea repetată țintă sunt prezentate în tabelul 1.

Rezultatele obținute indică valori PRC semnificativ crescute ale produselor de peroxidare a lipidelor și a produselor

Tabelul 1

Dinamica concentrațiilor serice ale PPAO și DAM la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	DAM, μM/L	PPAO, μM/L
Martor	4,26 ± 0,2	45,28 ± 2,44
PRC	8,24 ± 1,09; p < 0,01	63,66 ± 3,74; p < 0,05
POC, 1 lună	7,23 ± 0,50; p < 0,01	66,49 ± 8,52
POC -PCI, 3 luni	7,42 ± 0,54; p < 0,01	65,15 ± 6,06; p < 0,05
POC, 6 luni	7,18 ± 0,56; p < 0,01	70,58 ± 5,48; p < 0,05
POC, 12 luni	5,82 ± 0,51; p < 0,05 p1 < 0,01	58,4 ± 4,78 p < 0,05 p1 > 0,05

Legendă: p – semnificația discrepanței versus indicele martor; p1 – semnificația discrepanței versus indicele PRC.

proteice la pacienții care au dezvoltat RIS, față de indicii lotului martor. Astfel, concentrația sanguină a DAM se estimează majorată în medie cu 93,4% (p < 0,01), iar PPAO este elevată în medie cu 41% (p < 0,05).

Evaluarea dinamicii DAM și PPAO după reabordarea segmentului coronarian cu stentul restenozat indică menținerea valorilor notabil elevate ale markerilor în cadrul estimărilor efectuate în luna 1, 3 și 6, comparativ cu indicii martor. Nivelul circulant al DAM, corespunzător acestor 3 măsurări, depășește markerul lotului martor cu 68-74%. Nivelul PPAO este chiar în creștere, comparativ cu nivelul PRC, decalajul crescând până la 55,9% la luna 6 din momentul revascularizării repetate țintă.

La luna a 12, se constată un declin al produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor față de valoarea inerentă lunii 6, astfel încât: 1) DAM are un recul semnificativ (29,37%) față de nivelul PRC, dar rămâne semnificativ superior indicelui martor (36,6%); 2) PPAO are un recul de până la 9% față de nivelul PRC și nu diferă semnificativ versus indicele martor.

Așadar, potrivit dinamicii DAM și PPAO, activitatea

SO considerabil elevată la pacienții cu restenoză intra-stent rămâne semnificativ majorată și pentru o perioadă de 6 luni după reabordarea segmentului cu RIS.

În acest context, sunt conceptual importante modificările componentelor enzimatică ale sistemului antioxidant, atât în perioada de precondiționare, cât și postcondiționare (tab. 2, tab. 3).

Tabelul 2

Dinamica concentrațiilor serice ale GPO și GR la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	GPO, nM/s.L	GR, nM/s.L
Martor	242,6 ± 5,86	112,5 ± 10,3
PRC	194,7 ± 19,53	72,9 ± 7,43; p < 0,05
POC, 1 lună	184,5 ± 15,93	71,9 ± 3,86; p < 0,05
POC, 3 luni	178,6 ± 14,76	76,2 ± 11,98
POC, 6 luni	209 ± 14,02	83 ± 10,31
POC, 12 luni	209 ± 18,11	88,6 ± 8,36; p < 0,05

Legendă: p – semnificația discrepanței versus indicele martor.

Tabelul 3

Dinamica concentrațiilor serice ale SOD și catalazei la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	SOD, u/c	Catalaza, μM/L
Martor	1147,4 ± 16,6	26,1 ± 0,9
PRC	918,99 ± 63,7; p < 0,05	19,6 ± 2,17; p < 0,05
POC, 1 lună	945,5 ± 40,26	20,3 ± 1,32
POC, 3 luni	1003,5 ± 79,32	22,9 ± 1,38
POC, 6 luni	966,6 ± 82,93	26,6 ± 1,66
POC, 12 luni	914,5 ± 63,46	23,3 ± 2,06

Legendă: p – semnificația discrepantei versus indicele martor.

Nivelurile circulante ale GPO și GR la pacienții cu RIS sunt decelate reduse la momentul reabordării stentului restenozat, comparativ cu valoarea markerilor martor cu 17,9% (p > 0,05) și, respectiv, 35,2% (p < 0,05). Markerul GPO descrește încă cu circa 8,2% în primele 3 luni după revascularizarea repetată țintă, dar se redresează la luna 6 și 12, depășind în medie doar cu 7-8% nivelul PRC și rămâne depreciat cu 13,6% (p > 0,05) față de indicele martor.

O dinamică similară s-a decelat și pentru GR, aceasta urmând o majorare neînsemnată pe perioada 6-12 luni după reabordarea RIS, atingând 78,75% din nivelul martor (p < 0,05).

Nivelurile serice ale SOD și catalazei la pacienții cu RIS, de asemenea, sunt depreciate comparativ cu markerii lotului martor: cu 17% (p > 0,05) și, respectiv, 25% (p < 0,05). Revascularizarea repetată țintă nu s-a impus prin redresarea notabilă a acestor enzime antioxidante. Incrementul maxim al SOD s-a constatat la luna 3 (9%), iar al catalazei la luna 6 (35%). Ultima a atins, în această perioadă, valoarea martor.

Valorile serice ale GPO, GR și SOD rămân pe perioada de 12 luni de supraveghere depreciate vs patternul martor și numai catalaza atinge valoarea normală la luna 6. Totodată, datele obținute evidențiază restabilirea mai limitată a glutathionreductazei vs GPO și SOD.

Prin urmare, capacitatea antioxidantă la pacienții cu RIS este compromisă, iar ameliorarea acesteia după revascularizarea repetată țintă este incompletă.

Ceruloplasmina, o alfa2-globulină cu acțiune antioxidantă s-a depistat micșorată semnificativ în ser cu 18% la pacienții care au dezvoltat după PCI restenoză intra-stent. Nivelul acesteia a crescut ne semnificativ pentru perioada de 12 luni după reabordarea segmentului cu RIS, valorile POC fiind cuprinse la cele 4 măsurări între 314,6 ± 75 și 351,2 ± 70 mg/L (versus 313,1 ± 56 PRC).

Pentru a estima în manieră complexă potențialul antioxidant la pacienții cu restenoză intra-stent, cât și după revascularizarea repetată țintă am apreciat dinamica activității antioxidante totale (fig. 1).

Activitatea antioxidantă totală este cu 56% sub nivelul martor la pacienții, care au dezvoltat RIS după angioplastie (3,6 ± 0,34 vs 8,23 ± 0,09%; p < 0,01). Corecția restenozei prin reabordare practic n-a influențat valoarea AAT, aceasta rămânând pe perioada postcondiționare de 12 luni redusă semnificativ, în medie cu 50% față de markerul martor.

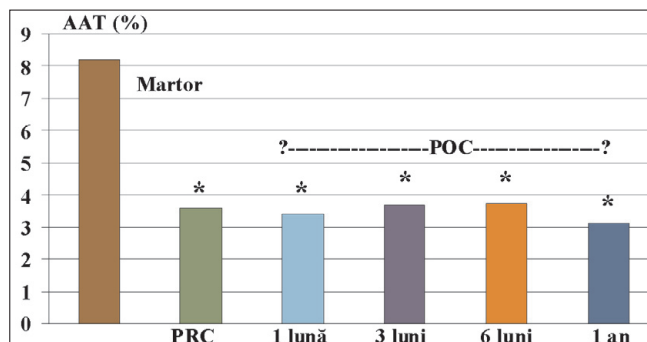


Fig. 1. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) AAT la pacienții expuși reabordării RIS.

Legendă: * - p < 0,01 versus indicele martor.

Așadar, menținerea nivelurilor circulante elevate ale DAM și PPOA după revascularizarea repetată țintă este asociată de menținerea valorii dedublate a activității antioxidante totale față de markerul martor pe o perioadă de durată (12 luni).

Dinamica sanguină a PFG, rata de formare a căroră este influențată în raport direct de cantitatea radicalilor liberi de oxigen, a fost la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă caracterizată prin creșterea markerului pe perioada POC de 3 luni, comparativ cu nivelul PCR (fig. 2).

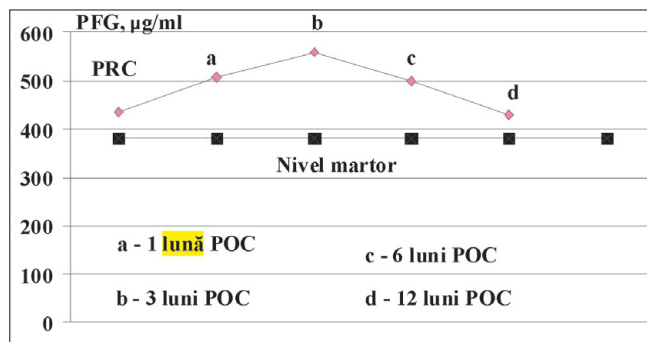


Fig. 2. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) PFG la pacienții expuși reabordării RIS.

Conținutul seric al PFG apreciat la pacienții cu RIS nemijlocit înainte de reabordarea segmentului coronarian este cu 14,5% peste nivelul martor (435,76 ± 80,98 vs 380,59 ± 15,64 μg/ml). După corecția restenozei valoarea PFG are un spor maxim de 28,3% (p > 0,05) atestat la luna 3, ulterior fiind

urmărit declinul markerului aproximativ până la nivelul PRC la distanța de 12 luni.

Similară dinamicii PFG este și evoluția conținutului sanguin al arginazei pe perioada de 12 luni după corecția restenozei (fig. 3).

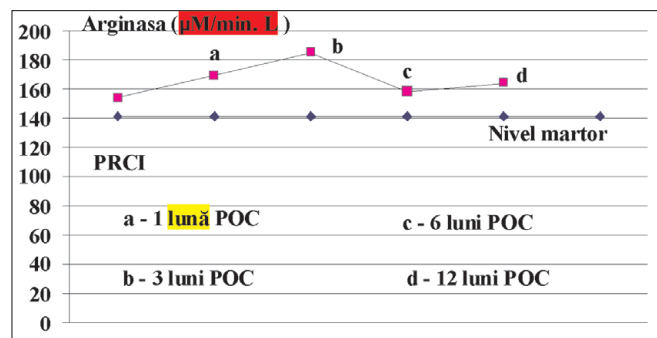


Fig. 3. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) a arginazei la pacienții expuși reabordării RIS.

De menționat, că nivelul PRC al acesteia, majorat cu 9,9% față de indicele martor (141 ± 10 versus $155 \pm 7,9$ $\mu\text{M}/\text{min. l.}$; $p > 0,05$), continuă să eleveze încă cu 20,1% ($p > 0,05$) până la luna 3 după reabordarea restenozei intra-stent, depășind semnificativ în această perioadă markerul martor: $185,2 \pm 27,11$ versus 141 ± 10 $\mu\text{M}/\text{min. l.}$; $p < 0,05$.

Pentru perioada POC, cuprinsă între 3 și 12 luni, arginaza descrește și la sfârșitul primului an are valoarea medie apropiată dar, totuși, superioară valorii PRC: 164 ± 18 versus $155 \pm 7,9$ $\mu\text{M}/\text{min. l.}$; $p > 0,05$.

Obiectivul de fond al studiului realizat a constat în evaluarea activității stresului oxidativ la pacienții, care au dezvoltat restenoză intra-stent după angioplastie, precum și a dinamicii markerilor acestuia pe o perioadă de 12 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat. Sub acest aspect se anunță oportuna elucidarea rolului SO în patogenia remodelării coronariene negative iminente RIS, al condiționării asupra evoluției acestuia după revascularizarea repetată țintă, precum și evidențierea markerilor cu valoarea predictivă superioară privind riscul RIS.

Majorarea notabilă a indicatorilor de bază, care reflectă gradul de peroxidare a lipidelor și proteinelor, DAM și PPAO, cu 93,4 și, respectiv, 41% decelată la pacienții cu RIS nemijlocit, înainte de manevra de reabordare față de markerii martor denotă implicarea SO în procesul de hiperplazie a neointimei, substratul RIS. Această activare a SO caracterizează condiționarea RIS, care poate să influențeze și evoluția revascularizării repetate, iar evaluarea markerilor specifici este propice în plan de prognoză a riscului remodelării coronariene negative și a complicațiilor cardiovasculare majore legate de aceasta.

O rată comparativă de creștere a DAM este relatată de mai mulți autori la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare. Astfel, H. Rani (2005) indică o majorare a conținutului seric al DAM cu 164% la pacienții cu cardiopatie ischemică și diabet zaharat [6], iar S. Ramakrishna și W. Jaikhani (2010) semnaleză o elevare a markerului cu 285% la pacienții cu diabet zaharat

insulinodependent [7]. Un increment al DAM de 152% a fost identificat de C. Grigore și colab. (2010) la pacienții cu sindrom metabolic [8].

M. Skvarilova și colab. (2005) au stabilit o creștere cu 52% a PPAO la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST [9].

Majorarea marcată a DAM și PPAO la pacienții cu RIS s-a urmărit pe fundalul deprecierei semnificative cu până la 56% a diferitor componente iminente sistemului antioxidant endogen: GPO, GR, SOD, catalaza și AAT. Evidența dată indică asupra compromiterii potențialului sistemului antioxidant drept un factor determinant al activării SO.

Modificări similare ale defensivei antioxidante au fost decelate și de alți autori la pacienții cu injurii ischemice și diabetogene cardiace și periferice [10, 11, 12, 13]. Astfel, se aduce la apel reducerea nivelului circulant al catalazei cu 29-64% în diabet zaharat și sindromul metabolic, micșorarea AAT cu 24% în cardiopatia ischemică, precum și declinul SOD, GR și GPO cu până la 79%, îndeosebi, atunci când leziunile coronariene și cardiace evoluează pe fundalul dereglărilor glucidice.

În lotul nostru de studiu, mai mult de jumătate dintre pacienți au avut diabet zaharat, fapt care ar impune acestui factor de risc cardiovascular un rol de periclitare a sistemului de reglare a excesului radicalilor liberi de oxigen și de promovare a remodelării coronariene negative.

Incompetența sistemului antioxidant și activarea SO este influențată de impactul mecanic al angioplastiei, modificarea indicilor fiind, după cum s-a menționat anterior [5], îndeosebi, accentuate în primele 48 de ore. Fenomenul dat se datorează, în primul rând, alterării mecanice a peretelui arterei coronariene abordate (presiunea de expandare a stentului ≥ 15 atm), care angrenează infiltrarea celulelor proinflamatoare circulante, surse de eliberare a RLO.

Important de menționat, că la pacienții care au dezvoltat RIS nu se constată atenuarea notabilă a stresului oxidativ chiar pe o perioadă de până la 6 luni după reabordarea segmentului restenozat, drept dovadă certă fiind micșorarea nesemnificativă a nivelurilor circulante ale DAM și chiar elevarea PPAO.

Remarcabil, că PPAO se impune prin valoare predictivă notabilă nu numai asupra activității stresului oxidativ, dar și răspunsului inflamator, fibrinogenul fiind modificat în urma impactului oxidativ reprezintă componenta-cheie, fapt care face PPAO substanțe mai stabile decât lipidele peroxidate. Acest marker este găsit semnificativ crescut în ateroscleroză, sindromul coronarian acut, insuficiență cardiacă NYHA III-IV, microalbuminurie, disfuncție endotelială asociată de creșterea nivelului circulant al cistatinei C, o altă proteină-marker a disfuncției endoteliale și inflamației. Sunt evidențe privind rolul PPAO în apoptoza celulară, inclusiv a cardiomicoitelor [14].

Y. Feng și colab. (2010) au demonstrat corelarea veritabilă între nivelul plasmatic crescut al PPAO și pronosticul pentru o perioadă de supraveghere de 6 luni a pacienților cu STEMI (infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST) expuși angioplastiei [15].

Mai mult ca atât, PPAO sunt tratate nu numai ca markeri ai stresului oxidativ, dar și drept un factor capabil să activeze procesele oxidative în neutrofile și monocite, fapt ce rezultă în eliberarea excesivă a radicalilor liberi. Deci, elevarea PPAO poate fi un mecanism de eliberare excesivă a radicalilor liberi de oxigen. Totodată, PPAO induce expresia factorului chemo-atrăctant al monocitelor (MAP-1), declanșând răspunsul inflamator și, respectiv, recrutarea celulelor proinflamatoare [16].

Se anunță pertinentă dinamica PPAO în contextul diabetului zaharat, luând în considerație relația acestora cu mesagerii de bază ai promovării injuriilor vasculare diabetogene, formării și hiperplaziei neointimei, PFG [17].

Concentrația PFG crescută la pacienții cu RIS a elevat în continuare în primele 6 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat, incrementul maxim corespunzător lunii 3 constituind în medie 28%.

Datorită stimulării expresiei receptorilor RAGE, PPAO sunt, în acest context, o manetă de augmentare a impactului diabetogen asupra vasului întrucât, prin intermediul acestor receptori, PFG condiționează formarea legăturilor rigide dintre moleculele de colagen și elastină din matricea extracelulară, drept consecință urmând periclitarea complianței peretelui arterelor sistemice, coronariene și cerebrale. Cercetările clinico-experimentale demonstrează că PFG activează stresul oxidativ grație potențării sintezei speciilor reactive de oxigen, stimulează expresia citokinelor proinflamatoare și induc apoptoza celulară (efecte mediate prin receptorii RAGE cantonați pe monocite, macrofagi și cardiomiocite), augmentează rigiditatea diastolică a miocardului și compromite funcția cardiacă, determinând exacerbarea evoluției insuficienței cardiace, iar nivelurile circulante ale PFG și receptorilor lor se estimează drept predictor al mortalității cardiovasculare. PFG induc fosforilarea moezinei, radixinei și ezrinei (proteinele citoscheletului endoteliului vascular, care asigură legătura F-actinei cu proteinele membranare), ce rezultă în disfuncția și alterarea celulei endoteliale. Blocarea receptorilor specifici RAGE, cât și inhibiția factorilor p21 și p38 atenuează acest proces. Rata metabolizării PFG este foarte joasă, eliminarea lor din organism fiind realizată prin intermediul endocitozei la nivelul celulelor sinusoidale hepatice sinusoidale Kupffer. Elevarea nivelurilor circulante ale PFG în primele 6 luni după PCI, asociată de majorarea PPAO poate fi o pârgie de influențare a remodelării coronariene negative și RSI, mecanismul relevant constând, în primul rând, în activarea endoteliocitelor, miocitelor netede vasculare și macrofagilor. Mediatorii eliberați în cadrul acestui proces conduc la reorganizarea matricei extracelulare, creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară (e.g. selectinele P și E), chemokinelor și citokinelor. Acțiunea de stimulare a sintezei matricei intercelulare inherentă PFG se consideră a fi în conexiune cu creșterea expresiei TGF-beta (factorului de transformare a creșterii celulare beta), precum și a factorului nuclear (NF-kappa). Activarea migrării și proliferării celulare se anunță un alt mecanism fiabil al PFG în vederea hiperplaziei neointimei.

E. McNair și colab. (2010) au relatat că creșterea conținutului

tului seric al PFG are valoare predictivă asupra evoluției RIS și se corelează cu niveluri majorate ale TNF-alpha (citokină proinflamatoare potentă și factor de inducere a apoptozei) și VCAM-1 (molecula de adeziune a celulelor la structurile vasculare) [18].

Pe de altă parte, H. Park și colab. (2011) au demonstrat prin analiza regresiei liniare multivariate valoarea predictivă a nivelurilor elevate ale receptorilor solubili RAGE asupra riscului RIS, îndeosebi la pacienții cu diabet zaharat tip II [19]. Autorii au stabilit de asemenea majorarea cu peste 47% a concentrației serice a proteinei C reactive la pacienții diabetici, care au dezvoltat RIS comparativ cu pacienții cu statut diabetic, dar fără RIS.

Astfel, impactul coronarian al PFG este în parte mediat prin accentuarea răspunsului inflamator nespecific și susținut prin activarea stresului oxidativ, precum și prin compromiterea sistemului de sinteză a oxidului nitric, ultima evidență având drept suport majorarea sanguină a arginazei. Arginaza hidrolizează L-arginina, substratul pentru sinteză a NO, determinând formarea ornitinei și, totodată, reduce expresia enzimei constitutive endoteliale de sinteză a NO (NOSec). Rata L-argininei expusă metabolizării prin intermediul NO-Sec, care rezultă în eliberarea NO, este de circa 10% (restul reprezintă substratul pentru arginază), deaceia elevarea arginazei poate periclita concludent formarea oxidului nitric.

De remarcat faptul, că creșterea maximă a PFG, cât și a arginazei după revascularizarea repetată țintă se constată la distanța de 3 luni (20-28%), fapt ce indică asupra semnificației fiziopatologice a acestei perioade de postcondiționare. Produsele finale ale glicării sunt nu numai un factor trigger de sinteză a radicalilor liberi de oxigen, dar influențează și concurența substratului L-arginină față de NOSec și arginază în favoarea ultimei enzime. Astfel, carența de NO devine și mai profundă, iar deficitul cantitativ se accentuează în plan funcțional și prin interacțiunea NO cu anionul superoxid eliberat în exces.

Menținerea nivelurilor circulante înalte ale DAM și PPAO după corecția restenozei are loc în condițiile unei ameliorări neînsemnate a defensivei antioxidante. Valoarea AAT rămâne pe întreaga perioadă de supraveghere practic dedublă față de patternul martor și practic nu diferă de indicele PRC.

Activitatea antioxidantă totală este un indice care semnifică capacitatea antioxidantă sumară, angrenând la această conotație activitatea componentelor enzimatică și celulare ale sistemului antioxidant și poate, deci, fi calificată drept un marker fiabil privind estimarea repercusiunilor excesului de RLO asupra remodelării coronariene negative. Absența unei dinamici de redresare a AAT după revascularizarea repetată țintă este asociată cu menținerea valorilor crescute ale DAM, PPAO și reprezintă un mecanism de susținere a activității crescute a stresului oxidativ.

Prin urmare, datorită modificărilor concludente la pacienții cu restenoză intra-stent, DAM, PPAO și AAT se anunță indici fezabili de estimare a intensității stresului oxidativ și pot fi angrenați în aprecierea riscului dezvoltării remodelării coronariene negative.

Rolul stresului oxidativ în evoluția complicațiilor cardio-vasculare majore (inclusiv RIS) după angioplastie este accentuat în mod deosebit în relatarea recentă a lui R. Juni și colab. (2013) [20]. Autorii subliniază importanța monitorizării markerilor SO în vederea predicției evoluției RIS, abordează utilitatea terapiei de prevenire a formării și hiperplaziei neointime prin remedii cu acțiune antioxidantă.

Cauza principală de activare a stresului oxidativ, care influențează evoluția restenozei intra-stent rămâne un obiectiv insuficient elucidat și un obiectiv actual al cardiologiei intervenționale. Se pot admite în acest context 2 oportunități care sunt, de altfel, și punctele-cheie ale apanajului conceptual: 1. Rolul trigger al impactului traumatic asupra disfuncției endoteliale și răspunsului inflamator în cadrul implantării stentului [5] sau reabordării segmentului restenozat [20]; 2. Leziunile coronariene severe preprocedurale (deci de precondiționare) compromit defensiva antioxidantă în postcondiționare (i.e. statutul cordului după revascularizarea primară sau repetată țintă), mai ales în cazul diabetului zaharat.

Concluzii

1. Activitatea stresului oxidativ este majorată la pacienții cu restenoză intra-stent, elevarea nivelurilor circulante ale markerilor de bază, DAM și PPAO nemijlocit înainte de reabordarea segmentului restenozat, atinge cote de 41 și respectiv 93,4%. Creșterea produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor se asociază cu reducerea capacității sistemului antioxidant, manifestate prin diminuarea semnificativă a componentelor enzimatică (GR, SOD, catalazei) și AAO.

2. După revascularizarea repetată țintă, activitatea SO rămâne crescută pe o perioadă de durată (12 luni), fapt care se manifestă prin menținerea nivelurilor semnificativ înalte ale DAM și PPAO, iar activitatea antioxidantă totală se estimează depreciată cu 55-62% față de valoarea indicelui martor.

3. Nivelurile PFG și arginazei au o dinamică postcondiționară similară, aspectul oportun constând în majorarea lor cu 20-28% după 3 luni de la manevra de reabordare a segmentului coronarian restenozat, comparativ cu valoarea precondiționară, semnificația fiziopatologică a fenomenului fiind tratată în contextul cooperării acestor 2 factori vizavi de eliberarea radicalilor liberi de oxigen și exacerbarea disfuncției endoteliale.

4. Pentru evaluarea activității stresului oxidativ drept un factor de risc al restenozei intra-stent la pacienții expuși angioplastiei este fiabilă aprecierea următorilor markeri: DAM, PPAO, PFG, arginaza și AAT.

References

1. Madamanchi N, Vendrov A, Runge M. Oxidative stress and vascular disease. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25:29-38.
2. Higashi Y, Noma K, Yoshizumu M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009;73:411-418.
3. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411:1875-1882.
4. 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.
5. Ciobanu Lucia. Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană [Evaluation of the oxidative stress markers in the early period after coronary angioplasty]. *Curierul Medical*. 2013;5(56):104-109.
6. Rani H. Risk factors for coronary heart disease in type II diabetes mellitus. *Ind. J. Clin. Biochem*. 2005;20(2):75-80.
7. Ramakrishna S, Jaikhani W, Ramakrishna, et al. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagnostic Pathology*. 2007;2:22-29.
8. Grigore C, Stoian I, Grigore O, et al. Oxidative stress, uric acid, vascular inflammation in non-smoking metabolic syndrome patients. *Intern. J. Biology and Biomedical Engineering*. 2010;4(3):61-69.
9. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, et al. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed. Papers*. 2005;149(1):83-87.
10. Băcanu E. Correlations for cardiac hypertrophy with oxidative stress and insulin resistance markers in type 2 diabetic patients. *Proc Rom Acad. Series B*. 2011;3:243-249.
11. Bhatnagar R, Tandon R, Meena L, et al. Study of the status of oxidative stress markers and trace elements related to the antioxidative system in type 2 diabetes. *As J Med Research*. 2013;2(1):24-26.
12. Kasznicki J, Kosmowski M, Sliwinski A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol. Boil. Rep*. 2012;39:8669-8678.
13. Li J, Sun YM, Wang LF, et al. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. *Clin. Cardiol*. 2010;33(4):222-227.
14. Valente V, Yoshida T, Clar R. Advanced oxidation protein products induce cardiomyocyte death via Nox2/Rac1/superoxide-dependent TRAF3IP2/JNK signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;60:125-135.
15. Feng Y, Shen C, Ma G, et al. Prolonged pain to hospital time is associated with increased plasma advanced protein products and poor prognosis in patients with PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2010;25:374-378.
16. Peng KF, Wu XF, Zhao HW, et al. Advanced oxidation protein products induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 mitogen-activated protein kinase activation in vascular smooth muscle cells. *Chin. Med. J*. 2006;119:1088-1093.
17. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J. Cardiol*. 2012;4(4):90-102.
18. McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol*. 2010;33(11):678-685.
19. Park H, Seo S, Shin W, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes with drug-eluting coronary stents. *Coronary Artery Dis*. 2011;22(1):12-17.
20. Juni R, Duckers H, Vanhoutte P, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;61(14):1471-1481.

Extracellular RNA – a new predictor and a supposable mechanism of in-stent restenosis

S. Costin, *L. Ciobanu, I. Popovici, V. Cobet, M. Popovici

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

*Corresponding author: popovicim@gmail.com. Manuscript received December 16, 2013; accepted February 15, 2014

Background: The evaluation of new predictors of negative coronary remodeling after angioplasty remains an adequate approach of interventional cardiology in the diagnosis and prognosis of in-stent restenosis (ISR). Previously we have demonstrated on a murine model of atherosclerosis that extracellular RNA (eRNA) increases proportionally to vascular injury progression, and a first activation of the blood RNAase is changed by its steady quantitative decline, a reason that suggests a plausible role of eRNA in coronary neointima hyperplasia.

Material and methods: This article is aimed at the study of eRNA amount in a tissue pattern of a stent with restenosis as well as its correlation with such inflammatory predictors as macrophage number and TNF-alpha expression. Using the techniques of confocal microscopy and immunohistochemistry we have first proved that eRNA level significantly increases in the coronary wall of segments with ISR (the specimens have been taken postmortem from 19 patients exposed to angioplasty).

Results: The rise in the assay has been closely correlated to restenosis degree, and in muscular media it has been 2-4 times beyond the control range estimated in the adjacent coronary segment without negative vascular remodeling. In the restenosis zone eRNA has risen by about 130% from minimal to severe ISR. Moreover, its level has been found markedly increased earlier also comparatively to the control pattern: by 62% in moderate and 128% in severe ISR. A key disclosed evidence is that eRNA is positively correlated with TNF-alpha level ($r = +0.88$) and the number of macrophages ($r = +0.84$), whereas the last is notably enhanced depending on ISR progression.

Conclusions: The obtained outcomes result in 2 opportunities: 1. eRNA may be a feasible predictor of negative coronary remodeling, facilitating the prognosis of ISR risk; 2. eRNA may be singled out as a factor involved in the pathogenesis of neointima formation and hyperplasia due to its relation to the inflammatory process.

Key words: extracellular RNA, angioplasty, in-stent restenosis.

ARN extracelular – un predictor nou și un eventual mecanism al restenozei intrastent

Introducere

Restenoza intrastent (RIS), care evoluează la pacienții expuși angioplastiei cu implantare de stent, rămâne a fi una din cele mai oportune abordări ale cardiologiei intervenționale (PCI). Incidența relativ înaltă (până la 15-25%) a acestei complicații, care anihilează beneficiile revascularizării mecanice iminente PCI, impune necesitatea tranșării mecanismelor relevante ale remodelării coronariene negative. Evidențierea lor va desemna valori predictive ale diferitor markeri, precum și ținte terapeutice privind prevenirea hiperplaziei neointimei și, respectiv, a reducerii riscului RIS.

Rezultatele studiilor clinico-experimentale, efectuate în acest sens, indică asupra rolului disfuncției endoteliale, stresului oxidativ, inflamației nespecifice și migrării celulare în formarea și hiperplazia neointimei după injurii mecanice ale arterelor coronariene și periferice [1, 2, 3]. Cu toate acestea, mecanismele responsabile de declanșare și susținere a acestor procese patologice sunt elucidate parțial, opiniile de concept sub multe aspecte fiind tratate controversat.

Datele cercetărilor noastre, realizate pe pacienții cu RIS, demonstrează legătura strânsă dintre micșorarea expresiei și cantității micro-ARN-143/145 în media coronariană și severitatea restenozei, iar pe de altă parte, cu aceasta din urmă se corelează autentic și gradul de activare a metaloproteinazelor matricei și degradarea colagenului fibrilar de tip I [4, 5]. Totodată, evoluția RIS este asociată de acumularea macrofagilor în zona neointimei, progresarea căreia se află în raport direct cu numărul de celule musculare netede vasculare cu fenotip secretor, care au migrat din media coronariană.

O nouă direcție de cercetare a factorilor ce pot avea co-

notații patogenetice certe privind RIS este consolidată prin evidența de premieră a implicării eARN-ului (acidul ribonucleic extracelular) în instalarea și exacerbarea leziunilor aterosclerotice experimentale (murine), cât și remodelarea vasculară periferică (e.g. artera carotidă) după alterarea mecanică, obținute de către S. Costin și colab. (2013) pe animale „knockout” vizavi de receptorii LDL și apo-E [6].

ARN extracelular este eliberat de diferite tipuri de celule (e.g. endoteliocele, miocite netede vasculare) în spațiul extracelular (ulterior acesta nimereste în sânge) în condițiile alterării celulare până la necroză. Circa 85% din eARN este pe seama patternului ribosomal, restul fiind distribuit între ARN de transport (10%) și mesager (5%). În circuitul sanguin, eARN este metabolizat prin intermediul enzimei proteolitice specifice (RN-aza), mecanismele de control al activității căreia rămân neelucidate.

Autorii au relatat, în acest context, fenomenul acumulării eARN-ului în placa aterosclerotică a aortei pe măsura progresării procesului aterogen, precum și elevarea nivelului circulant după alterarea mecanică a arterei carotide. Important de menționat, că majorarea cantitativă a eARN-ului, asociată inițial de creșterea activității sanguine a RN-azei, a fost urmată ulterior de micșorarea activității enzimei cu peste 72% (12 ± 2 vs 44 ± 9 mU/mg proteină). Mai mult decât atât, administrarea RN-azei la șoricelii apo-E-knockout s-a impus prin atenuarea concludentă a formării neointimei, recrutării monocitelor și inflamației vasculare după alterarea mecanică a arterei carotide, fapt care sugerează aportul *per se* al eARN în evoluția acestor procese tratate și drept mecanisme fiabile ale RIS.

De remarcat o noimă semnificativă a relației între răspunsul inflamator și eARN. Autorii au decelat că TNF-alpha (factorul necrozei tumorale alpha), care este un trigger al eliberării eARN din celulele musculare netede vasculare, elevează cantitativ în spațiul extracelular sub acțiunea eARN-ului, proces determinat plauzibil de eliberarea transmembranară a precursorului TNF-alpha [7]. Acțiunea de promovare a inflamației și statutului protrombotic, inerentă eARN-ului, a fost confirmată și prin evidențierea capacității acestuia de a crește expresia citokinelor proinflamatoare (IL-1-beta, IL-6), moleculelor de adeziune intercelulară (ICAM, VEGF, selectinele, CL40) și micșorarea expresiei citokinelor antiinflamatoare (e.g. IL-4, IL-10), adeziunea *in vitro* a monocitelor la celulele musculare netede și la peretele arterei carotide *in vivo*.

Așadar, eARN-ul apare ca un factor de semnalizare a injuriilor celulare, iar odată eliberat în spațiul extracelular, induce efecte proinflamatoare și protrombotice, prin ce se anunță un candidat fiabil privind inducerea și predicția (dată fiind identificarea lui în sânge) remodelării vasculare aterosclerotice și determinate de injuriile mecanice induse (de exemplu, manevra de implantare a stentului).

Prin urmare, studiul eARN poate demarca noi entități privind mecanismele de evoluție a RIS, predictorii remodelării coronariene negative și riscului dezvoltării complicațiilor cardiovasculare majore după PCI.

Sub aspectul acestor considerații studiul dat a avut drept scop: evaluarea cantității eARN în peretele coronarian cu diferite grade de restenoză intrastent, precum și corelarea ei cu expresia TNF-alpha și numărul de macrofage.

Material și metode

Evaluarea eARN, expresiei TNF-alpha și a numărului de macrofage s-a efectuat în patternul tisular al stenturilor cu restenoză, preluate postmortem de la 19 pacienți expuși PCI.

eARN s-a vizualizat prin microscopie confocală cu imuno-fluorescență, colorând patternul tisular cu SYTO® RNASelect™ dye (Invitrogen) și cuantificat (UA/μm², unități arbitrare) prin PCI-real time. Pentru determinarea cantitativă a TNF-alpha (UA/μm²) s-au utilizat kiturile eBioscience (Germania). Anticorpii la SD68 s-au aplicat în cadrul estimării numerice a macrofagelor (n/nm²).

Rezultate

Cantitatea eARN determinată în peretele arterei coronariene este majorată în RIS, creșterea fiind în raport direct cu gradul de severitate a restenozei (fig. 1).

Cea mai considerabilă majorare se decelează în media vasculară (fig. 1C). Deja în RIS de grad minim se atestă un spor semnificativ, care în gradul moderat este mai mult ca dublu. În RIS de grad sever, cantitatea eARN depășește în medie de 4 ori indicele control (segmentul arterei coronariene adiacent restenozei). Important de menționat, că cantitatea eARN în RIS moderată este semnificativ superioară valorii estimate în RIS minimală și, la rândul său, eARN în RIS severă este semnificativ peste valoarea indicelui în RIS moderată.

Un raport similar privind cantitatea eARN în funcție de gradul RIS se constată și în zona restenozei (fig. 1D). Can-

titatea eARN în RIS moderată este de circa 1,6 ori mai mare decât în RIS minimală, iar în RIS severă – de circa 1,5 ori superioară valorii iminente RIS moderate. Astfel, decalajul dintre eARN în RIS minimală și RIS severă este mai mult ca dublu (230 vs 110 UA/μm²).

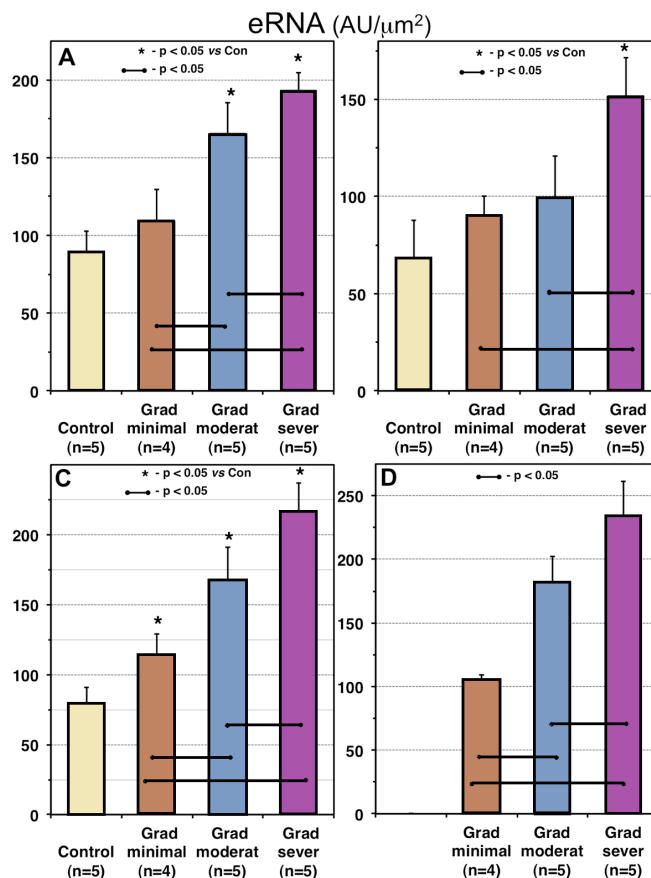


Fig. 1. Rezultatele cantitative ale eARN: A – peretele coronarian integral; B – adventice; C – medie; D – zona restenozei.

Chiar și în adventice cantitatea eARN din patternele cu RIS este peste valoarea control, în RIS de grad sever discrepanța fiind semnificativă, atingând cote în medie de 110% (fig. 1B). Totodată, între nivelul cantitativ al eARN în RIS severă și RIS moderată există o diferență semnificativă.

Estimările cantitative efectuate în întreg peretele arterei coronariene atestă valori semnificativ crescute ale eARN în RIS moderată (cu circa 62%) și RIS severă (cu circa 128%) față de indicele control.

Deci, evoluția și progresarea RIS este asociată de creșterea în manieră proporțională a cantității eARN în peretele arterei coronariene abordate, aceasta fiind, îndeosebi, accentuată în media vasculară.

În contextul relației eARN cu răspunsul inflamator nespecific este oportună evidența creșterii expresiei TNF-alpha și acumulării macrofagelor în neointima peretelui arterei coronariene cu un stent restenozat (fig. 2).

Deja într-un grad minimal de RIS sunt decelate modificări notabile: 1) diminuarea expresiei SM-actinei; 2) creșterea numărului macrofagelor care se corelează cu expresia mărită a TNF-alpha. În vasul normal, macrofagele, care expresează

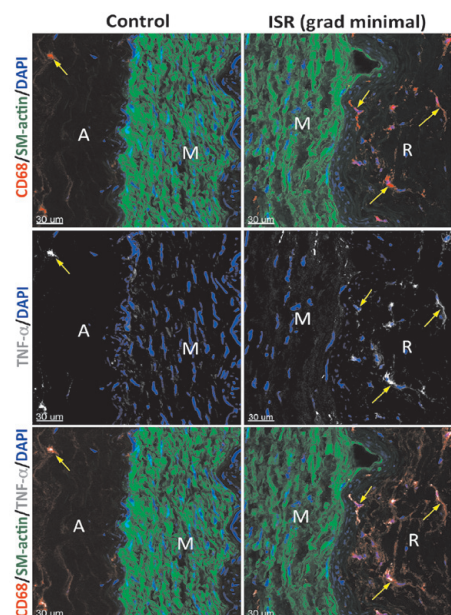


Fig. 2. Cantitatea macrofagelor CD68-pozitive (săgeți) și expresia TNF-alpha și a SM-actinei în adventice (A), medie (M) și zona de restenoză (R) în vas normal (panourile din stânga) și într-un stent cu restenoză de grad minimal (panourile din dreapta).

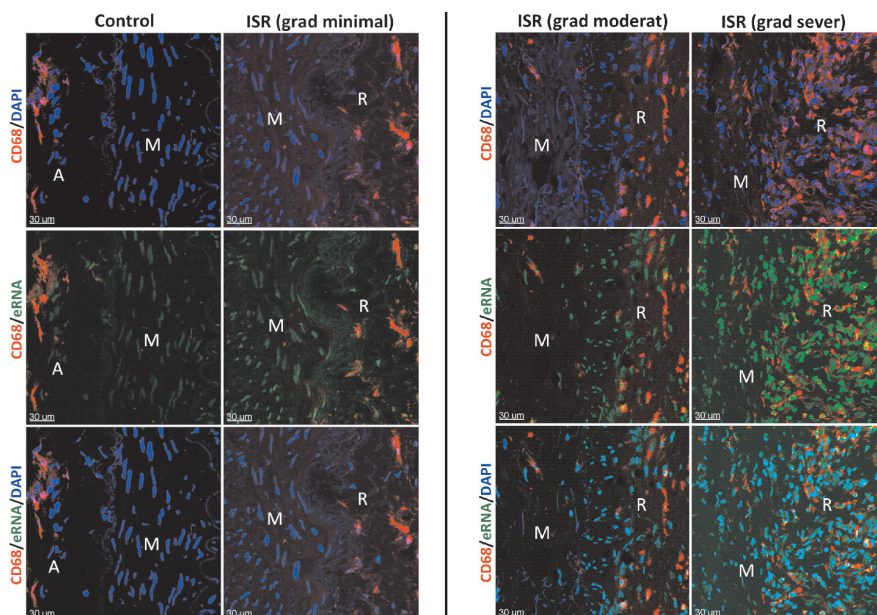


Fig. 3. Cantitatea macrofagelor CD68-pozitive și expresia eRNA detectat prin SYTO® RNASelect™ în adventice (A), medie (M) și zona restenozei (R) în vas normal (control), într-un stent cu restenoză de grad minimal, moderat și sever.

TNF-alpha, se observă numai în adventice și sunt absente în medie.

Numărul de macrofage crește odată cu avansarea severității restenozei, pe palierul căreia se constată și majorarea expresiei eARN (fig. 3).

Chiar în restenoza de grad minimal, expresia ARN-ului extracelular și numărul macrofagelor este mărit comparativ cu vasul neafectat (prezența macrofagelor preponderent în adventice). Este însemnată acumularea opulentă a macrofagelor în zona restenozei moderate și, îndeosebi, severe, asociată de elevarea expresiei în manieră proporțională a eARN.

Sub acest aspect, este conceptual importantă prezența unei corelări de intensitate înaltă între cantitatea eARN, pe

de o parte, și nivelul de expresie al TNF-alpha, numărul de macrofage pe unitate de suprafață a neointimei, pe de altă parte (fig. 4). Coeficientul de corelare este +0,08375 ($p < 0,001$) și, respectiv, +0,08838 ($p < 0,001$).

Un coeficient de corelare între eARN și numărul de macrofage practic identic cu cel apreciat între eARN și TNF-alpha indică, totodată, și asupra unor relații strânse între expresia citokinei proinflamatoare și procesul de acumulare a macrofagilor, unele celule surse ale TNF-alpha.

Trebuie remarcată valoarea absolută a numărului de macrofage în raport direct cu gradul de restenoză (fig. 5). Această elevare este semnificativă deja în gradul minimal al restenozei, atingând o valoare medie de 13-15 celule/1 mm², care de circa

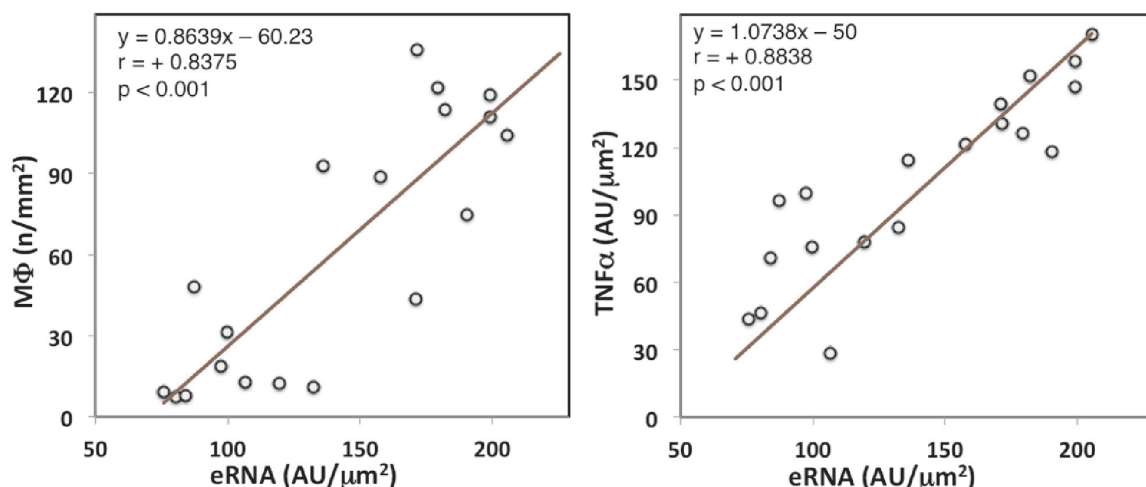


Fig. 4. Corelarea între cantitatea eARN și numărul de macrofage, precum și cantitatea TNF-alpha în patternul de restenoză a arterei coronariene.

4-4,5 ori depășește indicele control (stentul fără restenoză). În gradul moderat de restenoză numărul de macrofage se notează la cote de circa 80 celule/1 mm² care, practic, se dublează în cadrul restenozei severe.

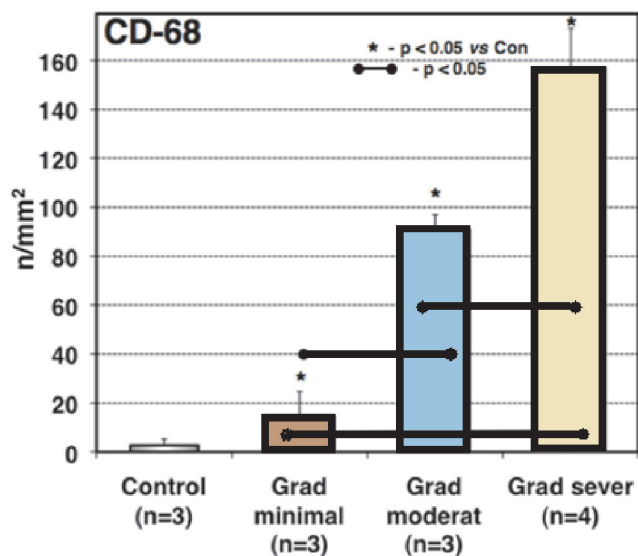


Fig. 5. Numărul de macrofage/1mm² în diferite grade de restenoză intrastent.

Așadar, potrivit datelor obținute, evoluția restenozei intrastent impune 3 semnificații pertinente în plan conceptual:

- progresarea RIS este asociată cu creșterea în manieră proporțională a expresiei eARN, în special, în media coronariană;
- majorarea eARN se corelează autentic cu majorarea numărului de macrofage și a expresiei TNF-alpha;
- elevarea numerică a macrofagelor este în raport direct cu gradul RIS.

Discuții

Studiul realizat reprezintă o premieră în ceea ce privește evaluarea cantității eARN în patternul tisular al stentului restenozat, preluat de la pacienții expuși angioplastiei. Pentru prima dată s-a demonstrat că eARN are conotații patogenetice privind evoluția RIS, întrucât creșterea valorii lui cantitative se produce în raport cu progresarea restenozei. Elevarea superioară a eARN în media coronariană ar indica că miocitul neted vascular este o sursă de eliberare în matricea extracelulară a acidului ribonucleic, mai ales că activarea celulei musculare pe fundalul periclitării sistemului de control al echilibrului fenotipului contractil/secretor este vizată drept o condiție oportună a migrării miocitului și hiperplaziei neointimei. Elevarea marcată a eARN în zona restenozei severe poate sugera și celula endotelială drept o sursă a acumulării eARN.

Apanajul patogenetic al RIS are mai multe dovezi privind rolul impactului traumatic al manevrei de implantare a stentului asupra remodelării coronariene după PCI, realizat prin denudarea endoteliului vascular, activarea stresului oxidativ și răspunsului inflamator nespecific [8, 9, 10]. Leziunea celulelor endoteliului și mediei musculare poate fi importantă în vederea eliberării în spațiul extracelular al acidului ribonucleic. Creșterea expresiei TNF-alpha care asociază activarea

răspunsului inflamator nespecific stimulează acest proces. La rândul său, acumularea eARN acționează ca un factor trigger asupra majorării expresiei și cantității TNF-alpha, deci ca un factor proinflamator. Se admite că eARN poate duce la creșterea TNF-alpha prin activarea enzimei de conversie a acestei citokine [11]. În acest context, sunt importante și evidențele de activare de către eARN a expresiei ICAM (moleculii de adeziune intercelulară), astfel augmentându-se recrutarea și adeziunea celulelor mono- și polimorfonucleare [7].

Conexiunea eARN la VEGF (factorul endotelial de creștere) poate de asemenea influența permeabilitatea vasculară și expansiunea leziunilor subendoteliale, procese propice formării neointimei [12].

Prin urmare, eARN se include ca o verigă importantă în sistemul de cascadă (activare reciprocă) a mediatorilor celulari, care se află la baza evenimentelor consecvente leziunii peretelui vascular, contribuind la remodelarea vasculară, în general, și la RIS, în particular.

În circuitul sanguin, eARN este degradat prin acțiunea RN-azei. Totodată, în unele patologii (tumori, fibroză pulmonară, sepsis) nivelul circulant al eARN elevează, fapt interpretat de unii autori drept o repercusiune a legăturii eARN cu proteinele, fosfolipidele sanguine sau microparticulele circulante sau exosomi, care atenuază procesul de metabolizare [13, 14].

Nivelul plasmatic și activitatea RN-azei se anunță inteligibil ca un factor oportun nu numai de influențare a acumulării eARN, dar și a efectelor lui proinflamatoare, proaterogene și protrombotice. Creșterea eARN se asociază cu deprecierea RN-azei, iar administrarea acesteia din urmă s-a manifestat prin teșirea efectelor lui [6].

Prin urmare, dacă eARN se consemnează drept un mecanism de promovare a hiperplaziei neointimei grație, în primul rând, acțiunii lui proinflamatoare, atunci nivelul tisular și/sau circulant pledează la valoare de predictor privind riscul dezvoltării RIS. Pe de altă parte, RN-aza circulantă poate deveni o țintă terapeutică relevantă, modularea ei și, respectiv, a procesului de degradare a eARN, oferind beneficii vizavi de prevenirea complicațiilor cardiovasculare majore după PCI. Tromboza, una din complicații, ar fi de asemenea în conexiune cu eARN la tangența acțiunii acestuia ca un cofactor al activării enzimatic de cascadă a factorilor de coagulare ai fazei de contact a hemostazei [15, 16]. M. Walberer și colab. (2009) au relatat în acest context, că terapia prin RN-ază reduce edemul cerebral și zona de infarct după un *stroke* acut [17].

Acțiunile proaterogenă, protrombotică și proinflamatoare ale eARN nu sunt mediate prin TOL-receptori. Cel puțin TOL-2, TOL-3 și TOL-4 nu sunt implicați în controlul expresiei eARN și promovarea efectelor lui [6, 18]. TOL-receptorii fac parte din familia receptorilor de tip *scavenger* și sunt implicați în patogenia leziunilor inflamatorii și aterosclerotice vasculare prin proprietatea lor de formare a legăturilor cu diferite molecule proinflamatoare (e.g. oxilDL, heat-shock-protein-60, lipopolisaharide ce activează macrofagele etc.).

Datele obținute în acest studiu indică, de asemenea, aderența TNF-alpha la evenimentele ce promovează hiperplazia neointimei, iar corelarea acestei citokine cu eARN sugerează

acțiunea stimuloare a eARN asupra macrofagelor în vederea augmentării eliberării de TNF-alpha. Numărul de macrofage sunt într-un raport corelațional cu eARN ($r = +0,86$) practic identic cu coeficientul de corelare ($r = +0,88$) decelat între eARN și TNF-alpha. Plauzibil de admis, că acumularea macrofagelor în intima pe măsura avansării restenozei se produce în asociere cu creșterea migrării și numărului micocitelor secretoare în zona neointimei, care pot în condițiile disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și inflamației, deveni o sursă de eliberare a eARN. Acesta din urmă susține injuriile vasculare și remodelarea coronariană negativă prin activarea macrofagelor ce rezultă în formarea excesivă a citokinelor proinflamatoare. Rolul TNF-alpha în dezvoltarea restenozei intrastent după angioplastie este coroborat și de alți autori [19, 20]. Reducerea eARN prin administrarea RN-azei poate fi o abordare terapeutică a atenuării răspunsului inflamator și a riscului restenozei intrastent.

Concluzii

1. La pacienții cu restenoză intrastent după PCI s-a constatat în premieră majorarea cantității eARN în peretele arterei coronariene, creșterea acesteia, îndeosebi marcată în media musculară, fiind în corelare strânsă cu gradul restenozei.

2. Aportul patogenetic al eARN privind evoluția RIS este sugerat prin prezența unei corelări directe de intensitate înaltă ($r > +0,88$) între eARN și, pe de altă parte, cantitatea de TNF-alpha și numărul macrofagelor în neointimă, acesta din urmă elevând în proporție directă cu severitatea RIS.

3. Valoarea cantitativă majorată a eARN, inclusiv nivelul lui circulant, poate fi un predictor al riscului RIS, iar administrarea RN-azei rezultantă în activarea degradării eARN poate fi sugerată drept un mijloc de prevenire a restenozei intrastent. Necesitatea studiilor în acest sens este inteligibilă.

References

1. Bennett MR. In-stent restenosis: pathology and implication for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89(2):218-224.
2. Kibos A, Campeanu A, Tintoi I. Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis. *Acute Card. Care*. 2007;9(2):111-119.
3. Chang C, Ong E. Coronary restenosis. *Acta Cardiol. Sin*. 2005;21:177-189.
4. Popovici I. The role of micro-RNA 143/145 in the in-stent restenosis evolution. *Cardiologia [Cardiology]*. 2011;9:17-21.

5. Popovici I, Popovici M, Costin S, et al. Predictors of neointima hyperplasia in in-stent restenosis. ESC Congress of Cardiology. 2012;abstr.68732.
6. Kostin S, Meiler S, Simsekylmaz S, et al. The role of extracellular RNA in atherosclerotic plaque formation in mice. *Circulation*. 2013. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002562.
7. Fischer S, Grantzow T, Pagel JI, et al. Extracellular RNA promotes leukocyte recruitment in the vascular system by mobilising proinflammatory cytokines. *Thromb Haemost*. 2012;108:730-741.
8. Kern MJ. Persistent endothelial dysfunction after drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv*. 2008;1:72-73.
9. Dosh K, Berger P, Marso S, et al. Relationship between baseline inflammatory markers, antiplatelet therapy, and adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: an analysis from the clopidogrel for the reduction of events during the observation trial. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2009;2:503-521.
10. Gomes E, Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann. Thoracic Surgery*. 2006;81(5):1918-1925.
11. Schober A, Manka D, von Hundelshausen P, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation*. 2002;106:1523-1529.
12. Fischer S, Gerriets T, Wessels C, et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. *Blood*. 2007;110:2457-2465.
13. Manka DR, Wiegman P, Din S, et al. Arterial injury increases expression of inflammatory adhesion molecules in the carotid arteries of apolipoprotein-E-deficient mice. *J Vasc Res*. 1999;36:372-378.
14. Lucerna M, Zerneck A, de Nooijer R, et al. Vascular endothelial growth factor-A induces plaque expansion in apoE knock-out mice by promoting *de novo* leukocyte recruitment. *Blood*. 2007;109:122-129.
15. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2007;104:6388-6393.
16. Fischer S, Preissner KT. Extracellular nucleic acids as novel alarm signals in the vascular system. *Mediators of defence and disease. Hamostaseology*. 2013;33:37-42.
17. Walberer M, Tschernatsch M, Fischer S, et al. RNase therapy assessed by magnetic resonance imaging reduces cerebral edema and infarction size in acute stroke. *Curr. Neurovasc. Res*. 2009;6:12-19.
18. Ekström K, Valadi H, Sjöstrand M, et al. Characterization of mRNA and micro RNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34 progenitor cells. *J. Extracell Vesicles*. 2012;1-12.
19. Monraats P, Pires N, Schepers A, et al. Tumor necrosis factor- α plays an important role in restenosis development. *FASEB*. 2005;19(14):1998-2004.
20. Pesarini G, Amoroso A, Ferrero V, et al. Cytokines release inhibition from activated monocytes and reduction of in-stent neointimal growth in humans. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):242-248.



Congenital lobar emphysema – a clinical and morphological interpretation of the evolution and morphofunctional changes of the lung parenchyma

*A. Danila, V. Petrovici

Natalia Gheorghiu National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery
Department of Histology, Department of Pediatric Surgery, Institute of Mother and Child, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: alinadanila@mail.ru. Manuscript received September 26, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Congenital lobar emphysema evolution and morphofunctional changes of the lung parenchyma is an actual problem for the clinicians.

Material and methods: The study has analyzed a medical history, clinical and imaging data and, particularly, the results of the histopathological (lung tissue samples) and histobacterioscopic examinations of 11 patients aged 0-6 months with congenital lobar emphysema (CLE) that have undergone a surgical treatment. Among them the newborns have constituted 54.5% (6 cases), the children aged 2-3 months – 36.4% (4 cases). The study has stated that CLE pathogenesis involves a large number of congenital, nonchromosomal pathologic processes that represents the ontogenesis abnormalities in embryogenesis, fetal development and neonatal periods.

Results: In terms of histopathology, these processes can be classified into 3 groups: dysplastic changes, inflammatory changes and tissue immaturity (dysmaturity). This classification contributes to the development of a new histopathologic concept of etiopathogenetic forms of CLE. Although the inflammatory changes have statistically predominated in all tissue sample groups, the inflammation has not been a determinant but a secondary factor in the development of dysplastic changes or immaturity, what essentially complicates the assessment of preexistent congenital abnormalities and the disease evolution, especially, in the neonatal period.

Conclusion: The histobacterioscopy of tissue samples with inflammatory changes has not detected any microorganisms. The authors suggest that a surgical intervention (lobectomy) immediately after the diagnostication is the optimal treatment as it provides good results in the short, middle and long terms.

Key words: lobar emphysema, histological examination, dysplastic changes, inflammation, pulmonary immaturity.

Emfizemul lobar congenital – interpretarea clinică și evoluția morfologică a modificărilor morfofuncționale ale parenchimului pulmonar

Actualitatea

Emfizemul lobar congenital (ELC), numit și emfizem lobar infantil, fiind nominalizat astfel impropriu, reprezintă o hiperinflație lobar-pulmonară cu implicarea frecventă a lobului superior pulmonar și cu pondere majoră în perioada infantilă.

Statistica înregistrează o incidentă a ELC de 1:20 000-30 000 de nou-născuți vii [2, 7, 10], constituind circa 14% din totalitatea malformațiilor congenitale bronhopulmonare [11]. Evoluția ELC este dominată de manifestări clinice necaracteristice și de intensitate variabilă, putând fi confundată cu alte afecțiuni, iar în stadiile avansate provoacă semne concludente de sindrom de detresă respiratorie severă [3, 8, 12]. Conform unor surse științifico-practice, în lipsa manifestărilor clinice, ELC nu este reflectată ca entitate clinică. Acest fapt este determinat și de diferența datelor statistice privind evoluția morbidității, inclusiv de clasificare în CIM-X, fiind clasată nu ca ELC, dar ca emfizem congenital interstițial, vezicular sau bulos. Conform statisticilor, în ~ 10-20% din cazuri, simptomatologia ELC este prezentă în primele ore/zile de viață, în ~ 50% cazuri diagnosticul se stabilește în prima lună de viață și ~ 20% – până la vârsta de 1 an [4, 8, 11, 12]. Grație implementării în medicina practică, în ultimele 2 decenii, a noilor tehnologii de diagnostic imagistico-morfologice, afecțiunea malformativă dată este confirmată imediat la naștere. Mai mulți autori confirmă că la nou-născuți cu manifestări precoce ale ELC pronosticul este mult mai grav.

Studiile recente relevă că ELC are ca factori cauzali anomaliiile cartilajului bronhie lobare, compresiunea bronșică extrinsecă prin chisturi bronhogene sau vase anormale,

volvulus al lobului pulmonar etc. [8]. Totodată, unii autori constată că în 50% din cazuri este dificilă determinarea cauzei declanșării ELC [4].

Astfel, cele elucidate justifică necesitatea unui studiu complex multiplanic pentru evaluarea particularităților morfologice în optimizarea diagnosticului și a managementului medico-chirurgical la copiii cu ELC.

Scopul cercetării constă în evaluarea prin metode contemporane a particularităților patogenetice și morfofuncționale ale parenchimului pulmonar în emfizemul lobar congenital la copii pentru ameliorarea tratamentului și a managementului postoperatoriu.

Material și metode

Studiul efectuat a inclus date clinico-anamnezice și imagistice, de laborator, bacteriologice la 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-6 luni de viață, tratați chirurgical în secția Chirurgie nou-născuți și Chirurgie toraco-abdominală ale Clinicii Universitare, Centrului Național științifico-practic „Natalia Gheorghiu”, în perioada 2007-2011, precum și rezultatele investigațiilor anatomopatologice, efectuate la SCAP IMSP ICȘDOSM și C.

Explorările morfofopatologice au inclus studii macro- și microscopice retrospective ale materialului operator în segmente, lobi pulmonari, inclusiv biopate tisulare, prelevate din lobul homolateral prin biopsie cuneiformă (3 cazuri), fiind fixate în prealabil în formol de 4 și 10%, timp de 6-12 ore, apoi tratate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice. La etapa de colorație au fost utilizate

metodele: hematoxină-eozină (H&E), Van Gieson (VG) și orceina (pentru evidențierea fibrelor elastice) în 100% cazuri. În caz de prezență a unui proces inflamator s-a aplicat histobacterioscopia în probe tisulare prin colorație azur-eozină.

Pentru evaluarea statistică comparativă a caracterului leziional și gradului de activitate al proceselor atestate în ELC, s-a elaborat o scară de apreciere a modificărilor atestate, în care: 0 – fără modificări; 1 – gradul I (activitate ușoară); 2 – gradul II (activitate moderată); 3 – gradul III (activitate pronunțată).

Rezultate și discuții

În baza unei analize retrospective și prospective, incidența ELC a prevalat ușor la sexul masculin – 7 cazuri comparativ cu cel feminin – 4 cazuri, afectarea în perioada neonatală constituind 54,5% (6 cazuri). O frecvență semnificativă s-a înregistrat la sugari, la vârsta de 2-3 luni, constituind 36,4% (4 cazuri), înregistrând valori minime de 7,1% (1 caz) la vârsta de 5-6 luni. Leziunea emfizematoasă în 81,8% (9 cazuri) a afectat plămânul stâng, lobul superior – 7 cazuri, comparativ cu localizarea în plămânul drept – 3 cazuri și celui mediu pe dreapta (1 caz).

Analiza datelor anamnezice a stabilit că, în majoritatea cazurilor, copiii s-au născut la termen (39-40 de săptămâni gestație), cu masa corporală oscilând între 2950-3995 g, fără antecedente semnificative în evoluția sarcinii și travaliului, cu

excepția unui caz, când la naștere s-a atestat un retard de dezvoltare intrauterină de gr II. Totodată, nu au fost înregistrate maladii congenitale sau cromozomiale în anamneza părinților.

În dependență de debutul manifestărilor clinice, s-a demonstrat că în majoritatea cazurilor, la momentul spitalizării, a fost prezentă dispneea, polipnea continuă, tusea, cianoza.

La toți pacienții cuprinși în studiu, a fost prezentă asimetria cutiei toracice, în special a hemitoracelui pe partea afectată, cu spații intercostale lărgite. Auscultativ era prezentă diminuarea respirației și lipsa ei pe aria lobului afectat precum și unele crepitații nesemnificative.

Radiografia toracică standard (fig. 1) utilizată în majoritatea cazurilor a relevat o diversitate radiologică, caracterizată prin semne de hipertransparență în regiunea lobului emfizematos cu deviere în divers raport cu mediastinul spre plămânul contralateral și o diminuare a structurilor lobilor homolaterali. Un semn clinic prezent a fost lărgirea spațiilor intercostale la acest nivel.

Utilizarea scintigrafiei pulmonare perfuzionale a relevat o micșorare a perfuziei sau lipsa perfuziei pulmonare la nivelul lobului afectat (fig. 2). Plămânul contralateral și lobul homolateral inferior prezintă o hipertrofie fără dereglări de circulație pulmonară.

Tomografia computerizată (fig. 3), efectuată în faza nativă și arterială cu contrastare intravenoasă și reconstrucții MPR

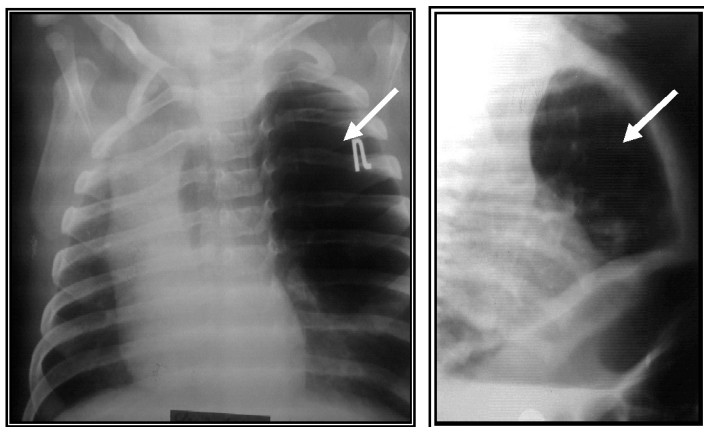


Fig. 1. Radiografie frontală și laterală a toracelui. Asimetria cutiei toracice. Lobul superior mărit în volum, hiperaerat, comprimă lobul homolateral stâng cu devierea mediastinului spre dreapta.

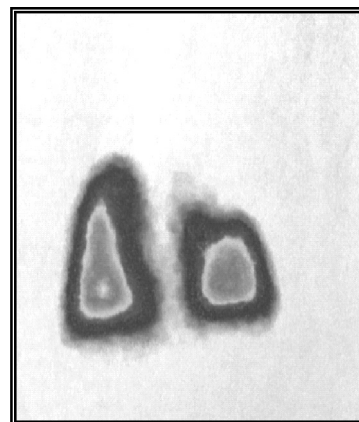


Fig. 2. Scintigrafie pulmonară perfuzională. Lipsa perfuziei pulmonare la nivelul lobului afectat.

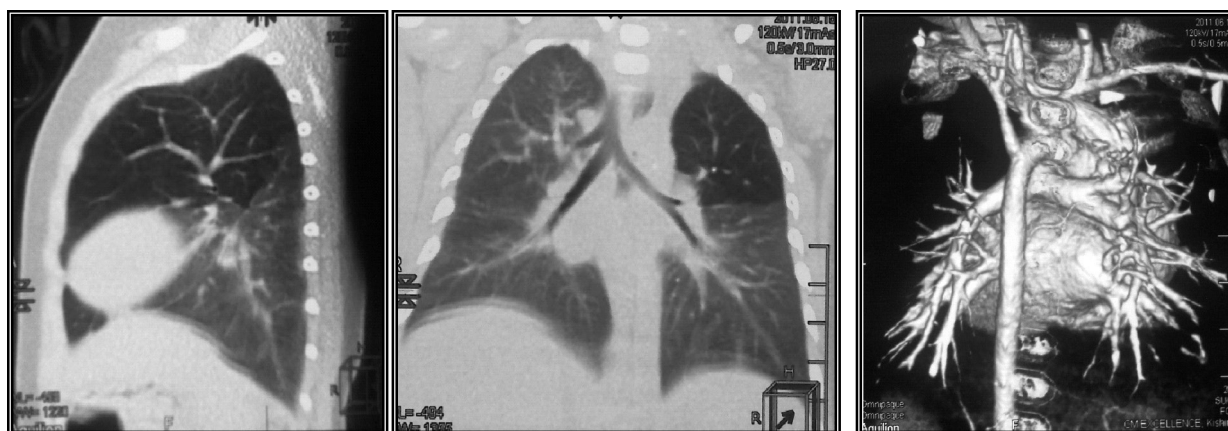


Fig. 3. Tomografie computerizată. Hipertransparența lobului superior pe stânga. Devierea mediastinului spre partea contralaterală. La angiografie pulmonară se atestă însărcinarea desenului vascular la nivelul lobului afectat.

și D3, a relevat o diminuare semnificativă a componentului vascular cu tensionarea parenchimului pulmonar prin hiperpneumatizare, aplatizare a cupolei hemidiafragmei respective. La un pacient cu ECL a avut loc o hiperpneumatizare a S₁S₂S₃ și o subțiere avansată pe întreaga lungime a bronhiilor superioare pe stânga, iar bronhia superioară dreaptă emergentă de la trahee, fiind o bronhie ascensoare traheal, demonstrează prin date susceptibile prezența unei displazii bronhopulmonare.

Explorările morfopatologice intraoperatorii și retrospective în cadrul ELC, au evidențiat o gamă variată de modificări macro-microscopice, anatomo-structurale și morfo-funcționale ale componentelor bronho-alveolare și circulatorii diverse în termen de evoluție și după caracterul lezionat.

Evaluarea macroscopică a stabilit unele particularități ale morfopatologiei macroscopice în ELC, ceea ce a permis stabilirea diagnosticului diferențial al hiperinflației pulmonare. Acesta, în toate cazurile a semnalat o expansiune excesivă de volum al lobului implicat, manifestând frecvent o herniere imediată în plaga operatorie, caracterizat de o nuanță palidă sau aspect color pal-roz (fig. 4a, b). La palpate, parenchimul pulmonar prezenta o consistență omogenă, moale, cu crepitații reduse sau variabile. O altă particularitate a fost prezența hemoragiilor punctiforme și petesiale, atestate la nou-născuții cu evoluție spontană și simptomatologie avansată drept consecință a diapedezei perivasculare, iar la alți 4 pacienți s-a atestat aspectul microbulos solitar sau în focar, uneori dispersat. Lobul homolateral a manifestat un aspect de colabare totală sau segmentară, în special la copiii de 2-3 luni, fără dereglări esențiale de circulație, manifestând o restabilire de volum, comparativ cu copiii de 4-5 luni.

Examinarea macroscopică, comparativ cu cea histopatologică, a fost mai puțin concludentă, iar după o fixare prealabilă, macroscopic în majoritatea cazurilor de ELC, s-a constatat prezența unei diferențieri a parenchimului în lobulii emfizematoși, cu un aspect microveziculat omogen, ceea ce caracterizează un emfizem panlobular, demarcat prin septuri conjunctive. În două cazuri, s-a constatat prezența unor restructurizări buloase segmentare ale septurilor. Aspectul bulilor în grupuri a fost atestat și în aria parenchimului lobilor emfizematoși. Prezența modificărilor buloase la nivelul septurilor indică cert la evoluția emfizemului interstițial (fig. 4c, d), fapt confirmat prin examinările histologice retrospective.

O altă particularitate observată în ELC a fost colabarea moderată a unui grup sau a unor lobuli pulmonari, inclusiv aspectul micro-macrofocal atelectatic (fig. 4c). Explorările pe secțiuni seriale au relevat și o disconcordanță emfizematoasă a parenchimului între segmentele aceluiași lob pulmonar (fig. 4d), precum și o îngroșare variabilă a bronhiilor segmentare și dilatări ale celor intermediar-terminale, aspecte caracteristice bronșitelor.

Astfel, în cadrul explorărilor histologice, în probele tisulare din diverse zone ale lobului, segmentelor pulmonare afectate, în marea majoritate a cazurilor, s-a depistat o gamă largă de modificări diverse după caracter și intensitate, inclusiv cu implicarea structurilor neuro-vasculare. Aspectul histologic emfizematos a relevat un caracter emfizematos panacinar cu divers grad dilatativ al bronhiolelor respiratorii (fig. 5a-d),

inclusiv cu implicarea bronhiilor terminale la nivel de lobuli. La prezența procesului inflamator au fost semnalate atelectazii microfocale dispersate (fig. 5d). Rețeaua capilară la nivel de septuri a fost anemică sau manifesta o persistare hiperemică la nivelul venulelor și al arterelor peribronhiale. S-a constatat și prezența distelectaziilor și atelectaziilor macro-microfocale primare (fig. 6), întâlnite și la copiii de 2-3 luni.

O altă particularitate, atestată în explorările histologice la nivelul atelectaziei primare pulmonare, a fost prezența imaturității, a unui disonism de maturiție a elementelor morfofuncționale pulmonare, la nivelul sectorului respirator acestea fiind caracterizate prin persistarea elementelor bronhiolo-alveolare imature. În special, în zonele atelectatice, fiind atestate inclusiv în cazul de ELC rezolvat la vârsta de 5-6 luni de viață. Concomitent, s-au evidențiat procese de fibrozare și colagenizare accentuată focală a septurilor interlobulare și interalveolare din zonele perifocale atelectaziilor (fig. 6a, b).

La nivelul lobulilor completamente atelectați, au fost prezente aplazii și hipoplazii ale elementelor bronșiolice (fig. 6b), precum și procese displazice vasculare, care manifestau unele ectazii esențiale de lumen ale rețelei vasculare și la nivelul bronhiilor subsegmentare, care păstrau un lumen funcțional (fig. 6c). Cu referință la rețeaua vasculară pulmonară au fost prezente vase imature de tip fetal (fig. 6d).

În sectoarele de atelectazie, de dismaturitate la nivelul bronhiilor segmentare și subsegmentare s-au semnalat și procese displazice (fig. 7), în special în tunica fibro-cartilagineasă, manifeste prin hipoplazia cartilajului bronșic. La un pacient a fost diagnosticată prezența unei bronhiole accesorie de la bronhia segmentară (fig. 7a), precum și dereglări de ramificare manifestate prin ramificarea bronhiilor segmentare într-o bronhie de calibrul mic, hipoplaziată, secundată doar de fasciculi nervoși, ultimii fiind structurați haotic în țesut conjunctiv de un grad divers de maturizare (fig. 7b). Odată cu cartilajele displazice, s-au relevat și elemente cartilagineose imature (fig. 7c,d). În cazul proceselor displazice ale tunicilor fibrocartilagineose, s-a constatat și hipoplazia tunicii musculare bronșice, aceasta pe diverse arii lipsea sau era prezentă în fascicule hipoplaziate, distrofice sau hipertrofiat, precum și în aspect de miocite solitare haotic localizate (fig. 7c). Bronhiile se prezentau cu aplazie sau hipoplazie a membranei musculare și a tunicii fibrocartilagineose, pe diverse arii conțineau plexuri nervoase dificile, trunchiulețe mici solitare și manifestau frecvent o ectazie bronșică variată (fig. 7d).

S-au atestat și procese inflamatorii cu un divers caracter de activitate și răspândire în structurile bronhopulmonare. A predominat procesul inflamator infiltrativ limfocitar și polimorfocelular (fig. 8), în unele cazuri, cu un aport semnificativ al elementelor leucocitare, cu implicarea segmentară sau generalizată a arborelui bronșic și cu obliterarea de lumen prin prezența mucusului, inclusiv la nivelul bronhiolelor respiratorii (fig. 8a). În 3 cazuri, paralel cu bronșita polimorfocelulară, s-a constatat prezența unei pneumonii interstițiale, caracterizate prin procese inflamatorii limfocitare cu amestec de macrofage, proliferare a fibroblastelor (fig. 8d), precum și o infiltrație nodulară limfocitară peribronhială și dispersată interstițial, pe alocuri cu neformarea unor manjete peribron-

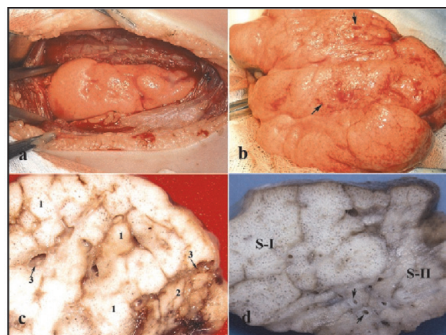


Fig. 4. Aspects anatomopatologice intraoperatorii (a, b) și postoperatorii (c, d) ale lobului emfizematos în ELC.

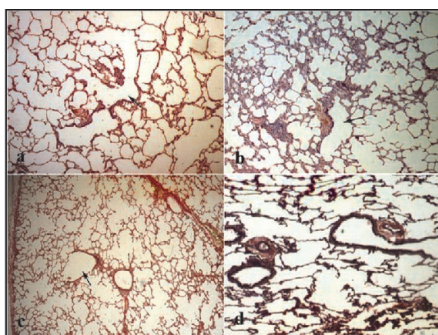


Fig. 5. Aspect emfizematos panacinat al acinusului pulmonar (a-c) și dilatativ al bronhiolilor terminale intralobulare (d) în ELC.

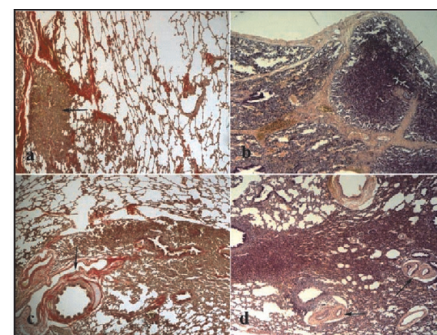


Fig. 6. a) Atelectazii primare ale țesutului imatur; b) hipoplazie atelectatică a lobilor; c) aplazie a cartilajului și displazie a vaselor peribronhiale; d) persistarea vaselor de tip fetal. Colorație VG (a, c) și H&E (b, d). × 25.

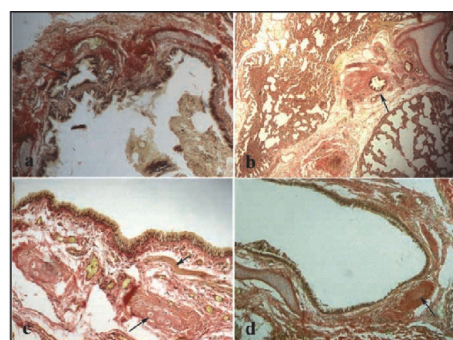


Fig. 7. Aspect microscopic al bronhiilor segmentar și subsegmentar: a) bronhiolă accesorie de la bronhia segmentară; b) aplazia bronhiilor subsegmentare; c) imaturitate și hipoplazie a tunicii fibro-cartilajinoase musculare; d) hipoplazie a cartilajului cu aplazie a tunicii musculare și ectazie de lumen. Colorație VG. × 25.

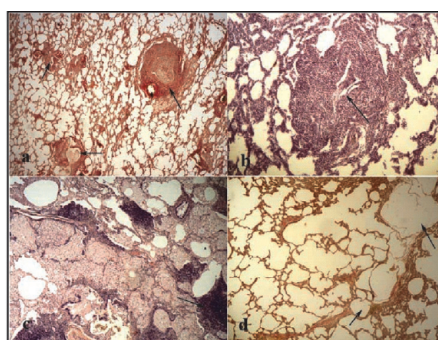


Fig. 8. Particularități ale proceselor inflamatorii în ELC: a) bronșită bronșiolică generalizată segmentar muculoasă obliterantă cu bronhioloectazie; b) bronșită limfocitară cu pneumonie peribronșială interstițială; c) bronșită cronică cu pneumonie seroasă macrofagală în focar; d) emfizem interstițial bulos de focar. Colorație VG (a, d), H&E (b, c). × 75.

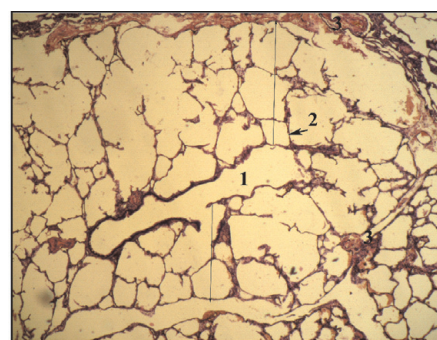


Fig. 9. Aspect microscopic al lobulului hipoplaziat pulmonar în ELC. 1) bronhiola respiratorie; 2) septul interalveolar; 3) septul interlobular în disjunctie prin emfizem interstițial. Colorație H&E.

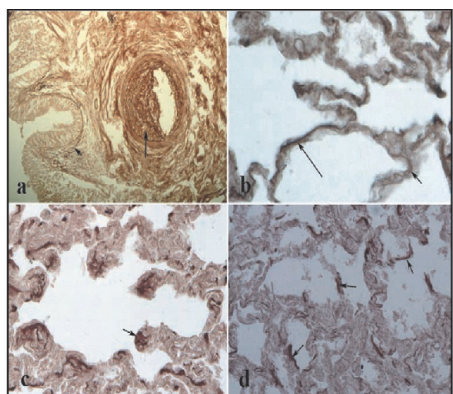


Fig. 10. Carcasa elastică a elementelor structurale pulmonare în ELC: a) hipoelelastoză a bronhiilor și elastofibroză a arterei bronhice cu stenozare de lumen; b) fibre elastice fine rectilini la nivelul alveolelor; c) hiperelastoză moderată a bronhoalveolei respiratorii; d) hiperelastoză alveolară în distelectazie. Colorație cu orceină. × 100.

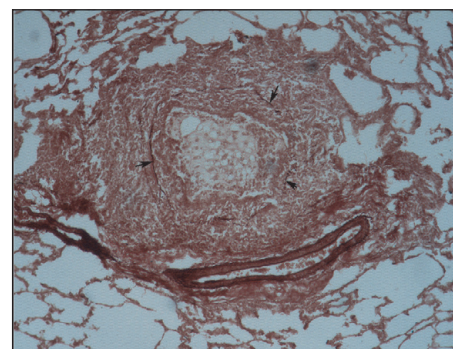


Fig. 11. Bronșită cronică limfocitară cu obliterare musculară de lumen - prezența diminuată și distrucția carcasi elastice și fibro-musculare. Colorație cu orceină. × 200.

hiale și a structurilor pseudofoliculare limfocitare, inclusiv cu centre germinative (fig. 8c).

O altă particularitate, depistată în 4 cazuri, a fost prezența concomitentă a evoluției emfizemului micro-macrovezicular interstițial (fig. 8d), asociat de procese inflamatorii. Într-un caz, emfizemul interstițial a fost răspândit și în zonele subpleurale. Această leziune confirmă cu certitudine, că o altă complicație a emfizemului congenital pulmonar poate fi emfizemul bulos interstițial, ceea ce poate asocia pneumotoraxul spontan. Acest fapt trebuie luat în considerație atât în perioada preoperatorie, precum și în cadrul dirijării ventilației artificiale pulmonare până la lobectomie.

Examinarea histologică a permis stabilirea particularităților morfo-

structurale ale segmentelor bronhiale și dispozitivului neurovascular pulmonar, dar și testarea parenchimului lobulilor respiratori, acinusului pulmonar în hipoplazie. Procedeu dat s-a efectuat prin testarea a 10-15 secțiuni repetate la diverse niveluri, prin enumerarea septurilor alveolare între distanța de la bronhiola respiratorie până la pleură sau septurile interlobulare (fig. 9). În consecință, în 45,5% (5 cazuri) s-a determinat prezența hipoplaziei alveolare cu implicarea a 2-3 lobuli până la 5-6, care erau repartizați mai mult în plămânul emfizematos, în 27,3% (3 cazuri) aceasta fiind concomitentă cu displazia și hipoplazia bronșică. Hipoplazia acinusului s-a atestat și la pacienții cu emfizem bulos interstițial, fapt care demonstrează că acesta poate fi decisiv în evoluția emfizemului interstițial.

Examinările efectuate în biopatele prelevate din lobul homolateral, n-au înregistrat prezența displaziilor sau a proceselor imature sau inflamatorii, excepție făcând doar fenomenele de stază sanguină în rețeaua vasculară și a unei hipertrofii nesemnificative a tunicii musculare a unor vase arteriale mici, la un pacient de 5 luni. Acest fapt demonstrează o evoluție mai lentă a emfizemului cu debutul unei hiperestezii intrapulmonare.

Prin utilizarea metodei de colorație cu orceină s-a evaluat particularitățile țesutului elastic în structurile bronhoalveolare. Rezultatele studiului dat au relevat prezența fibrelor elastice la diferite niveluri – bronhiile segmentare, subsegmentare, inclusiv la nivelul bronhiolilor respiratorii și septurilor alveolare (fig. 10). Concomitent, s-au atestat bronhii cu hipoelastoză, cu predilecție în cazurile cu ELC în prima lună de viață, cu imaturitate tisulară, fapt care permite clasarea fenomenului drept manifestări ale imaturității. În unele cazuri, fiind atestate și fenomene de hiperelastoză la nivelul vaselor peribronhiale, acestea inducând și o stenozare parțială de lumen.

În zonele de distelectazii sau atelectazii, s-au atestat fenomene de hiperelastoză și fragmentarea acestora. Modificări lezionale ale carcasi elastice bronhoalveolare mult mai evidente s-au atestat în cazurile de bronșită și bronhopneumonie (fig. 11). Carcasa elastică a bronhiilor respiratorii și bronhiilor interlobulare, abruptă și cu o dilatare de lumen. S-a evidențiat și implicarea în procesul inflamator a unor segmente trunchiulare nervoase, în special la pacienții la care a predominat un proces inflamator bronhopulmonar în acutizare.

Putem conchide că efectuarea în paralel a histobacterioscopiei în probele tisulare cu proces inflamator nu s-a relevat prezența agenților micotico-bacterieni.

Rezultatele cercetărilor noastre complexe clinico-paraclinice și cele morfopatologice, au relevat cert că emfizemul lobar pulmonar constituie o consecință gravă a unei patologii congenitale deja preexistente non-cromozomiale, evaluate în componentul structural și morfofuncțional bronhoalveolar, cu predilecție în unul din lobii superiori, afirmație similară expusă și de alți autori [4, 1, 2, 5]. Acest fapt este argumentat și de incidența crescută a gravității maladiei – 90,9% cazuri în perioada sugarului, cu o pondere majoră de 54,5% în perioada de nou-născut [6,9], deci în perioada neonatală, de adaptare funcțional-fiziologică a organismului uman.

Analiza datelor anamnezice și clinico-morfologice de-

monstrează, că evoluția manifestărilor maladiei are loc odată cu instalarea hiperinflației (emfizemului) progresive difuze a lobului pulmonar. Astfel, ELC ca entitate nosologică este o maladie cu un debut acut care, în opinia noastră, inclusiv în lipsa unor antecedente perinatale sau manifestări clinice premorbide neatestate în studiul dat, este predeterminată de evoluția asimptomatică a maladiei preexistente – congenitale în componentele structurale bronho-pulmonare.

Analiza rezultatelor histopatologice demonstrează, că la baza patogenezei ELC stă un complex major de procese patologice, evaluate ca consecință a dereglărilor în perioada embriogenezei precum și celor evaluate în ontogeneza perioadei prenatale (fetale) și neonatale, exprimate morfopatologic prin modificări displazice și hipoplazice, prezența imaturității sau dismaturității tisulare cu persistarea atelectaziilor primare, inclusiv a elementelor neurovasculare, comparativ cu parenchimul lobului homolateral, precum și cele concomitente cum ar fi reacțiile tisulare și inflamatorii infiltrativ-celulare, cu perturbări obstructive sau funcționale la diferite niveluri ale dispozitivului bronhoalveolar.

Astfel, modificările evaluate în diverse termene de conținut, atestate în studiul realizat, caracterizate prin implicarea în diferit raport atât a arborelui bronșic (bronhiile segmentare, subsegmentare și bronhiiole terminale), precum și a parenchimului pulmonar (bronhiiolele respiratorii de ordin I, II, III, structurile alveolare) și analizându-le de pe poziții patogenetice, în opinia noastră, ele pot fi divizate în trei grupuri principale: displazice, inflamatorii și de imaturitate (sau dismaturitate tisulară). O atare divizare patogenetică contribuie la formularea unui nou concept clinico-morfopatologic în etiopatogeneza evoluției emfizemului lobar congenital.

Estimarea corelațiilor morfopatologice lezionale, grupate în funcție de componentele structural funcționale, s-a efectuat prin utilizarea metodei comparative statistice. Conform analizei statistice comparative (fig. 12-14), procesele patologice identificate histologic (displazice (1), inflamatorii (2) și de imaturitate (3) preexistente în ELC cu implicarea sistemului respirator conductor (bronșic) au alcătuit, respectiv: (1) $0,55 \pm 0,16$; (2) $0,82 \pm 0,12$; (3) $0,27 \pm 0,14$ (fig. 12). Componentul respirator (acinusul) a relevat faptul că modificările menționate s-au repartizat în modul următor: leziuni displazice (1) – $0,27 \pm 0,14$; leziuni inflamatorii (2) – $0,73 \pm 0,14$; imaturitate persistentă (3) – $0,45 \pm 0,16$ (fig. 13). Leziunile componentului neurovascular au constituit: $0,27 \pm 0,14$ – leziuni displazice (1); $0,55 \pm 0,16$ – leziuni inflamatorii (2); și $0,36 \pm 0,15$ – imaturitate persistentă (3). De menționat, că procesele inflamatorii predomină în toate loturile, cu predilecție în dispozitivul bronșic, deosebindu-se statistic de nivelul leziunilor displazice și imaturitate ($p \leq 0,05$). În cadrul leziunilor componentului respirator, procesele inflamatorii, de asemenea, predomină cu suport statistic ($p \leq 0,05$), pe când componentul neurovascular nu a înregistrat deosebiri statistice ($p > 0,05$).

Analiza comparativă a gradului de activitate a proceselor inflamatorii, bazată pe prezența elementelor leucocitare în componența infiltratului inflamator, atestat în diferite segmente ale țesutului pulmonar nu a relevat deosebire statistică ($p > 0,05$) (fig. 15).

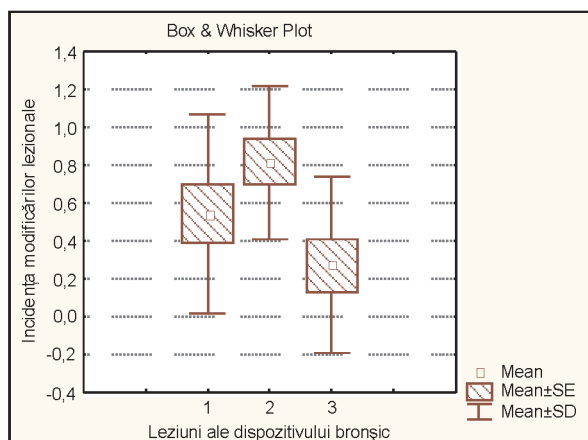


Fig. 12. Analiza comparativă a incidenței leziunilor în funcție de dispozitivul bronșic, unde: 1 – procese displazice; 2 – procese inflamatorii; 3 – imaturitate.

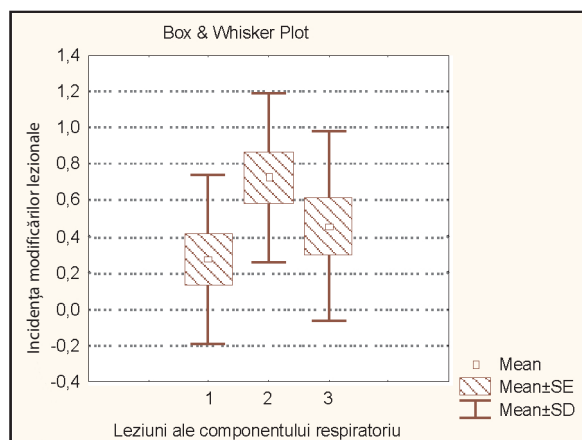


Fig. 13. Analiza comparativă a incidenței leziunilor în funcție de componentul respirator bronhio-alveolar unde: 1 – procese displazice; 2 – procese inflamatorii; 3 – imaturitate.

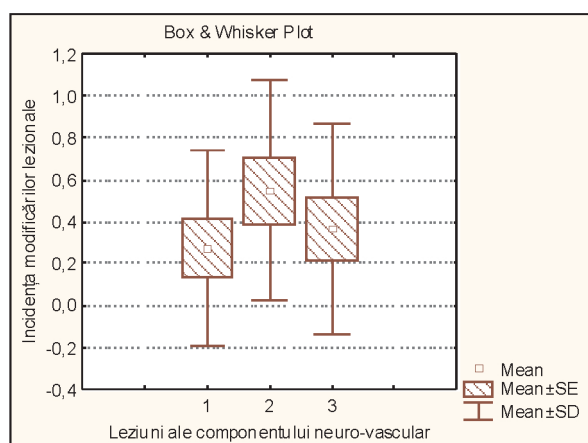


Fig. 14. Analiza comparativă a incidenței leziunilor în funcție de componentele neuro-vasculare, unde: 1 – procese displazice; 2 – procese inflamatorii; 3 – imaturitate.

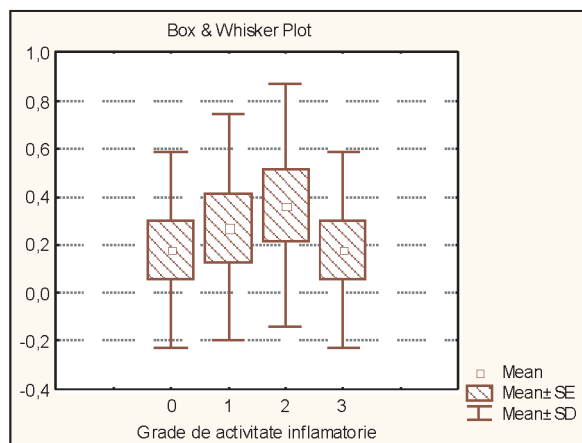


Fig. 15. Analiza comparativă a gradelor de activitate a proceselor inflamatorii, unde: 0 – absentă; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

În ceea ce privește rolul procesului inflamator prezent segmentar sau generalizat în cadrul ELC, în opinia noastră, nu este factorul determinant în dezvoltarea patologiilor displazice sau a imaturității într-un lob separat, ci un factor secundar evaluat în perioada intrauterină sau postnatală, care complică esențial atât determinarea leziunilor preexistente congenitale cât și evoluția maladiei în cauză, îndeosebi, în perioada neonatală precum și persistenței unui proces inflamator – infecțios în lobul respectiv cu evoluția ELC la diferite vârste. Conform relațiilor din literatura de specialitate, cele mai tardive cazuri de ELC sunt diagnosticate la vârsta de 15 și 19 ani [11, 5].

Conform studiilor morfologice, în cadrul evoluției ELC cu predilecție persistă procesele inflamatorii și poate evolua emfizemul pulmonar interstițial, neglijarea acestui fapt atât în perioada preoperatorie cât și intraoperatorie poate induce la asocierea complicațiilor severe cum ar fi pneumomediastinul, pneumotoraxul, pneumopericardul sau emfizemul subcutanat.

Așadar, în baza rezultatelor constatate prin explorările morfologice, putem afirma cu certitudine, că diagnosticarea

în termen oportun a ELC, chiar și în prezent, este un deziderat și necesită implementarea noilor tehnologii de diagnostic instrumental-morfologic în practica medicală. Drept dovadă a acestui fapt este posibilitatea utilizării complexe a investigațiilor imagistice în termen oportun, în clinica noastră, conform unui plan managerial complex de investigare, aplicat în lotul respectiv de pacienți, care a permis diagnosticul exact al patologiei, inclusiv specificarea și a unor particularități structurale vicioase, care a contribuit la optimizarea unui diagnostic preoperator clinic-morfologic diferențiat și a unei tactici medico-chirurgicale certe și oportune.

Perioada postoperatorie în lotul de studiu, inclusiv în cazurile de depistare retrospectivă a proceselor inflamatorii, a evoluat fără particularități sau complicații. Explorările radiologice și imagistice, efectuate în perioada postoperatorie la a 9-10 zi, inclusiv cele la distanță de 4-5 luni, au fost satisfăcătoare.

În acest context, studiile din literatura de specialitate remarcă că la ~ 90% dintre copiii, care au suportat lobectomie în perioada neonatală, evaluați la distanță de 3-11 ani, prezintă

expansiunea compensatorie a țesutului pulmonar restant, cu prognostic excelent pentru o calitate bună de viață [11].

Putem conchide că cercetările clinico-morfologice, efectuate la 11 pacienți incluși în studiu și sinteza rezultatelor obținute, a relevat noi date, care completează cunoștințele despre patogeneza, morfopatologia și evoluția clinică a emfizemului lobar congenital, precum și unele avantaje ale diagnosticului instrumental-morfologic preoperator în optimizarea algoritmului medico-chirurgical și terapeutic oportun.

Concluzii

1. Emfizemul lobar congenital ca entitate nosologică este o maladie cu un debut clinic acut, drept consecință gravă a proceselor patologice preexistente sau coexistente, cu implicații directe ale elementelor bronhoalveolare și neurovasculare, fiind izolată frecvent, în unul din lobi superiori cu o incidență majoră de 45,5% în perioada neonatală, de adaptare funcțional-fiziologică a organismului uman.

2. Studiile clinico-morfologice au constatat, că în patogeneza evoluției ELC există o multitudine de procese patologice congenitale, non-cromozomiale evaluate ca consecință a dereglărilor în ontogeneza perioadelor embrional-fetale (prenatal) și neonatale, exprimate morfopatologic printr-o gamă largă lezionară, ceea ce a dus la formularea unui nou concept morfopatologic asupra formelor etiopatogenetice ale ELC, divizându-le în: displazice, inflamatorii și de imaturitate (dismaturitate tisulară).

3. S-a stabilit importanța certă a procesului inflamator acut și cronic prezent în cadrul ELC ca factor determinant în dezvoltarea patologiilor displazice sau a imaturității într-un lob separat, ca un factor secundar în perioada intrauterină sau postnatal, care complică esențial evoluția maladiei în cauză, îndeosebi în perioada neonatală, ceea ce contribuie și la persistența unui proces inflamator-infecțios în lobul respectiv și poate agrava evoluția și declanșarea clinică a ELC la diferite vârste.

4. Analiza particularităților morfopatologice preexistente și a celor secundare, inclusiv a prezenței riscului evoluției

emfizemului interstițial și a posibilității complicațiilor severe ca pneumomediastinul, pneumotoraxul, pneumopericardul, a stabilit că ELC necesită implementarea noilor tehnologii de diagnostic instrumental-morfologic în practica medicală și pledează pentru un tratament de elecție medico-chirurgical.

5. Dintre multiplele posibilități de tratament al ELC, optăm pentru intervenție chirurgicală imediată la stabilirea diagnosticului, deoarece oferă rezultate bune precoce, pe termen mediu și la distanță, formând o stabilizare completă a statusului general și local al pacientului. Deci, problema esențială în ELC rămâne, ca și în alte domenii ale chirurgiei pediatrice, indicație chirurgicală adresată rezecării lobului sau lobilor congenital modificați.

References

1. Ollano Alejandra, Altamirano Eugenia, Drut Ricardo. Enfisema lobular congenito: reporte de un caso. *Patologia*. 2008;46(4):348-350.
2. Anleu Cruz, Santana Marin, Salas Islas, et al. Enfisema lobar congenito. Es el tratamiento consrevador una alternativa? *Bol. Pediatr*. 2009;49:118-121.
3. Guidici R, Leao L, Moura L, et al. Polialveolose: Patogeneza do enfisema lobar congenito. *Rev Ass Med Brasil*. 1998;44:99-105.
4. Rocha Gustavo, Azevedo Ines, Correia Pinto Jorge, et al. Congenital lobar emphysema of the newborn. Report of four clinical cases. *Revista Portuguesa de pneumologia*. 2010;16(5):849-856.
5. Mir Sadagat, Javaid A Malik, Raies Karim. Congenital lobar emphysema in an adult. *Lung India*. 2011;28(1):67-69.
6. Myers NA. Congenital lobar emphisema. *Aust NZ J Surg*. 1969;30:32-5.
7. Razumovsky AY, Alkhasov AB, VU Rachkov, et al. Torakoskopicheskie operatsii pri emfizeme legkikh u detey [Thoracoscopic operations with emphysema in children]. *Pediatric Surgery*. 2007;4:47-450.
8. Vazquez Roberto Mijanos, Coronado Aquirre Salvador. Congenital lobar emphysema in right upper and middle lobes in a 2-month-old female patient. Clinical case. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011;68(4):279-284.
9. Rokitsky MR, Grebniyov PN, Osipov A. Vrojdonnaya lobarnaya emfizema [Congenital lobar emphysema]. *Pediatric Surgery*. 2000;1:41-43.
10. Rothenberg Steven. Congenital lung malformations, update and treatment. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2009;20(6):734-738.
11. Volkov IK. Emfizema legkikh u detey [Lung emfizima in children]. *Pediatrics*. 2008;3:37-42.
12. Zaitsev SV, Alexandrina NV, Praznikova TV. Sluchay pozdney diagnostiki vrojdyonnoy lobarnoy emfizemy u rebyonka 15 let [The case of late diagnosis of congenital lobar emphysema in a child of 15 years old]. *Pediatrics*. 2010;89(4):32.



Some aspects of the diagnosis and conduct of children with extremely low birthweight

*C. Iliadi-Tulbure, I. Sagaidac

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

*Corresponding author: iliadi@mail.md. Manuscript received September 24, 2013, accepted February 15, 2013

Abstract

Background: The birth of children with extremely low weight (500-1000 g) is an important problem, which is caused by the combination of numerous etiopathogenetic factors. In 35% of cases the genesis is difficult to be assessed. In these situations it is extremely important to diagnose and prevent a prematurity in order to prolong the pregnancy and decrease the perinatal risk indicators.

Material and methods: The study has been conducted on a total of 331 cases, including the research of some aspects of diagnosis and conduct of children with extremely low birthweight. The following diagnostic steps have been taken: screening for TORCH complex infections, the analysis of bacteriological discharges from vagina and of urine, ultrasound examination (cervical length, fetal biometry and placental complex condition), macro- and microscopic examination of placenta.

Results: The women, who have given births to the children with birth weight of 500-1000 g, had the pregnancy complicated by exacerbation of somatic diseases, TORCH complex infections, bacterial vaginosis, hypertensive conditions, the premature rupture of membranes and fetal and placental pathology.

Conclusions: The ultrasound assessment of the cervical length along with the clinical expression of imminent termination of the pregnancy are important diagnostic and prognostic markers, allowing the inclusion of pregnant women into the risk group and the determination of the potential risk of delivering children with the birth weight of 500-1000 g. The authors have analyzed the influence of extremely low birth weight on perinatal indicators, its influence on the degree of prematurity, the connection of the birth weight and maternal and/or fetal concomitant pathology. An important aspect is the involvement of doctors in the process of the delivery of children with the birth weight of 500-1000 g, so that all suspected cases can be considered, a step that will prevent the excessive expectations concerning the perinatal indicators and will allow the survival of children with subsequent high potential of life quality.

Key words: children, very low birthweight, ultrasonography.

Aspecte de diagnostic și conduită în cazul copiilor cu masa extrem de mică la naștere

Introducere

Sunt cunoscute publicații de specialitate consacrate diferitelor aspecte ale copilului cu masa extrem de mică la naștere (MEMN), care țin de etiopatogenia prematurității, influența factorilor de risc asupra evoluției perioadei de gestație, datele clinico-paraclinice de diagnostic și modalitatea de finalizare a sarcinii în situațiile date. Toate aspectele menționate corelează cu indicațiile individuale, nivelul de supraviețuire a acestor copii, metodele de resuscitare și îngrijire utilizate, managementul în perioada perinatală, influența asupra indicilor perinatali, infantili și prognosticul la distanță. Importanța conduitei copiilor cu MEMN este determinată de posibilitățile limitate de prevenire a prematurității extreme, eficiența limitată a tratamentului administrat și asocierea suferinței fetale *in utero*. Nașterea copiilor cu masa între 500-1000 g se datorează asocierii numeroșilor factori etiopatogenetici, în 35% cazuri geneza fiind dificil de apreciat [2, 3]. Sarcinile complicate cu maladii somatice și ginecologice materne, asocierea altor manifestări clinice și/sau biologice de ischemie utero-placentară, duc la prematuritate și nașterea copiilor cu masa între 500-1000 g. Expresia clinică a nașterii premature (NP), cu ștergerea și dilatația colului în absența contractilității uterine sau instalarea ruperii premature de membrane amniotice (RPMA), sugerează implicarea incompetenței cervicale ca și factor etiopatogenetic important. În situațiile date sunt apreciate infecțiile TORCH în peste 50% cazuri [4, 7].

Problematika copiilor cu MEMN este determinată de diagnosticarea și prevenirea prematurității, aprecierea raportului beneficiu/risc în cazul prelungirii sarcinii, în scopul

îmbunătățirii indicilor perinatali, neonatali tardivi și infantili. Aceasta ar permite depistarea gestantelor cu risc crescut de a dezvolta travaliu prematur, cu nașterea copiilor cu masa între 500-1000 g și monitorizare ulterioară [6]. Examenul ecografic prezintă o valoare diagnostică importantă în caz de prematuritate, care permite aprecierea lungimii colului uterin (LCU) și determinarea stării fătului și complexului fetoplacentar. În situațiile date nu există o modalitate consensuală de evaluare și decizie, fiind necesară o abordare multiaspectuală și, nu în ultimul rând, individualizată. Decizia se bazează pe un complex de argumente, fiind luate în considerație vârsta de gestație (VG), factorul etiopatogenetic, starea colului uterin, instalarea travaliului regulat, starea membranelor amniotice, aprecierea statutului *in utero* al fătului și a vitalității acestuia, prevenirea sindromului de detresă respiratorie (SDR), posibilitatea prognosticării nivelului indicilor perinatali, neonatali și infantili [1, 5]. Decizia trebuie luată de către medicii obstetricieni, neonatologi și specialiști în ecografie de comun acord.

Scopul studiului constă în diagnosticul și conduita sarcinii în cazul copiilor cu MEMN.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în baza catedrei Obstetrică și Ginecologie FECMF, USMF "Nicolae Testemitsanu" și IMSP IMC mun. Chișinău. A fost evaluată documentația medicală, cum ar fi fișa de examinare obstetricală sau de deces a nou-născutului. Investigația infecțiilor complexului TORCH a fost efectuată pentru aprecierea factorului etiopatogenetic, prin determinarea imunoglobulinei IgM și/sau IgG. Bacterio-

logia eliminărilor din vagin și urină a determinat modificări, care au permis optimizarea conduitei. Examenul ecografic a apreciat LCU ca marker diagnostic și prognostic, în asociere cu alte semne clinico-paraclinice de survenire a NP, a stabilit VG, a determinat biometria fetală și starea complexului placentar, a stabilit cantitatea lichidului amniotic și/sau RPMA. Examinarea macro- și microscopică a complexului placentar a determinat modificări, care ar putea fi atribuite factorilor etiopatogenetici ai nașterii copilului cu masa între 500-1000 g sau ca și cauză a decesului acestuia.

Rezultate și discuții

Prematuritatea și MEMN sunt asociate, în majoritatea cazurilor, cu evoluția patologică a perioadei de gestație, caracterizată printr-un număr mare de acutizări ale maladiilor preexistente și asocierea frecventă a complicațiilor. În urma cercetării efectuate, am remarcat prezența, în stadii precoce, a semnelor de gestoază, care s-au manifestat în 91 de cazuri ($27,5 \pm 2,5\%$), pacientele fiind spitalizate la VG între 5-12 SG, fiind efectuat tratamentul necesar. Hipertensiunea indusă de sarcină (HIS) s-a manifestat în 112 cazuri ($33,8 \pm 2,6\%$), complicându-se cu preeclampsie în 39 de cazuri ($34,8 \pm 4,5\%$), necesitând tratament antihipertensiv și anticonvulsivant, sau revizuirea conduitei sarcinii sau nașterii în vederea soluționării înainte de termen. Cea mai înaltă incidență de manifestare a HIS a fost apreciată la gestantele care au născut copii cu masa între 700-899 g, ceea ce a constituit frecvent o indicație maternă pentru finalizarea sarcinii sau nașterii, conform indicațiilor vitale. În asemenea situații, HIS s-a asociat cu peste 3 patologii sau complicații ale cursului sarcinii. Am remarcat că sarcina a evoluat în 141 de cazuri ($42,6 \pm 2,7\%$) pe fundal de iminență de avort spontan precoce sau tardiv, ceea ce a necesitat determinarea ecografică a LCU (≥ 20 mm) și tratament de menținere a sarcinii. Procesul de gestație s-a complicat cu iminență de NP, la VG între 22-34 SG, în medie în 106 cazuri ($32,0 \pm 2,6\%$), necesitând stabilirea unui diagnostic clinico-paraclinic, spitalizare și decizie asupra conduitei sarcinii. Am stabilit că în 54 de cazuri ($16,3 \pm 2,0\%$), gravidele nu se aflau la evidența medicilor de familie și obstetrician, astfel, nefiind efectuate investigațiile și măsurile profilactice necesare. Ulterior aceste paciente s-au adresat direct în secțiile de naștere, născând copii cu un grad avansat de prematuritate, suferință intrauterină și retard fetal, nou-născuții necesitând îngrijiri adecvate în departamentele de terapie intensivă și reanimare. În baza cercetării efectuate, am determinat acutizarea maladiilor somatice și ginecologice materne, care au complicat evoluția sarcinii, constituind factori importanți în survenirea prematurității și nașterii copiilor cu masa între 500-1000 g (fig. 1).

Rezultatele obținute indică prezența vaginozei bacteriene ca factor etiopatogenetic al NP, stabilită în urma evaluării frotiului vaginal și bacteriologiei eliminărilor din căile genitale. În 78 de cazuri ($23,6 \pm 2,3\%$), vaginoza bacteriană a fost diagnosticată conform următoarelor criterii: eliminări vaginale subțiri, omogene, pH-ul $> 4,5$, testul amino pozitiv și prezența "celulelor-cheie" [2, 8]. În 189 de cazuri ($57,1 \pm 2,7\%$) a fost apreciată candidoza (eliminări din căile genitale,

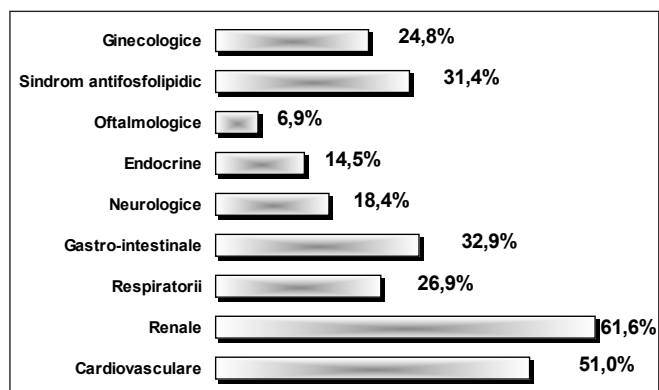


Fig. 1. Nivelul morbidității materne.

cu aspect omogenizat, brânzoase, asociate cu prurit și hiperemie vulvară; prezența leucocitelor în frotiu, asocierea florei mixte). Aceste paciente au necesitat tratament antimicotic și suplinită prin terapie uroseptică, la asocierea infecției urinare. Prezența infecțiilor complexului TORCH (citomegalovirus, herpes genital, chlamidioză, trihomoniază, luis, infecție cu virusul HIV/SIDA), au fost apreciate în 49 de cazuri ($55,7 \pm 5,2\%$), confirmate prin examene paraclinice anterioare și repetate în perioada de gestație actuală. Aceste infecții au constituit factori etiopatogenetici importanți, în special în grupul copiilor cu greutatea între 500-899 g la VG între 22-32 SG. În 14 cazuri ($28,6 \pm 6,4\%$) a fost apreciată IgM pozitivă, ceea ce denotă manifestarea clinică acută a patologiilor, cu repercusiuni nefavorabile asupra nivelului indicilor perinatali. În 35 de cazuri, ceea ce a constituit $71,4 \pm 6,4\%$ a fost apreciată IgG pozitivă. Pacientele au necesitat tratament în funcție de agentul patogen depistat. Diagnosticul imunologic a fost repetat peste 2 săptămâni postterapie administrată, în caz de infecție acută și monitorizare imunologică, peste 2 săptămâni, în caz de apartenență pozitivă la IgG [1, 6]. În situațiile date, retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) a fătului a fost determinat în 16 cazuri ($32,6 \pm 6,6\%$), iar suferința fetală – în 11 cazuri ($22,4 \pm 6,6\%$), valorile LCU fiind apreciate în 25-15 mm. În 133 de cazuri ($89,3 \pm 2,5\%$), a fost efectuată profilaxia SDR prin administrarea de Dexametazonă conform Protocolului Instituțional Standard. În 16 cazuri, pacientele s-au internat direct în sala de nașteri, fiind diagnosticat debutul travaliului la VG între 23-33 SG. Astfel, se poate constata că infecțiile complexului TORCH constituie un factor etiopatogenetic important, prognosticul fiind rezervat la asocierea câtorva infecții și achiziționarea sau acutizarea lor pe parcursul sarcinii.

La examenul ecografic, la gestantele cu anamneză obstetricală complicată (mortalitate perinatală, RDIU al fătului etc.) și complicarea cursului sarcinii (HIS, preeclampsie, iminență de întrerupere etc.), a fost diagnosticată patologia lichidului amniotic: oligoamnios – în 73 de cazuri ($22,1 \pm 2,3\%$), incidența cea mai crescută revenind copiilor cu masa între 700-899 g la naștere și polihidramnios – în 158 de cazuri ($47,7 \pm 2,7\%$). În situațiile date, a fost necesară preluarea unei atitudini individualizate în conduita sarcinii, prin aprecierea semnelor de infecție intrauterină, corioamnionită, efectului tratamentului administrat, precum și elecției timpului oportun pentru finalizarea sarcinii, în funcție de evoluția sarcinii

actuale și VG. Anomaliile fetale au fost determinate în 42 de cazuri ($12,7 \pm 1,8\%$) la copiii născuți la VG între 22-28 SG. În cadrul studiului a fost apreciată necorespunderea dintre gradul de maturizare a placentei și VG în 31 de cazuri ($9,4 \pm 1,6\%$) și alte modificări ale complexului placentar (dilatări chistice – 85 de cazuri ($25,7 \pm 2,4\%$), dilatări ale vaselor placentare – 68 de cazuri ($20,5 \pm 2,2\%$), calcificate – 126 de cazuri ($38,1 \pm 2,7\%$) etc. Placenta praevia a fost stabilită în 156 de cazuri ($47,1 \pm 2,7\%$), constituind, prin hemoragii pronunțate, indicație pentru finalizarea sarcinii prin operație cezariană (OC) în mod urgent, la VG între 23-34 SG.

Examenul Doppler a fost efectuat preponderent la VG de 26-32 SG și la 22-24 SG în caz de indicații fetale sau materne. În 53 de cazuri ($62,4 \pm 5,3\%$) au fost apreciate modificări nepronunțate ale parametrilor velocimetrice, acestea fiind atribuite grupului IB (dereglări în circulația fetoplacentară – CFP, indici normali în circulația utero-placentară – CUP). Modificări velocimetrice aparținând grupului II (dereglări pronunțate în CUP și CFP) au fost stabilite în 20 de cazuri ($23,5 \pm 4,6\%$). În 12 cazuri, ceea ce a constituit $14,1 \pm 4,1\%$, valorile patologice ale indicilor Doppler au permis aprecierea dereglărilor CFP cu valori critice (grupul III). Gradul avansat de suferință fetală *in utero* a fost condiționat de patologia maternă decompensată, evoluția sarcinii prin instalarea preeclampsiei rebele la tratament și/sau a patologiei fetale. În situațiile date, velocimetria Doppler a arterei cerebrale medii a fătului a apreciat indicii Arbeille subunitar, fiind stabilite și alte schimbări (flux diastolic nul, reverse flow), ceea ce a prezentat indicație urgentă pentru efectuarea OC la VG între 28-34 SG.

Rezultatele examinării macro- și microscopice a complexului placentar, în toate cazurile cercetate, a determinat modificări ale complexului placentar, care au contribuit la nașterea copiilor cu masa între 500-1000 g, constituind un factor etiopatogenetic (preponderent infecțios) sau cauză de deces perinatal. Investigația a stabilit disfuncție și insuficiență placentară, afecțiuni inflamatorii ale placentei pe cale ascendentă de contaminare, caracterizate prin următoarele modificări: hipoplazie; membranită difuză leucocitară, microabcedantă; corioamnionită focară, difuză, abcedantă, corioideduită parietală de focar; deciduită bazală parietală cu infiltrate limfoide în focar, modificări distrofice; vilozită cu vilozități coriale monstruos deformat, sclerozate, cu stromă fibrozantă, edemată, hiper celularizată, cu hipo- sau avascularizare, vilozități coriale preponderent de tip intermediar imatur cu stromă edemată, focare mici de intervillozită fibrino-leucocitară, depuneri de fibrinoid în spațiul intervillozitar, scleroză vilozitară; angiopatie hipertrofico-stenozantă idiopatică a rețelei vasculare a corionului vilar, tromboza spațiului intervilar; infarcte ischemice în stadiul de organizare și infectare, hematom retroplacentar etc. [3, 8].

Gravidele s-au adresat în peste 80% cazuri de sinestător, solicitând spitalizare pentru oferirea unei conduite obstetricale adecvate, în vederea investigațiilor clinico-paraclinice, modalității de conduită a sarcinii și/sau nașterii și îngrijiri oferite nou-născuților. Acuzele gestantelor au avut expresie clinică de: iminență de avort spontan și NP, RPMA, patologie

fetală și/sau a complexului placentar, suferință fetală *in utero* etc., fiindu-le administrat tratament tocolitic, profilaxia SDR, antibacterian, antimicotic, uroseptic, antihipertensiv, anticonvulsivant etc., în funcție de factorul etiopatogenetic determinat. Tratamentul tocolitic a fost efectuat, conform Protocoalelor Instituționale Standard, prin administrare de: progestative de sinteză (duphaston, utrogestan), agenți β -simpatomimetici (ginipral), blocați ai canalelor Ca^{++} (nifedipină), ceea ce a redus travaliul prematur de la 48 h până la 7 zile și chiar pentru o perioadă mai îndelungată de timp. Prevenirea infecțiilor subclinice a fost efectuată prin antibioprofilaxie, indicată în toate cazurile pentru gravidele din grupul de risc, corioamnionită sau culturi pozitive ale lichidului amniotic, în caz de perioadă alichidiană peste 12 h, infecție cervico-vaginală, bacteriurie asimptomatică, infecții sistemice materne etc. (macrolide, cefalosporine). Profilaxia SDR a fost efectuată prin administrare de Dexametazonă (24 mg timp de 24 h) [1, 3, 8].

Influența prematurității și MEMN, mai întâi de toate, am apreciat-o prin starea nou-născutului și particularitățile de adaptare ale acestuia în perioada neonatală, corelate scorului Apgar. Starea nou-născutului în primele ore *postpartum*, a fost determinată de influența factorului etiopatogenetic și intensitatea suferinței intrauterine. În 113 cazuri ($34,1 \pm 2,6\%$), masa fătului la naștere a constituit 500-699 g; în 140 de cazuri ($42,3 \pm 2,7\%$) – între 700-899 g; iar 78 de gestante ($23,6 \pm 2,3\%$) au născut copii cu ponderea la naștere de 900-1000 g. Copiii au fost născuți în 219 cazuri ($66,2 \pm 2,6\%$) *per vias naturalis*, OC fiind efectuată preponderent după indicații materne în 112 cazuri ($33,8 \pm 2,6\%$) cum ar fi: decolare de placenta normal inserată, placenta praevia complicată prin hemoragie, HIS incorigibilă, preeclampsie severă rebelă la tratament etc. Nivelul mortalității perinatale a prezentat 45 de cazuri, iar mortalitatea neonatală tardivă a survenit în 8 cazuri (masa la naștere între 500-899 g). Aproximativ 2/3 dintre copiii decedați au fost apreciați la naștere prin scorul Apgar între 0-6 puncte, fiind născuți în asfixie gravă sau medie. În structura mortalității neonatale precoce, nosologii frecvent întâlnite au fost: infecție intrauterină, sepsis, asfixie severă, malformații congenitale, hemoragie intraventriculară, boală hemolitică a nou-născutului, boală a membranelor hialine, fetopatie diabetică etc. Mortalitatea neonatală tardivă a fost condiționată de: septicemie, pneumonie bilaterală leucocitară difuză microfocal abcedantă, mixtă interstițială infiltrativ-productivă și exudativă microfocar necrotică, hepatită congenitală, sindrom de coagulare intravasculară diseminată, encefalopatie hipoxico-discirculatorie, meningită seroasă, miocardită interstițială, malformații congenitale (foramen ovale, *spina bifida*, anomalii ale sistemului nervos central, boala Down, malformații sistemice multiple), SDR grav etc. Infecțiile complexului TORCH, expresia clinică a cărora s-a manifestat prin: RDIU al fătului, hepatosplenomegalie, rash tegumentar, encefalită, microcefalie, hidrocefalie, convulsii, icter sclero-tegumentar, trombocitopenie etc., a fost confirmat în perioada *post partum*. În toate cazurile, copiii au fost îngrijiți în condițiile secției de reanimare și terapie intensivă, necesitând supraveghere și tratament prin utilizarea tehnolo-

logiilor medicale contemporane (combaterea deficiențelor în ventilația pulmonară și tulburărilor metabolice, aport caloric, administrarea de surfactant în scop de a reduce morbiditatea neonatală, în special la prematurii gradul III-IV). Măsurile de resuscitare au fost efectuate copiilor născuți între 26-32 SG, cu masa între 700-1000 g.

Concluzii

În cazul nașterii copiilor cu masa de 500-1000 g, evoluția sarcinii a fost complicată prin: acutizarea maladiilor somatice, infecția complexului TORCH, vaginoză bacteriană, stări hipertensive, RPMA, patologie fetală și a complexului placentar.

Aprecierea ecografică a LCU, în asociere cu expresia clinică de iminență de întrerupere a sarcinii, constituie markeri diagnostici și prognostici importanți, permițând includerea gestantelor în grupul de risc pentru nașterea copiilor cu masa între 500-1000 g.

A fost apreciată influența MEMN asupra indicilor perinatali, direct proporțională cu gradul de prematuritate, masa la naștere și patologia maternă și/sau fetală asociată. Un aspect important este implicarea medicilor în cadrul consiliului parental, care trebuie efectuat în toate cazurile presupuse de naștere a copiilor cu masa de 500-1000 g, etapă ce va preveni așteptările exagerate în vederea nivelului indicilor perinatali și va permite supraviețuirea copiilor cu un potențial mai înalt de calitate a vieții ulterioare.

References

1. Chatterjee J, Gullam J, Vatish M, et al. The management of preterm labour. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F88-F93.
2. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;2(Suppl 2):5-23.
3. Iliadi-Tulbure C, Sagaidac I, Bogdan A, et al. Factorii de risc, aspect de diagnostic și conduită în nașterea prematură cu copii cu masa extrem de mică (500-1000g) [Risk factors, the aspects of diagnosis and management of premature birth children with a very small a mass (500-1000g)]. Chișinău: Sirius, 2013;68.
4. Paladi Gh, Tabuica U, Cernețchi O, et al. Optimizarea tacticii de conduită a sarcinii și nașterii cu ruperea prematură a pungii amniotice pretermen (22-34 săptăm.) [Optimization tactics of management of pregnancy and childbirth with premature failure of amniotic bag (22-34 week.)]. *Buletin de Perinatologie.* 2012;54(2):11-16.
5. Phibbs C, Baker LC, Caughey AB, et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:2165-2175.
6. Seria de ghiduri clinice pentru obstetrică și ginecologie. Conduita în nașterea prematură [A series of clinical guides for obstetrics and gynecology. The medical conduct in premature birth]. Ghidul 10/Revizia 0, 12.12.2010;47.
7. Seria de ghiduri clinice pentru obstetrică și ginecologie. Ruptura prematură și precoce de membrane [A series of clinical guides for obstetrics and gynecology. A premature and early rupture of the membrane]. Ghidul 20, 15.03.2007.

Principles of medical rehabilitation of the patients with amputated limbs

A. Tabirta

Department of Medical Rehabilitation, Physical Medicine and Manual Therapy
Nicolae Testemitsu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: tbalisa@gmail.com. Manuscript received October 25, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Regardless of the reason for amputation the rehabilitation of patients with amputated limbs is very difficult and complex. The paper includes the statistical study of in-patients from the Department of Atypical and Complicated Prosthesis within the Republican Center of Experimental Prosthesis, Orthopedics and Rehabilitation, distributed in the wards according to the amputation reasons.

Material and methods: During the study period of 2007-2010 1283 clinical cases of the patients were examined, to 466 of which the prostheses were put for the first time and to 823 – for the second time. By the level of amputation 40% of the patients had amputation at thigh, 45% of cases had tibial amputations and 4% had foot amputations (by Pyrogov-Shopart). During the hospitalization period the treatment of the patients consisted of orthopedic assistance, psychological support, drug therapy and functional physio therapy. The programs were selected individually, in advance and were of continuous character.

Results: The model of the program of physiotherapy functional rehabilitation presented in the paper reflects the multilateral approach in the complex treatment of patients with amputated limbs. The identification of the most effective methods from the organizational viewpoint and the selection of functional physiological programs, tailored for the patients with amputated limbs, aims at the recovery of ability to work, the improvement of life quality and optimal social integration.

Conclusions: The statistical analysis of the pathologies leading to the amputation of limbs in the future will determine the correct behavior of secondary prophylaxis, avoiding surgical consequences. The interdisciplinary approach in setting the treatment goals for the patients with amputated limbs determines the efficiency of the complex rehabilitation.

Key words: limb amputation, prostheses, rehabilitation.

Principii de reabilitare medicală a pacienților cu membre amputate

Introducere

Datele epidimiologice din toată lumea determină cinci stări patologice principale și inegale după frecvență ce cauzează amputațiile de membre:

- Patologii ocluzive arteriale.
- Traumatisme.
- Infecții.
- Tumori.
- Vicii congenitale.
- Alte cauze.

Procentajul cauzelor amputațiilor coincid cu statistica contemporană a țărilor economic dezvoltate, cum ar fi SUA [1, 2, 3].

Cu aproximativ 30 de ani în urmă, amputațiile membrilor inferioare, cauzate de patologii ocluzive vasculare, constituiau 50%, cu 60 de ani în urmă – numai 30%. În prezent acestea constituie 80-90% [2, 3]. Această cifră rămâne constantă timp de 20 de ani [4, 5].

Datorită conduitei interdisciplinare în tratamentul diabetului zaharat, numărul amputațiilor determinate de această patologie s-a redus considerabil, sau s-a limitat la amputațiile la nivel de plantă. Cu toate acestea, angiopatia diabetică rămâne a fi cauza principală în pierderea unui membru (tab. 1) [2].

În țările în curs de dezvoltare, crește numărul pacienților cu patologii vasculare și se micșorează frecvența complicațiilor infecțioase, care se rezolvă prin amputare [3, 6, 7].

Tabloul 1

Nivelul de amputație în dependență de patologia cauzantă

Nivelul de amputație	Cauza amputației		
	Ocluzii arteriale	Traume	Tumori
Exarticolar coxo-femural	25%	25%	50%
Coapsă/gambă	80-90%	5-10%	5%
Glezna	50%	50%	5%
Membru superior	1%	90%	5-10%

Amputarea membrilor superioare se efectuează de 10-25 de ori mai rar decât a celor inferioare. Primul loc îl ocupă cauzele traumatice, al doilea – tumorile. Cauzele amputației le constituie dereglările circulatorii venoase și limfatiche, mai des decât cele arteriale (tab. 2) [3, 7, 8].

Tabloul 2

Frecvența amputațiilor în dependență de cauză

Cauzele amputației	%
Tulburări vasculare și diabetice	81,7
Traumatisme	10,6
Tumori	5,1
Infecții	1,5
Tulburări neurologice	1,0
Malfomații congenitale	0,1

Oricare, chiar și cea mai neînsemnată amputație, pacientul o va sesiza ca o pierdere irecuperabilă a integrității organismului, indiferent de vârstă, sex sau profesie. În pofunda celei mai reușite și mai moderne protezări, nu se va reuși substituția membrului pierdut [6, 7].

Nu putem considera că am ajutat pacientul doar prin amputație, dacă nu i s-a acordat asistență adecvată post-operatorie de recuperare, ortopedică, psihologică și tehnică. Amputația este doar începutul unui tratament de lungă durată, în care este inevitabilă implicarea activă a pacientului. Reabilitarea pacienților care au suportat o amputație este foarte dificilă și complexă și are drept scop final recuperarea capacității de muncă și integrarea socială [9, 10].

Scopul lucrării

1. Studiul statistic al pacienților internați în secția „Protezare Atipică și Complicată” a Centrului Republican Experimental de Protezare, Ortopedie și Reabilitare (CREPOR), repartizați conform cauzei amputației.

2. Determinarea celei mai eficiente metode de lucru din punct de vedere organizatoric și selectarea programelor fizio-funcționale adaptate pacienților cu amputații de membre.

Material și metode

Au fost studiate cazurile clinice internate în Centrul Republican Experimental de Protezare, Ortopedie și Reabilitare (CREPOR), secția „Protezare Atipică și Complicată” pentru perioada 2006-2009.

Au fost internați 1283 de pacienți, dintre care pentru protezarea primară s-au adresat 466 de pacienți, secundară – 823. După nivelul amputației, 40% din cazuri sunt la nivel de coapsă, 45% – la nivel de gambă, iar 4% – la nivel de plantă (după Pyrogov-Shopart). Toți pacienții internați au fost evaluați clinic și paraclinic, iar statutul funcțional a fost apreciat la internarea și externarea din staționar cu ajutorul scalei WOMAC (Western Ontario Macmaster University). Scala cuprinde aprecierea durerii, a redorii și a reducerii mobilității articulare. Este alcătuită din 24 de întrebări (5 legate de durere, 2 legate de redoare, 17 corelate cu funcția fizică). Cotația fiecărui element s-a făcut numeric de la 0 la 4 (0 – fără durere/redoare articulară; 1 – durere minimă /redoare articulară; 2 – durere/redoare articulară de intensitate moderată; 3 – durere/redoare articulară severă; 4 – durere/redoare articulară extremă).

Calcul: Valoarea minimă – 0 puncte (scor optim).

Valoarea maximă – 96 de puncte (status funcțional minim) [11].

Tratamentul pacienților aflați în staționar a inclus asistență ortopedică, psihologică, terapie medicamentoasă și fizio-funcțională. Programele au fost selectate individual, precoce și au purtat un caracter continuu.

Rezultate și discuții

Tabelul 3

Numărul pacienților internați, repartizați conform cauzei amputării

	2007		2008		2009		2010	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
1. Circulatorii – diabet zaharat	72	27,59%	86	24%	98	28%	117	23,5%
- endarterite obliterante	12	4,6%	18	5,01%	13	3,71%	10	3,14%
- ateroscleroză	63	24,14%	98	27,3%	69	19,7%	74	23,2%
2. Traume	82	31,42%	103	28,7%	122	34,85%	117	36,68%
3. Infecții	18	6,89%	21	5,9%	16	4,57%	15	4,70%
4. Maladii oncologice	5	1,91%	7	1,95%	6	1,71%	10	3,14%
5. Leziuni termice	3	1,15%	5	1,4%	12	3,43%	7	2,2%
6. Maladii congenitale	2	0,766%	4	1,11%	6	1,71%	5	1,57%
7. Electrotraume	2	0,76%	4	1,11%	3	0,86%	2	0,63%
8. Altele	2	0,76%	3	0,83%	5	1,43%	4	1,25%

Din tabel se poate constata prevalența dereglărilor de circulație la determinarea cauzei amputării, „confirmând” astfel statistica internațională, cele mai frecvente patologii fiind micro-macroangiopatiile diabetice, urmate de ateroscleroza periferică. În 28,7% până la 36,68% cazuri, cauza amputațiilor a fost traumatismele membrelor de etiologie diversă. Cota cea mai mică le revine maladiilor congenitale (de la 0,76% până la 1,71% cazuri) și electrotraumelor (0,63-1,11%) (tab. 3).

La etapa intraspitalicească, evaluarea clinică și tratamentul a fost axat pe următoarele considerente:

- Determinarea abilității unui amputat de a-și exercita funcționalitatea segmentului fără proteză.
- Alegerea protezei adaptate pierderii anatomice.
- Evaluarea stării generale de sănătate (inclusiv sistemul cardio-pulmonar, respirator).
- Evaluarea stării psihologice și mentale a pacientului cu amputație.
- Notarea altor patologii existente (orbire, surditate, accidente vasculare cerebrale în antecedente ș.a.).
- Pregătirea bontului de amputație pentru protezare.
- Reeducarea pacientului în realizarea independenței în ceea ce privește desfășurarea activităților zilnice (mai ales îmbrăcatul, toaleta și igiena personală).
- Instruirea pacientului în vederea modului de utilizare a protezei și a părților sale componente.
- Inițierea precoce a mersului protezat.

Pentru realizarea acestor sarcini, a fost propusă metoda de recuperare în echipă.

Echipa de recuperare s-a constituit din:

1. Medic. În cazul amputațiilor este vorba nu de o persoană, ci de mai mulți medici: reabilitolog, internist, endo-

crinolog, ortoped. Este foarte importantă opinia medicilor consultanți: chirurg, urolog, oftalmolog, dermatolog, neurolog. Medicul curant răspunde de organizarea și coordonarea tratamentului, de rezultatul tratamentului de reabilitare, și de realizarea scopurilor, pe care și le pune în față echipa.

2. Asistenta medicală răspunde de îngrijirea bolnavului.

3. Instructorul în kinetoterapie pregătește bontul la fiecare etapă de reabilitare pentru protezare, învață pacientul să îngrijească bontul și proteza, răspunde de starea fizică a pacientului și, nu în ultimul rând, participă la instruirea mersului protezat.

4. Ortopedul-tehnic confecționează și îngrijește proteza.

5. Psihologul ajută bolnavul să se adapteze la dizabilitatea pe care o are, precum și la consecințele patologiei și protezării.

6. Asistentul social ajută nemijlocit persoana amputată să se reintegreze în viața cotidiană și socială.

Exemplu de program fizio-funcțional:

1. Kinetoterapie individuală:

Regim activ liber: pentru toate grupurile de mușchi ai membrelor și centurilor superioare, spate, abdomen, pentru ameliorarea circulației periferice (în bont și membrul restant).

Regim izometric și activ cu rezistență: pentru fortificarea musculaturii bontului și a centurii pelviene.

Regim activ-pasiv: pentru creșterea și menținerea amplitudii de mișcare în articulația supraiacentă bontului.

2. Kinetoterapia în grup – pentru corecția posturii și fortificarea trenului superior.

3. Kinetoterapia de sinestător – pentru menținerea tonusului mușchilor mici și medii.

4. Masaj manual:

- pentru tonizare musculară și drenaj vascular la nivelul bontului de amputație;
- pentru drenaj vascular al membrului restant;
- pentru relaxarea mușchilor centurilor scapulo-humerales.

5. Posturări: în extensie articulația coxo-femurală și a genunchiului pentru profilaxia și tratamentul redorilor. Poziții antideclive pentru piciorul restant cu scop de ameliorare a circulației periferice.

6. Bandaj elastic pentru modelarea formei bontului de amputație.

7. Aplicații parafin-ozocherită pe articulațiile supraia-cente nivelului de amputație, bontului și membrului sănătos.

8. Curenți sinusoidali în formă modulată în regiunea membrului contralateral amputației.

9. Darsonvalizarea membrului contralateral – pentru ameliorarea circulației periferice.

Concluzii

1. Analiza statistică a pacienților internați în CREPOR în perioada 2006-2009 a constatat că patologii care duc la amputarea membrelor nu fac o excepție cu referire la statistica mondială.

2. Recuperarea în echipă a pacienților cu amputații de membre s-a dovedit a fi cea mai eficientă din punct de vedere organizatoric, deoarece acoperă toate aspectele unui tratament complex. Veriga slabă în echipa de reabilitare ar fi lipsa

unui specialist pe activități profesionale care ar determina ce poate și ce trebuie să mai învețe pacientul pentru a-l ajuta să se readapteze la profesia veche sau să se reorienteze spre alta nouă.

References

1. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-154.
2. Baumgartner R, Bota P. Amputatsiya i protezirovaniye nijnikh konechnostey [Amputation and prosthetics of the lower limbs]. Moscow, 2002.
3. Dragotiu G. Recuperarea capacității de muncă la bolnavii cu amputații [Rehabilitation of patients with amputations]. București, 1987.
4. Anuarul statistic al Republicii Moldova [Statistical Yearbook of the Republic of Moldova], 2004-2006.
5. Consilium Medicum Private T. 10 (2005).
6. Gaghiș G. Porajeniye nijnikh konechnostey pri sakharnom diabete [The defeat of the lower limbs in diabetes mellitus]. *Meditsinskaya gazeta [Medical paper]*. 2002;44.
7. Laing W, Williams DR. Diabetes: A Model for health care management - in a series of papers on current health problems. London, 1989.
8. Antsiferov M, Volkova A. Porajeniya nijnikh konechnostey u bolnykh sakharnym diabetom [Lesions of the lower extremities in diabetic patients]. *Ruskii Meditsinskii Jurnal [Russian Medical Journal]*. 2003;22.
9. Antsiferov M, Komeliaghina E. Faktory riska i profilaktiki sindroma diabeticheskoy stopy [Factors of risk and prevention of diabetic foot syndrome]. *Ruskii Meditsinskii Jurnal [Russian Medical Journal]*. 2004;27.
10. Popescu R, Trăistaru R. Recuperarea membrului inferior ortezat și protezat [Restoration of lower limbs with orthoses and prostheses]. Craiova, 2007.
11. Sbenghe T. Recuperarea membrului inferior ortezat și protezat [Restoration of lower limbs with orthoses and prostheses]. București, 1999.

Emergency gynecological morbidity in the Republic of Moldova

L. Tihon

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Study

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

Corresponding author: tihon_ludmila@mail.ru. Manuscript received December 22, 2014; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The importance of the problem is determined by clinical features, difficulties in timely diagnostics, a low efficiency of the traditional methods of treatment, inadequate and, sometimes, unreasonable surgical interventions followed by the development of postoperative complications, leading to the deterioration of the reproductive health of women, their invalidization or death.

Material and methods: The article presents the results of the retrospective study of 106142 patients with emergency gynecological diseases who were hospitalized and received an inpatient and/or surgical treatment in gynecological departments of health care institutions of the Republic of Moldova in the period of 2007-2011.

Results: In the structure of the emergency gynecological pathologies in the Republic of Moldova intra-abdominal hemorrhages (36.48%) predominated during this five-year period, followed by a dysfunctional uterine bleeding (25.38%), a pelvic inflammatory disease (19.01%) and trophic disorders of the internal genitalia (13.32%). The results of the study have showed a high rate of late coming to the doctors of the patients with gynecologic pathologies in advanced stages.

Conclusions: To improve a surgical gynecological care the urgent measures should be taken to adapt it to the conditions of the market economy, to modernize and reform the gynecological service within the national health insurance system, including a wide implementation into medical practice of modern methods of diagnosis and treatment, especially, a mini-invasive surgery, and to increase the level of qualification of professionals in the field, which will allow to reduce the length of hospitalization and rehabilitation, the cost of treatment and to increase the patients' life quality.

Key words: emergency gynecological diseases, postoperative complications, medical statistics.

Morbiditatea ginecologică de urgență în Republica Moldova

Introducere

Morbiditatea ginecologică reprezintă unul din indicatorii obiectivi ai sănătății reproductive, din care cauză studierea frecvenței și structurii patologiilor ginecologice și a factorilor care le influențează, are o importanță deosebită medico-socială [1, 2, 5].

În ultimii ani, se constată modificarea structurii morbidității ginecologice în direcția creșterii semnificative a incidenței formelor severe și stărilor ginecologice de urgență, precum și tendința de cronicizare a patologiei respective [1, 3, 4, 6]. Datele literaturii de specialitate raportează că peste 30% din intervențiile abdominale de urgență sunt efectuate pentru afecțiuni ginecologice. И. А. Перекин susține că există o tendință de creștere a numărului de paciente internate în stare gravă sau de gravitate medie [9].

Importanța problemei este condiționată de particularitățile tabloului clinic, dificultățile diagnosticului precoce, eficacitatea precară a metodelor tradiționale de tratament, efectuarea intervențiilor chirurgicale neadecvate și, uneori, neargumentate, cu dezvoltarea complicațiilor postoperatorii, ceea ce duce la diminuarea sănătății reproductive a femeilor, invalidizarea sau decesul acestora [1, 5, 6].

Conform datelor unor autori, în primele 6 ore din momentul internării sunt supuse intervențiilor chirurgicale numai 46% paciente, iar în primele 24 de ore – numai 57%. Letalitatea în urma operațiilor, efectuate în primele 24 de ore de la internare, constituie 0,05%, iar după 24 de ore atinge 0,4% [7, 8].

Stările urgente ginecologice pot mima afecțiunile chirurgicale, majoritatea pacientelor acuzând dureri pelvine și/sau sângerare vaginală anormală. Trăsătura comună a acestor afecțiuni constă în intensitatea mare a fenomenelor, apariția bruscă și gravitatea lor deosebită. Durerea pelvină/pelvio-abdominală intensă, apărută brusc, precum și tulburările generale ce o însoțesc, dau bolii un caracter dramatic, care necesită instituirea unui tratament rapid.

Un șir de cercetători [2, 3, 8] afirmă necesitatea unui diagnostic diferențial al abdomenului acut ginecologic cu afecțiunile chirurgicale: apendicita acută, colecistita acută, pancreatita acută, ulcerul gastric perforat, colica renală și ocluzia intestinală. Actualmente, medicii practicieni, tot mai frecvent, sunt puși față în față cu incertitudinea în ceea ce privește managementul stărilor de urgență ginecologice. Indiferent de faptul dacă poziția este reprezentată de departamentul de urgență al unui spital bine dotat sau cabinetul unui ginecolog sau medic de familie, înțelegerea aspectelor de management este importantă pentru o asistență optimă acordată pacientelor, iar diagnosticul corect și timpuriu este esențial pentru o evoluție și un prognostic mai bun al pacienților [1, 7, 8, 9].

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv, care a inclus analiza documentației medicale a 106142 de paciente cu afecțiuni gi-

neologice de urgență, care au fost internate și au administrat tratament staționar și/sau chirurgical în secțiile de ginecologie din municipiul Chișinău și zonele teritoriale Centru, Nord și Sud ale Republicii Moldova în perioada 2007-2011.

În cadrul cercetării retrospective au fost studiate indicațiile morbidității ginecologice la nivel regional și republican pentru o perioadă de 5 ani, fiind analizate formele nosologice, caracterul afecțiunilor și realizată o analiză tipologică a metodelor de tratament aplicat, precum și o analiză comparativă a asistenței ginecologice în zonele teritoriale ale Republicii Moldova, cu luarea în considerație a factorului de timp. Toți parametrii au fost calculați în funcție de zona teritorială și la nivel de țară.

Rezultate și discuții

Unul din obiectivele studiului prezent a constituit analiza volumului și calității acordării asistenței ginecologice de urgență populației feminine în secțiile de ginecologie ale Republicii Moldova, cu includerea intervențiilor chirurgicale ginecologice mari și mici și evaluarea complicațiilor postoperatorii. Un compartiment separat a fost destinat analizei asigurării cu personal medical și indicatorilor serviciilor de ginecologie din RM.

Astfel, numărul mediu de paturi ginecologice în perioada 2007-2011, în zonele teritoriale studiate, a constituit 448,38, numărul mediu al medicilor în secțiile de ginecologie a constituit 67,13, iar numărul mediu al asistentelor medicale a constituit 145,69.

Sintetizând datele obținute, s-a constatat că în decursul a 5 ani (2007-2011), în secțiile de ginecologie din Republica Moldova au fost internate 106149 de paciente cu afecțiuni ginecologice, dintre care 40185 de paciente ($37,90 \pm 1,46\%$) au fost internate în spitalele municipiului Chișinău, 22232 de paciente ($20,90 \pm 1,23\%$) - în spitalele din unitatea teritorială Centru, 28093 de paciente ($26,50 \pm 1,30\%$) - în spitalele din regiunea de dezvoltare Nord și 15639 de paciente ($14,70 \pm 1,16\%$) - în cele din regiunea de dezvoltare Sud.

Analiza rezultatelor studiului a constatat că numărul total al pacientelor internate anual în secțiile de ginecologie din Republica Moldova pe parcursul anilor 2007-2011 a fost în scădere în toate zonele teritoriale studiate. Astfel, numărul total de paciente cu patologie ginecologică internate în serviciile de ginecologie din Republica Moldova a scăzut cu 1689 în 2011, comparativ cu anul 2007, reducându-se cu 7,6% (tab. 1).

Analizând modalitățile de internare a pacientelor cu patologie ginecologică în serviciile de ginecologie din Republica Moldova (tab. 2) în perioada 2007-2011, s-a constatat că $58,69 \pm 0,338\%$ din paciente au fost internate în regim de urgență, iar $40,19 \pm 0,337\%$ dintre paciente au fost internate în regim programat. Prin intermediul serviciului AMU (asistenței medicale de urgență) au fost internate $27,19 \pm 0,3\%$ paciente, transferate din alte staționare cu profil chirurgical au fost $1,19 \pm 0,074\%$ paciente, cu bilet de trimitere de la medicul de familie au fost internate $24,62 \pm 0,296\%$ paciente, iar 13,21

Tabelul 1

Numărul pacienților internate anual în secțiile de ginecologie ale Republicii Moldova în anii 2007-2011

Anul	2007	2008	2009	2010	2011
Municipiul Chișinău	8450	8291	7687	7787	7970
Centru	4621	3621	5016	4676	4298
Nord	6003	5726	5484	5581	5299
Sud	3134	3021	3016	3516	2952
Total	22208	20659	21203	21560	20519

Tabelul 2

Modalitatea internării anuale a pacienților în serviciile ginecologice din Republica Moldova

Modalitatea internării pacienților	2007 (n = 22208)	2008 (n = 20659)	2009 (n = 21202)	2010 (n = 21549)	2011 (n = 20526)
	P ± ES(%)	P ± ES(%)	P ± ES(%)	P ± ES(%)	P ± ES(%)
AMU	22,26 ± 0,28	28,27 ± 0,31	32,55 ± 0,32	20,90 ± 0,28	31,84 ± 0,33
Trimise de CMF	17,98 ± 0,26	31,58 ± 0,32	24,64 ± 0,29	23,54 ± 0,29	19,43 ± 0,28
Transferate din alte staționare	0,67 ± 0,05	1,26 ± 0,08	0,96 ± 0,07	1,12 ± 0,07	2,13 ± 0,10
Autoadresare	9,66 ± 0,20	15,26 ± 0,25	14,20 ± 0,24	11,74 ± 0,22	13,65 ± 0,24

± 0,232% dintre paciente au fost internate după adresare de sinestătătoare în secțiile de internare.

În 2011, comparativ cu 2010, a crescut procentul internărilor prin intermediul serviciului AMU (31,84 ± 0,33% versus 20,90 ± 0,28%) (p < 0,001), precum și numărul pacienților transferate din alte staționare cu profil chirurgical (2,13 ± 0,10% în 2011, comparativ cu 1,12 ± 0,07% în 2010) (p < 0,001). În același timp, s-a diminuat numărul pacienților ginecopsate internate în secțiile ginecologice cu bilet de trimitere de la medicul de familie cu circa 12,15%, comparativ cu 2008, cu 5,21% comparativ cu 2009 și cu 4,11% comparativ cu 2010 (p < 0,001).

Din totalitatea pacienților internate în serviciile ginecologice din Republica Moldova pe parcursul anilor 2007-2011, circa 78,73 ± 0,281% au prezentat poliță de asigurare medicală, iar 21,27 ± 0,281% au fost neasigurate.

În procesul efectuării studiului retrospectiv, au fost analizate formele nosologice ale afecțiunilor ginecologice de urgență la paciențele internate în serviciile de ginecologie din Republica Moldova în perioada 2007-2011. Rezultatele cercetării au evidențiat faptul că în structura patologiei ginecologice de urgență în Republica Moldova, în decursul a 5 ani, au predominat hemoragiile intraabdominale (36,48 ± 1,44%), fiind urmate de hemoragiile uterine disfuncționale (25,38 ± 1,29%), boala inflamatorie pelvină (19,01 ± 1,21%) și dereglări de troficitate ale organelor genitale interne (13,32 ± 1,14%).

Printre afecțiunile ginecologice, asociate cu hemoragie intraabdominală, incidența cea mai mare a avut-o sarcina extrauterină (57,78 ± 1,78%), fiind urmată de apoplexia ovariană (20,97 ± 1,23%), chistul ovarian perforat (18,82 ± 1,20%) și traumatismele organelor genitale interne (2,43 ± 1,02%) (fig. 1).

Sarcina ectopică necomplicată, în acest cadru, s-a constatat în proporție de 13,07 ± 1,14%, număr destul de mic care

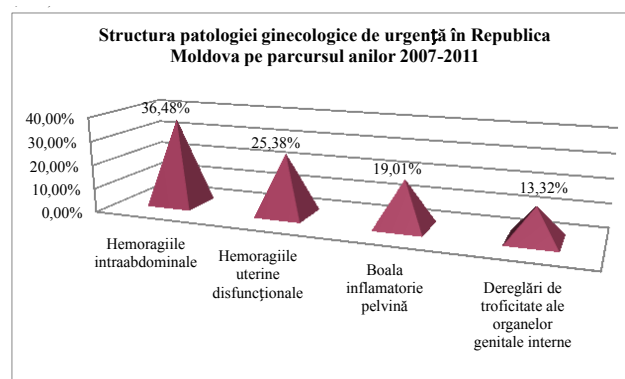


Fig. 1. Structura patologiei ginecologice de urgență în Republica Moldova pe parcursul anilor 2007-2011.

indică adresabilitatea redusă a femeilor din cauza ignorării simptomatologiei de debut. Adresabilitatea se face în stadii avansate, adică în momentul apariției complicațiilor. Totalitatea pacienților cu sarcină ectopică, care au fost internate în stadiul complicațiilor în perioada 2007-2011, au acuzat ruptură tubară cu inundație peritoneală în 51,54 ± 1,67% cazuri și avort tubar în 35,39 ± 1,42% cazuri.

În structura bolii inflamatorii pelvine, incidența maximă le-a revenit anexitelor, care au constituit 57,26 ± 1,77%, fiind urmate de salpingite (31,55 ± 1,37%) și ooforite (11,19 ± 1,12%). Pelvipertonita a fost diagnosticată la 18,08 ± 1,19%, iar peritonita difuză - la 1,01 ± 1,01% dintre paciențele internate cu procese inflamatorii ale organelor genitale interne în perioada 2007-2011, în serviciile ginecologice din Republica Moldova.

În ceea ce privește dereglările de troficitate ale organelor genitale interne, rezultatele studiului au evidențiat prevalența chistului ovarian torsionat, care a constituit 80,42 ± 2,23% în

structura acestora, fiind urmat de necroza miomului uterin, care a constituit $19,58 \pm 1,21\%$.

Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat semnificativ în funcție de tipul nosologic al afecțiunii ginecologice diagnosticate. Astfel, sarcina ectopică și chistul ovarian perforat au predominat la pacientele cu vârsta cuprinsă între 26 și 35 de ani ($r_{xy} = 0,74$, $p < 0,01$) apoplexia ovariană a predominat la pacientele cu vârsta cuprinsă între 15 și 35 de ani ($r_{xy} = 0,61$, $p < 0,01$), iar incidența traumatismelor organelor genitale interne a fost maximă la pacientele cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani ($r_{xy} = 0,41$, $p < 0,05$). În grupul pacientelor cu dereglări ale circulației sanguine a organelor genitale, chistul ovarian torsionat a avut incidență maximă în categoria de vârstă cuprinsă între 26 și 35 de ani, iar necroza miomului uterin a predominat la pacientele cu vârsta mai mare de 35 de ani. Similar datelor publicate în literatura de specialitate, în studiul nostru, boala inflamatorie pelvină s-a caracterizat printr-un procent maxim de depistare la pacientele cu vârsta de 26-35 de ani, iar hemoragiile uterine disfuncționale au prevalat la pacientele de vârstă reproductivă tardivă și perimenopauzală.

Unul din obiectivele studiului retrospectiv a constat în studierea tendințelor morbidității ginecologice și caracterul dinamicii acesteia, analiza volumului și calității acordării asistenței ginecologice de urgență populației feminine a Republicii Moldova.

Datele obținute atestă predominarea în structura morbidității ginecologice, începând cu anul 2007 și până în 2011, a afecțiunilor însoțite de hemoragii intraabdominale, care ocupă locul întâi, atât după numărul absolut de paciente, cât și procentual. Locul al doilea, pe parcursul tuturor anilor de studiu, este ocupat de hemoragiile uterine disfuncționale, fiind urmate de boala inflamatorie pelvină, iar pe ultimul loc se plasează dereglările circulației sanguine în organele genitale interne.

Analiza dinamicii morbidității ginecologice în Republica Moldova pe parcursul anilor 2007-2011 a evidențiat o diminuare a incidenței afecțiunilor ginecologice, asociate cu hemoragie intraabdominală și a dereglărilor de circulație sanguină în organele genitale interne în 2011, comparativ cu anii precedenți (fig. 2). Astfel, incidența hemoragiilor intraabdominale a scăzut cu 2,41%, comparativ cu 2010 și cu 3,68% comparativ cu 2008, diferențele fiind, însă, nesemnificative din punct de vedere statistic. Incidența dereglărilor de circulație sanguină în organele genitale interne a diminuat cu 5,68%, comparativ cu 2010, cu 4,51%, comparativ cu 2009 și cu 6,48%, comparativ cu 2008.

Rezultatele studierii entităților nosologice ale afecțiunilor ginecologice de urgență indică predominanța sarcinii ectopice în structura afecțiunilor ginecologice asociate cu hemoragie intraabdominală pe parcursul anilor 2007-2011, fiind urmată de apoplexia ovariană, chistul ovarian perforat și traumatismele organelor genitale interne (fig. 3).

În ceea ce privește dereglările de circulație sanguină în organele genitale interne, merită atenție diminuarea incidenței chistului ovarian torsionat cu 16,47% în 2011, comparativ cu 2010 și, în același timp, creșterea incidenței fibromiomului uterin necrobiozat cu 16,47%.

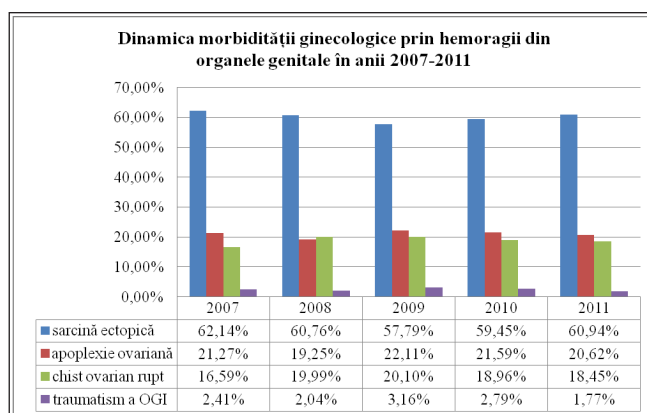


Fig. 2. Dinamica morbidității ginecologice în Republica Moldova, în 2007-2011.

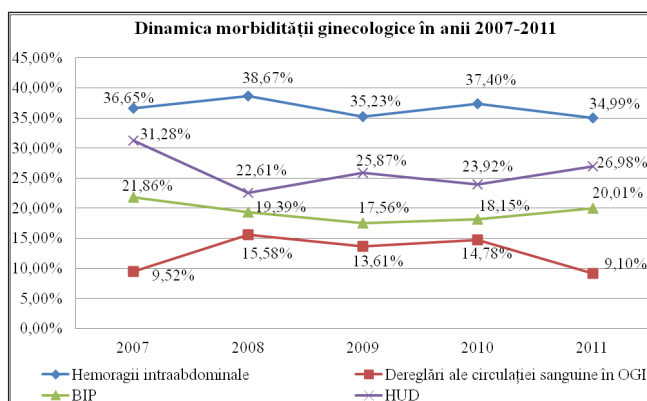


Fig. 3. Dinamica morbidității ginecologice prin hemoragii intraabdominale, în 2007-2011.

În structura bolii inflamatorii pelvine, pe parcursul tuturor anilor de studiu, diagnosticul de anexită a fost cel predominant, fiind urmat de salpingită și ooforită. S-a constatat o diminuare progresivă a incidenței pelvipertonitei pe parcursul anilor 2008-2011, comparativ cu 2007 și o diminuare de două ori a incidenței peritonitei difuze în 2011, comparativ cu anii 2010 și 2009.

Debutul acut al patologiei ginecologice, cu internare în staționar în regim de urgență, a fost raportat de către paciente în $58,69 \pm 1,06\%$ cazuri. Prezintă interes durata perioadei de la debutul maladiei până la internare, care a fost mai mică de 6 h în $11,0 \pm 2,64\%$ cazuri, între 6 și 24 h - în $43,0 \pm 1,87\%$ cazuri și mai mare de 24 h - în $46,0 \pm 1,12\%$ cazuri. Durata medie a tratamentului a constituit $5,63 \pm 0,43$ zile. Tratamentului chirurgical au fost supuse $45,5 \pm 1,36\%$ din totalitatea pacientelor internate. Intervenția chirurgicală a fost efectuată de urgență în $45,69 \pm 1,26\%$ cazuri, în restul $54,31 \pm 1,26\%$ cazuri fiind distanțată ($p < 0,01$) în legătură cu efectuarea investigațiilor suplimentare pentru stabilirea diagnosticului diferențial sau în legătură cu necesitatea pregătirii preoperatorii.

Ținem să menționăm incidența redusă a utilizării metodelor endoscopice cu scop de diagnostic sau tratament în serviciile ginecologice din Republica Moldova, ceea ce poate fi legat cu deficiența personalului medical calificat în acest domeniu. Astfel, în perioada 2007-2011, laparoscopia cu scop diagnostic sau chirurgical a fost efectuată doar la 21,0 ±

2,34% din pacientele internate cu abdomen acut ginecologic, în celelalte cazuri efectuându-se laparotomia. Histeroscopia diagnostică sau chirurgicală n-a fost efectuată în niciun caz pe parcursul anilor 2007-2011. Chiuretajul uterin diagnostic și hemostatic a fost efectuat la $42,45 \pm 1,55\%$ dintre pacientele internate cu hemoragii uterine patologice, în celelalte cazuri aplicându-se tratament conservativ. Puncția fornixului posterior a fost efectuată la circa jumătate din numărul total de paciente, internate în secțiile de ginecologie în anii 2007-2011, rezultatul fiind pozitiv în $33,0 \pm 2,01\%$ cazuri.

Analiza volumului tratamentului chirurgical aplicat pacientelor cu afecțiuni ginecologice de urgență în serviciile de ginecologie din Republica Moldova în perioada 2007-2011 a evidențiat faptul că procedeul operator de elecție în sarcina extrauterină a fost salpingectomia, efectuată în $91,5 \pm 0,88\%$ din cazuri, operații conservative cu păstrarea trompei uterine fiind efectuate în doar $9,5 \pm 0,88\%$ din cazuri ($p < 0,001$). Procedeul operator de bază, aplicat pacientelor cu apoplexie ovariană, a fost rezecția și suturarea ovarului ($83,0 \pm 0,96\%$), diatermocoagularea ovarului fiind efectuată în $17,0 \pm 2,56\%$ din cazuri. La pacientele cu boală inflamatorie pelvină, în $32,0 \pm 2,22\%$ din cazuri a fost efectuată salpingectomie unilaterală, iar în $36,0 \pm 1,35\%$ din cazuri – salpingectomie bilaterală. Anexectomie uni- sau bilaterală a fost efectuată în $21,5 \pm 2,45\%$ cazuri, iar operații radicale (histerectomie cu anexectomie) – în $10,5 \pm 4,52\%$ din cazuri. Printre pacientele cu dereglări de troficitate a organelor genitale interne, histerectomia subtotală pe calea laparotomiei a fost efectuată în $48,2 \pm 1,32\%$ din cazuri, iar anexectomia – în $46,8 \pm 1,54\%$ din cazuri ($x_2 = 14,4$, $GL = 7$, $p < 0,05$).

Un interes deosebit îl prezintă analiza complicațiilor postoperatorii la pacientele internate cu afecțiuni ginecologice de urgență în serviciile de ginecologie din Republica Moldova în anii 2007-2011. Astfel, sinteza rezultatelor obținute în cadrul studiului nostru a indicat un nivel al complicațiilor postoperatorii de $0,20\%$, cu predominarea complicațiilor hemoragice și septico-purulente. Din analiza structurii complicațiilor postoperatorii după intervențiile chirurgicale ginecologice în perioada 2007-2011, s-a constatat că complicațiile hemoragice au constituit $22,81 \pm 2,34\%$, complicațiile septice postoperatorii au constituit $21,04 \pm 2,55\%$, iar dehiscența suturilor plăgii postoperatorii – $4,73 \pm 0,64\%$. A fost stabilită o legătură directă medie dintre numărul de complicații și debutul manifestărilor clinice până la 6 ore ($r_{xy} = +0,54$, $p < 0,01$) și o legătură directă și puternică cu debutul manifestărilor clinice de 24 de ore și mai mult ($r_{xy} = +0,72$, $p < 0,001$).

Astfel, rezultatele studiului retrospectiv, efectuat pe parcursul anilor 2007-2011, confirmă faptul că în ultimii ani, în Republica Moldova s-a declanșat un proces continuu de agravare a patologiei ginecologice, concomitent fiind afectată asigurarea materială și calitatea asistenței ginecologice de urgență. Alarmeză faptul, că spitalizarea tardivă a bolnavilor urgente a crescut în anii de criză, fiind o consecință directă a diminuării adresabilității după ajutor medical a populației feminine, deși patologia ginecologică este în continuă creștere. În același timp, grație experienței și responsabilității personalului medical al serviciilor ginecologice, letalitatea

postoperatorie după intervenții chirurgicale ginecologice, în Republica Moldova s-a menținut la un nivel relativ jos.

Concluzii

1. În perioada anilor 2007-2011, în Republica Moldova, s-a constatat o creștere a internărilor de urgență a pacientelor cu afecțiuni ginecologice în 2011, comparativ cu anii precedenți. Proportia internărilor anuale de urgență a fost maximă în regiunile de Nord și Sud în anii 2007-2010, modificându-se în favoarea municipiului Chișinău ($70,96\%$) și zonei de dezvoltare Nord ($79,81\%$) în 2011.

2. În structura patologiei ginecologice de urgență în Republica Moldova, în decursul a 5 ani, au predominat hemoragiile intraabdominale ($36,48\%$), fiind urmate de hemoragiile uterine disfuncționale ($25,38\%$), boala inflamatorie pelvină ($19,01\%$) și dereglări de troficitate ale organelor genitale interne ($13,32\%$).

3. Analiza dinamicii morbidității ginecologice în Republica Moldova, pe parcursul anilor 2007-2011, a evidențiat o diminuare a incidenței afecțiunilor ginecologice asociate cu hemoragii intraabdominale și a dereglărilor de circulație sanguină în organele genitale interne în 2011, comparativ cu anii precedenți și o creștere a incidenței bolii inflamatorii pelvine și a hemoragiilor uterine disfuncționale, pe parcursul ultimilor 5 ani, în toate zonele teritoriale evaluate ale Republicii Moldova.

4. Rezultatele studiului au constatat o rată înaltă a adresabilității tardive, în stadii avansate, a pacientelor cu patologie ginecologică. Totalitatea pacientelor cu sarcină ectopică, care au fost internate în stadiul complicațiilor în perioada 2007-2011, au prezentat ruptură tubară cu inundație peritoneală în $51,54\%$ cazuri și avort tubar în $35,39\%$ cazuri.

5. Pe fundalul creșterii indicilor morbidității ginecologice și în condițiile reformelor Sistemului Ocrotirii Sănătății din Republica Moldova, o deosebită actualitate capătă problema ameliorării calității asistenței ginecologice de urgență. Pentru a îmbunătăți asistența chirurgicală ginecologică se impun măsuri urgente de adaptare la condițiile economiei de piață, de modernizare și reformare a serviciului ginecologic în cadrul sistemului național de asigurare medicală, cu implementarea largă în practica medicală a metodelor contemporane de diagnostic și tratament, în special a chirurgiei miniinvasive și creșterea nivelului de calificare a specialiștilor din domeniu, ceea ce va permite reducerea duratei de internare și restabilirea a sănătății, diminuarea costului tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacientelor.

References

1. Alouini S, Mesnard L, Coly S, et al. Gynecological emergencies: etiology and degree of gravity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2012;41(1):48-54.
2. Ateeq M, Jehan S. Gynaecological Acute Abdomen. *Journal of Rawalpindi Medical College.* 2012;16(1):48-50.
3. Casey A, Boyd M, Taylor S. Unexpected Gynecological Findings during Abdominal Surgery. *Curr Probl Surg.* 2012;49(4):195-251.
4. Deeb M, Ghorayeb F, Kabakian-Khasholian T, et al. Measuring gynecological morbidity: evaluating two different data sources from Beirut. *Health Care Women Int.* 2003;24(3):254-65.
5. Grant D, Micah J, Charles S. Gynecologic Emergencies. *Surgical Clinics of North America* DOI:10.1016/j.suc.2007.12.007.

6. Inamdar I, Sahu Priyanka C, Doibale MK. Gynaecological morbidities among ever married women: a community based study in Nanded city. *India. Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013;7(6):5-11.
7. Keränen J, Keränen U. From home to operation – a new surgical admission centre: does the comprehensive initialisation of a new process harm surgery outcome? *Scandinavian Journal of Surgery*. 2011;100:136-140.
8. Whiteman M, Kuklina E, Jamieson D, et al. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):541.
9. Rerekin I. Sovremennye tekhnologii v lechenii bolnykh s neotlozhnymi sostoyaniyami v ginekologii [Modern technologies in treatment of the patients with emergency conditions in gynecology]. Avtoref. dissertatsii na soiskan. uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk [Author's abstract of dissertation for the degree of doctor of medical sciences]. Moscow, 2007;52.

Human cystic echinococcosis in the Republic of Moldova – an epidemiological study

V. Prisacari¹, *V. Lungu²

¹Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²The National Centre of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: veralungu@cnspl.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Echinococcosis is a zoonosis that affects the population of the Republic of Moldova which is adjacent to the Mediterranean region where the cystic echinococcosis is an endemic disease.

Material and methods: The article presents the results of the retrospective epidemiological study of 4703 cases of human cystic echinococcosis, registered in Moldova during the period of 1980-2010.

Results: The results of the study of the seroprevalence of 1838 serum samples, collected from the country's population have been presented. As a result of the given research it has been established that in the Republic of Moldova echinococcosis/hidatidosis refers to endemic zoonosis, the registered average incidence of which is 4.3 cases per 100 000 of population, and has a trend of the annual growth rate of 4.7%. The following basic epidemiological features of this disease can be distinguished: an uneven distribution of the morbidity in the country (hyperendemic regions are in the Western part of the country, on the banks of the Prut river, mainly the climatic and geographic areas of the South); predominantly the rural population of the age 0-30 years old is affected, commonly men are affected more often, contacts with dogs and other domestic animals being the factors of transmission in most cases of the morbidity.

Conclusions: The performed study suggests that the existing system of epidemiological surveillance of echinococcosis does not guarantee the ending of the growing number of the morbidity cases, it needs improving and adapting to the new economic relations.

Key words: epidemiology, cystic echinococcosis, morbidity.

Echinococoza chistică umană în Republica Moldova: studiu epidemiologic

Actualitatea

Echinococoza chistică sau hidatidoza este o invazie, cauzată de forma larvară sau metacestodală a speciei *Echinococcus granulosus*. Ea poate evolua la om asimptomatic sau ca boală severă, adeseori fatală (Eskert, 2002). Echinococoza prezintă o problemă gravă de sănătate atât la om, cât și la animale, prin evoluția sa cronică și afectarea distructivă a organelor vitale și țesuturilor. Boala cunoaște o largă răspândire, mai ales în țările unde agricultura, în special oieritul, ocupă un loc de bază în economia națională. Actualmente, pe plan mondial, se consideră că, în medie, din 100 de cazuri de hidatidoză umană, 5,1 cazuri se termină cu deces, 18,8 cazuri necesită intervenții chirurgicale repetate, iar 76,1 pacienți sunt tratați medicamentos timp de ani de zile [1]. Consecințele hidatidozei poartă un caracter nu numai medico-sanitar dar și economic. Invazia produce pierderi colosale economiei naționale prin pierderea îndelungată a capacității de muncă în caz de boală. Rebutarea organelor afectate și scăderea cantității și calității produselor alimentare sunt consecințele

echinococozei chistice la animale. Conform bazelor de date ale Oficiului Internațional de Epizootii, pierderile monetare anuale, provocate de EC umană, constituie 200 mln dolari SUA; pierderile anuale ale producției animaliere constituie, cel puțin, 150 mln dolari SUA [2].

În ultimii ani, se remarcă o creștere a incidenței hidatidozei în diverse zone ale globului: partea de nord a Americii, sudul Braziliei (Cristi, 1990), Turcia, Liban, Siria, sudul Peninsulei Arabice (Craig și colab., 1991), nordul și sudul Africii, zona de Est, Centrală și de Vest a Asiei (XU și colab., 1992), Japonia, Filipine, Vietnamul de Nord, sudul Australiei (Gemmell și colab., 1992). Factorii care duc la răspândirea largă a acestei cestodoze sunt: sporirea esențială a eșantionului de animale domestice, mai cu seamă a ovinelor, în sectorul privat, care îl depășește pe cel obștesc de câteva ori, numărul exagerat de câini aflați în posesia ciobanilor și întreținerea lor incorectă, precum și vagabondajul înalt al câinilor [3].

Hidatidoza este o zoonoză care afectează și Republica Moldova, țara noastră fiind limitrofă cu o regiune

extinsă, în care echinococoza este endemică, cea a bazinului Mării Mediterane.

În Republica Moldova, EC se plasează pe locul al patrulea în topul helmintiazelor, însă prin impactul sever asupra sănătății populației această invazie prezintă o problemă prioritară. Sistemul de combatere actual, în general, nu asigură stoparea creșterii îmbolnăvirilor. Pe ani se atestă o creștere vertiginosă a îmbolnăvirilor (de la 47 de cazuri în 1980, până la 233 de cazuri în 2003), fapt explicat nu numai prin sporirea răspândirii bolii, dar și prin modernizarea metodelor de diagnostic, atât imagistice cât și testărilor de laborator. Alarmant este faptul că boala este frecventă la copii: 20,1% cazuri chirurgicale de EC revin pe seama copiilor cu vârsta de până la 18 ani [4]. Conform relatărilor științifice, frecvența complicațiilor postoperatorii constituie 12,0-35,0% în formele hepatice necomplicate, 23,0-78% în formele hepatice complicate și până la 33,0% în cele pulmonare; a deceselor de 0,5-4,3%, iar la bolnavii cu icter mecanic, determinat de complicațiile hidatidozei hepatice, letalitatea a constituit 17,7%. O intervenție chirurgicală pentru chistul hidatic necomplicat la ficat valorează aproximativ 3000 \$, iar complicat – 5000 \$ [5, 6].

Până în prezent în țară, nu s-a efectuat nici un studiu profund al epidemiologiei acestei invazii. În comunicările științifice problema dată a fost abordată sporadic, fragmentar, cu caracter de constatare: (Stancu M. și coaut., 1997, 2003, 2004 – în aspect epidemiologic; Bondari L., Bondari V., 1989, Rusu Ș., 2002, Chihai O., 2005, – în aspect epizootologic; Țibîrnă C. și coaut., 1956, 1975, 2009, Hotineanu V. și coaut., 2000, Ababii A., 2003 – în aspect clinic). Se prezintă indici de morbiditate contradictorii: de 4,08 cazuri la 100 000 populație în perioada 1980-1996 (Stancu M. și coaut., 1997) și de 15,5 la 100 000 populație în perioada 1990-1996 (Bondari L., Bondari V., 1998), ceea ce, probabil, este rezultatul imperfecțiunii supravegherii epidemiologice.

La etapa actuală, multe abordări științifice subliniază necesitatea studierii particularităților epidemiologice ale invaziei în medii socio – naturale concrete, având drept scop eficientizarea măsurilor de supraveghere, combatere și prevenire, precum și elaborarea unor programe naționale de prevenire și control [7, 8, 9, 10].

Reieșind din cele expuse, prezenta cercetare a fost consacrată studierii epidemiologiei echinococozei umane în condițiile Republicii Moldova. Deoarece boala are o evoluție lentă, cronică, asimptomatică, mai frecvent ea este depistată tardiv, ocazional. Mulți bolnavi, pe parcursul vieții, rămân nedepistați. Din acest motiv, datele statistice oficiale nu corespund întocmai cu situația reală. Actuala cercetare a fost ținută spre evaluarea răspândirii reale a echinococozei în populația țării cu determinarea teritoriilor și contingentelor de risc pentru a elabora un sistem eficient de supraveghere, prevenire și control al acestei patologii în țara noastră.

Material și metode

În cadrul cercetării s-a recurs la analiza epidemiologică retrospectivă în baza datelor din registrele de evidență a cazurilor chirurgicale de echinococoza pe parcursul anilor

1980-2010 (în total 4703 cazuri) și a evaluării datelor din 596 de fișe de anchetare epidemiologică a focarelor de echinococoza, înregistrate în țară pe parcursul anilor 2000-2007. Pentru a estima gradul de informare a populației despre invazie s-au evaluat datele din 711 Anchete medico-sociologice. Pentru studiul de seroprevalență a invaziei cu *E. granulosus* la populația republicii, eșantionul a fost selectat astfel încât să permită estimări separate pentru diferite teritorii, categorii de vârstă și genuri de activitate. Au fost examinate 1838 de probe de ser cu utilizarea tehnicilor avansate de laborator (reacția imunoenzimatică *ELISA* cu test de confirmare *Western Blot*).

Cercetările au fost efectuate în cadrul secției Supravegherea parazitozelor și a malariei și Laboratorului de referință în microbiologie a Centrului Național de Sănătate Publică în colaborare cu CSP raionale și CMP o. Tiraspol, IMSP: CMF nr. 7 și 8, mun. Chișinău, CMF ale raioanelor Călărași, Orhei, Anenii Noi, Căușeni, Ștefan-Vodă, Ungheni, Fălești, Râșcani, Telenești, Cahul, Cantemir și Comrat și OMF din raioanele nominalizate în perioada 2009-2012.

Rezultate și discuții

Datele privind evaluarea morbidității prin echinococoza în Republica Moldova

Primele referințe la cazurile de echinococoza în Republica Moldova îi aparțin lui G. V. Logvinski și E. G. Covali, care au constatat că din 1946 până în 1954, în clinicile din Chișinău, au fost operați 448 de pacienți cu echinococoza [6]. Până în 1980, nu s-a efectuat evidența statistică a acestei parazitoze, toată informația fiind prezentată sub aspect de studii fragmentare. Începând cu anul 1980, stația sanitaro-epidemiologică republicană (actualmente Centrul Național de Sănătate Publică) a inițiat evidența cazuisticii chirurgicale de hidatidoză, astfel pe parcursul anilor 1980-1984 fiind înregistrate respectiv 47, 51, 52, 95 și 98 de cazuri de EC.

Prezenta cercetare a inclus perioada anilor 1980-2010. Rezultatele cercetărilor au pus în evidență faptul că pe parcursul anilor s-a produs o creștere esențială a numărului de îmbolnăviri. Dacă în primii ani ai perioadei de studiu numărul cazurilor înregistrate era la nivelul anilor postbelici, începând cu anul 1983 cazuistica chirurgicală a echinococozei a început să crească considerabil. Motivul a fost nu numai faptul că boala a devenit mai frecventă, ci și faptul că întregul sistem de ocrotire a sănătății s-a dezvoltat vertiginos, cu tot ansamblul de servicii medicale specializate, oferite populației, s-au modernizat și metodele de diagnostic, atât imagistice cât și testările de laborator. Astfel, de la 47 de cazuri înregistrate în 1980, boala a atins cota maximală cu 233 de cazuri în 2003.

Pe parcursul acestor ani, indicele morbidității s-a aflat în creștere continuă și a variat de la 1,2 în 1980 până la 5,5 la 100 000 populație în 2003 (fig. 1). Morbiditatea medie în ultimul deceniu constituie 4,3 la 100 000 populație. Linia de tendință a morbidității este ascendentă atât *per total* cazuri precum și în toate categoriile de populație, bărbați, femei, copii până la 18 ani, respectiv, urban, rural. Echinococoza este o parazitoză cu o dinamică relativ stabilă, care nu prevede variații majore în perioade scurte de timp.

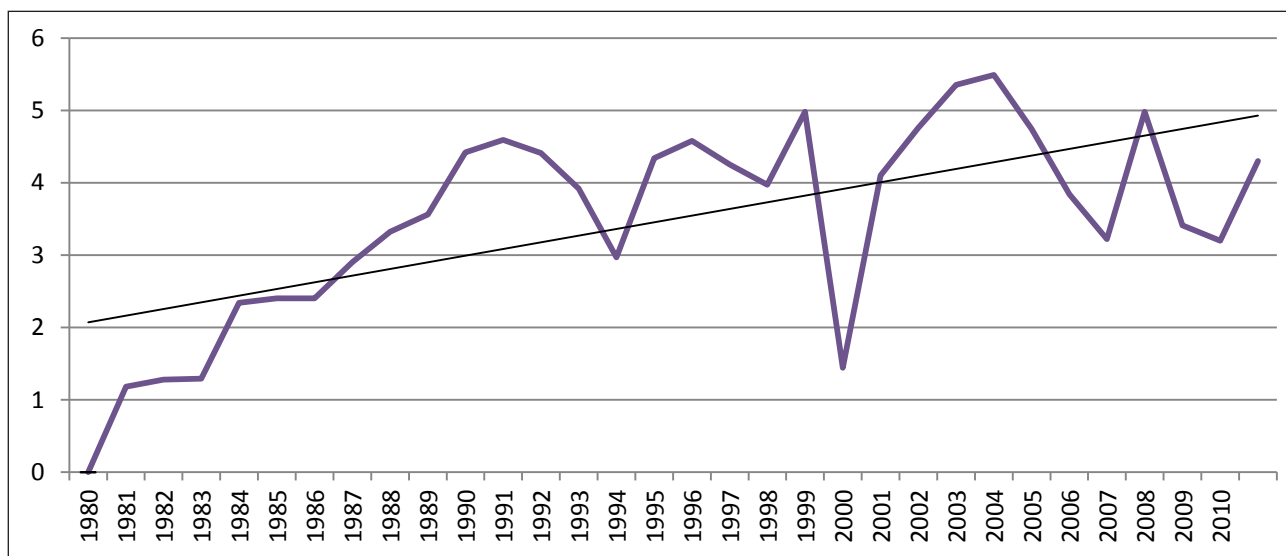


Fig. 1. Dinamica și tendința morbidității prin echinocoză în Republica Moldova (1980-2010).

Indicii, relativ mai mici, înregistrați în anii 1993, 2006, 2009 se explică prin prezentarea tardivă a informației în ultimul trimestru al anului de raportare, astfel ele fiind incluse în primul trimestru al anului următor. Fenomenul anului 1999, caracterizat printr-un record minimal al morbidității – 1,4 la 100 000 populație, poate fi explicat prin faptul că în acea perioadă, în Republica Moldova, s-au produs schimbări radicale în economia națională.

Trecerea de la economia planificată la cea de piață a fost anevoioasă și de lungă durată și s-a răsfrânt și asupra serviciilor de ocrotire a sănătății. Deoarece hidatidoza fără complicații nu prezintă o urgență chirurgicală, aceasta, probabil, a avut drept consecință scăderea nivelului de adresabilitate a populației în instituțiile medicale, iar ca rezultat – scăderea nivelului de depistare a invaziei cu *E. granulosus*. Astfel, la compararea cazuisticii chirurgicale de echinocoză și indicelui de adresabilitate, s-a constatat o corelație directă medie (coeficientul de corelație r_{xy} este egal cu +0,67).

După implementarea sistemului obligatoriu de asigurare medicală au sporit esențial posibilitățile oferirii de servicii medicale multiple, inclusiv de profil chirurgical, păturilor sociale cu venituri modeste. Aceasta a contribuit la activizarea adresabilității populației la medic, fapt care a sporit nivelul de depistare a cazurilor de îmbolnăviri.

Tempoul de creștere anuală a morbidității în perioada 1980-2010 a constituit 4,7%. În primul deceniu, 1980-1990, morbiditatea s-a aflat într-o creștere esențială, cu un ritm anual de creștere de 14,6%. În următoarele două decenii, frecvența cazurilor chirurgicale, practic, s-a stabilizat, valorile tempoului de creștere fiind de 0,7% și, respectiv, 0,2%.

Boala este mult mai frecventă în mediul rural (indicele de morbiditate 6,7 la 100 000 populație), unde, evident, există condiții de transmitere a echinocozei. În urbe, acest indice este considerabil mai mic și constituie 1,4 la 100 000 populație. Același fenomen este reflectat în surse bibliografice și în alte țări, precum China, Italia, Iran, Serbia, Bosnia și Herțegovina, România s. a. [7, 8, 11, 12, 13, 14]. Nu se exclude faptul că

molipsirea multor persoane, cu mediu urban de reședință, să se fi produs în afara urbei, deoarece o bună parte din ei sunt băștinași din mediul rural, motiv din care s-au aflat frecvent în ospetie la părinți și rude. Acest fenomen este descris și de cercetătorii din Federația Rusă, care au constatat că în Sankt-Petersburg, în perioada 1998-2008, morbiditatea prin hidatidoză a constituit 1,5 la 100 000 populație (indicele mediu pe țară fiind de 0,01-1,0 la 100 000 populație, în funcție de regiune), însă în 81,0% cazuri molipsirea s-a petrecut în afara razei urbane, cu predilecție în zonele endemice [14].

Distribuirea bolnavilor conform categoriilor de vârstă denotă faptul că îmbolnăvirile s-au înregistrat mai frecvent la persoanele de până la 30 de ani. În structura morbidității este foarte înaltă rata copiilor de până la 18 ani, care constituie 20,1%. Aceste date semnifică prezența activă a transmiterii agentului etiologic. Date identice prezintă cercetătorii din Federația Rusă, Bulgaria, Iran, Iordania, Palestina [7, 14, 15, 16, 17].

În cazuri absolute, hidatidoza la femei și bărbați se întâlnește, aproximativ, cu aceeași frecvență, fenomen observat și în alte țări: Iran, Iordania, Spania, Macedonia [7, 9, 16, 18]. Indicele mediu de morbiditate la bărbați este puțin mai înalt, în comparație cu cel înregistrat la femei (4,1 și, respectiv, 3,6 la 100 000 populație).

Precum indică majoritatea surselor bibliografice, cu referință la diferite regiuni ale terei endemice prin hidatidoză, și în Republica Moldova, cea mai frecventă a fost localizarea hepatică ($65,4\% \pm 0,9\%$), urmată de cea pulmonară ($27,1 \pm 1,2\%$). Alte localizări s-au înregistrat cu o frecvență de $7,5 \pm 1,5\%$.

La evaluarea morbidității pe raioane s-a constatat că cea mai afectată este zona de Vest a republicii, preponderent raioanele climato-geografice de Sud și de Nord, aferente râului Prut (fig. 2). Hiperendemice sunt considerate raioanele Cimișlia (11,1), Leova (13,8), Cantemir (10,9), Comrat (18,1), Basarabeasca (17,8), Ceadâr-Lunga (20,2), Taraclia (22,1) și Vulcănești (19,7). În această categorie se află și raionul Tele-

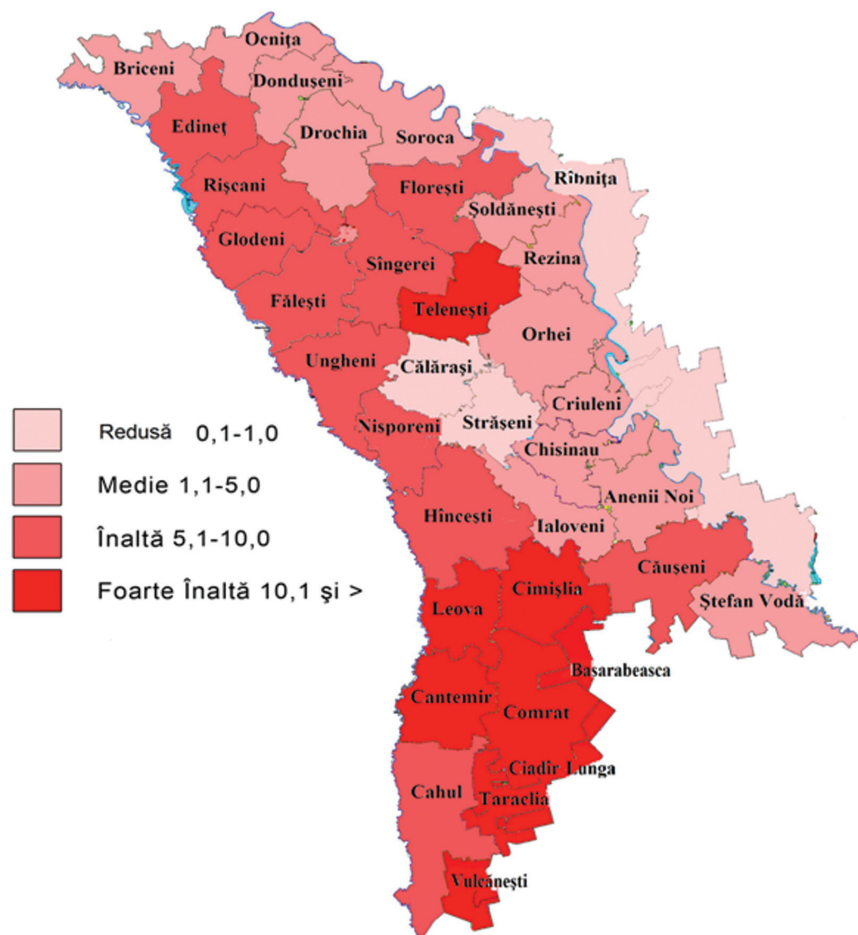


Fig. 2. Distribuția raioanelor endemice prin echinococoză.

nești, unde indicele morbidității este 11,9 la 100 000 populație. Indici înalți, 5,1-10,0 la 100 000 populație, sunt caracteristici raioanelor nordice (Edineț, Râșcani, Glodeni, Fălești, Florești, Ungheni) și de Centru (Nisporeni, Hâncești, Căușeni, Ștefan-Vodă). Raioanele Călărași, Strășeni și cele din partea stângă a Nistrului prezintă cea mai joasă morbiditate, cuprinsă între 0,1-1,0 la 100 000 populație. Această situație poate fi explicată prin faptul că în raioanele din sudul republicii, tradițional, a fost dezvoltat mai intens oieritul.

Rezultatele evaluării Fișelor de anchetare epidemiologică a focarelor de echinococoză

Conform datelor din Fișele de anchetare epidemiologică a focarelor de echinococoză, transmiterea invaziei s-a produs la contactul cu animalele domestice, cu predilecție practicând spălătul lânii, dubitul pieilor de oaie sau la contactul cu animalele bolnave la sacrificare ($24,0 \pm 3,6\%$) și consumul laptelui crud și cașului dulce ($19,0 \pm 3,7\%$). Aceeași situație este descrisă în majoritatea țărilor endemice prin echinococoză. Mai mult ca atât, la compararea indicelui de morbiditate în localități cu numărul mediu de ovine per locuitor se observă o corelație directă semnificativă a acestor indicatori ($r_{xy} = + 0,87$). Studiul similar efectuat în Italia (Garippa G., Varcasia A., Scala A., 2004) denotă același fenomen. Evaluarea datelor din anchetele epidemiologice a constatat că boala o face toate categoriile de populație. Mai frecvent, $35,8 \pm 3,3\%$, este

întâlnită la persoanele antrenate în zoaagricultură (cota ciobanilor și lucrătorilor sectorului zootehnic fiind de $2,9\%$), urmată de muncitori și slujbași cu $27,2 \pm 3,5\%$, de elevi și studenți cu $21,9 \pm 3,5\%$ și de pensionari și invalizi cu $15,10 \pm 3,8\%$. Această situație este favorizată de numărul excesiv de canine, inclusiv vagabonde, fenomen constatat de cercetările recente (Ștefan Rusu, 2009). Acest fapt este confirmat și de datele din fișele de anchetare a focarelor de echinococoză: în $32,4 \pm 3,4\%$ cazuri de îmbolnăviri, ca factor decisiv în transmiterea invaziei a fost contactul cu câinii. Un studiu similar efectuat în Serbia a constatat că cel puțin 90% dintre bolnavi au întreținut câini [11].

Actualmente, în toată lumea se observă o suprapopulație dramatică a câinilor, numărul mare de animale nedorite se află în creștere și din cauza reproducerii necontrolate. Acest lucru este actual, mai ales, pentru mai multe țări europene sud-estice. În general, municipalitățile sunt competente și responsabile pentru gestionarea câinilor fara stăpân, pentru colectarea și confiscarea lor. În prezent, activează o mulțime de Societăți de protecție a animalelor în aceste zone, care luptă împotriva metodelor inumane de control dar, în același timp, ca urmare a faptului că cunoștințele lor privind riscul

exunerii la boli zoonotice sunt foarte scăzute, constituind astfel riscuri și mai mari pentru populație. Aceste acțiuni sunt nu numai inacceptabile din punct de vedere etic dar, de asemenea, foarte periculoase și se bazează pe gradul de conștientizare cu privire la riscul de boli zoonotice, care pot fi transmise omului. Acest lucru este de o importanță deosebită în ceea ce privește câinii fără stăpân, care au fost identificați din punct de vedere epidemiologic ca importante gazde ale *E. granulosus* [18].

În majoritatea cazurilor, $551 (92,4 \pm 1,1\%)$ diagnoza preventivă de chist hidatic a fost stabilită pasiv, la adresarea pacienților după asistență medicală, prin utilizarea metodelor imagistice (radiologie, USG, tomografie computerizată ș. a.). În 7 ($1,2 \pm 4,1\%$) cazuri boala a fost depistată activ, la examinarea subiecților conform indicațiilor epidemiologice. La 38 ($6,4 \pm 4,0\%$) de persoane boala s-a depistat ocazional, în timpul unor examene medicale. Faptul că bolnavii sunt depistați mai frecvent pasiv vorbește despre activitatea nesatisfăcătoare a verigii de asistență medicală primară. Deoarece echinococoză este o parazitoză endemică pentru Republica Moldova, cu o evoluție lentă, mai frecvent asimptomatică, este necesar de completat lista serviciilor de asistență medicală primară a populației cu examinarea ultrasonografică a organelor interne.

Trebuie de menționat calitatea activităților întreprinse de colaboratorii CSP teritoriale în focarele de echinococoză. Fișele de anchetare epidemiologică a focarelor de echinoco-

coză, deseori, sunt completate formal. Informația prezentată este foarte săracă, incompletă. Datele, cel mai des, poartă un caracter de constatare, fără a fi reflectate măsurile anti-epidemice care, conform ordinului nr. 36 din 23.01.2006 „Cu privire la optimizarea supravegherii epidemiologice și sporirea eficienței măsurilor de prevenire și combatere a helmintiazelor în Republica Moldova”, urmau să fie întreprinse în focare. În multe anchete a fost completat numai I capitol al fișei *Date despre bolnav*. Deși hidatidoza este o problemă medico-veterinară, numai în 55,4% cazuri de îmbolnăvire, în supravegherea focarelor s-a implicat și serviciul sanitar – veterinar. Toate cele menționate denotă o investigare incompletă a focarelor de hidatidoză și o proastă organizare a măsurilor anti-epidemice de către specialiștii epidemiologi din teritoriu.

Datele privind evaluarea gradului de informare a populației despre invazia cu *E. granulosus*.

Evaluarea gradului de informare a populației republicii, prin interviu, a pus în evidență faptul că în republică există toate premisele pentru menținerea și răspândirea agentului etiologic în mediu:

- în majoritatea gospodăriilor rurale sunt prezente animale domestice ($75,4 \pm 1,9\%$) și câini ($87,2 \pm 1,8\%$);
- practicarea pe scară largă a sacrificărilor în condiții casnice ($69,1 \pm 2,1\%$) în lipsa supravegherii medico – veterinare;
- tradiția de a hrăni câinii cu confiscatele crude de la aceste sacrificări ($74,8 \pm 1,9\%$);
- nep practicarea tratamentelor antiparazitare periodice la câinii aflați în posesie.

Pe acest fundal, populația, inclusiv lucrătorii medicali, practic, nu cunoaște originea și modul de transmitere a hidatidozei.

Încă în anul 1874, Tomas în tratatul „Boala hidatică” a presupus că „...în cazul când epidemiologia parazitului va fi adusă la cunoștința maselor largi și care, la rândul lor, vor avea o comportare epidemiologică adecvată în viața cotidiană, atunci timp de 10-12 ani hidatidoza umană va dispărea definitiv”. A trecut mai bine de un secol de când epidemiologia parazitului a fost descrisă cu lux de amănunte, însă până în prezent populația republicii, inclusiv și o bună parte din lucrătorii medicali, nu posedă cunoștințe elementare la acest compartiment. Toate cele menționate sugerează ideea că în sistemul de supraveghere a hidatidozei o importanță majoră ar trebui să-i revină compartimentului *educația pentru sănătate a populației*.

Rezultatele determinării gradului de infestare a populației R. Moldova cu *Echinococcus granulosus* (larvae)

Studiul de seroprevalență pe un eșantion de 1838 de subiecți a pus în evidență o rată a probelor pozitive de $3,0 \pm 0,4\%$, cu o marjă cuprinsă între $1,2\% \pm 0,8$ la Orhei și $9,2\% \pm 2,4$ la Telenești (tab. 1). În perioada 2000-2007, raioanele Orhei și Telenești au prezentat o morbiditate medie de 1,5 și, respectiv, 11,8 la 100 000 populație.

La compararea indicelui de seroprevalență în raioanele hiperendemice (Comrat, Cantemir și Telenești) cu cel din raioanele, care înregistrează indici de morbiditate mai mici în

comparație cu media pe republică (Orhei, Călărași și raioanele din stânga Nistrului) se observă o diferență semnificativă ($p < 0,01$).

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor la echinococoză prin testul ELISA

Nr. ord	Raionul	Persoane examinate	Persoane seropozitive	Rata probelor pozitive, %, $\pm m$
1	Râșcani	94	2	$2,1 \pm 1,4$
2	Fălești	202	6	$3,0 \pm 1,2$
3	Telenești	141	13	$9,2 \pm 2,4$
4	Ungheni	130	-	-
5	Călărași	137	3	$2,2 \pm 1,2$
6	Orhei	166	2	$1,2 \pm 0,8$
7	Chișinău	174	5	$2,9 \pm 1,3$
8	Anenii Noi	121	2	$1,7 \pm 1,2$
9	R-le din stânga Nistrului	120	2	$1,7 \pm 1,2$
10	Căușeni	138	2	$1,5 \pm 1,0$
11	Ștefan Vodă	103	4	$3,9 \pm 1,9$
12	Cahul	25	1	$4,0 \pm 3,9$
13	Cantemir	64	2	$3,1 \pm 2,1$
14	Comrat	223	7	$3,1 \pm 1,2$
Total		1838	51	$3,0 \pm 0,4$

Nu s-au constatat diferențe semnificative între pacienții cu testul serologic pozitiv în ceea ce privește sexul lor, particularitate caracteristică și pentru structura morbidității după acest criteriu. Acest fenomen a fost marcat de mai mulți cercetători din lume [12, 19, 20, 21, 22, 23].

La evaluarea rezultatelor, în funcție de genul de activitate (tab. 2), s-a constatat: persoanele care nu contactează cu animalele domestice (medici, pedagogi, muncitori și slujbași) înregistrează, practic, aceleași rate de probe pozitive ca și persoanele ce întrețin sau îngrijesc animale agricole (ciobani, medici veterinari, angajați ai abatoarelor, posesori de animale agricole) ($p > 0,05$).

Acest fapt este confirmat și în studiul efectuat de A. Ababii, care pe parcursul anilor 1989-2001, a stabilit ocupația profesională a 210 pacienți cu chist hidatic hepatic complicat: 29,5% dintre ei au fost antrenați în sectorul zooagrar; 36,2% au fost muncitori și intelectuali și 30% – neangajați și pensionari [5].

Studiile similare, efectuate în alte țări, constată că acest fenomen este caracteristic pentru comunitățile unde este foarte răspândit vagabondajul canin, responsabil de poluarea și circulația intensă a agentului etiologic în mediu.

Categoria de vârstă 0-30 de ani, căreia îi revin 44,0% din totalul de cazuri chirurgicale de echinococoză, prezintă 31,4% din totalul probelor serologice pozitive.

Persoanele, care au reacționat pozitiv la testul ELISA, au fost reexamine prin testul *Western Blot*. La două persoane,

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor la echinococoză (testul ELISA) în funcție de genul de activitate

Nr d/o	Genul de activitate	Persoane examinate, abs	Persoane seropozitive, abs	Rata persoanelor pozitive, m ± %
1	Ciobani, medici veterinari, ang. abatoare	184	4	2,2 ± 1,2
2	Agricultori, posesori de animale agricole	505	16	3,2 ± 0,6
3	Lucrători medicali, pedagogi	183	6	3,3 ± 1,7
4	Muncitori și slujbași	347	8	2,3 ± 0,6
5	Elevi și studenți	177	3	1,7 ± 0,9
6	Șomeri	235	5	2,1 ± 0,9
7	Pensionari și invalizi	207	9	4,3 ± 1,9

dintre cei 5 subiecți care au reacționat pozitiv la testul WB, la examenul imagistic s-au depistat semne compatibile cu echinococoză hepatică, ce ar corespunde faptului că, actualmente, morbiditatea reală a echinococozii în republică constituie 108,9 la 100 000 populație, iar numărul real al bolnavilor de echinococoză s-ar estima la 4454 de persoane. Această cifră este de 50 de ori mai mare decât numărul mediu de cazuri înregistrate anual în republică (ultimul deceniu în medie, anual, se înregistrează 90 de cazuri chirurgicale de hidatidoză).

Concluzii

În rezultatul studiului dat s-a constatat, că în Republica Moldova echinococoză/hidatidoza se situează în rândul zooantroponozelor endemice, înregistrând o morbiditate medie multianuală de 4,3 la 100 000 populație, cu o tendință ascendentă, tempoul anual de creștere fiind de 4,7%.

2. Din particularitățile epidemiologice principale pot fi evidențiate: distribuția neuniformă a morbidității în teritoriul țării (raioanele hiperendemice fiind situate în zona de Vest a țării, aferentă râului Prut, preponderent raioanele climato-geografice de Sud), afectarea preponderent a populației rurale, segmentul de vârstă 0-30 de ani, relativ, mai frecventă la bărbați, contactul cu câinii și animalele domestice fiind factorii de transmitere în majoritatea cazurilor de îmbolnăviri.

3. Studiul de seroprevalență, efectuat în premieră în republică, a pus în evidență prezența *Ig anti - E. granulosus (larvae)* la 3,0% ± 0,4 persoane din populația examinată. Indici comparativ mai înalți ai seroprevalenței s-au constatat în raioanele hiperendemice prin echinococoză. Rezultatele pozitive sunt mai frecvente în segmentul de vârstă 18-50 de ani, vârstă care înregistrează 55,0% din cazurile chirurgicale de hidatidoză, ceea ce confirmă practicabilitatea testului imunoenzimatic.

4. În baza studiului serologic, prin testul *Western Blo* și examene imagistice s-a constatat că, actualmente, morbiditatea reală prin echinococoză umană în țară poate fi evaluată la nivel de 108,9 cazuri la 100 000 populație, iar numărul real al bolnavilor de echinococoză s-ar estima la 4454 de persoane.

5. Rezultatele cercetărilor realizate, în cadrul studiului curent, argumentează posibilitatea utilizării studiilor de seroprevalență, testele *ELISA* și *Western Blot*, în sistemul de monitorizare epidemiologică și depistare precoce a bolnavilor

de echinococoză, inclusiv și localizările mai puțin tradiționale ale echinococului.

6. Studiul realizat denotă faptul că actualul sistem de supraveghere epidemiologică a echinococozii nu asigură stoparea creșterii numărului de îmbolnăviri, ceea ce impune perfecționarea lui, adaptându-l la noile relații economice. În sistemul de combatere a echinococozii la zi se impune o conlucrare intersectorială mai eficientă a serviciilor medicale și veterinar-sanitare, accent punându-se pe dehelmintizarea sistematică și definitivă a gazdelor precum și pe educația sanitară a populației, mai ales în localitățile rurale, prin toate mijloacele, inclusiv, campanii de informare și educație sanitară.

References

- Barabas E, Iacuboiu I, Ștefănoiu I. Frecvența E/H umane în cazistica clinicilor de chirurgie din Tg. Mureș [Echinococcosis frequency in casuistry of surgical clinics from Tg. Mures]. *Rev. Rom. de Parazitologie*. 2004;14(1):20-21.
- Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg infect. Dis*. 2006;12(2):296-303.
- Zasypkina LI. Ekhinokokkoz lyudey i zhivotnykh v Odesskoy oblasti [Hydatid disease of humans and animals in Odessa area]. *Meditinskaya parazitologiya*. 2001;4:60-61.
- Lungu V. Epidemiologia echinococozii/hidatidozei umane în Republica Moldova [Epidemiology of human hydatidosis in the Republic of Moldova]. *Sănătate Publică, Economie și Management în medicină*. 2010;3:44-47.
- Ababii Andrei. Tactica chirurgicală în hidatidoza hepatică complicată [Surgical tactics in complicated hepatic hydatidosis]. Teza de doctor în științe medicale [Doctoral thesis in medical sciences]. Chișinău, 2003;134.
- Țîbîrnă C. Chirurgia echinococozii [Echinococcosis surgery]. Chișinău: Tipografia AȘM, 2009;356.
- Ahmadi NA, Hamidi M. A retrospective analysis of human cystic echinococcosis in Hamedan province, an endemic region of Iran. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102(7):603-609.
- Lia Monica Junie. Epidemiology of human echinococcosis in Europe and Romania. *Bacteriologia. Virusologia. Parazitologia. Epidemiologia*. 2011;56(supl.):91.
- Moreno J, Téllez CJ, Pardo FJ. Hydatid disease in the Department of Health #2 of the Valencian Community (Spain). *Rev Esp Quimioter*. 2009;22(2):62-67.
- Pawłowski Z. Global health situation with emphasis on selected parasitic infections in Poland. *Wiad Parazytol*. 2008;54(1):17-22.
- Bobic B, Djurkovic-Djakovic O. Echinococcosis in Serbia: an issue for the 21st century? *Virusologia. Parazitologia. Epidemiologia*. 2011;56(supl.):87.

12. Garippa G, Varcasia A, Scala A. Cystic echinococcosis in Italy from the 1950s to present. *Parazitologie*. 2004;46(4):387-391.
13. Obradovic Zarema. Echinococcosis in Bosnia and Herzegovina. *Virusologia. Parazitologia. Epidemiologia*. 2011;56(supl.):89.
14. Adoeva EYa. Analiz zabolevaemosti ekhinokokkozom v nekotorykh regionakh Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the incidence of hydatidosis in some regions of the Russian Federation]. *Zhurnal infektologii [Infectology Journal]*. 2010;2(4):41-42.
15. Abu-Hasan N. Human cystic echinococcosis in the West Bank of Palestine: surgical incidence and seroepidemiological study. *Parasitol Res*. 2002;88(2):107-112.
16. Amr SS, Amr ZS, Jitawi S, et al. Hydatidosis in Jordan: an epidemiological study of 306 cases. *Ann trop Med Parasitol*. 1994;88(6):623-627.
17. Todorov T, Boeva V. Echinococcosis in children and adolescents in Bulgaria: a comparative study. *Ann trop Med Parasitol*. 2000;94(2):135-144.
18. Marinculic A. Non professional animal welfare could enhance the risk for echinococcosis in South-Eastern Europe. *Virusologia. Parazitologia. Epidemiologia*. 2011;56(supl.):86.
19. Gutiérrez MP. Seroprevalence of infection due to *Echinococcus granulosus* in the population of Castilla and León (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(10):563-567.
20. Radonjić IV. IgG serum antibody responses in suspected liver cystic echinococcosis patients. *Srp Arh Celok Lek*. 2007;135(5-6):306-309.
21. Ramadan NI, el Damaty SI. A preliminary screening study on human cystic echinococcosis in Cairo slaughter house personnel. *J Egypt Soc Parasitol*. 2000;30(1):329-339.
22. Sarkari B. Human cystic echinococcosis in Yasuj District in southwest of Iran: an epidemiological study of seroprevalence and surgical cases over a ten-year period. *Zoonoses Public Health*. 2010;57(2):146-150.
23. Sarkari B. Serological diagnosis of echinococcosis: the diagnostic potential of native antigens. *Infection*. 2011;41(11):992-999.

Actual incidence and peculiarities of septic-purulent nosocomial infections in the wards of aseptic surgery

*I. Prisacaru¹, L. Medvedi²

¹Laboratory of Hepatobiliopancreatic Surgery, ²Laboratory of Nosocomial Infections
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: usmfprisacari@mail.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Nosocomial infections continue to be a pressing problem for all medical institutions and for those of surgical profile in particular. According to the WHO study, conducted in 14 countries of the world, the level of registration of nosocomial infections achieve 21.0% of the number of the hospitalized patients.

Material and methods: Based on the retrospective study of 462 observation forms of patients hospitalized in aseptic surgery department in 2010 the true incidence of purulent-septic infections has been evaluated, which index has made up 123.4%. Also such risk factors as the character of the surgery, the patients' sex, the presence of concomitant pathologies, the hospitalization mode, the basic diagnosis, the length and number of surgical interventions have been estimated. In total 249 record cards of the patients treated with conservative methods and 213 record cards of the patients treated by surgical methods have been studied. When conducting the epidemiological analysis the extensive and intensive indices, an absolute risk, an attributive risk and a relative risk have been studied.

Results: It has been found that the duration of hospitalization of the patients with purulent-septic complications is on average 12.859 bed/days and it is by 7.326 bed/days longer than the duration of hospitalization of the patients without purulent-septic complications.

Conclusions: In the structure of septic-purulent infections prevail: peritonitis (35.1%), pneumonia (24.6%) and purulent wound infections (19.3%).

Key words: septic-purulent nosocomial infections, risk factors.

Incidența actuală și particularitățile infecțiilor nosocomiale septico-purulente în secțiile de chirurgie aseptică

Actualitatea

Infecțiile nosocomiale continuă să fie o problemă actuală pentru toate instituțiile medicale, în special, pentru cele de profil chirurgical [1, 2, 3].

Conform explorărilor OMS, efectuate în 14 țări ale lumii, nivelul de înregistrare a infecțiilor nosocomiale atinge 8,0 (21,0%) din numărul bolnavilor internați. Ele duc la majorarea bruscă a valorii tratamentului și se înscriu printre primele cauze de deces printre bolnavii internați (4).

În structura infecțiilor nosocomiale predomină infecțiile septico-purulente, care constituie circa 85,0% din incidența generală prin infecții nosocomiale (3), iar din numărul total

de îmbolnăviri prin infecții nosocomiale septico-purulente, înregistrate în Republica Moldova, 66,6% au loc în staționările de profil chirurgical (5).

În conformitate cu statistica oficială, în Republica Moldova morbiditatea prin infecții septico-purulente nosocomiale postchirurgicale constituie 1,8 la 1000 de pacienți operați. Totodată, luând în considerație datele OMS, dar și cele bibliografice, putem constata că statistica oficială nu reflectă morbiditatea reală prin infecții septico-purulente nosocomiale [6, 7].

Printre cauzele de neînregistrare a infecțiilor nosocomiale pot fi enumerate diagnosticarea insuficientă și neraportarea

cazurilor, precum și lipsa, până nu demult, a definițiilor de caz standard al nozofornelor de ISPN [3].

Numeroase studii [3, 4, 5, 6] indică spre unele particularități ale ISPN, legate de profilul staționarului medical.

Scopul studiului constă în determinarea incidenței reale prin infecții septico-purulente postchirurgicale în staționările de chirurgie generală, în baza definițiilor de caz, particularitățile epidemiologice și factorii de risc predominanți.

Material și metode

În scopul determinării incidenței reale prin infecții septico-purulente nosocomiale în staționările de chirurgie generală a fost utilizată metoda de diagnosticare activă a complicațiilor septico-purulente prin studierea retrospectivă a fișelor de observație ale pacienților internați în secțiile de chirurgie aseptică a CNSPMU, pe parcursul lui 2010, în conformitate cu criteriile clinice și paraclinice, conform definițiilor de caz (3). În total, au fost studiate 462 de fișe de observație, inclusiv 249 de fișe ale pacienților tratați conservativ și 213 fișe ale pacienților tratați chirurgical. La efectuarea analizei epidemiologice au fost utilizați indicii extensivi și intensivi, riscul absolut (R), riscul atributibil (RA), riscul relativ (RR) [11].

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului, s-a constatat că din 462 de pacienți internați în secția de chirurgie aseptică, infecție septico-purulentă nosocomială au făcut 57 de persoane, incidența constituind 12,34%, sau 123,4 cazuri la 1000 de pacienți (‰).

S-a constatat că incidența reală prin ISPN la pacienții tratați conservativ constituie 3,6%, iar în lotul de pacienți, supuși intervențiilor chirurgicale, incidența reală prin ISPN constituie 24,6%.

Așadar, riscul absolut (R) de a face ISPN, reieșind din studiul nostru constituie: pentru pacienții tratați conservativ – 36,14‰, iar printre pacienții supuși intervențiilor chirurgicale – 246,2‰ (tab. 1, fig. 1). Riscul atributibil (RA) intervențiilor chirurgicale în apariția complicațiilor septico-purulente constituie 210,06 cazuri la 1000 de pacienți operați, iar riscul relativ (RR) la persoanele expuse intervențiilor chirurgicale față de cele neexpuse constituie 6,81. Așadar, pacienții supuși intervențiilor chirurgicale au de circa 7 ori mai mari șanse de a face complicații septico-purulente, în comparație cu pacienții tratați conservativ.

Riscul de a face ISP s-a dovedit a fi mai mare la bărbați, în comparație cu persoanele de sex feminin. Deși în structura

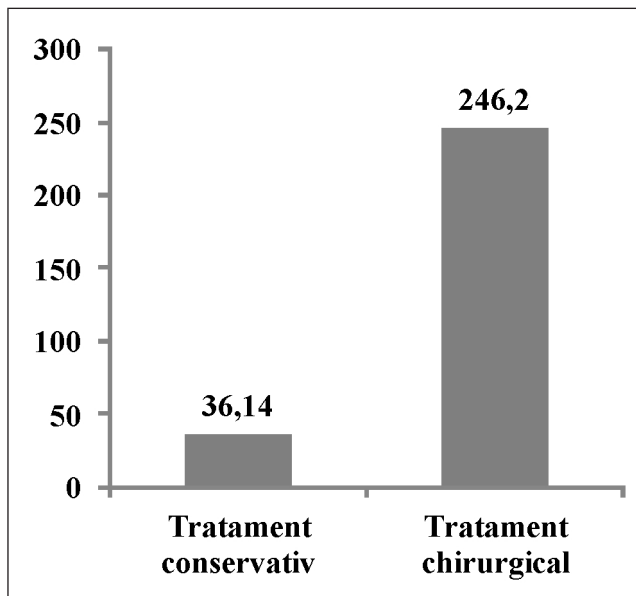


Fig. 1. Riscul absolut de apariție a ISPN în funcție de modul de tratament (‰).

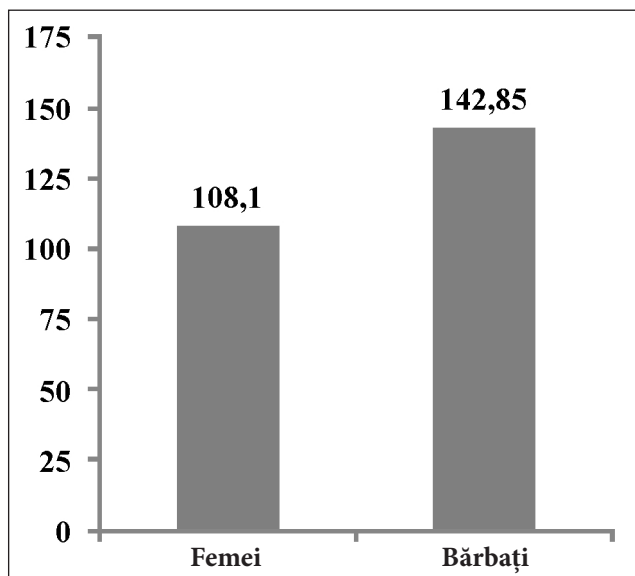


Fig. 2. Riscul de apariție a ISPN la pacienții de sex feminin și masculin.

pacienților bărbații ocupă 44,0%, iar femeile 56,0%, rata incidenței prin ISPN este inversă și constituie 142,85‰ la bărbați și 108,1‰ la femei (fig. 2).

Tabelul 1

Incidența reală prin infecții septico-purulente nosocomiale în secția de chirurgie aseptică, în funcție de modul de tratament

Total pacienți (abs)	Modul de tratament									
	Tratament conservativ					Tratament chirurgical				
	Abs	%	inclusiv cu ISPN			Abs	%	Inclusiv cu ISPN		
			Abs	%	‰			Abs	%	‰
462	249	53,9	9	3,6	36,14	213	46,1	48	24,6	246,2

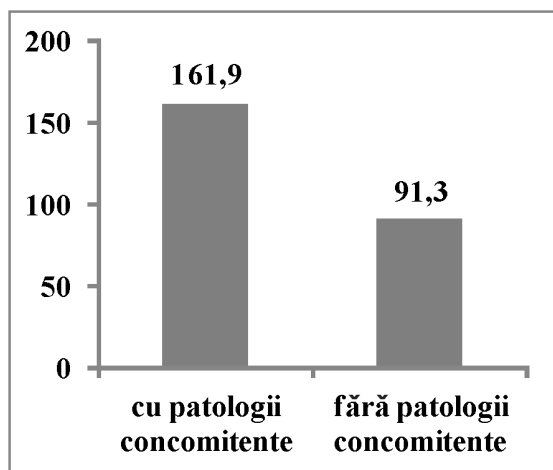


Fig. 3. Incidența complicațiilor septico-purulente la pacienții cu și fără patologii concomitente.

Un factor de risc în achiziționarea ISPN constituie prezența patologiilor concomitente diagnosticului de bază. S-a constatat că la pacienții fără patologii concomitente riscul absolut de a face ISPN constituie 91,3%, pe când la cei cu patologii concomitente diagnosticului de bază – 161,9% (fig. 3).

Tabelul 2

Structura formelor nosologice de ISPN

Nr d/o	Forma nosologică	Indicii		Rangul
		Abs	%	
1	Pneumonii	14	24,6	2
2	Infecție urinară	3	5,3	4
3	Peritonite	20	35,1	1
4	Plagă infectată	13	22,8	3
5	Chist coccidian	2	3,5	5
6	Alte forme	5	8,7	6

În structura formelor nosologice de ISPN, achiziționate de pacienți în staționarul de chirurgie general, predomină peritonitele constituind 35,1% din infecțiile constatate, urmate de pneumonii (24,6%) și plăgi postoperatorii infectate (22,8%) (tab. 2).

În rezultatul studiului s-a mai constatat că riscul apariției complicațiilor septico-purulente postchirurgicale este de 2,31 ori mai mare la pacienții internați în regim de urgență, în comparație cu pacienții internați planificat (fig. 4).

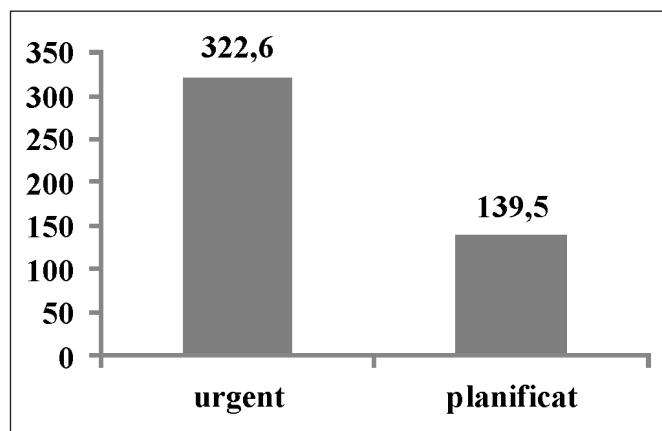


Fig. 4. Incidența prin infecții septico-purulente postchirurgicale în funcție de modul de internare (%).

În funcție de diagnosticul de bază, riscul apariției complicațiilor septico-purulente postchirurgicale este mai mare în traumele cutiei toracice (750,0‰) și cirozele hepatice (667,7‰), urmate de operațiile pe motiv de apendicită (446,8‰) și traumatism al abdomenului (400,0‰), (fig. 5).

Riscul de apariție a infecțiilor septico-purulente postchirurgicale este diferit, în funcție de durata intervenției chirurgicale (fig. 6).

În rezultatul studiului, s-a constatat că în cazul pacienților cu durata intervenției chirurgicale până la o oră, riscul absolut

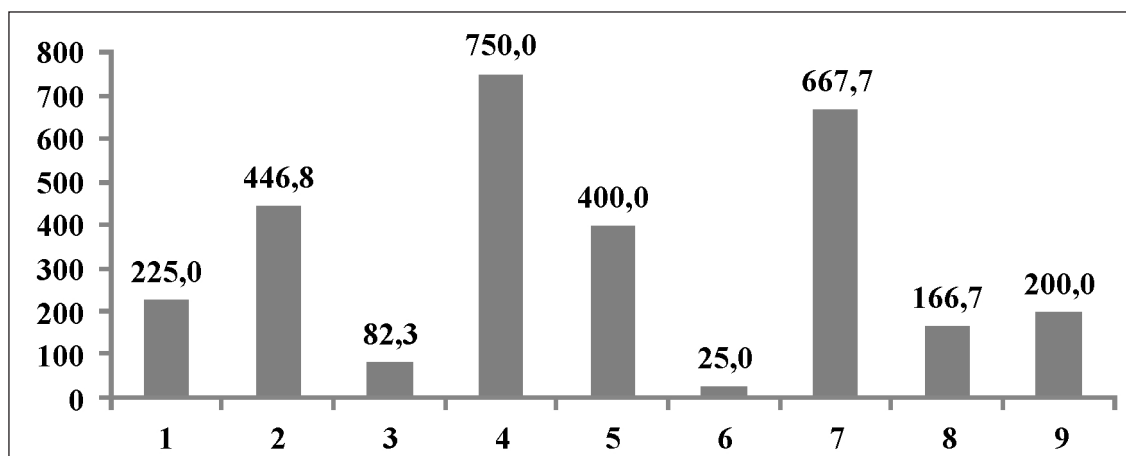


Fig. 5. Incidența prin infecții septico-purulente postchirurgicale în raport cu diagnosticul de bază în staționarul de chirurgie aseptică.

1. pancreatită; 2. apendicită; 3. colecistită; 4. traumă a cutiei toracice; 5. trauma abdomenului; 6. hernie; 7. ciroză; 8. hemoragii digestive; 9. ocluzie intestinală.

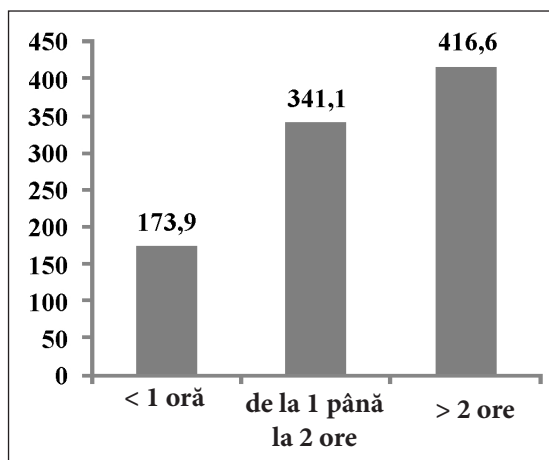


Fig. 6. Riscul de apariție a complicațiilor septico-purulente postoperatorii în raport cu durata intervenției chirurgicale (%).

de apariție a complicațiilor septico-purulente constituie 173,9 de cazuri la 1000 de pacienți operați, în cazul duratei operației de la 1 până la 2 ore, riscul de apariție a complicațiilor septico-purulente constituie 341,1 cazuri la 1000 de pacienți operați, iar în intervențiile chirurgicale cu o durată mai mare de 2 ore – riscul de apariție a infecției septico-purulente postoperatorii constituie 416,6 cazuri la 1000 de pacienți operați.

Deasemenea, diferă riscul de apariție a complicațiilor septico-purulente postchirurgicale și în funcție de numărul intervențiilor chirurgicale (fig. 7). Conform rezultatelor obținute în lotul de pacienți, care au suportat o singură intervenție chirurgicală incidența prin ISP postchirurgicale constituie 192,1 cazuri la 1000 de pacienți operați, pe când în lotul pacienților care au suportat 2 intervenții chirurgicale acest indice este de 700,0 de cazuri la 1000 de pacienți operați, adică de 3,62 ori mai mare.

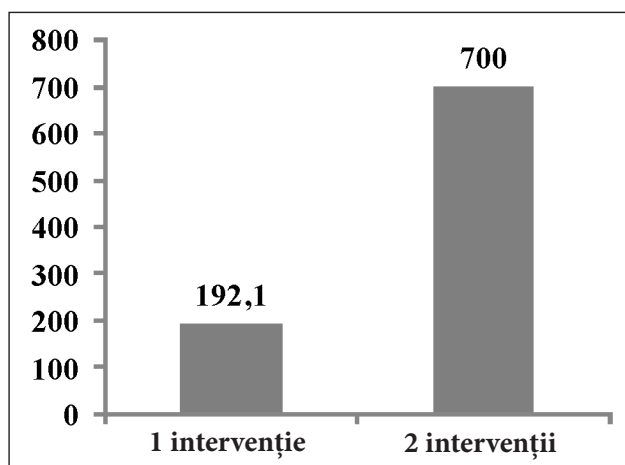


Fig. 7. Riscul de apariție a ISP postchirurgicale în funcție de numărul intervențiilor chirurgicale.

Majoritatea complicațiilor septico-purulente (70,2%) apar în primele 3-5 zile după operație, 17,5% din complicații au apărut în următoarele 3 zile (6-9), iar 12,3% – după a 10-a zi și mai mult (fig. 8).

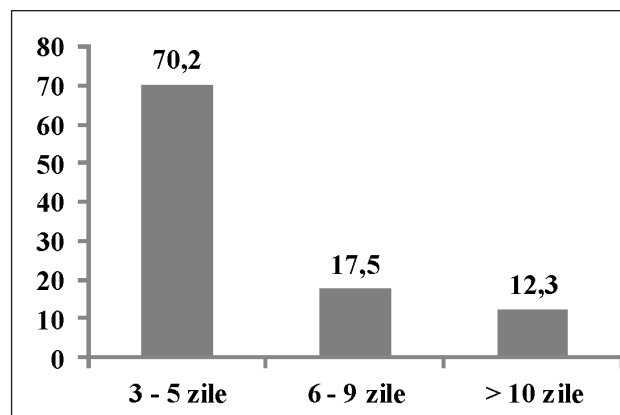


Fig. 8. Timpul apariției ISP postchirurgicale.

Pacienții cu infecție septico-purulentă nosocomială diagnosticată activ au prezentat următoarele semne clinice: febră, durere locală, tumefacție, hiperemie, infiltrat inflamator, secreție din plagă, cefalee, spută purulentă, lichid în cavitatea pleurală (tab. 3).

În rezultatul analizei s-a constatat faptul că, din 57 de pacienți cu ISP postchirurgicală numai 11 din ei, ceea ce constituie 19,3%, au fost investigați bacteriologic cu determinarea antibiogrammei, iar antibiotice în scop de tratament au fost administrate la 50 de pacienți, ceea ce constituie 87,0% (fig. 9).

Tabelul 3

Semne clinice caracteristice ISP

Nr d/o	Semne clinice	Indici	
		Abs	%
1	Febră	36	63,2
2	Durere locală (localizată)	43	75,4
3	Tumefacție	30	52,6
4	Hiperemie	34	59,6
5	Infiltrat inflamator	13	22,8
6	Secreții din plagă	11	19,3
7	Cefalee	25	43,9
8	Spută purulentă	14	24,6
9	Lichid din cavitatea pleurală	5	8,8

Analiza duratei aflării pacienților în spital, în funcție de lipsa sau prezența complicațiilor septico-purulente nosocomiale, a constatat că durata aflării în spital a pacienților fără complicații septico-purulente postoperatorii a constituit în medie $5,533 \pm 1,934$ zile/pat, pe când durata aflării în spital a pacienților cu complicații septico-purulente – $12,859 \pm 10,642$ zile/pat (fig. 10), adică cu 7,326 zile/pat mai mult, sau mai bine de 2 ori, fapt care contribuie la cheltuieli suplimentare pentru întreținere și tratament. Așadar, 57 de pacienți cu infecție septico-purulentă nosocomială, incluși în studiu, au folosit suplimentar 732,96 zile/pat.

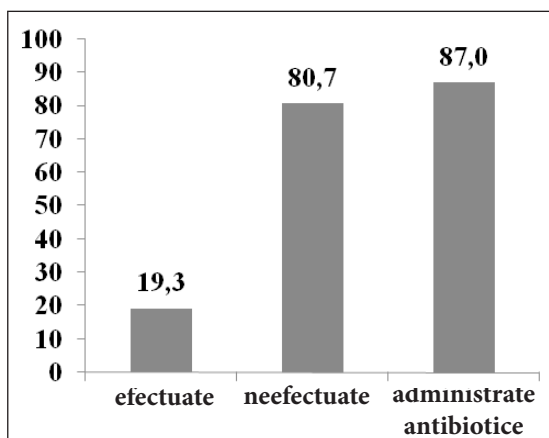


Fig. 9. Distribuția pacienților cu ISPN în funcție de efectuarea investigațiilor bacteriologice și administrarea antibioticelor.

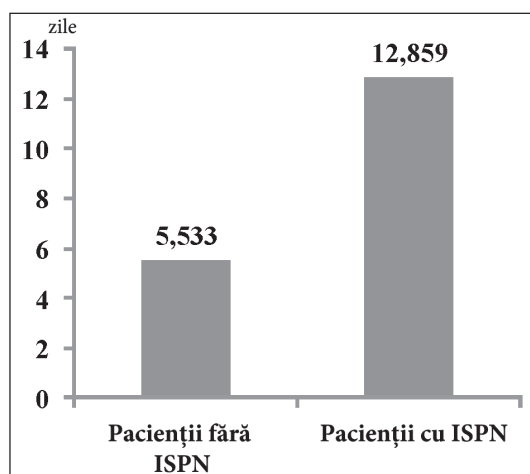


Fig. 10. Durata aflării pacienților în staționarul de chirurgie generală în funcție de lipsa sau prezența infecției septico-purulente nosocomiale.

Concluzii

1. Incidența reală prin infecții septico-purulente nosocomiale în secția de chirurgie aseptică constituie 123,4% din numărul pacienților internați, inclusiv în grupul de pacienți tratați conservativ, riscul de dezvoltare a ISPN constituie 36,0%, iar în grupul de pacienți supuși intervenției chirurgicale = 246,2%.

2. În structura formelor nosologice predomină: peritonita (35,1%), pneumonia (24,6%) și plaga infectată (22,8%).

3. Riscul de dezvoltare a ISPN este determinat, în mare măsură, de caracterul și frecvența intervențiilor chirurgicale, prezența patologiilor concomitente diagnosticului de bază, sexul pacientului, modul de internare, diagnosticul de bază, durata intervenției chirurgicale.

4. A fost constatată ponderea mică (19,3%) a pacienților investigați bacteriologic în comparație cu ponderea mare (87,0%) a pacienților cărora li s-a administrat antibiotice cu scop de tratament.

5. Durata aflării în spital a pacienților cu complicații septico-purulente postchirurgicale este de circa 2 ori mai mare, în comparație cu durata aflării în spital a pacienților fără complicații septico-purulente și constituie în medie $12,859 \pm 1,934$ zile/pat. În medie, fiecare caz de ISPN prelungește aflarea pacientului în spital cu 7,326 zile, ceea ce conduce la cheltuieli suplimentare esențiale.

References

1. Brusina EB. Teoriya i praktika epidemiologicheskogo nadzora za vnutribolinichnymi gnoino-septicheskimy infektsiyami v khirurgii. Vnutribolinichnye infektsii [Theory and practice of surveillance of nosocomial septic-purulent infections in surgery. Nosocomial infections]. M., 2002;9-13.
2. Brusina EB, Rychagov IP. Epidemiologiya vnutribolinichnikh gnoino-septiceskikh infektsii v khirurgii [Epidemiology of nosocomial septic-purulent infections in surgery]. Novosibirsk, 2006;176.
3. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale [The problem of nosocomial infections]. *Curierul medical*. 2005;285(3):47-52.
4. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale [The guide on surveillance and control of nosocomial infections]. Ed. II. Chișinău, 2009;312.
5. Paraschiv A, Prisacari V. Aspecte epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale pe modelul municipiului Chișinău [Epidemiological aspects of nosocomial septic-purulent infections on municipality Chisinau models]. *Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu [Scientific annals of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy]*. Vol. 1. Chișinău, 2003;337-342.
6. Prisacari V, Roic E. Particularități epidemiologice în infecțiile neurochirurgicale [Epidemiological peculiarities in the neurosurgical infections]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale [Bulletin of the Academy of sciences of Moldova. Medical sciences]*. 2008;16(2):13-22.
7. Mekibben L, Horan T, Tokars JJ, et al. Guidance on Public Reporting of Healthcare – Associated Infections: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Am. J. Infect. Control*. 2005;33:217-226.
8. Prisacari V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi [General Epidemiology. Evidence Based Medicine]. Chișinău, 2012;379.

Monitoring of the epidemic process of mumps morbidity in Chisinau through the successful results of immunoprophylaxis

*N. Furtuna, N. Tinta, L. Ribac, T. Minascurta, Z. Ceban

Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: nicolae.furtuna@cspchisinau.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The article presents an in-depth analysis of the long-term statistics that confirms the high effectiveness of vaccination, which has allowed reducing hundredfold the morbidity of mumps.

Material and methods: To evaluate the epidemiological situation and determine the characteristics of the development of the epidemic process of the incidence of mumps in the municipality of Chisinau and to assess the effectiveness of the vaccination against mumps coverage in the reporting period we have used the data obtained from the mumps monitoring system. The data have been collected from the statistical forms of medical accounting. The analysis of the epidemiological situation of the incidence of mumps for the period of 1992-2012 has been conducted. The obtained data have been statistically processed with the usage of the methods of the epidemiological retrospective and operational analysis.

Results: A significant reduction in the morbidity has become possible only due to the implementation of the specific preventive measures. The outbreaks of mumps have occurred in the gatherings of large numbers of people who were not vaccinated before against the disease or had been vaccinated only by one dose of the vaccine more than 10 years ago. The necessity of further increasing the coverage of children by the vaccine against mumps is justified.

Conclusions: In the municipality of Chisinau there is a significant number of children susceptible to mumps, the fact that can support the transmission of this disease when the source of infection appears. The current situation necessitates organizational and methodical measures in order to ensure the vaccination of children against mumps strictly according to the national immunization calendar.

Key words: mumps, vaccination, epidemiological situation.

Monitorizarea procesului epidemic al morbidității prin oreion în municipiul Chișinău prin prisma succeselor: rezultat al imunoprofilaxiei

Introducere

Oreionul, numit și parotidită epidemică, este o infecție virală sistemică acută, care afectează întregul organism și se manifestă clinic, în special, prin afectarea glandelor parotidiene, iar uneori, în proces sunt implicate și alte organe: pancreasul, gonadele și meningele.

În diferite perioade de timp, procesul epidemic prin oreion a fost unul neomogen, cu caracter ciclic, manifestat în formă de izbucniri în grup, preponderent în colectivități (școli, colegii, universități), îndeosebi dacă elevii și studenții sunt cazați în cămine.

Actualmente, morbiditatea anuală prin oreion la nivel global variază în limitele a 100-1000 de cazuri la 100 de mii populație. În perioada de până la inițierea vaccinării pe scară largă cu vaccinul antiurlian, incidența prin oreion era mai crescută iarna și primăvara, cu apariția epidemiilor la fiecare 2-5 ani, oreionul era, în esență, o boală a copilăriei, care afecta mai ales copiii la vârsta între 5 și 15 ani. Deoarece un număr mare de copii sunt vaccinați contra oreionului, se așteaptă ca frecvența cazurilor de îmbolnăvire la copiii mai mari să fie mai înaltă, comparativ cu cei mici. Dar virusul oreionului poate afecta și persoanele adulte, caz în care complicațiile maladiei vor fi mai serioase. Orhita este cea mai obișnuită formă de manifestare a oreionului în rândul bărbaților trecuți de pubertate, manifestându-se în aproape 20% din cazuri, atrofia testiculară apare la jumătate dintre bărbații afectați. Deoarece orhita este bilaterală, în mai puțin de 15% din cazuri, sterilitatea după oreion apare mai rar. Ooforita la femei – cu mult mai puțin obișnuită decât orhita la bărbați, poate produce durere în abdomenul inferior, dar nu duce la sterilitate.

Encefalita, meningita, pancreatita și pierderea auzului sunt alte complicații rare ale oreionului, care pot afecta indivizii la orice vârstă. Un atac de oreion conferă, de obicei, imunitate pentru întreaga viață. Imunitatea pe termen lung este, de asemenea, asociată cu imunizarea [1].

Îmbolnăvirile prin oreion, ca infecție contagioasă cu transmitere aerogenă, pot fi prevenite doar prin vaccinare. După introducerea vaccinului antiurlian, incidența cazurilor clinice de oreion a scăzut semnificativ, numărul acestora fiind în scădere cu mai mult de 99% față de perioada antivaccinală. Cuprinderea cu ciclul primar de vaccinare ROR se consideră suficientă dacă 95% de copii au primit-o până la vârsta de 15 luni.

Material și metode

Pentru evaluarea situației epidemiologice și determinarea particularităților evoluției procesului epidemic al morbidității prin oreion în mun. Chișinău și aprecierea eficacității acoperirii vaccinale la oreion, în perioada de referință, au fost utilizate date obținute din sistemul de supraveghere a oreionului. Au fost colectate date din formularele statistice de evidență medicală nr.060/e „Registru de evidență a bolilor infecțioase”, formularul nr. 5-săn „Darea de seamă privind vaccinările preventive”, formularul statistic nr. 2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”, raport statistic nr. 6 „Privind cuprinderea copiilor cu vaccinare împotriva bolilor infecțioase”. A fost analizată situația epidemiologică a morbidității prin oreion pentru perioada 1992-2012. Datele obținute au fost prelucrate statistic, cu utilizarea metodelor de analiză epidemiologică retrospectivă și operativă.

Rezultate și discuții

Morbiditatea prin oreion, ca infecție contagioasă, cu mecanism de transmitere aerogen, poate fi prevenită doar prin vaccinări.

Analizând morbiditatea multianuală prin oreion, în mun. Chișinău, prin prisma realizării imunizărilor sistematice a grupurilor eligibile de populație împotriva oreionului, am determinat 6 perioade în manifestarea procesului epidemic al acestei infecții.

Prima perioadă: cuprinde anii prevaccinali și primii ani după implementarea vaccinării cu o doză de vaccin (anii 1983-1984) care s-au manifestat prin:

- morbiditate sporită de la $172^{0}/_{0000}$ până la $323^{0}/_{0000}$;
- proces epidemic manifestat ca o infecție aerogenă ne-dirijabilă;
- periodicitatea anilor epidemici de creștere de 2-3 ani și 4-5 ani;
- sezonabilitatea bine pronunțată, iarnă – primăvară;
- afectarea predominantă a grupurilor de vârstă 0-2 și 3-6 ani.

Perioada a doua: (anii 1985-1993) implementarea intervențiilor masive de profilaxie specifică a copiilor la vârsta de un an cu o doză de vaccin contra oreionului, după o perioadă de 3-4 ani de la demararea vaccinărilor, caracterizată prin:

- diminuarea indicatorilor de morbiditate în mediu de la $323^{0}/_{0000}$ din perioada prevaccinală, până la $28,8^{0}/_{0000}$ în perioada vaccinării cu o doză de vaccin antiurlian;
- păstrarea caracterului ciclic al procesului epidemic;
- majorarea duratei ciclului de la 2-3 ani la 4-5 ani și a periodicității de la 4-5 ani la 6-8 ani;
- manifestarea mai puțin pronunțată a sezonității;
- diminuarea incidenței în grupurile de vârstă 0-2 și 3-6 ani de la 14,6 la 1000 de copii în 1983, până la $4,7^{0}/_{0000}$ în 2002.

Perioada a treia: (anii 1994-1999) perioada deficiențelor în asigurarea cu vaccin împotriva oreionului, începută încă în 1990, care a influențat negativ asupra nivelului de acoperire vaccinală și, în consecință, a favorizat manifestarea procesului epidemic prin:

- creșterea treptată a morbidității prin oreion de la $38,9^{0}/_{0000}$ în 1993 până la $350^{0}/_{0000}$ și $333,1^{0}/_{0000}$ în anii 1996-1997;
- afectarea preponderentă a copiilor din grupul de vârstă de 7-14 ani, în special copiii născuți în anii 1984-1991;
- mărirea duratei ciclului de la 2-3 ani până la 6 ani (1994-1999), cu numărul total de cazuri înregistrate în această perioadă – 9988;
- schimbarea începând cu 1998 a structurii de vârstă a morbidității prin oreion cu tendința de maturizare a infecției. A început să crească morbiditatea în grupul de vârstă mai mare de 14 ani: 15-19 ani (1980-1984) și 20-29 de ani (1970-1979), la persoanele născute în anii de până la inițierea profilaxiei specifice și la persoanele, la care au trecut de 15-16 ani de la vaccinare: în 1998 s-au înregistrat – 431 de cazuri, sau 24% din morbiditatea

totală pentru perioada indicată, în 1999 – 213 cazuri (30%), în 2000 – 70 de cazuri (37%) (fig. 1).

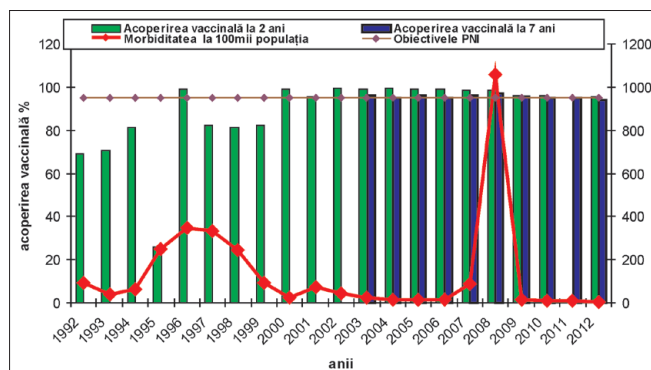


Fig. 1. Morbiditatea prin oreion și acoperirea vaccinală în municipiul Chișinău, 1992-2012.

Perioada a patra: (anii 2002-2006), perioadă de implementare a vaccinării cu 2 doze de vaccin combinat contra rujeolei, oreionului, rubeolei (ROR) la vârstele de 1 an și 7 ani, începând cu 2002 și s-a caracterizat prin scăderea evidentă a morbidității prin oreion de la $75^{0}/_{0000}$ în 2001 (perioada vaccinării cu o doză) până la $12,7^{0}/_{0000}$ în 2006. Datorită asigurării acoperirii vaccinale de peste 95% cu vaccinul ROR, începând cu 2003, morbiditatea copiilor din grupurile de vârstă de 2 ani și 6-7 ani s-a micșorat aproximativ de 6 ori.

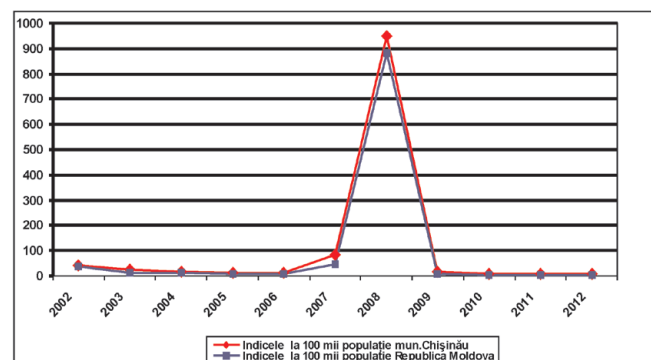


Fig. 2. Morbiditatea comparativă prin oreion (mun. Chișinău/Republica Moldova), 2002-2012.

Perioada a cincea: (anii 2007-2008) se manifestă prin înregistrarea următorului ciclu epidemic după 5 ani de diminuare a morbidității prin oreion, care s-a început în luna octombrie 2007 și s-a finalizat în 2009. În 2007, morbiditatea s-a majorat de 6-7 ori ($85,76^{0}/_{0000}$), comparativ cu anul precedent (2006 – $12,7^{0}/_{0000}$), atingând în 2008 cota de $950,4^{0}/_{0000}$. Aceasta a fost ultima izbucnire epidemică a morbidității prin oreion și s-a caracterizat prin:

- afectarea preponderentă a copiilor de 15-17 ani (31,8%), apoi a adulților tineri de 20-24 de ani (26,9%), urmate de adolescenții de 18-19 ani (23,8%). Majoritatea cazurilor s-au înregistrat la persoanele născute între anii 1985-1994, care au administrat o singură doză de vaccin împotriva oreionului, conform calendarului existent până în 2002.

- o perioadă avansată de timp între data vaccinării anti-urliene și îmbolnăvire. Astfel, 90-93% dintre persoanele care au făcut oreion (datele de monitorizare a statutului imunologic), au fost vaccinați primar la vârsta de un an, intervalul de la vaccinare până la data îmbolnăvirii varia de la 13 la 20 de ani;
- înregistrarea masivă a cazurilor multiple și erupțiilor epidemice prin oreion în colective organizate de copii și tineri – gimnazii, licee, școli profesionale, colegii, instituții universitare;
- stoparea acestui ciclu epidemic, datorită campaniei de imunizare în masă a contingentelor afectate împotriva oreionului cu vaccinul combinat (ROR) (începând cu perioada martie-aprilie 2008). Astfel, morbiditatea s-a diminuat la sfârșitul lui 2009 până la $15,2^{0}/_{0000}$ [2, 3].

Perioada a șasea: (anii 2009-2012) se caracterizează prin:

- menținerea în continuare a nivelului scăzut al morbidității prin oreion datorită creșterii păturii imune a populației în urma circulației naturale a virusului urlian în anii 2007-2008: 2009 – $15,2^{0}/_{0000}$, 2010 – $9,53^{0}/_{0000}$, 2011 – $9,27^{0}/_{0000}$ și 2012 – $7,70^{0}/_{0000}$. Acesta, *de facto*, este cel mai mic indice al morbidității prin oreion în mun. Chișinău din perioada ultimilor 20 de ani (1993-2012).
- modificarea calendarului național de vaccinări prin implementarea revaccinării secundare împotriva oreionului cu ROR a copiilor de 14-15 ani (începând cu 2011) (fig. 2).

Evaluarea acoperirii vaccinale a 510 copii de vârstă 15-26 de luni din mun. Chișinău (2012), selecții randomizate din toate sectoarele, denotă în privința vaccinului ROR un indice de acoperire vaccinală de doar $86,1 \pm 3,0\%$. Acesta este cel mai mic indicator pe țară, comparativ cu $90,8 \pm 2,5\%$ în alte teritorii urbane și $92,3 \pm 3,0\%$ în teritoriile rurale. Astfel, obiectivul PNI privind acoperirea vaccinală ($\geq 95\%$) ROR, nu este atins. De asemenea, analiza în cauză a identificat cei mai mici indici ai acoperirii vaccinale până la vârstele țintă în mun. Chișinău, doar în limitele $78,0 \pm 3,6\%$ (ROR). Pentru comparație, în alte teritorii urbane, acest indicator este de $84,0 \pm 3,1\%$ și rurale – $88,2 \pm 3,6\%$ la vaccinul ROR. În baza acestor date, se poate constata că în mun. Chișinău există un număr semnificativ de copii susceptibili la oreion, circumstanță care poate menține transmiterea maladiilor respective la apariția sursei de infecție.

Se poate conchide că sunt mari rezerve în vederea sporirii nivelului de acoperire vaccinală în cadrul PNI la copii până la atingerea vârstelor țintă [4].

Pe fundalul înregistrării unui număr mic de cazuri de oreion, în perioada 2002-2006 și 2009-2012, practic, nu se evidențiază sezonaliitatea acestei infecții. În anii de epidemie (X.2007-2008) morbiditatea s-a înregistrat în lunile de iarnă și primăvară.

În perioada 2002-2012, ponderea medie multianuală a morbidității la populația urbană constituie 88,5%, iar la populația rurală – 11,5%. Cea mai mare pondere a morbidității la populația rurală s-a înregistrat în perioada epidemiei (anii

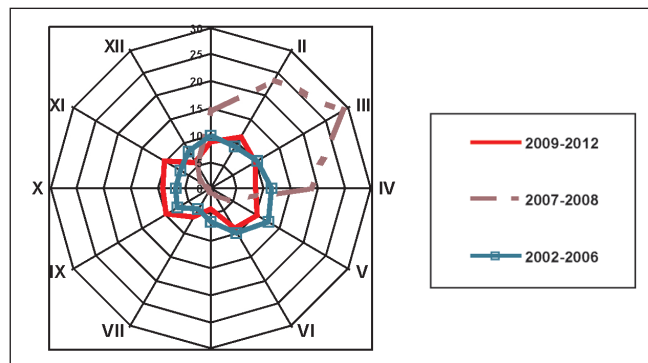


Fig. 3. Sezonaliitatea morbidității prin oreion în perioada 2002-2012.

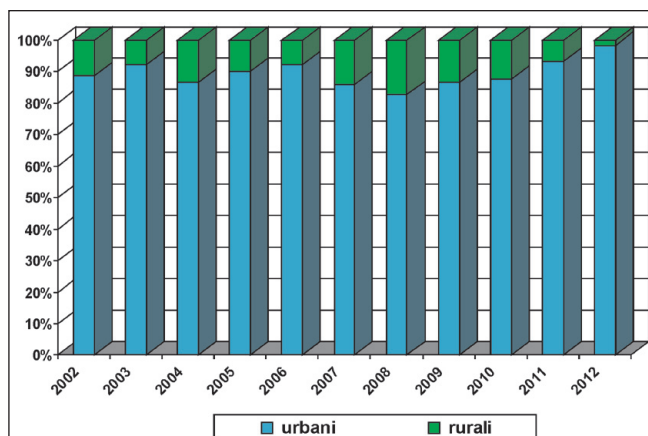


Fig. 4. Ponderea cazurilor de oreion la populația urbană și rurală în mun. Chișinău, 2002-2012.

2007-2008), în anii postepidemici morbiditatea urbană este mai sporită decât cea rurală și în 2012 constituie 98,3% (fig. 3).

Concluzii

Reducerea morbidității prin oreion a avut loc după introducerea vaccinului antiurlian pentru imunizarea de rutină a copiilor. Procesul epidemic a păstrat un caracter sezonier de primăvară – vară numai la apariția izbucnirilor epidemice. Pe fundalul acoperirii vaccinale a copiilor cu vaccinul ROR la vârsta de 12 luni, 6-7 și 15 ani în procesul epidemic au fost implicate persoane adulte tinere.

Pentru a controla nivelul morbidității în continuare, este necesar de a menține acoperirea vaccinală cu vaccinul ROR la cota de peste 95%. În același timp, evaluarea acoperirii vaccinale a 510 copii de 15-26 de luni din mun. Chișinău (2012), selecții randomizate din toate sectoarele, denotă un indice de acoperire vaccinală de doar $86,1 \pm 3,0\%$, în privința vaccinului ROR. Astfel, în mun. Chișinău există un număr semnificativ de copii susceptibili la oreion, circumstanță care poate menține transmiterea maladiilor respective la apariția sursei de infecție (fig. 4). Situația creată impune necesitatea desfășurării unor activități organizatorice și metodice în vederea realizării imunizărilor copiilor contra oreionului în cadrul PNI strict conform calendarului național de imunizări.

References

- Centers of disease control: Mumps surveillance United States. *Morb Mort Week Rep.* 1995;44:1.
- Bernard H, Schwarz NG, Melnic A, et al. Mumps outbreak ongoing since October 2007 in the Republic of Moldova. *Euro Surveill.* 2008; 13(13):8079.
- Melnic A, Bucov V, Caterinciuc N, et al. Analiza particularităților epidemiei de oreion în Republica Moldova din anii 2007-2008 [The analysis of the features of mumps epidemic in the Republic of Moldova in 2007-2008]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2008;17(3):125-126.
- Melnic A, Bucov V, Furtună N, Ș. A. Rezultatele și perspectivele realizării Programului Național de Imunizări (PNI) în Republica Moldova [The results and prospects of the National Immunization Program in Moldova]. *Buletinul AȘM. Științe medicale.* 2010;28(5):82-87.

The impact of the microbial agents of the *Streptococcaceae* family on the vital activity of human and animal bodies

M. Timosco¹, V. Bogdan¹, *N. Florea²

¹Institute of Physiology and SanoCreatology, Academy of Science of Moldova

²Department of Microbiology, Virusology and Immunology

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

*Corresponding author: dr.natalias@gmail.com. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: *Enterococci* make up a part of the microbial flora of the human digestive tract and fulfil an important role in colonizing the mucosa by supplying the mucosal resistance. At the same time they are considered the representatives of conditionally pathogenic microflora, contributing to the self emergence of the infection, including the gastrointestinal one.

Material and methods: The materials of the research have been the contents of the bowel (rectum) of children and young agricultural animals and the monostrains of the microorganisms in the form of *Streptococci*. The isolation of *Enterococci* has been achieved by the numerical determination of their level in the vaccination of the samples of the bowel (rectum) contents on a selective nutrient agar medium with ball, esculin and free sodium azide (currently offered by the firm Himedia) and depending on the functional status of the studied subjects.

Results: The microorganisms of the family *Streptococcaceae*, isolated from the contents of gastrointestinal tract of humans and animals, have been classified in 3 species: *Enterococcus* (74.17), *Streptococcus* (12.63) and *Lactococcus* (13.18%). It has been established experimentally that the quantitative level of *Enterococcus* in the content of the gastrointestinal tract of children and young agricultural animals is constant, depending on its functional status and the health condition of the macroorganisms. Of the *Enterococcus* species (the representative of *Streptococcaceae* family) only the species *Enterococcus faecium* has showed a positive influence on the vital activity of man and animal organisms, being not only belonging to the *Enterococcus* species with the numerical prevalence, but also having a wide spectrum of non-pathogenic and probiotic properties.

Conclusions: The defined properties of probiotics can be used in the pharmaceutical industry as an informative test in the selection of the prospects for enterococci. At the same time we recommend that in carrying out the additional measures on correction of bowel bacteriogenesis the strains of enterococci with probiotic properties should be used at the large scale.

Key words: *Enterococcus*, *Streptococcaceae*, pathogenicity, infectious diseases.

Impactul unor agenți microbieni din familia *Streptococcaceae* în activitatea vitală a organismului uman și animal

Introducere

Actualmente se consideră, că microorganismele familiei *Streptococcaceae* ocupă cea mai mare parte din flora normală de colonizare a tractului respirator, gastrointestinal și genitourinar. Concomitent, se atrage atenția la faptul că foarte multe specii de streptococi sunt deosebit de importante în etiologia afecțiunilor umane, mai ales acei ce aparțin grupurilor A și B (*Streptococcus pyogenes* și *S. agalactiae*) [6].

În prezent, familia nominalizată include următoarele genuri: *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* și *Abiotrophia*, care respectiv mai sunt numiți: streptococi, streptococi enterici, streptococii prezenți în produsele lactate, streptococi mobili, streptococi simbiotici etc. Concomitent, aceste microorganisme sunt înrudite cu cocii gram pozitivi din genurile: *Aerococcus*, *Gemella*, *Globicatella*, *Helcococcus*, *Leuconostoc*

și *Pediococcus*. Incidența celor nominalizate este considerată: primul gen a fost izolat de la om și actualmente este larg răspândit în natură, inclusiv pe tegumente; al doilea include cocii prezenți în microbiocenoza tractului respirator și digestiv; cocii din genul trei și patru sunt izolați foarte rar; microorganismele genurilor cinci și șase, în majoritate le găsim pe suprafața plantelor și furajelor, dar mai puțin se izolează din alimente și din tubul digestiv uman [6].

În continuare, ne vom opri mai detaliat la streptococii enterici, adică la cei din genul *Enterococcus*, fiind recunoscut ca specific pentru tubul digestiv uman și animal [7].

Analiza informației bibliografice existente a permis descrierea lor generală. Enterococii sunt partea componentă a florei microbiene a tubului digestiv uman, îndeplinind rolul important în aprovizionarea rezistenței colonizatoare a mu-

coasei. Concomitent, ei sunt considerați drept reprezentanți ai microflorei condiționat patogene, contribuind la apariția autoinfecției, inclusiv gastrointestinale. Studiarea enterococilor ca obiecte biologice, în majoritate se referă la rolul lor în fiziologia și patologia umană. Ei participă la apariția și dezvoltarea maladiilor infecțioase, incidența cărora este în permanentă creștere [2, 4].

Majoritatea lucrărilor publicate în ultimii 10-15 ani includ rezultate științifice, obținute la cercetarea mostrelor de mase fecale, acumulate de la copii și maturi cu simptome de disfuncții intestinale diareice sau maladii infecțioase. Această informație unilaterală nu permite formarea unei opinii corecte referitor la toate speciile de enterococi, fiindcă speciile care nu sunt caracteristice copiilor și maturilor bolnavi, n-au fost studiate suficient [1, 3, 5].

Astfel, a fost argumentat scopul prezentei lucrări de a evidenția impactul unor agenți microbieni din familia *Streptococcaceae* în activitatea vitală a organismului uman și animal.

Material și metode

În calitate de materiale de cercetare au servit: conținutul intestinal (rectal) al copiilor și animalelor agricole tinere; monotulpini de microorganisme în formă de streptococi.

Pentru a atinge scopul nominalizat a fost necesară determinarea apartenenței de gen a streptococilor izolați din tubul digestiv uman și animal. În continuare, s-a atras atenția principală la intensitatea colonizării tubului digestiv uman și animal numai cu enterococi, pentru că cantitatea lor în tubul digestiv al mamiferelor prevalează considerabil, comparativ cu alte genuri de streptococi. Evidențierea enterococilor s-a realizat prin determinarea nivelului lor numeric la inocularea mostrelor de conținut intestinal (rectal) pe mediu nutritiv electiv agarizat cu bilă, esculin și azidă de sodiu (actualmente comercializată de firma „Himedia”) și în funcție de statutul

funcțional al subiecților cercetați. Plăcile Petri cu mediul nominalizat și mostrele inoculate au fost supuse incubării la temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 24-72 de ore.

Rezultate și discuții

Din conținutul intestinal uman și animal au fost izolate 182 de monotulpini de microorganisme vii, care după identificare s-au determinat ca aparținând la genurile: *Enterococcus* – 135; *Streptococcus* – 23 și *Lactococcus* – 24 de tulpini, ceea ce a constituit respectiv: 74,17, 12,63 și 13,18%. Deci, în conținutul intestinal cercetat s-a constatat o prevalență considerabilă a bacteriilor din genul *Enterococcus* (circa de peste 5 ori). De aceea considerăm, că este argumentată continuarea investigațiilor cu utilizarea preponderentă a microorganismelor din acest gen.

S-au efectuat două serii de experiențe: prima pe subiecți funcțional maturizați, iar a doua – retardivi. În fiecare serie s-au divizat câte 4 loturi. Primul (1) a inclus copii; al doilea (2) – porci; al treilea (3) – viței și al patrulea (4) – pui de găină.

Rezultatele obținute de la subiecți de diverse vârste sunt reflectate în tabelul 1.

Datele incluse în tab.1 denotă faptul, că nivelul cantitativ al enterococilor în conținutul intestinal al copiilor și animalelor agricole tinere diferă, în funcție de vârstă și de statutul lor funcțional. La cei maturizați, numărul de celule microbiene al enterococilor la 1g este mai mic, comparativ cu acesta la subiecții funcțional retardivi. Dacă la copii deosebirea valorii numerice a enterococilor este de numai 12,56%, apoi la animalele agricole tinere ea uneori atinge nivelul de 81,27%. Comparând nivelul cantitativ al acestor microorganisme în conținutul intestinal, s-a observat, că el este mai mare la porci, apoi la viței și mai mică la puii de găină. Concomitent, trebuie de menționat, că deosebirea acestui nivel diminuează invers proporțional odată cu vârsta. Dacă la animalele de

Tabelul 1

Nivelul cantitativ al enterococilor în conținutul intestinal (rectal) al copiilor și animalelor agricole tinere, în funcție de statutul lor funcțional

Lotul	Vârsta	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log)		Deosebirea, %
		Seria de experiențe		
		I	II	
1	1 an	5,73 ± 0,17	6,45 ± 0,19	12,56
2	10 zile	5,34 ± 0,11	9,68 ± 0,18	81,27
	20	5,73 ± 0,10	9,53 ± 0,21	66,31
	30	5,90 ± 0,13	9,17 ± 0,22	55,42
3	10 zile	5,85 ± 0,12	9,75 ± 0,20	66,66
	20	5,79 ± 0,13	8,65 ± 0,21	49,39
	30	6,46 ± 0,15	8,49 ± 0,23	31,42
4	10 zile	6,53 ± 0,15	9,34 ± 0,17	43,03
	20	6,60 ± 0,13	8,83 ± 0,14	33,78

Notă: Seria de experiențe: I – funcțional maturizați; II – funcțional retardivi;

Loturile experimentate: 1 – copii; 2 – porci; 3 – viței; 4 – pui de găină.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai enterococilor la copii, maturi și diverse specii de animale în dependență de starea sănătății lor

Sursa	Vârsta	Cantitatea de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log)		
		Loturile experimentale		
		I	II	III
Copii	1 an	5,53 ± 0,12	7,49 ± 0,11	8,45 ± 0,18
	2 ani	5,60 ± 0,07	7,90 ± 0,13	8,30 ± 0,19
	3 ani	5,92 ± 0,11	7,88 ± 0,17	8,46 ± 0,20
Maturi până la 50 de ani	20 de ani	7,54 ± 0,14	8,43 ± 0,18	9,38 ± 0,22
	30 de ani	7,62 ± 0,10	8,54 ± 0,20	9,49 ± 0,23
	40 de ani	7,74 ± 0,12	8,64 ± 0,19	9,54 ± 0,21
	50 de ani	7,90 ± 0,11	8,49 ± 0,17	9,60 ± 0,22
Maturi după 50 de ani	60 de ani	8,20 ± 0,13	8,92 ± 0,18	9,77 ± 0,20
	70 de ani	8,64 ± 0,15	8,96 ± 0,21	9,80 ± 0,23
	80 de ani	8,77 ± 0,17	9,20 ± 0,20	9,88 ± 0,19
Pui de găină	10 zile	5,43 ± 0,12	8,54 ± 0,18	9,38 ± 0,22
	20 de zile	5,88 ± 0,10	8,79 ± 0,17	8,92 ± 0,19
Purcei	10 zile	5,25 ± 0,13	7,88 ± 0,19	8,72 ± 0,21
	20 de zile	5,64 ± 0,12	8,73 ± 0,16	9,41 ± 0,20
	30 de zile	6,34 ± 0,11	8,92 ± 0,21	9,86 ± 0,23
		6,53 ± 0,14	8,49 ± 0,14	9,23 ± 0,19
	20 de zile	6,43 ± 0,12	8,30 ± 0,12	8,94 ± 0,17
	30 de zile	6,20 ± 0,13	8,43 ± 0,11	8,79 ± 0,15

Notă: Loturile experimentale: I – clinic sănătos; II – cu dismicrobism; III – cu disfuncții intestinale diareice.

10 zile ea este pronunțată, atunci la cele de 20 sau 30 de zile, treptat micșorându-se.

În continuare, s-au determinat indicii cantitativi ai tuturor streptococilor în conținutul intestinal uman și animal, în dependență de starea sănătății subiecților divizați în 3 loturi.

Rezultatele obținute au fost incluse în tabelul 2.

Analizând datele tabelului se poate afirma, că atât la copii, cât și la diverse specii de animale agricole tinere (pui, purcei și viței), în perioada timpurie postnatală, la indivizii clinic sănătoși se observă un nivel cantitativ de streptococi diminuat (lotul I), comparativ cu cel obținut de la subiecții cu dereglări funcționale. Concomitent, considerăm important faptul, că conform indicilor cantitativi ai streptococilor, starea de dismicrobism intestinal, în toate cazurile cercetate, a fost intermediară, comparativ cu datele obținute de la indivizii sănătoși și cei cu simptome de disfuncții intestinale diareice. În cazurile, când valoarea numerică de streptococi este mai sporită decât la indivizii sănătoși, se cere luarea măsurilor pentru diminuarea numărului lor. Pentru a confirma acest fapt este necesar de diferențiat speciile de streptococi, evidențiate prin identificare.

Deaceia, de la copii și maturi, inclusiv după vârsta de 50 de ani au fost izolate 178 de monotulpini de streptococi, care după studierea caracterelor lor morfologice, biochimice și

fiziologice, numai 63 au fost identificate ca reprezentanți ai genului *Enterococcus*, ceea ce a constituit 35,39%. În procesul investigațional, au fost executate lucrări care au prevăzut și diferențierea speciilor de enterococi izolați de la subiecții loturilor II și III. În rezultat, s-a constatat că incidența microorganismelor speciei *Enterococcus faecalis* la pacienții cu disfuncții intestinale diareice a fost de 3,5 ori mai mare, comparativ cu specia *E. faecium*, iar cota lor procentuală a constituit, respectiv, circa 77,77% (49) și 22,23% (14).

Toate tulpinile izolate s-au testat și prin proba biologică asupra șoarecilor albi pentru determinarea proprietăților lor patogene. Pe parcursul a 10 zile, s-a observat că, în anumite condiții, toate monotulpinile de *E. faecalis* au reflectat proprietăți patogene. Cea mai probabilă condiție, care a contribuit la sporirea agresivității speciei de enterococi nominalizate, a fost diminuarea rezistenței generale a macroorganismului pe exemplul activității fagocitare, lizocime și bactericide a sângelui. Concomitent ținem să menționăm, că reprezentanții speciei *E. faecium* nici într-un caz n-au reflectat proprietăți patogene.

Deoarece microorganismele nominalizate sunt componente ale bacteriocenozei intestinale și valoarea lor cantitativă este specifică pentru tubul digestiv uman și animal, putem afirma că ele îndeplinesc un rol semnificativ în activitatea vi-

tală a macroorganismului. Deaceea, diminuarea acestei valori crează premise în dereglarea echilibrului florei microbiene și funcției tubului digestiv. În literatura de specialitate, tot mai des, găsim astfel de afirmații că, actualmente, pentru reglarea acestora se recomandă utilizarea a diverse preparate ce conțin monotulpini, politulpini și polispecii de microorganisme, care cel mai des se supun influenței negative a factorilor ecologici ai mediului ambiant. Reieșind din cele expuse, putem conchide că elaborarea a astfel de preparate cere selectarea tulpinilor și speciilor de bacterii cu proprietăți probiotice, aceasta fiind o condiție obligatorie la recomandarea lor pentru includerea în componența preparatelor farmaceutice.

Luând în considerație faptul, că streptococii enterici ai speciei *Enterococcus faecium*, pe parcursul procesului investigational, n-au demonstrat proprietăți patogene, la ei în continuare s-au determinat unele proprietăți probiotice (pe exemplul activității antagoniste și capacității adezive).

Pentru aceasta, au fost supuse cercetărilor științifice monotulpinile speciei *E. faecium*, izolate din diverse surse: din conținutul intestinal al copiilor de până la 1 an (15 tulpini), de 2-3 ani – (21); maturilor până la 50 de ani – (18); maturilor după 50 de ani – (23); puilor de găină – (16); purceilor – (22); vițelilor – (20). Datele finale au fost exprimate prin coeficientul de combatere a acestora în mediu de către 15, 21, 18, 23, 16, 22 și 20 de monotulpini de enterococi, care au fost izolate din sursele enumerate.

Rezultatele obținute sunt relatate în tabelul 3.

Din datele tabelului reiese că la testarea monotulpinilor de *E. faecium*, specifice tubului digestiv al subiecților nominalizați s-a constatat, că ele toate au reflectat o activitate antagonistă față de microbiile-test utilizați (*Escherichia coli* 11, *Proteus vulgaris* 65, *Clostridium difficileae* 28 și *Staphylococcus aureus* 209), numai că nivelul ei a fost diferit. Aceasta este confirmat de coeficientul de combatere, care la enterococii izolați de la copii de până la un an, respectiv, a atins nivelul de: 17,25; 25,19; 18,33 și 23,16%; la cei specifici tubului digestiv al copiilor de 2-3 ani – 18,19; 27,13; 20,41 și 21,32%; la maturi până la 50 de ani – 29,17; 35,28; 27,39 și 31,27%; la maturi după 50 de ani – 15,27; 18,43; 17,31 și 21,15%; la pui de găină – 16,18; 23,17; 19,23 și 22,25%; la purcei – 19,13; 21,15; 15,35 și 24,29%; iar la viței – 20,18; 23,21; 17,19 și 21,17%.

Analizând rezultatele obținute putem afirma, că cea mai mică activitate antagonistă a enterococilor izolați din conținutul intestinal uman au demonstrat-o cei specifici tubului digestiv al copiilor de 0-3 ani și maturilor după 50 de ani.

Asemenea tendință a fost depistată și la determinarea indicilor cantitativi ai capacității adezive a aceluiași monotulpini de enterococi, ceea ce este confirmat de rezultatele obținute în continuare și demonstrate în tabelul 4.

Conform indicilor adeziunii, asemenea capacitate au reflectat-o toate microorganismele testate, constituind, re-

Tabelul 3

Activitatea antagonistă a monotulpinilor de enterococi ai speciei *E. faecium*, izolate din diverse surse

Sursa	Cantitatea tulpinilor	Coeficientul de combatere a microbilor test, %			
		<i>E. coli</i> 11	<i>Pr. vulgaris</i> 65	<i>Cl. difficileae</i> 28	<i>Staph. aureus</i> 209
1	15	17,25	25,19	18,33	20,16
2	21	18,19	27,13	20,41	21,32
3	18	29,17	35,28	27,39	31,27
4	23	15,27	18,43	17,31	21,15
5	16	16,18	23,17	19,23	22,25
6	22	19,13	21,15	15,35	24,29
7	20	20,18	23,21	17,19	21,17

Notă: Sursa – conținutul intestinal: 1 – al copiilor de până la 1 an; 2 – al copiilor de 2-3 ani; 3 – maturilor până la 50 de ani; 4 – maturilor după 50 de ani; 5 – puilor de găină; 6 – purceilor; 7 – vițelilor.

Tabelul 4

Indici cantitativi ai capacității adezive a monotulpinilor de enterococi izolați, surse

Sursa	Cantitatea tulpinilor	Cantitatea de celule microbiene aderate la suprafața a 25 de eritrocite native (specifice sângelui uman și diferitor specii de animale agricole)	Indicele adeziunii, u.c.
1	15	78,75 ± 2,20	3,15
2	21	85,50 ± 3,40	3,42
3	18	129,25 ± 4,60	5,17
4	23	91,25 ± 3,60	3,65
5	16	95,75 ± 2,40	3,83
6	22	118,75 ± 3,80	4,75
7	20	120,50 ± 4,20	4,82

Notă: Sursele și tulpinile sunt identice celor din tabelul 1.

spectiv, în medie: la primele (15 tulpini) 3,15; la 21 – 3,42; la 18 – 5,17; la 23 – 3,65; la 16 – 3,83; la 22 – 4,75 și la 20 – 4,82 u.c. Deci, și în cazul dat, cea mai mică valoare numerică a capacității adezive s-a înregistrat la tulpinile de enterococi, izolate de la copiii de vârstă precoce (0-3 ani), constituind $78,75 \pm 2,20 - 85,50 \pm 3,40$, și la maturi după 50 de ani $91,25 \pm 3,60$. Analizând datele capacității adezive a tulpinilor de enterococi izolați de la animale, am observat că cea mai mică valoare a fost depistată la puii de găină ($95,75 \pm 2,40$), apoi la purcei ($118,75 \pm 3,80$) și viței ($120,50 \pm 4,20$).

Așadar, în baza datelor expuse s-a conchis, că proprietățile probiotice determinate pot fi utilizate în calitate de test informativ la selectarea de perspectivă a enterococilor pentru industria farmaceutică. Concomitent, se recomandă ca la efectuarea suplimentară a unor măsuri de corecție a bacteriocenozei intestinale să fie utilizate tulpini de enterococi cu proprietăți probiotice determinate la nivel sporit.

Pentru fortificarea sănătății, perioadele de vârstă nominalizate: timpurie postnatală (0-3 ani) și după 50 de ani, conform valorii numerice a coeficientului de combatere și indicelui adeziunii, pot fi considerate de risc, în ceea ce privește apariția simptomelor de dismicrobism și disfuncțiilor intestinale diareice.

Concluzii

1. Microorganismele familiei *Streptococcaceae*, izolate din conținutul intestinal uman și animal au fost atribuite la 3 genuri: *Enterococcus* (74,17), *Streptococcus* (12,63) și *Lactococcus* (13,18%).

2. Experimental a fost constatat că nivelul cantitativ al enterococilor în conținutul intestinal al copiilor și animalelor agricole tinere se află permanent, în funcție de statusul lor funcțional și de starea sănătății macroorganismului.

3. Microorganismele speciei *Enterococcus faecium*, în baza activității antagoniste și capacității lor adezive sporite, pot fi recomandate spre includere în componența unor preparate microbiene de acțiune probiotică.

4. Din genul *Enterococcus* (reprezentant al familiei *Streptococcaceae*) numai specia *Enterococcus faecium* a demonstrat impact pozitiv în activitatea vitală a organismului uman și animal, fiind nu numai apartenență la genul *Enterococcus* cu prevalență numerică, dar și dispunând de proprietăți nepatogene și probiotice sporite.

References

1. Bondarenko VM, Suvorov AN. Simbioticheskie enterokokki i problemy enterokokkovoy oportunisticheskoy infektsii [Symbiotic enterococci and the problems of enterococcal opportunistic infection]. //http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006775.
2. Garmasheva IL, Kovalenko HK. Biologicheskaya aktivnost i bezopasnost enterokokkov [The biological activity and safety of enterococci]. //http://test.org.ua/usefulinfo/zdorovie_kosmetika/info/98
3. Intestinal Colonization with *Enterococcus Faecium* Does Not Influence Pulmonary Defense against *Pseudomonas Aeruginosa* in Mice. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6775.
4. http://kb.psu.ac.th/psukb/bitstream/2553/1470/7/293920_ch1.pdf.
5. http://medi.ru/doc/1951126.htm
6. http://www.scribd.com/doc/50957029/3/ GENUL - STREPTOCOCCUS
7. http://www.scribd.com/doc/50957029/5/ GENUL - ENTEROCOCCUS
8. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, et al. Monostrain, multistain and multispecies probiotics - a comparison of functionality and efficacy. *Int. J. Food Microbiol.* 2004;96(3):219-233.

Efficiency of the national drug pacovirin in the treatment of infectious mononucleosis in children

C. Spinu¹, L. Birca², *I. Spinu¹, S. Cornilov², V. Pantea³

¹National Center of Public Health, the Republic of Moldova

²Municipal Infections Diseases Hospital for Children, Chisinau

³Toma Ciorba Hospital of Infectious Diseases, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ispinu@cnspl.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: In the article are presented the clinical results of the treatment of children with infectious mononucleosis where the basic therapy has been combined with the administration of the local drug pacovirin which has antiviral, immunomodulatory, interferonogenic and antioxidant activity.

Material and methods: Pacovirin has been administered for one month by 50 mg capsules 2 times a day per os. The object of study has been presented by 175 patients (84 patients in the experimental group and 91 ones in the comparison group) and the records of the patients surveillance (form 003/e), containing the clinical diagnosis of infectious mononucleosis with Epstein-Barr virus and hepatitis syndrome. The duration of the treatment has been one month, the doses being age-appropriate and applied 2 times a day.

Results: The administration of pacovirin as a medicinal remedy in addition to the traditional treatment, in accordance with the method proposed by us, has led to the more intensive normalization of clinical and laboratory indices, decrease of the pathological process and the rapid recovery of the patients, as well as the more intensive normalization of biochemical indices and significant reduction of the duration of the main clinical signs in the experimental group compared with the control group.

Conclusions: The drug pacovirin has a positive effect on the main clinical signs of general toxic syndrome and digestive disorders, which have disappeared in a significant number of patients after the treatment. In most patients in the experimental group a decrease in the size of liver and spleen has been observed through palpatory evaluation by the end of the treatment course with pacovirin. In the the experimental group a positive dynamics of paraclinical indices (Alt, AST and γ GTP) has been evident.

Key words: infectious mononucleosis, children, treatment, pacovirin.

Eficiența preparatului autohton pacovirina în tratamentul mononucleozei infecțioase la copii

Introducere

Mononucleoza infecțioasă este un sindrom clinic, care este cel mai frecvent asociat cu infecția primară cu virusul Epstein-Barr (VEB). Virusul Epstein-Barr este un herpesvirus gamma, cu un genom dublu catenar, ADN-ul având dimensiuni de aproximativ 172 kb [1]. Deși majoritatea covârșitoare a cazurilor de mononucleoză infecțioasă apar în timpul infecției primare cu virusul Epstein-Barr, mononucleoza infecțioasă, de asemenea, a fost raportată și la persoane cu infecție cronică după epuizarea limfocitelor T cu anticorpi monoclonali împotriva CD3 [2]. Infecția cu Epstein-Barr (EBV) este ubicuitară. Gradul de infectare a populației cu EBV este foarte înalt, atingând 80-95% la populația adultă și, în mare măsură, depinde de nivelul socio-economic al țării [3, 4]. În SUA, incidența mononucleozei infecțioase constituie 45 de cazuri la 100 000 populație pe an, cu creștere maximă în grupul de vârstă 15-24 de ani, iar după 35 de ani incidența mononucleozei infecțioase constituie 2-4 cazuri la 100 000 populație [5]. Cel mai frecvent, mononucleoza infecțioasă îi afectează pe cei care fac infecție primară cu EBV în timpul sau după cel de-al doilea deceniu de viață. Deoarece condițiile economice și sanitare s-au îmbunătățit în ultimele decenii, infecția cu EBV în copilăria precoce a devenit mai puțin frecventă și mai susceptibilă pentru adolescenți. De exemplu, ratele de seroprevalență în rândul copiilor de la 5 la 9 ani, în mediul urban în Japonia, au scăzut de la peste 80% în 1990 la 59% în perioada 1995-1999 [6]. Totodată, în țările cu un nivel socio-economic mai jos, datele studiilor seroepidemiologice au decelat o trecere prin infecția cu virusul Epstein-Barr la o vârstă mai fragedă și, respectiv, o seroprevalență mai înaltă la markerii acestei infecții. În Rusia, prezența anticorpilor specifici față de EBV se determină la 60% copii până la 2 ani și la 80-90% adulți, iar incidența maximă a mononucleozei infecțioase se înregistrează în grupul de vârstă 2-5 ani – 43,8%, preponderent la copiii care frecventează colectivități [7]. În țările Americii Latine, Africii Centrale, Asiei de Sud ponderea primoinfecției cu EBV la copiii de până la 4 ani atinge nivelul de 80-90%. Nu sunt evidențe cu privire la modificarea incidenței în dependență de ciclurile multianuale sau sezoniere și nu există nici o predispoziție evidentă în dependență de sex. În Republica Moldova, gradul de infectare (seroprevalența) a populației cu EBV este foarte înalt – 90-95% din populația adultă [7], infecție manifestată preponderent prin hepatosplenomegalie. Algoritmul tratamentului existent poartă un caracter simptomatic, patogenetic. Aspectele etiopatogenetice cer o abordare mai profundă cu utilizarea produselor terapeutice cu activități antivirale, imunomodulatoare, interferonogene și antioxidante, acestea fiind mai puțin reflectate în publicațiile existente [5, 6, 7, 8]. Conform datelor Centrului Național de Sănătate Publică, în perioada 2000-2010, mononucleoza infecțioasă s-a înregistrat în 75-80% cazuri la copiii de până la 7 ani, iar în 10-15% cazuri - la copiii de peste 10 ani [8]. În acest context, un deosebit interes științific și practic îl prezintă stu-

dierea și evaluarea particularităților clinice și epidemiologice a mononucleozei infecțioase, preponderent manifestată clinic prin hepatosplenomegalie cu optimizarea tratamentului, prin utilizarea produsului medicamentos autohton „Pacovirina”.

Material și metode

Drept obiect al studiului au servit 175 de pacienți (84 de pacienți – grupul de control și 91 – grupul martor) și fișele lor de observație (forma 003/e), cu diagnostic clinic de mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus (MI cu VEB) cu sindrom de hepatită, internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, în perioada 2009-2012.

Toți bolnavii cuprinși în studiu au administrat tratament patogenetic și simptomatic, care a inclus regim igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), antibiotice (în cazul amigdalitelor purulente), hepatoprotectoare (silimarina, fosfolipide esențiale, acid ursodezoxicolic), terapie de dezintoxicare la prezența sindromului de intoxicație generală (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, a glucozei etc.) și vitaminelor. Pacienților din lotul experimental (n=84) li s-a administrat tratament suplimentar cu Pacovirină (în capsule). Durata curei a fost de o lună, în doze conforme vârstei (de 2 ori pe zi).

Rezultate obținute

În ambele grupuri incluse în studiu, ponderea cea mai mare au avut-o băieții: I grup – 47 (55,9%), al II-lea grup – 57 (62,6%), și mai puțin fetele: I grup – 37 (44,1%), al II-lea grup – 34 (37,4%).

Circa 2/3 dintre pacienții I grup de studiu (experimental) au fost copiii de până la 7 ani – 66 (78,6%), inclusiv de până la 3 ani – 34 (40,5%) și de 3-7 ani – 32 (38,1%), iar cei de 7-14 ani și 14-18 ani – 14 (16,7%) și 4 (4,7%), respectiv. Grupul II (martor), de asemenea, maximal a fost alcătuit din preșcolari (copii de până la 7 ani) – 71 (78,0%), iar cei de 7-14 ani – 18 (19,8%), de 14-18 ani – 2 (2,2%) (fig. 1).

Aproximativ 1/2 (43-51,2%) dintre copiii primului lot frecventau colectivități (grădinițe, școli, licee etc.), iar în cazul lotului doi, numărul celor care frecventau colectivități era mai mic (45-43,4%).

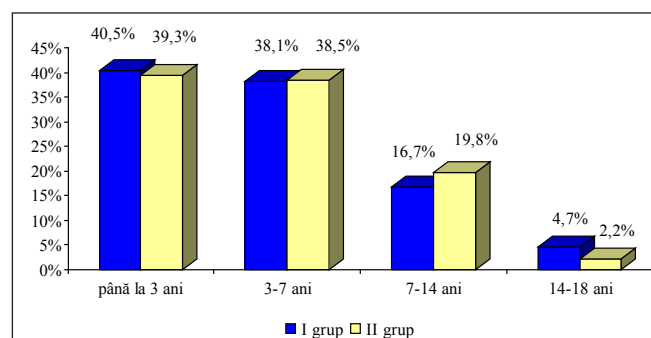


Fig. 1. Repartizarea bolnavilor cu mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus cu s-m hepatită din studiu în dependență de vârstă.

Debutul maladiei a fost acut la majoritatea pacienților: în I grup – la 80 (95,2%) copii, în al II-lea grup – la 87 (95,6%). După criteriile de severitate a bolii (semne de intoxicație generală, nivelul febrei, intensitatea poliadenopatiei, hepatosplenomegaliei etc) la secția de internare, starea generală gravă a fost apreciată la 20 (23,8%) de copii și de gravitate medie la 64 (76,2%) de copii din I lot. La copiii lotului II, starea generală gravă s-a stabilit mai rar (14-15,4%), iar gravitatea medie, respectiv, mai frecvent (77-84,6%).

Au fost consultați la domiciliu de către medicul de familie sau alți specialiști 35 (41,7%) și 40 (43,9%) copii din I și al II lot. Majoritatea (I lot – 32 (38,0%), II lot – 33 (36,3%) dintre ei au început un tratament ambulator cu antibiotice, care nu a dus la ameliorarea stării generale. Cel mai frecvent antibiotic administrat în lotul I a fost din gr. cefalosporinelor (19 pacienți). De menționat, că la 8 copii s-a prescris augmentina sau amoxicilina.

La inițierea tratamentului, toți pacienții, atât din grupul experimental, cât și din cel martor, prezentau un complex specific de simptome (febră, respirație nazală dificilă, amigdalită cu sau fără depuneri purulente, poliadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie și semne hematologice specifice) caracteristice primoinfecției cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă) cu sindrom de hepatită mononucleozică.

Febra s-a apreciat la 78 (92,8%) bolnavi din grupul I, apărând la 29 (34,5%) în primele trei zile de la debutul bolii. Valorile maxime ale febrei între 38°C-39°C au fost înregistrate la 34 (40,4%) și peste 39°C – la 44 (52,4%) pacienți. Durata medie a febrei a fost de 7 zile, inclusiv între 4-7 zile – la 35 și între 8-14 zile – la 34, iar la 9 copii aceasta a persistat mai mult de 14 zile.

La peste 2/3 (62-73,8%) dintre pacienții lotului I s-a observat o respirație nazală dificilă cu senzație de nas înfundat, voce nazală, aceleași simptome fiind remarcate și la 66 (72,5%) din lotul II. Pastozitatea feței cu edem palpebral, în unele cazuri cu edem periganglionar, a fost observată în 28 (33,3%) cazuri, odinofagie – în 67 (79,8%), dureri abdominale în 11 (13,1%) cazuri.

La internarea în staționar, amigdalită purulentă s-a depistat la majoritatea pacienților din lotul I (72-85,7%) și din lotul II (80-87,9%).

Poliadenopatia cu mărirea ganglionilor limfatici cervicali anteriori și posteriori, submandibulari, axilari, inghinali, cubitali a fost prezentă la toți (100%) pacienții.

Hepatomegalia, în lotul I, a fost determinată la 82 (97,6%) pacienți, în lotul II – la 89 (97,8%). La majoritatea copiilor din lotul I, ficatul depășea rebordul costal drept cu 4 cm, inclusiv cu 2-3 cm – la 39 (46,4%) și cu 3-4 cm – la 19 (22,6%). Hepatomegalie pronunțată cu depistarea ficatului cu 4-5 cm sub rebordul costal a fost constatată la 14 (16,7%) și peste 5 cm – la 10 (11,9%) bolnavi.

Splenomegalia a fost observată la 63 (75,0%) bolnavi din I lot, cu 1 cm sub rebordul costal stâng – la 16 (19,0%), cu 1-2 cm – la 14 (16,7%) și cu 2-3 cm – la 15 (17,8%). Splenomegalia evidentă a fost observată la 18 pacienți (cu 3-4 cm sub rebord la 11 (13,1%), cu 4-5 cm – la 4 (4,8%) și peste 5 cm – la 3 (3,6%).

Semnele clinice caracteristice au fost prezente în egală măsură și în cazul copiilor din lotul II (tab. 1).

Tabelul 1

Semne clinice prezente la pacienții cu MI cu EBV incluși în studiu

Semne clinice	Grupul experimental		Grupul martor	
	Abs.	%	Abs.	%
Febră	78	92,8	85	93,4
Odinofagie	67	79,8	64	70,3
Dureri abdominale	11	13,1	16	17,6
Respirație nazală dificilă	62	73,8	66	72,5
Faringoamigdalită	72	85,7	80	87,9
Limfadenopatie generalizată	84	100,0	91	100,0
Hepatomegalie	82	97,6	89	97,8
Splenomegalie	63	75,0	70	76,9

La spitalizare, hemoleucogramele se caracterizau prin prezența anemiei, cu o frecvență mai mare la copiii din grupul experimental (34-40,5%) decât la copiii din grupul martor (28-30,8%). Leucocitoza a fost prezentă în ambele grupuri de studiu, cu aceeași frecvență (în grupul I – la 58,3%, în grupul II – la 56,0%). La prima investigație, limfocitoza și monocitoza a fost depistată cu aceeași legitate ca și leucocitoza: la copiii grupului I – în 58,3% cazuri, la copiii grupului II – în 50,5% cazuri. Limfocite atipice s-au vizualizat la 61,9% copii din lotul I de studiu și la 59,2% din lotul II. Nivelul limfocitelor atipice, în majoritatea cazurilor, la copiii grupului I a fost de 30-50% (41,6%), comparativ cu copiii grupului II (26,6%). Viteza de sedimentare a hematiilor accelerată în ambele grupuri s-a înregistrat la același nivel (grupul I – la 76,2%, grupul II – la 73,6% copii).

Hipertransaminazemie, ca semn de citoliză hepatică, cu nivelul crescut al ALT a fost determinată la 100% copii din ambele grupuri și al AST – la 83,3% din I grup precum și la 83,5% din grupul II. Valorile ALT între 49-100 UI/oră au fost determinate la 56 (66,7%) bolnavi din grupul experimental, între 101-150 UI/oră – la 14 (16,7%), între 151-250 UI/oră – la 9 (10,7%), peste 250 UI/oră – la 5 (5,9%) copii. Nivelul bilirubinei a fost în limitele normei în toate cazurile.

Toți copiii incluși în studiu (atât din grupul experimental, cât și cei din grupul martor) au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal, iar după necesitate li s-a administrat antibiotice și tratament de detoxificare. În faza acută a bolii au fost indicate: repaus la pat, dietă bogată, dar echilibrată pentru menajarea ficatului.

Toți pacienții au fost monitorizați zilnic în timpul spitalizării și la o lună de catamneză, de medicul curant, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici caracteristici sindromului mononucleozic și a posibilelor reacții adverse la administrarea preparatului. Evoluția bolii la toți pacienții a fost benignă. La externare, hepatomegalia s-a păstrat în grupul experimental – la 50 (59,5%) copii și în grupul martor – la 55 (60,4%).

Splenomegalia spre momentul externării s-a observat la 32 (38,0%) copii din I grup și la 33 (36,3%) din grupul II.

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la copiii cu mononucleoză infecțioasă cu Epstein-Barr virus și cu sindrom de hepatită, care au administrat tratament cu Pacovirină și cei cărora li s-a indicat tratament patogenetic, este prezentată în tabelul 2.

La bolnavii din lotul experimental s-a redus semnificativ hepatomegalia și splenomegalia, la o lună după externare, față de cei din lotul martor. Dinamica sindromului toxic general, manifestat prin febră și semne toxice generale (inapetență, somnolență, slăbiciuni generale) pe parcursul perioadei de

supraveghere nu s-a deosebit esențial la pacienții din grupul I și II.

Datele obținute în grupul martor sunt mai modeste, totuși s-a depistat o diferență statistică semnificativă conform criteriilor clinice monitorizate în catamneză. Hepatomegalia (la o lună după externare) era prezentă la 8 (9,5%) pacienți din I grup, comparativ cu grupul II – la 29 (31,9%). Prezența splenomegaliei a fost determinată la 4 (4,8%) copii din grupul I și la 14 (15,4%) din grupul II.

O dinamică pozitivă mai rapidă s-a observat în descreșterea nivelului ALT și AST în ser (tab. 3). Valorile ALT la finele tratamentului au fost în limitele normei la 56 (66,7%)

Tabelul 2

Evaluarea comparativă a principalelor simptome și sindroame clinice la bolnavii cu hepatită cu EBV (lotul experimental – tratați cu Pacovirină și lotul martor – tratament de bază) până și la o lună după tratament

Nr.	Parametrii clinici / numărul de pacienți	Lotul I (experimental) (n = 84)				p	Lotul II (martor) (n = 91)				p
		Până la tratament		După tratament (1 lună catamneză)			Până la tratament		După tratament (1 lună catamneză)		
		Abs.	M ± m (%)	Abs.	M ± m (%)		Abs.	M ± m (%)	Abs.	M ± m (%)	
1	Debut acut (cu febră, respirație nazală dificilă etc.)	80	95,2 ± 2,4	0	0	p < 0,001	87	95,6 ± 2,2	0	0	p < 0,001
2	Amigdalită purulentă	72	85,7 ± 4,1	0	0	p < 0,001	80	87,9 ± 3,6	0	0	p < 0,001
3	Poliadenopatie generalizată	84	100	67	79,8 ± 4,9	p < 0,001	91	100	83	91,2 ± 3,1	p < 0,01
4	Hepatomegalie	82	97,6 ± 1,7	8	9,5 ± 10,3	p < 0,001	89	97,8 ± 2,2	29	31,9 ± 8,6	p < 0,001
5	Splenomegalie	63	75,0 ± 5,4	4	4,8 ± 10,7	p < 0,001	70	76,9 ± 5,0	14	15,4 ± 9,6	p < 0,001

Tabelul 3

Caracteristica indicilor biochimici la pacienții cu mononucleoză infecțioasă cu virusul Epstein-Barr cu sindrom de hepatită (lotul experimental – tratați cu Pacovirină și martor – tratament de bază), până și după tratament

Parametrul biochimic/termenul testării/ numărul de pacienți		Grupul I (pacienți, care au beneficiat de tratament cu Pacovirină) n = 84				Grupul II (pacienți, care au beneficiat de tratament de bază) n = 91			
		norma		> norma		norma		> norma	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
ALT (indicele) 0-49mmol/l	Pâna la tratament	0	0	84	100	0	0	91	100
	După tratament	56	66,7	28	33,3	43	47,2	48	52,8
	p	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
AST (indicele) 0-46mmol/l	Pâna la tratament	14	16,7	70	83,3	15	16,5	76	83,5
	După tratament	68	80,9	16	19,1	56	61,5	35	38,5
	p	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
Creșterea nivelului γGTP (indicele) 35-100	Pâna la tratament	78	92,8	6	7,2	89	97,8	2	2,2
	După tratament	84	100	0	0	91	100	0	0
	p	p < 0,05		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

pacienți din grupul experimental, comparativ cu 43 (47,2%) din grupul martor. Nivelul AST normal la externare a fost apreciat la 68 (80,9%) copii din grupul I și la 56 (61,5%) din grupul II. Hiperbilirubinemie nu a fost determinată nici la un grup de copii incluși în studiu (tab. 3).

Toți pacienții, la momentul inițierii și finalizării tratamentului cu Pacovirină, au fost supuși investigațiilor serologice cu determinarea markerilor specifici anti-EBV. Seroconversia markerilor infecției cu EBV în catamneză a fost depistată mai frecvent (56-66,7%) la copiii, care au beneficiat de tratament cu Pacovirină, comparativ cu cei care au administrat tratament de bază (39-42,8%).

Concluzii

Astfel, din rezultatele studiului clinic pe un lot de 84 de bolnavi, rezultă că administrarea preparatului Pacovirină a avut o acțiune pozitivă asupra principalelor semne clinice ale sindromului toxic general, poliadenopatiei, dereglărilor digestive care au dispărut la un număr semnificativ de bolnavi. La majoritatea pacienților din grupul experimental s-a observat diminuarea dimensiunilor ficatului și splinei apreciate palpator, spre finele curei de tratament cu Pacovirină. În lotul experimental, dinamica pozitivă a indicilor paraclinici (nivelul ALT, AST și γ GTP) a fost mai evidentă.

Administrarea preparatului Pacovirină în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional al mononucleozei infecțioase, a dus la o normalizare mai rapidă și mai intensivă a indicilor clinici și paraclinici, favorizând o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și la o recuperare mai rapidă a bolnavilor, o normalizare mai intensivă a indicilor biochimici, reducerea semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor.

Alt aspect important în viziunea noastră este faptul că

sporirea eficacității tratamentului etiopatogenetic la utilizarea produsului medicamentos nominalizat are semnificație epidemiologică manifestată prin reducerea riscului de contractare a acestei infecții de către contacți, în special în colectivele organizate de copii.

Aceste circumstanțe benefice denotă acțiunea terapeutică eficientă a Pacovirinei, de asemenea aceasta poate duce la evitarea evoluției mononucleozei (primoinfecție) acute în cronică, cu reducerea riscului de implicare a virusului Epstein-Barr în limfoproliferare malignă și neoplazii [9].

References

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Epstein-Barr virus. In: D.D. Richman, R.J. Whitley, F.G. Hayden. Clinical virology. 3rd ed. Washington: ASM Press, 2009:521-36.
2. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;352:2598-608.
3. Negro F. The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis. *J of Hepatology.* 2006;44:839-41.
4. The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8. Recommendations from the International Herpes Management Forum. 1995;34.
5. Mononucleoza cu virusul Epstein-Barr la copil. Protocol Clinic Național [Epstein-Barr virus mononucleosis in children. National Clinical Protocol]. Chișinău, 2010. Available from: http://www.ms.gov.md/_files/6572Mononucleoza%2520infectioasa%2520redactat%2520pentru%2520ordin.pdf.
6. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *PatholInt.* 2006;56:112-6.
7. Ivanova VV, Rodionova OV, Malinovskaya VV, et al. Effectivnost viferona v kompleksnom lechenii infektsionnykh bolezney u detey [Efficiency of viferon in treatment of infectious diseases in children]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2000;2:49-54.
8. Spînu C, Spînu Ig. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. [Current facts in the treatment and prophylaxis of viral infections]. Chișinău, 2012;739.
9. Ciufecu Elvira Sinziana. Virusologie medicală [Medical Virology]. București: Editura Medicală Națională, 2003.

Assessment of the measures on health education in the field of infectious diseases for the population of the Republic of Moldova in 2006-2011

A. Druc, *V. Sofronie

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

*Corresponding author: vasilsofronie@rambler.ru. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The study of evaluating measures for health promotion and health education in the field of infectious pathologies done among the Moldovan population has been realized for the first time.

Material and methods: For the analysis of data we have used the method of the epidemiological description and a statistical method. The activity of public health care institutions of different levels in the field of health education on infectious pathologies in the years 2006-2011 has been analyzed. We have evaluated the measures on health promotion and health education in the field of infectious pathologies covering 2 municipalities, 35 counties and 19 republican health facilities in the above period. This study has been based on the assessment of nine types of health promotion and health education in the field of infectious pathologies which are the following: conversations, health bulletins, methodical information, lectures, publications in press, radio, TV shows, seminars and soirees.

Results: The following issues have been assessed: the volume of the infectious diseases information given as one of general measures of health promotion and health education, the volume of information on infectious diseases provided by healthcare professionals through various means in the regions of Moldova as well as highlighting the regions with the highest and lowest results of health promotion and health education measures in the field of infectious pathologies.

Conclusions: The heads of public medical institutions and those of the health care facilities poorly use mass media – radio and television, including local ones for health education on treatment of infectious diseases. Local and national leaders do not use the Internet websites as an effective educational means for younger generation, who use more often Internet sites for searching the information.

Key words: health education, radio, TV show.

Evaluarea activităților de educație pentru sănătate în domeniul patologiei infecțioase, efectuate în populația Republicii Moldova, în anii 2006-2011

Introducere

În lupta cu maladiile infecțioase, un rol deosebit îi aparține comportamentului populației, atitudinii ei față de sănătate [1, 2]. Schimbarea comportamentului și mentalității se realizează prin activități de promovare a unor schimbări comportamentale și de stil de viață, politici de educație pentru sănătate, organizate de sistemul de sănătate publică, la nivel național și raional. Cunoașterea de către populație a informației despre bolile infecțioase, căile de transmitere și metodele de profilaxie constituie succesul în combaterea bolilor [3, 4].

În acest scop, în Republica Moldova, în domeniul profilaxiei patologiilor infecțioase, sunt organizate mai multe activități de educație pentru sănătate: seminare, materiale promoționale metodice și informative, emisiuni TV și radio, publicații în presă, prelegeri, buletine sanitare, convorbiri, serate ș. a., care au un impact major asupra comportamentului uman [5, 6, 7, 8].

Acțiunile de educație pentru sănătate au ca scop creșterea nivelului de cunoștințe în domeniul prevenirii bolilor, participarea activă și luarea deciziilor de către populație pentru combaterea maladiilor transmisibile [9].

Scopul lucrării: evaluarea activităților de educație pentru sănătate în domeniul patologiei infecțioase, organizate și efectuate de sistemul de sănătate publică în Republica Moldova, în perioada 2006-2011.

Material și metode

Au fost examinate și evaluate formularele statistice – 50 SĂN pentru perioada 2006-2011, prezentate de instituțiile raionale și republicane Centrului Național de Sănătate Publică.

Evaluarea a fost efectuată prin adaptarea măsurilor efectuate la indicii statistici intensivi și extensivi în spectrul de cercetare în teritorii administrative, instituții și numărul medicilor pentru fiecare teritoriu. Prelucrarea statistică s-a efectuat computerizat prin metoda descriptivă de studiu.

S-au analizat activitățile de educație pentru sănătate, efectuate în domeniul patologiei infecțioase în 2 municipii (Chișinău și Bălți), 35 de raioane și 19 instituții medicale republicane în perioada 2006-2011. Studiul este bazat pe evaluarea a 9 tipuri de activități de educație pentru sănătate: convorbiri, buletine sanitare, materiale metodice și informative, prelegeri, publicații în presă, emisiuni radio – TV, seminare și serate.

Rezultate și discuții

În perioada 2006-2011, conform rapoartelor statistice, în Republica Moldova, au fost efectuate în total 9 607 902 de activități de educație pentru sănătate, inclusiv 1 200 535 de activități – 12,5% în domeniul patologiei infecțioase. O pondere mai înaltă s-a observat în 2006 și 2009 cu 14,0% și 14,5%, respectiv, pe când în 2011 s-au efectuat numai 10,2% activități de educație sanitară în domeniul maladiilor transmisibile (fig. 1).

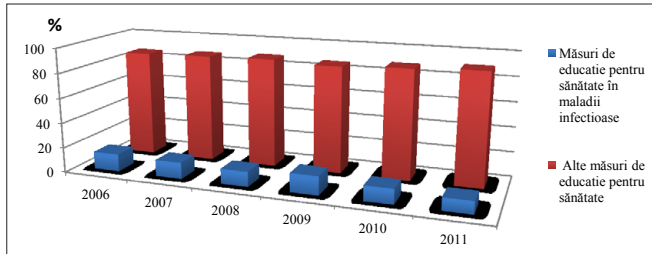


Fig. 1. Ponderea volumului informațional de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase în Republica Moldova în perioada anilor 2006-2011 (%).

Promovarea educației pentru sănătate în bolile infecțioase a avut un mai mare succes în raioanele Căușeni – 19,3%; Dondușeni – 19,9%; Florești – 22,2%; Glodeni – 17,7%; Ocnița – 29,5%; Ștefan Vodă și Taraclia cu 22,0% și 22,6%, respectiv. Indici mai inferiori prezintă raioanele Cahul – 5,6%; Cantemir – 7,0%; Anenii Noi – 8,1%; Cimișlia – 6,8%; Criuleni – 7,0%; Drochia – 6,2%; Râșcani – 8,5%; Sângerei, Șoldănești, Telenești, respectiv – 9,1%, 9,3%, 9,1% (fig. 2).

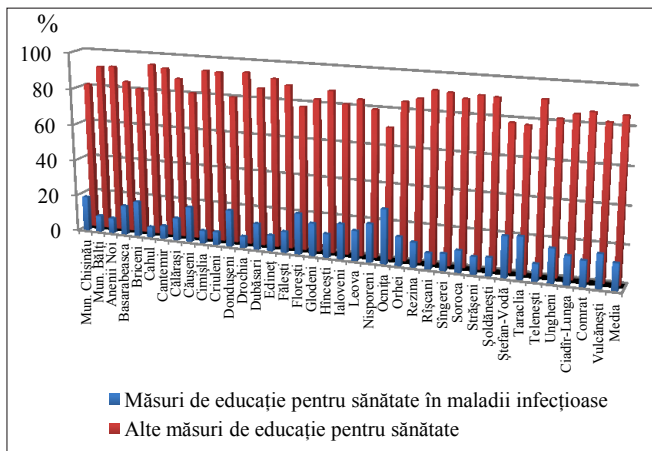


Fig. 2. Ponderea volumului informațional de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase pe raioane în perioada anilor 2006-2011.

Unele instituții republicane acordă o atenție deosebită educației pentru sănătate în domeniul maladiilor contagioase, cum ar fi Spitalul Clinic de Psihiatrie cu 37,5%, SCRC ”E. Coțaga” – 29,1%; SCBI ”T. Ciorbă” – 31,1%; SC al MS – 27,4%; în timp ce Institutul Oncologic, Institutul Cardiologic, Policlinica Stomatologică a MS nu au organizat nicio activitate de educație pentru sănătate în domeniul bolilor infecțioase. Celelalte instituții republicane au întreprins acțiuni minime în această direcție: Institutul Ftizio-pneumologic, ICȘOSMC, SCTO, CRDM, CRTS, DRN, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (fig. 3).

Numărul activităților de educație pentru sănătate în domeniul bolilor infecțioase pentru perioada 2006-2011, constituie în medie 7581,58 la 100 000 populație și a avut o tendință de creștere în 2006-2009, și una de descreștere – în 2009-2011 (fig. 4).

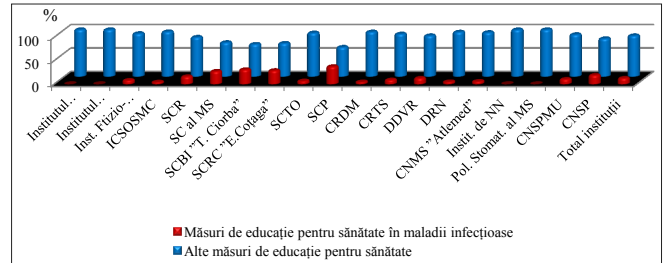


Fig. 3. Ponderea volumului informațional de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase în perioada anilor 2006-2011.

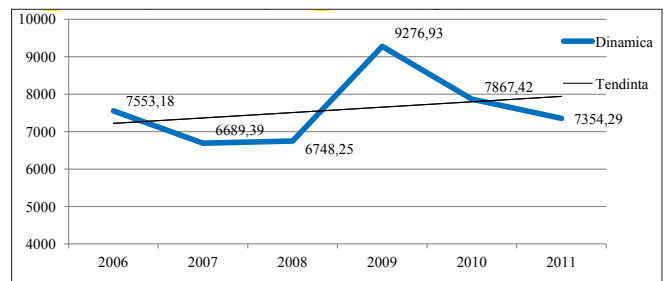


Fig. 4. Dinamica măsurilor de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase la 100 000 de populație în Republica Moldova pe a.2011.

Distribuția teritorială privind numărul de activități de educație pentru sănătate la 100 000 populație este destul de variată. Primele 3 locuri, cu un număr de activități mai mare de 10 000 la 100 000 populație le ocupă raioanele Vulcănești (21088,98 de activități), Comrat (15320,98) și Ocnița (11052,05). Raioanele Drochia (828,84 de activități) și Șoldănești (736,47 de activități), în toți acești șase ani au avut un număr mai mic de 1000 de activități la 100 000 populație. Raioanele Ungheni, Nisporeni și Cantemir, prin acțiuni bine organizate, s-au ridicat din categoria de 1000 de activități la 100 000 populație, până la 4999 de activități la 100 000 populație. S-a menținut constant la un nivel de la 5000 la 9999 activități de educație pentru sănătate la 100 000 populație, în această perioadă, raionul Edineț și municipiul Chișinău (fig. 5).

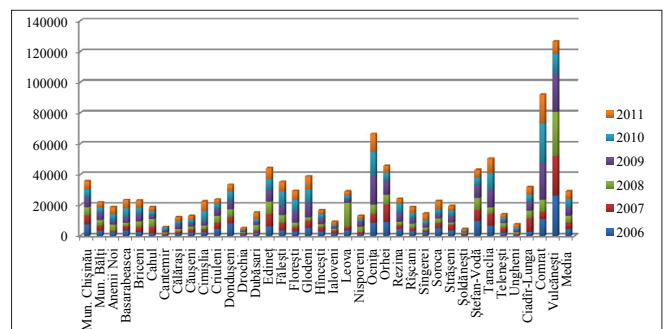


Fig. 5. Distribuția tuturor tipurilor de PS și EPS în domeniul maladiilor infecțioase la 100 000 de populație în perioada anilor 2006-2011.

Numărul de activități de educație pentru sănătate în domeniul bolilor infecțioase, care îi revine unui medic, în perioada 2006-2011, este în medie de 27,37. Se plasează pe primele locuri raioanele Vulcănești cu 89,81 de activități la un medic, Comrat – 84,34, Ocnița – 58,07. Ultimele trei locuri le revin raioanelor Ungheni cu doar 8,24 activități la un medic, Soldănești – 4,61 și Drochia – 4,58 (fig. 6).

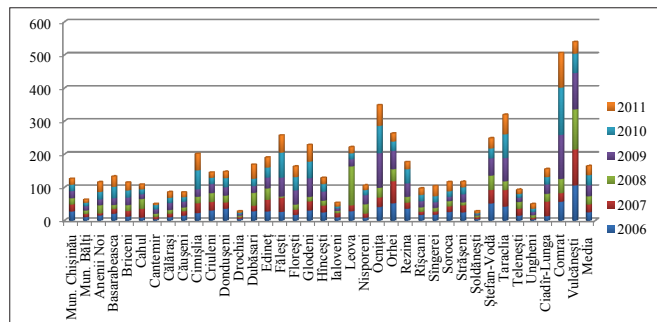


Fig. 6. Distribuția tuturor tipurilor de activități de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase, revenindu-i unui medic (2006-2011).

Activitățile de educație pentru sănătate în bolile infecțioase, efectuate în perioada 2006-2011, au fost efectuate de lucrătorii medicali din raioanele republicii (57%), de municipiul Chișinău (23%), de instituțiile medicale republicane (16%), municipiul Bălți (3%) și de instituțiile medicale departamentale – doar 1% (fig. 7).

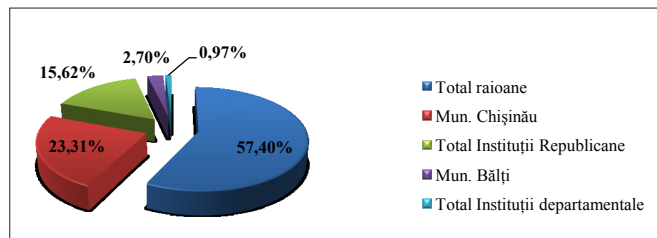


Fig. 7. Ponderea activităților de educație pentru sănătate, organizate în domeniul maladiilor infecțioase (2006-2011).

Cea mai răspândită metodă de educație pentru sănătate în bolile infecțioase, folosită în instituțiile medicale din republică, este convorbirea care în această perioadă constituie – 90,31%, urmată de prelegeri – 6,54%, buletine sanitare – 1,29%, seminare – 0,4%, publicații în presa scrisă – 0,2%, emisiuni radio – 1,02%, emisiuni TV – 0,19%, materiale metodice și informative, serate - numai 0,1%. Trebuie de menționat faptul, că instituțiile medicale din republică nu folosesc cele mai eficiente metode de educație pentru sănătate, cum ar fi mass-media cu un impact major asupra populației. Conform rapoartelor statistice, instituțiile medicale nu folosesc Internet-ul, o metodă de succes în educație pentru sănătate, îndeosebi pentru generația tânără, care utilizează mult mai des Internet-ul ca sursă de informație (fig. 8).

Pe rol de sursă de informație în educația pentru sănătate în bolile transmisibile, în perioada 2006 – 2011, a apărut televiziunea, în medie cu 7,74 emisiuni la 100 000 populație. Mult mai bine s-a promovat educația pentru sănătate în cadrul

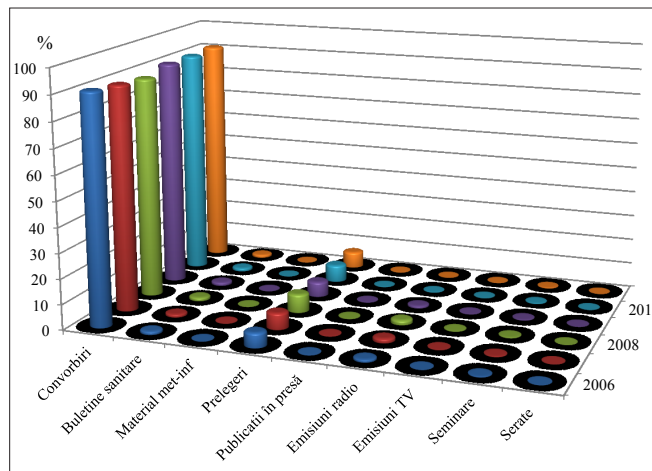


Fig. 8. Ponderea diferitor tipuri de educație pentru sănătate în domeniul maladiilor infecțioase pe anii 2006-2011.

emisiunilor televizate de nivel local cum ar fi: municipiul Bălți – 60,85 la 100 000 populație; raioanele Comrat – 58,03; Basarabeasca – 23,12; Soroca – 19,27; Căușeni – 15,07; Glodeni – 14,90 la 100 000 populație. Mai jos de medie – 7,74 emisiuni la 100 000 populație s-au raportat în mun. Chișinău – 5,18; raioanele Strășeni – 5,28; Ungheni – 3,96; Ciadâr – Lunga – 3,38; Ocnița – 3,85; raioanele – Briceni, Cahul, Criuleni, Dondușeni, Leova, Ștefan – Vodă, Drochia, Orhei, care au raportat de la 0,26 până la 3,0 emisiuni televizate. În această perioadă, în raioanele Anenii-Noi, Cantemir, Dubăsari, Ialoveni, Râșcani, Sângerei și Telenești nu s-a transmis nicio emisiune televizată (fig. 9).

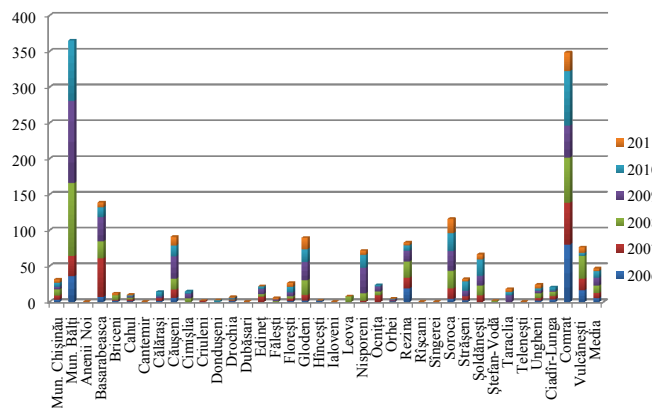


Fig. 9. Distribuția emisiunilor TV în profilaxia maladiilor infecțioase la 100 000 de populație în perioada anilor 2006-2011.

Educația pentru sănătate în maladiile infecțioase, în anii 2006-2011, s-a realizat și prin intermediul emisiunilor radiofonice difuzate, în medie de 57,26 la 100 000 populație. Aici se evidențiază raionul Edineț, cu un indice record de 1837,7 la 100 000 populație, datorită activității în acest raion de mai mult timp a radioului specializat "Sănătatea". Un indice mai înalt – 57,26, la acest capitol a prezentat raionul Comrat cu 73,79 de emisiuni la 100 000 populație. Rezultate bune în această direcție au obținut: municipiul Bălți – 26,31; raioanele Basarabeasca – 21,43; Ocnița – 42,94; mai slab – mun.

Chișinău – 10,49; raioanele Anenii-Noi – 11,63; Briceni – 11,39; Căușeni – 6,29; Cimișlia – 6,59; Glodeni – 11,45; Ialoveni – 3,57; Orhei – 8,56; Râșcani – 7,48; Strășeni – 3,64; Fălești – 4,84; Sângerei – 6,14; Soroca – 5,44; Taraclia – 3,37; Ciadâr Lunga – 8,55. Nu au difuzat nicio emisiune radiofonică în această perioadă și au un indice destul de jos – 0,3-2,0 emisiuni la 100 000 populație, raioanele: Cantemir, Călărași, Criuleni, Dondușeni, Drochia, Dubăsari, Florești, Hâncești, Ialoveni, Leova, Nisporeni, Rezina, Șoldănești, Ștefan Vodă, Telenești, Ungheni, Vulcănești. Conducătorii IMSP, fiind responsabili de organizarea măsurilor de promovare a sănătății și educație pentru sănătate, nu folosesc eficient televiziunile și radiourile locale, chiar și în teritoriile unde acestea există: Basarabeasca, Cahul, Cimișlia, Drochia, Glodeni, Nisporeni, Orhei, Râșcani, Sângerei. Tot nesatisfăcător sunt organizate de către specialiștii de sănătate publică emisiuni televizate și radiofonice în teritoriile, în care sunt concentrate majoritatea posturilor de televiziune și radio – mun. Chișinău; mun. Bălți sau localitățile adiacente lor, raioanele: Ialoveni, Anenii-Noi, Strășeni, Sângerei (fig. 10).

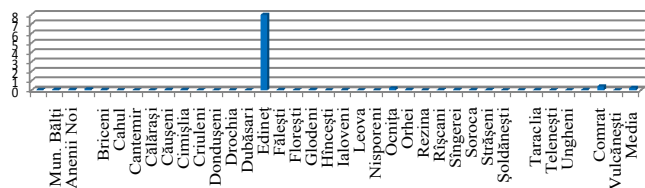


Fig. 10. Distribuția emisiunilor radio în profilaxia maladiilor infecțioase la un medic în perioada anilor 2006-2011.

Concluzii

1. În perioada 2006-2011, în Republica Moldova, ponderea activităților de educație pentru sănătate, organizate în domeniul maladiilor infecțioase constituie în medie 12,6%.

2. Activitățile de educație pentru sănătate în domeniul patologiei infecțioase sunt organizate de lucrătorii medicali din raioanele republicii – 57%; din mun. Chișinău – 23%; din instituțiile republicane – 16%; din mun. Bălți – 3%; din instituțiile departamentale – 1%.

3. Conducătorii instituțiilor medicale publice și cei din instituțiile de sănătate publică utilizează nesatisfăcător mass-media, cu influență majoră asupra populației – radioul și televiziunea, inclusiv locale în educația pentru sănătate în patologiile infecțioase.

4. Factorii de decizie ai ocrotirii sănătății și conducătorii de rang local și republican nu folosesc Internet-ul ca măsură

eficientă în educația pentru sănătate a generației tinere, care folosește mai des Internet-ul pentru a se informa.

5. Activitățile de educație pentru sănătate în bolile infecțioase, efectuate prin intermediul Internet-ului nu se reflectă sub nicio formă în raportul statistic F-50SĂN.

References

- Ivan A. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile [Treatise of epidemiology of communicable diseases]. Iași: Polirom, 2002;65.
- Prisăcari V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi [General Epidemiology. Basics of medicine through evidence]. Chișinău, 2012;68, 91, 320-326.
- Prisăcaru V, Malai Em. Optimizarea educației pentru sănătate după modelul infecțiilor intestinale [Optimizing health education by the model of intestinal infections]. Chișinău, 2006;99.
- Barabas M, Chicu V, Gilca V, et al. Epidemiologie (Manual de lucrări practice) [Epidemiology (Manual on practical work)]. Chișinău, 1998.
- Calmăc V. Unele aspecte privind educația pentru sănătate și promovarea sănătății [Some aspects of health education and health promotion]. Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu [Scientific Annals of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy]. Vol. 2: Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și management) [Volum 2: Public health problems (sanitary, epidemiological and management)]. 2000;399-404.
- Manoil A, Sofronie A, Sofronie V. Radio "Sănătatea" – o metodă eficientă de informare și comunicare în sănătate. Profilaxia maladiilor – garanția sanatații [Radio «Health» – an effective method of health information and communication. Disease prevention – health guarantee]. Materialele conferinței științifice-practice dedicate jubileului de 15 ani de la integrarea serviciului sanitaro-epidemiologic de stat al municipiului Chișinău [Scientific-practical conference materials dedicated to the 15th anniversary of the integration of the state sanitary and epidemiological service of Chișinău]. Chișinău, 2007.
- Sofronie V, Sofronie A. Internetul – o cale spre comunicare în sănătate și promovare a sănătății. Profilaxia maladiilor – garanția sănătății [Internet – a path to health communication and health promotion. Disease prevention - health guarantee]. Materialele conferinței științifice-practice dedicate jubileului de 15 ani de la integrarea Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat al municipiului Chișinău [Scientific-practical conference materials dedicated to the 15th anniversary of the integration of the state sanitary and epidemiological service of Chișinău]. Chișinău, 2007.
- Sofronie V, Pistruga A. Metode informaționale în educația pentru sănătate oferite populației din raionul Edineț. Profilaxia maladiilor – garanția sănătății [Informational methods of health education provided for the population of Edineț region. Disease prevention – health guarantee]. Materialele conferinței științifico – practice dedicate jubileului de 15 ani de la integrarea Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat al municipiului Chișinău [Scientific-practical conference materials dedicated to the 15th anniversary of the integration of the state sanitary and epidemiological service of Chișinău]. Chișinău, 2007.
- Cotelea A. Promovarea sănătății – aspecte științifice [Health promotion – scientific issues]. Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu" [Scientific annals of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy]. Ed. XI. Vol. 2. Chișinău, 2010;33-36.

Microtest system for rapid microbiological diagnosis of candidal vulvovaginitis

*Gr. Balan, N. Puscas, V. Rudic, V. Borta, E. Timbalari

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

*Corresponding author: gretabalan@mail.ru. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Opportunistic infections of mycotic etiology are included in the group of new infectious diseases, and their proportion is higher in the framework of infectious diseases, especially, in the context of the misuse of antibiotics synthesis.

Material and methods: 72 samples, collected from women with various gynecological diseases have been examined. In 41 cases the fungi with *Candida spp.* have been detected.

Results: The nutrient, which allows a rapid detection of fungus *Candida spp.* has been developed. For the first time has been developed a nutrient medium of a new culture in the form of a micro film for isolation, multiplication and a rapid identification of yeast form fungi of *Candida* species, which allows to detect the microbes beginning from the time of 4-5 hours to 9-24 hours depending on their initial concentration in 1 ml; individual cells need more than 9-24 hours and the concentrations of 10^3 - 10^4 c.m./ml are detected within 4-5 hours of the incubation period at the temperature of 37°C and higher. The medium MDC-Cand has a selectivity, mainly for yeast form fungi of *Candida* species.

Conclusion: This nutrient medium is sensitive, economical and simple for the usage in microbiological laboratories of various levels. The period of storage of the medium is 2 years.

Key words: *Candida*, rapid detection, nutrient medium, vulvovaginitis.

Sistemul microtest pentru diagnosticul microbiologic rapid al vulvovaginitei candidozice

Introducere

Infecțiile oportuniste de etiologie micotică fac parte din grupul bolilor infecțioase emergente și au pondere din ce în ce mai mare în cadrul bolilor infecțioase, mai ales în contextul abuzului de antibiotice de sinteză [1]. Gravitatea infecțiilor produse de micetele din genul *Candida* este determinată de echilibrul dintre patogenitatea microorganismului și capacitatea de apărare a gazdei, implicând afectarea sistemului imun [2]. Numărul pacienților cu disfuncții imune a crescut dramatic datorită pandemiei de SIDA, creșterii numărului pacienților transplantați, chimioterapiei agresive antineoplazice. Fungii sunt, de asemenea, recunoscuți ca importanți agenți etiologici ai infecțiilor nosocomiale, determinând infecții severe la pacienții imunodeprimați: pacienți cu arsuri extinse, cateterizați, hemodializați, pacienți aflați la vârste extreme.

Micetele din genul *Candida* sunt prezente la aproximativ 50% din populație fără a provoca semne sau simptome de boală și sunt localizate la diferite niveluri: cavitate bucală, vagin, tract gastrointestinal. Aceste zone pot constitui, sub acțiunea unor factori, adevărate "rezervoare" de *Candida albicans*, grăbind astfel apariția manifestărilor. Acești factori pot fi: consumul prelungit de antibiotice, modificări apărute în timpul sarcinii, menstruației, menopauzei sau în urma tratamentului cu medicamente hormonale, inclusiv cele anticoncepționale, alți factori de infecție sau boli asociate, deficiența sistemului imunitar, dar și diabetul zaharat [3].

Candidoza vaginală este una din cele mai frecvente probleme genitale, cu care se confruntă femeile, fiind prezentă cel puțin o dată în viața fiecărei femei.

Se impune necesitatea cunoașterii speciilor implicate, patogeniei (izolarea micetelor din genul *Candida* nu înseamnă întotdeauna infecție), formelor clinice și cunoașterea aspectelor terapeutice ale infecțiilor micotice. Pentru aceasta, izolarea și identificarea agentului etiologic sunt esențiale [4].

Deși *Candida albicans* este încă cel mai frecvent implicată în etiologia candidozelor, se remarcă tendința de creștere a frecvenței cazurilor de infecție cu specii de *Candida nonalbicans*, în special, cu *C. glabrata* și *C. parapsilosis*. *C. krusei* apare, în special, la pacienții care au administrat în scop de profilaxie fluconazol [5].

Scopul studiului: elaborarea microtestsistemului și a metodei de utilizare pentru determinarea rapidă a micetelor levuriforme din genul *Candida*.

Material și metode

Cercetările au fost efectuate, utilizând materiale și reactiv standard, înregistrate în Republica Moldova de Ministerul Sănătății. Izolarea și identificarea micetelor levuriforme din genul *Candida* a fost efectuată paralel cu metodele descrise în literatura de specialitate [6, 7, 8]. Tulpinile de referință au fost primite de la laboratorul bacteriologic al Centrului Național de Sănătate Publică. În studiu au fost incluse 72 de femei cu patologii ginecologice.

Rezultate și discuții

Alegerea mediului pentru izolarea primară a germenilor constituie un factor principal în stabilirea diagnosticului etiologic corect.

Sarcina pe care o realizează MSD-Cand (mediu selectiv dozat), constă în sporirea sensibilității, selectivității și specificității de indicare a micetelor levuriforme din genul *Candida*.

Procedeele include însămânțarea materialului cercetat în mediul de cultură cu incubarea ulterioară și indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida*.

Acest mediu include în componența sa următoarele ingrediente: bulion peptonat uscat, glucoză, gelatină, mediul 199, dehidrogenofosfat de sodiu, hidrogenofosfat de potasiu, roșu fenol și ciprofloxacina. Drept bază nutritivă servește

bulionul peptonat, glucoza, gelatina și mediul 199, ce includ, practic, toate substanțele necesare care favorizează creșterea și multiplicarea micetelor levuriforme din genul *Candida*. Ciprofloxacina este factorul de selectivitate, deoarece inhibă creșterea și multiplicarea altor microorganisme, astfel asigurând și specificitatea mediului de cultură.

Indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida* are loc în condițiile pH-ului format de dihidrogenofosfatul de sodiu, hidrogenofosfatul de potasiu și substanțele scindării glucozei cu ajutorul indicatorului roșu fenol. Mediul este fixat la fundul unui flacon cu volumul 10,0 ml, care servește totodată și drept veselă pentru multiplicarea și indicarea levurilor genului *Candida*. Pentru indicarea levurilor în flacon se aplică 2,0 ml de apă distilată sterilă, în care se dizolvă mediul, apoi se însămânțează prelevatul. Flaconul se incubează la 37°C până la 9-24 de ore. În cazul prezenței levurilor din genul *Candida* în materialul de examinat, culoarea amestecului din flacon se schimbă din roșu în galben.

Pentru prepararea mediului MSD-Cand au fost elaborate 9 variante de îmbinare a ingredientelor. În urma experimen-

telor repetate am constatat că varianta optimă a componenței mediului MSD-Cand este varianta 1 care include: bulion peptonat uscat, glucoză, gelatină, mediul 199, hidrogenofosfat de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, roșu de fenol și ciprinol (ciprofloxacina) (tab. 1).

Variantele 4 și 9, de asemenea, permit indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida*, timp de până la 9 ore, însă la omiterea ciprofloxacinei, mediul este lipsit de selectivitate, iar lipsa gelatinei nu permite formarea mediului sub formă de peliculă. În lipsa mediului 199 și a indicatorului, determinarea micetelor levuriforme este posibilă peste 24 de ore.

De asemenea, am stabilit sensibilitatea mediului MSD-Cand în funcție de componența cantitativă a ingredientelor. Pentru aceasta am testat 5 variante ale componenței cantitative a mediului MSD-Cand (tab. 2).

S-a stabilit că varianta 3 include ingredientele în raportul optim necesar pentru indicarea rapidă a micetelor levuriforme din genul *Candida*.

Trebuie de menționat faptul că la prepararea mediului MSD-Cand necesar pentru efectuarea unei analize, ingre-

Tabelul 1

Influența ingredientelor mediului de cultură la indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida*

Nr d/r	Ingredientele mediului	Variantele compoziției mediului și rezultatele indicării								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Bulion peptonat uscat	+	-	+	+	+	+	+	+	+
2.	Glucoză	+	+	-	+	+	+	+	+	+
3.	Gelatină	+	+	+	-	+	+	+	+	+
4.	Hidrogenofosfat de sodiu	+	+	+	+	-	+	+	+	+
5.	Dihidrogenofosfat de potasiu	+	+	+	+	+	-	+	+	+
6.	Mediul 199	+	+	+	+	+	+	-	+	+
7.	Roșu de fenol	+	+	+	+	+	+	+	-	+
8.	Ciprofloxacina	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Indicarea după 9 ore		◇	⊠	⊠	◇	⊠	⊠	x	x	◇

Notă: „+” – prezența ingredientului; „-” – lipsa ingredientului; x – creșterea și multiplicarea micetelor ce permite indicarea lor după 24 de ore de incubare la 37°C; ⊠ – nu permite indicarea micetelor; ◇ – creșterea și multiplicarea micetelor ceea ce permite indicarea lor timp de până la 9 ore de incubare la 37°C.

Tabelul 2

Sensibilitatea mediului de cultură pentru indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida* în dependență de componența cantitativă a ingredientelor

	Raportul cantitativ al ingredientelor, în % de masă								Concentrația inițială a micetelor și indicarea lor peste 9 ore de incubare la 37°C (c.m./ml)			
	Bulion peptonat	Glucoză	Gelatină	Na ₂ HPO ₄	KH ₂ PO ₄	Mediul 199	Roșu fenol	Ciprinol	10 ⁹	10 ⁵	10 ⁴	10 ³
1.	30,86	37,04	12,35	15,43	2,47	0,62	0,62	0,62	+	+	-	-
2.	30,74	35,86	15,37	13,58	2,56	0,56	0,77	0,56	++	++	++	++
3.	30,23	37,79	15,11	12,56	2,41	0,57	0,76	0,57	++	++	++	++
4.	30,41	39,10	14,77	11,60	2,26	0,56	0,74	0,56	++	++	++	++
5.	30,95	38,68	15,47	10,44	2,32	0,77	0,77	0,58	++	+	+	-

Notă: „++” – sensibil; „+” – slab sensibil; „-” – nesensibil.

dientele se utilizează în cantități minimale, ceea ce-l face destul de econom.

Pentru determinarea termenului de păstrare a mediului MSD-Cand, l-am testat timp de 24 de luni (tab. 3).

Experimental am constatat că mediul pelicular MSD-Cand poate fi păstrat la temperatura camerei fără a-și modifica proprietățile inițiale timp de 2 ani (termen de observare).

Timpul indicării micetelor depinde de concentrația lor inițială într-un mililitru de material examinat (tab. 4).

Indicarea celulelor unice de micete levuriforme din genul *Candida* este posibilă după 9-24 de ore de incubare, iar a concentrațiilor de 10^3 - 10^4 c.m./ml timp de 4-5 ore de incubare, la temperatura de 37° C.

Pentru determinarea selectivității mediului MSD-Cand, am efectuat experiențe în serie cu 4 loturi de microorganisme în asociație, în 30 de repetiții. În urma cercetărilor efectuate am stabilit că mediul MSD-Cand dispune de selectivitate înaltă față de *C. albicans* în funcție de concentrația inițială a candidelor și microorganismelor din asociație. Datele din tabelul

5 demonstrează că indicarea *C. albicans* la o concentrație de 10^5 c.m./ml din asociațiile microbiene *Candida albicans* 10^5 c.m./ml + *Staphylococcus aureus* 10^6 c.m./ml; *Candida albicans* 10^5 c.m./ml + *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 c.m./ml; *Candida albicans* 10^5 c.m./ml + *Escherichia coli* 10^6 c.m./ml este posibilă până la 6 ore de incubare la temperatura de 37° C. Indicarea *C. albicans* la o concentrație de 10^2 , 10^3 , 10^4 în 1 ml din asociațiile microbiene cu *S. aureus* 10^6 c.m./ml; *P. aeruginosa* 10^6 c.m./ml; *E coli* 10^6 c.m./ml se efectuează după 9 ore.

Am stabilit veridicitatea statistică a indicilor aprecierii selectivității mediului MSD-Cand în asociația microorganismelor *C. albicans* 10^5 c.m./ml + *S. aureus* 10^6 c.m./ml; *C. albicans* 10^5 c.m./ml + *P. aeruginosa* 10^6 c.m./ml; *C. albicans* 10^5 c.m./ml + *E. coli* 10^6 c.m./ml în comparație cu asociațiile, în care concentrația *C. albicans* este de 10^2 , 10^3 , 10^4 c.m./ml ($p < 0,001$).

Am confirmat veridicitatea statistică între indicii indicării *C. albicans* în asociațiile microbiene timp de 6-9 ore (P6;9) și 9-24 de ore (P9;24), unde $(0,05 > p < 0,001)$. Putem

Tabelul 3

Durata păstrării proprietăților mediului de cultură pentru indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida*

Intervalul observărilor	Timpul indicării micetelor levuriforme din genul <i>Candida</i> în concentrațiile inițiale de 1-10 c.m./ml,g în ore									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24
30 de zile	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
3 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
6 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
12 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	+++
18 luni	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+++
24 luni	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+++

Notă: “-“ – culoare inițială roșie (rezultat negativ); “+” – culoare galben-deschis (rezultat slab pozitiv); “++” – culoare galbenă (rezultat pozitiv); “+++” – culoare galben-închis (rezultat evident pozitiv).

Tabelul 4

Timpul indicării micetelor levuriforme din genul *Candida* în funcție de concentrația lor inițială în materialul de examinat

Concentrația (c.m./ml,g)	Timpul indicării în ore									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24
10^1	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
10^2	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
10^3	-	-	-	-	-	+	++	+++	+++	+++
10^4	-	-	-	-	+	++	+++	+++	+++	+++
10^5	-	-	-	+	++	++	+++	+++	+++	+++
10^6	-	-	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++
10^7	-	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
10^8	-	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10^9	-	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Notă: “-“ – culoare inițială roșie (rezultat negativ); “+” – culoare galben-deschis (rezultat slab pozitiv); “++” - culoare galbenă (rezultat pozitiv); “+++” – culoare galben-închis (rezultat evident pozitiv).

menționa că mediul MSD-Cand dispune de selectivitate față de *C. albicans*, inhibând creșterea și multiplicarea celorlalte microorganisme din asociație.

Pentru determinarea sensibilității mediului MSD-Cand am efectuat în serie experimente cu 7 tulpini de micete levuriforme din genul *Candida* în concentrații de 10^4 ; 10^5 c.m. în 1 ml, în 12-19 repetiții. Paralel am efectuat însămânțarea pe mediile agar Sabouraud cu glucoză și bulion Sabouraud cu glucoză (tab. 6).

Experimental s-a stabilit, că mediul MSD-Cand este mult mai sensibil decât mediile agar Sabouraud cu glucoză și bulion Sabouraud cu glucoză și permite indicarea micetelor levuriforme din genul *Candida* timp de 6 ore de incubare, la temperatura de 37°C , la o concentrație de 10^4 c.m./ml în 93,6% din cazuri; la o concentrație de 10^5 c.m./ml în 100% din

cazuri, în comparație cu 24-72 de ore la utilizarea mediilor agar Sabouraud și bulion Sabouraud cu glucoză.

Au fost examinate 72 de prelevate recoltate de la femei cu diverse patologii ginecologice. În 41 de cazuri au fost indicate micete levuriforme din genul *Candida*. Rezultatele obținute prin metoda rapidă s-au confirmat în 100% cazuri prin metoda obișnuită.

Concluzii

Pentru prima dată a fost elaborat un mediu de cultură nou, sub formă de micropeliculă, pentru izolarea, multiplicarea și indicarea rapidă a micetelor levuriforme din genul *Candida*, care permite determinarea germenilor timp de la 4-5 ore până la 9-24 de ore, în funcție de concentrația lor inițială în 1ml prelevat (celule unice – peste 9-24 de ore; iar concentrațiile

Tabelul 5

Selectivitatea mediului MSD-Cand

Nr. d/o	Specia microorganismelor în asociație	Nr. exp.	Indicarea, în ore			p	
			6	9	24	6; 9 Ore	9; 24 Ore
			% ± ES _p	% ± ES _p	% ± ES _p		
1.	<i>C. albicans</i> (10^2) <i>S. aureus</i> (10^6)	40	0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	-	-
2.	<i>C. albicans</i> (10^2) <i>P. aeruginosa</i> (10^6)	40	0	97,5 ± 1,42	97,5 ± 1,42	-	< 0,05
3.	<i>C. albicans</i> (10^2) <i>E. coli</i> (10^6)	40	0	100 ± 0,0	100 ± 0,0	-	-
4.	<i>C. albicans</i> (10^3) <i>S. aureus</i> (10^6)	40	10,0 ± 0,71	97,5 ± 1,42	100 ± 0,0	< 0,001	< 0,05
5.	<i>C. albicans</i> (10^3) <i>P. aeruginosa</i> (10^6)	40	12,5 ± 0,86	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,001	-
6.	<i>C. albicans</i> (10^3) <i>E. coli</i> (10^6)	40	17,5 ± 0,94	95,0 ± 1,53	100 ± 0,0	< 0,001	< 0,05
7.	<i>C. albicans</i> (10^4) <i>S. aureus</i> (10^6)	40	60,0 ± 1,22	97,5 ± 1,42	100 ± 0,0	< 0,001	< 0,05
8.	<i>C. albicans</i> (10^4) <i>P. aeruginosa</i> (10^6)	40	70,0 ± 1,26	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,05	-
9.	<i>C. albicans</i> (10^4) <i>E. coli</i> (10^6)	40	65,0 ± 1,25	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,001	-
10.	<i>C. albicans</i> (10^5) <i>S. aureus</i> (10^6)	40	90,0 ± 1,41	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,001	-
11.	<i>C. albicans</i> (10^5) <i>P. aeruginosa</i> (10^6)	40	95,0 ± 1,53	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,05	-
12.	<i>C. albicans</i> (10^5) <i>E. coli</i> (10^6)	40	95,0 ± 1,53	100 ± 0,0	100 ± 0,0	< 0,05	-

Tabelul 6

Sensibilitatea indicării micetelor levuriforme din genul *Candida* cu mediul MSD-Cand

Nr.	Specia microbiană	Nr. repetiții	Concentrația microorganismelor c.m./ml suspensie și indicarea (după culoare) timp de 6 ore de incubație la temperatura de 37°C					
			MSD-Cand		Agar Sabouraud		Bulion Sabouraud	
			10^4	10^5	10^4	10^5	10^4	10^5
1.	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15	93,3 ± 1,61	100 ± 0,0	0	0	0	0
2.	<i>C. albicans</i> ATCC 38248	12	100 ± 0,00	100 ± 0,0	0	0	0	0
3.	<i>C. albicans</i> *	16	93,7 ± 1,53	100 ± 0,0	0	0	0	0
4.	<i>C. albicans</i> *	13	84,6 ± 1,42	100 ± 0,0	0	0	0	0
5.	<i>C. albicans</i> ATCC 36232	18	100 ± 0,00	100 ± 0,0	0	0	0	0
6.	<i>C. tropicalis</i> ATCC 1369	12	88,9 ± 1,63	100 ± 0,0	0	0	0	0
7.	<i>C. krusei</i> ATCC 24480	19	94,7 ± 1,25	100 ± 0,0	0	0	0	0
Total		102	93,6 ± 0,41	100 ± 0,0	0	0	0	0

Notă: * – tulpină clinică.

10^3 - 10^4 c.m./ml, timp de 4-5 ore de incubare, la temperatura de 37°C). Mediul MSD-Cand dispune de selectivitate, preponderent pentru micetele levuriforme din genul *Candida* ($p < 0,001$), este econom, simplu în utilizare, accesibil pentru laboratoarele microbiologice de diverse niveluri. Termenul de păstrare al mediului este de 2 ani (termen de observare).

References

1. Deepak A, Neerja A. Prevalence and risk factors of candida in cases of candidemia in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010;157-159.
2. Fromtling RA, Rhodes JC, Dixon DM. Taxonomy, classification and morphology of the fungi, in: MURRAY PR (ed.) *Manual of Clinical Microbiology.* Vol. 1. 8th ed. Washington D.C (USA): ASM PRESS, 2003;1653-1659.
3. Colosi I, Costache C, Junie M. Patogenia infecțiilor cu *Candida*: factorii de patogenitate și factorii de risc ai infecțiilor cu fungi din genul *Candida*

[Pathogenesis of candidiasis disease: factors of pathogenicity and risk factors of infections with fungi of the genus *Candida*]. *Clujul Medical.* 2009;82(1):30-34.

4. Buiuc D. Microbiologie medicală: ghid pentru studiul și practica medicinei [Medical microbiology: a guide for the study and practice of medicine]. 2009;320-385.
5. Coman I, Mareș M. Micologie medicală aplicată [Applied medical microbiology]. 2000;109-114.
6. Birger M. Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam issledovaniya [Handbook of microbiological and virological research methods]. Moscow, 1982;124-216.
7. Labinskaya AS. Mikrobiologiya s tekhnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy [Microbiology with the microbiological investigation techniques]. Moscow, 1978;357-359.
8. Labinskaya AS, Blinkova LP, Eshchina AS. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya s tekhnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy [Special medical microbiology with the microbiological investigation techniques]. Moscow, 2005;445-496.

Epidemiological characteristics of nosocomial infections in Chisinau

*C. Rimish, A. Paraschiv, P. Doditsa, E. Balan

Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: cschisinau.503@mail.ru. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 05, 2014

Abstract

Background: Nosocomial infections (IN) remain a serious problem for public health in modern medicine both at the global level and for all health care institutions of the Republic of Moldova. This paper provides the analysis of hospital morbidity in Chisinau in the period of 2008-2012.

Material and methods: The analysis shows that the growth and the highest incidence of nosocomial infections take place in pregnant women – from 8.6 cases per 1000 births in 2008 to 18.9 cases per 1000 births in 2012.

Results: Hospital morbidity is caused by a significant increase of the number of caesarean births which contribute to the highest level of endometritis being 16.1 cases per 1000 births, compared with 10.8 cases per 1000 cases of vaginal delivery. The level of hospital morbidity among surgical patients and infants is lower – 2.3 cases per 1000 operations and 4.1 cases per 1000 births of live children. In the general structure of nosocomial infections purulent septic infections prevail, their share being 93.7-97.1%. The etiology of septic purulent infections is very wide, including 18 species of opportunistic pathogens.

Conclusion: More frequently the associations of different microorganisms have been isolated, which have made up 23.6%, *S. aureus* – 17.9%, *E. Coli* – 16.9%, *S. epidermidis* – 10.3%, *P. aeruginosa* – 9.3%. The isolated microorganisms are resistant to 36.4% of the mostly used antibiotics. The causes of hospital-acquired infections are varied and require the concerted actions on the side of medical institutions and the Center of Public Health.

Key words: hospital morbidity, septic-purulent infections, microorganisms.

Caracteristicile epidemiologice ale infecțiilor nosocomiale în mun. Chișinău

Introducere

Infecțiile nosocomiale (IN) rămân în continuare o problemă majoră de sănătate publică a medicinei contemporane la nivel mondial, precum și pentru toate instituțiile de asistență medicală din Republica Moldova. Ele se deosebesc prin incidență înaltă și consecințe grave, care duc la majorarea cheltuielilor pentru tratament, precum și a pagubelor economice, morale și sociale. Conform datelor statistice oficiale ale OMS se estimează că în țările Uniunii Europene, infecțiile nosocomiale (asociate asistenței medicale) se înregistrează la 8-12% dintre pacienții spitalizați [1]. În Republica Moldova, infecțiile nosocomiale constituie una dintre problemele prioritare pentru sănătatea publică. De rând cu mecanismele și

căile naturale (aerogenă, parenterală, habituală) de transmitere a infecțiilor nosocomiale, în ultimele decenii, în legătură cu dezvoltarea progresului tehnico-științific și utilizarea multiplelor și diverselor manopere invazive (agresive) asupra organismului pacientului, a apărut un mecanism artificial puternic de transmitere a infecțiilor nosocomiale. Dotarea instituțiilor medico-sanitare cu tehnică medicală sofisticată presupune utilizarea unor metode deosebite de dezinfecție și sterilizare a aparatului medical [2, 3]. Un alt factor care contribuie la dezvoltarea IN în instituțiile medico-sanitare, îndeosebi în staționarele de profil chirurgical, este prezența într-un număr mare a persoanelor cu statut imun diminuat și sunt create condiții prielnice pentru formarea tulpinilor

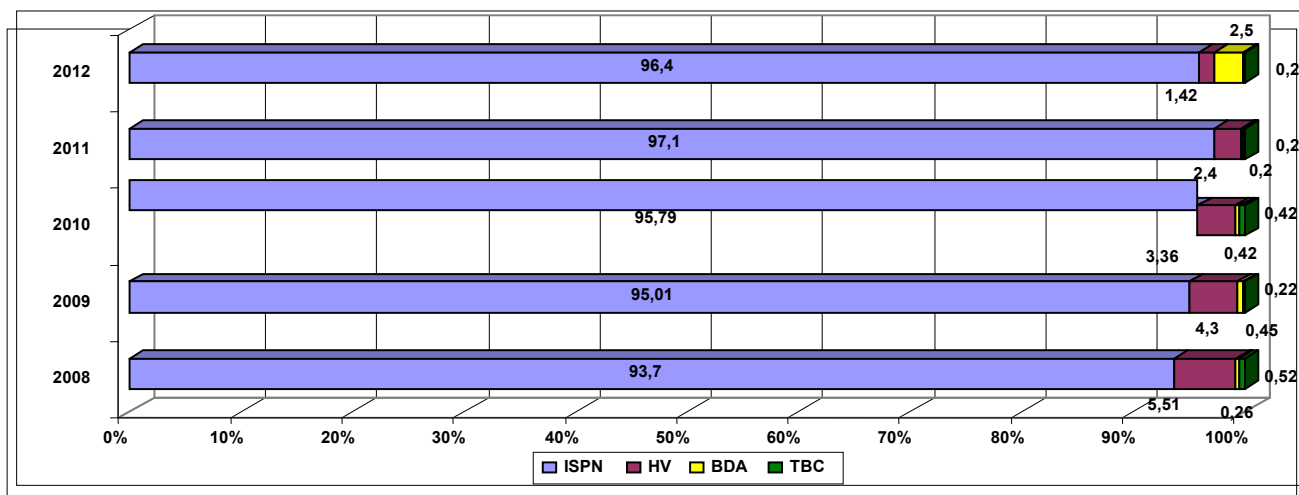


Fig. 1. Structura prin IN în mun. Chișinău (2008-2012).

autohtone spitalicești, contribuind la apariția infecțiilor septico-purulente [4, 5]. Utilizarea irațională a preparatelor antimicrobiene își are rolul în apariția infecțiilor nosocomiale. Conform datelor experților mondiali în problema dată [6], în circa 50% cazuri se exagerează utilizarea antibioticelor.

Conform datelor statistice, în Republica Moldova incidența prin infecții nosocomiale, în 2012, a constituit: la bolnavii de profil chirurgical – 1,4 la 1000 de operații (în 2011 – 1,3 cazuri la 1000 de operații), la lăuze – 11,3 la 1000 de nașteri (în 2011-9,5 cazuri la 1000 de nașteri), la nou-născuți – 2,7 la 1000 de nou-născuți vii (în 2011 – 1,9 cazuri la 1000 de nou-născuți vii).

Totodată, nivelul înregistrat al morbidității prin infecții intraspitalicești este subapreciat, mai cu seamă, în staționările chirurgicale. În rezultatul unui studiu aprofundat s-a demonstrat că morbiditatea reală prin ISPN constituie, în staționările chirurgicale, 83,6 la 1000 de operații [1, 2]. În Federația Rusă, conform statisticii oficiale, anual se înregistrează de la 30 până la 50 de mii de îmbolnăviri prin IN. Totodată, conform rezultatelor obținute în această țară, IN constituie 6-8% sau 2-2,5 mln. bolnavi [1, 3].

În Republica Moldova, în 2012, structura infecțiilor nosocomiale este prezentată prin: infecții septico-purulente nosocomiale (ISPN) la lăuze cu 49% (în 2011 – 41%), infecția de plagă chirurgicală – 23,8% (în 2011 – 23,5%), ISPN în perioada perinatală 11,6% (în 2011 – 17,4%), infecții în consecința unei injecții, perfuzii, transfuzii – 11,9% (în 2011 – 14,8%).

Material și metode

Studiul se bazează pe datele înregistrate în formularele de evidență statistică, aprobate de MS: F. 003/e, 060/e, 069/e, fișele de anchetare epidemiologică a cazurilor de IN, materialele analizei retrospective a morbidității prin IN, înregistrate în instituțiile medico-sanitare din mun. Chișinău pentru anii 2008-2012, rezultatele evaluării sanitaro-epidemiologice a IMS în această perioadă. La prelucrarea materialului a fost utilizată metoda clasică de analiză epidemiologică.

Rezultate și discuții

În perioada 2008-2012, incidența morbidității prin IN, în municipiu, este mai înaltă comparativ cu morbiditatea generală pe țară, depășind media anuală cu: 1,4 la 1000 de nou-născuți vii (M. mun. Chișinău = 3,6; M. RM = 2,2), la lăuze - cu 6,2 la 1000 de nașteri (M. mun. Chișinău = 13,1; M. RM = 6,9) și cu 1,1 la 1000 de operații pacienți chirurgicali (M. mun. Chișinău = 2,7; M. RM = 1,6).

În mun. Chișinău au fost înregistrate 2313 cazuri de infecții nosocomiale (aa.2008-2012), condiționate de acordarea asistenței medicale în 67 de instituții medico-sanitare din teritoriu, inclusiv: 27 de spitale, 3 maternități și 37 de instituții de asistență medicală primară (AMP), precum și alte instituții medico-sanitare (IMS). În funcție de profilul instituțiilor medico-sanitare (IMS), infecțiile nosocomiale au fost înregistrate în maternități – 1242 de cazuri (53,7%), în spitale – 1015 cazuri (43,9%) și 56 de cazuri (2,4%) în IMS pentru AMP și alte IMS. În structura infecțiilor nosocomiale domină infecțiile septico-purulente, rata acestora variind de la 2167 de cazuri (93,7%) până la 2246 de cazuri (97,1%). Dintre alte infecții s-au înregistrat 73 de cazuri (3,1%) hepatite virale asociate cu asistența medicală, boli diareice acute – 21 de cazuri (0,9%) și 7 cazuri (0,3%) de tuberculoză ca boală profesională între angajații IFP „Chiril Draganiuc” și Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie (fig. 1).

În acești ani, majoritatea infecțiilor nosocomiale în IMS s-au manifestat sporadic, cu excepția erupției de 14 cazuri de dizenterie, înregistrate la pacienții din IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie în 2012.

În dinamica multianuală a morbidității prin IN se evidențiază creșterea incidenței morbidității prin ISPN la lăuze – de la 8,6 la 1000 de nașteri în 2008 până la 18,9 la 1000 de nașteri în 2012. La nou-născuți și la pacienții de profil chirurgical se atestă o dinamică stabilă a incidenței morbidității prin ISPN, constituind 4,1 la 1000 de nou-născuți vii și 2,3 la 1000 de operații (fig. 2).

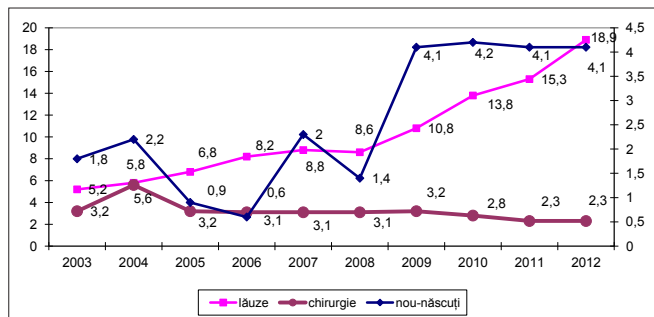


Fig. 2. Dinamica morbidității prin ISPN în mun. Chișinău (2003-2012).

Acest fapt este determinat de utilizarea mai frecventă în practica chirurgicală a tehnologiilor și instrumentarului medical contemporan cu risc epidemiologic redus de apariție a IN, dotarea cu aparataj performant de sterilizare a articolelor medicale, utilizarea preparatelor biodestructive contemporane cu spectru larg și grad înalt de acțiune asupra microorganismelor. Totodată, se atestă o înregistrare insuficientă a cazurilor de ISPN, în special, ascunderea conștientă a acestora în secțiile chirurgicale ale spitalelor. Astfel, efectuând o expertiză activă a 1896 de fișe ale pacienților (F. 003/e) din secțiile chirurgicale ale spitalelor aflate în studiu, au fost depistate încă 34 de cazuri de ISPN nediagnosticate și neraportate în modul stabilit de prevederile „Ghidului de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale”, privind diagnosticarea, conform definițiilor de caz-standard, și înregistrarea tuturor formelor nosologice de infecții nosocomiale. Așadar, morbiditatea reală prin ISPN la pacienții chirurgicali în perioada analizată constituie 17,9 la 1000 de operații și este de 6 ori mai înaltă, comparativ cu cea înregistrată oficial. Cazuri de ISPN au fost înregistrate în toate IMSP și maternități dar, în unele din ele se atestă o activitate nesatisfăcătoare de diagnosticare și raportare a cazurilor de ISPN. Astfel, în IMSP Institutul Cardiologic, Institutul Mamei și Copilului, Clinica „Em. Coțaga”, incidența morbidității prin ISPN constituie doar 0,4-0,6 la 1000 de operații, față de media anuală pe municipiu de 2,3 la 1000 de operații.

La pacienții chirurgicali, în structura infecțiilor septico-purulente înregistrate, se evidențiază infecțiile plăgii chirurgicale (superficiale și profunde), constituind 907 cazuri sau 85,7% din totalul de 1058 de cazuri ISPN, în 95 de cazuri (9%) – infecții contractate drept consecință a injecțiilor și perfuziilor, 50 de cazuri (4,7%) – pneumonii și, doar în 6 cazuri (0,6%) – infecții ale tractului urinar. În IMS din municipiu, starea lucrurilor privind diagnosticarea și notificarea cazurilor de infecții ale tractului urinar și pneumoniilor nosocomiale, rămâne a fi nesatisfăcătoare. Infecțiile septico-purulente nosocomiale au fost înregistrate la toate sistemele de organe cu predominarea afectării organelor cavității abdominale – 49,9%, infecții ale organelor sistemului respirator și osteo-muscular – 10,8%, respectiv, infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi – 7,3%, la alte sisteme de organe – sub 2% fiecare. Se atestă o diversitate a formelor nosologice: plagă supurată (39,7%), abcese postoperatorii ale organelor și diverse spații anatomice (20,1%), flegmon și abcese ale țesuturilor (11,8%), infecții osteomielitice și osteite (8,6%), mediastenite (6,7%),

peritonite (4,3%), endometrite și epididemite (4,1%), empiem pleural (2,2%), ventriculite și meningoencefalite purulente (2,1%), și altele (0,4%). La lăuze, din 1027 de cazuri înregistrate de ISPN, se evidențiază infecțiile uterului (endometrite), constituind – 913 cazuri (89%), infecții ale perineului – 49 de cazuri (4,8%), infecții ale plăgii chirurgicale – 44 de cazuri (4,4%), mastite – 10 cazuri (0,9%), pneumonii – 4 cazuri (0,4%) și altele – 11 cazuri (1%). De menționat faptul că la lăuze incidența morbidității prin endometrite la nașterea prin operație cezariană este mult mai mare și constituie 16,1 la 1000 de nașteri, comparativ cu 10,8 la 1000 de nașteri naturale. La nou-născuți ponderea cea mai mare a ISPN o constituie omfolitele – 83 de cazuri (32,2%) din totalul de 275 de cazuri, în 59 de cazuri (23,1%) s-au înregistrat conjunctivite, în 57 de cazuri (22,7%) – infecții ale tegumentelor, în 34 de cazuri (12,4%) – infecții ale tractului respirator (bronhopneumonii, pneumonii), în 8 cazuri (7,9%) – abcese după injecții și alte infecții în 6 cazuri (2,1%). Infecțiile septico-purulente la pacienții chirurgicali, conform datelor prezentate de IMSP, în majoritatea cazurilor (66,9%) sunt înregistrate după a 10-11-a zi din ziua operației, în 20,8% – după 6-9 zile din ziua operației și doar în 12,3%, se diagnostichează în primele 4-5 zile din ziua operației. Totodată, în rezultatul expertizei active a fișelor medicale ale pacienților operați și anchetarea cazurilor de ISPN, s-a constatat, că în majoritatea cazurilor (41,7%), primele semne pentru diagnosticarea cazurilor de infecții ale plăgii chirurgicale apar în primele 4-5 zile de la operație. După 6-9 zile, INSP au fost determinate în 30,2% cazuri, iar după 10-11 și mai multe zile din momentul operației – doar în 28,1% cazuri. Aceasta demonstrează ascunderea cazurilor de ISPN prin amânarea tendențioasă a zilei apariției complicației și posibilitatea de a externa intenționat pacienții din staționar cu prezența infecției.

În maternități se evidențiază o tendință de a transforma cazurile de infecții nosocomiale la nou-născuții vii în cazuri de infecții materno-fetale (intrauterine). Astfel, incidența morbidității prin infecții materno-fetale în perioada 2003-2007 de la 38,1 la 1000 de nou-născuți vii a crescut până la 70,7 la 1000 de nou-născuți vii în perioada de referință (2008-2012).

În funcție de vârsta pacienților, în secțiile de chirurgie, majoritatea infecțiilor s-au înregistrat la persoanele de vârstă activă, 40-59 de ani, constituind 46,4%, fiind mai frecvent supuși intervențiilor chirurgicale în rezultatul diverselor traumatisme. Totodată, se atestă o rată sporită a ISPN la pacienții de 60-69 de ani – 20,2% și peste 70 de ani și mai mult – 12,8% din numărul total de cazuri înregistrate, dat fiind și numărul mai mic al acestor pacienți. O pondere mai mică a ISPN s-a determinat la copiii de până la 17 ani, constituind 6,7% cazuri și persoanele de 18-39 de ani – 13,9% cazuri.

În perioada analizată, a sporit ponderea examinărilor microbiologice a cazurilor de ISPN, constituind 82,3%, comparativ cu 56,3%, în 2008 [7]. Structura etiologică și varietatea florei microbiene a ISPN, atât la pacienții chirurgicali, cât și la cei din maternități s-a dovedit a fi diversă, fiind generată de 18 specii de microorganisme și asocieri a câte 2-3 bacterii. La pacienții cu profil chirurgical, în structura etiologică a ISPN predomină asocieri de microorganisme, rata cărora a

sporit de la 6,8% în aa. 2002-2007 [7] până la 23,6%, în perioada analizată. La nou-născuți și lăuze acest fenomen este mai puțin pronunțat și, în majoritatea cazurilor, structura microorganismelor izolate în infecțiile septico-purulente este asemănătoare la pacienții de profil chirurgical.

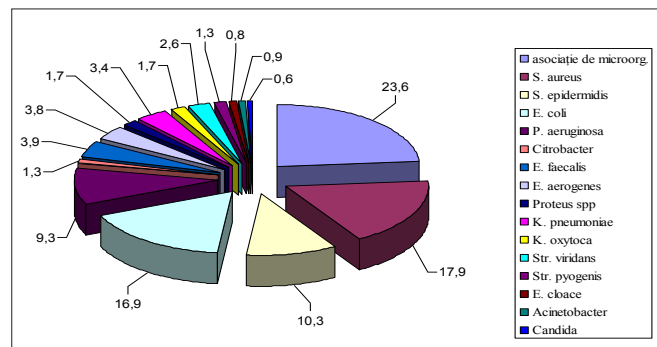


Fig. 3. Structura etiologică și ponderea agenților cauzali ai ISPN (2008-2012).

Este semnificativă prezența microorganismelor din genul: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* și familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*. Astfel, s-a constatat decelarea mai frecventă a *S. aureus* (17,9%), *E. coli* (16,9%), *S. epidermidis* (10,3%), *P. aeruginosa* (9,3%). Speciile *Candida* au fost izolate cu o pondere mai puțin semnificativă (0,6%) și preponderent s-au detreminat în asociație cu alte microorganisme (fig. 3).

O problemă stridentă este rezistența microbială a agenților cauzali față de antibiotice. Astfel, agenții microbieni ai ISPN au manifestat rezistență la majoritatea antibioticelor utilizate în practica medicală. Analiza microbiologică a 26 000 de tulpini microbiene a determinat faptul că 9464 de tulpini izolate (36,4%) au manifestat rezistență la 49 de preparate antimicrobiene din 19 grupuri de preparate utilizate în IMS. S-a dovedit că microorganismele au dezvoltat rezistență la antibioticele din grupurile: penicinelor (51,4%), cefepimelor (41,8%), tetraciclinelor (35,1%), aminoglicozidelor (31,5%), macrolidelor (19,5%), fluochinolonele (12,8%). În funcție de etiologia ISPN s-a constatat că familia *Pseudomonadaceae* a dezvoltat rezistență în 100% cazuri față de penicilină, 96% cazuri – față de oxacilină, 93,3% – față de ampicilină și 83,5% – față de amoxicilină. Microorganismele din familia *Enterobacteriaceae* au manifestat rezistență față de oxacilină în 100% cazuri, iar microorganismele din genul *Enterococcus* – în 75,1%, *Streptococcus* – 47,4%, *Staphylococcus* – 35,2% cazuri. O situație similară se atestă față de ceftriaxon, la care s-au dovedit a fi rezistente microorganismele din genul *Enterococcus* – 88% și familia *Pseudomonadaceae* – în 83,5% cazuri.

Rezultatele evaluării sanitaro-epidemiologice a IMS și anchetarea cazurilor de infecții nosocomiale denotă o diversitate de cauze posibile ale apariției acestora. Unul din factorii de risc care determină contractarea infecțiilor septico-purulente este gravitatea maladiei de bază a pacienților pe fundalul unui proces inflamator și adresare tardivă după asistență medicală [8]. Nu mai puțin importantă este starea generală de sănătate a pacientului și prezența maladiilor asociate, ceea ce contribuie la slăbirea statutului imun (diabet zaharat, maladii oncologice

și alte boli degenerative). În cazul nou-născuților, mai frecvent IN se înregistrează la cei născuți prematur, cu greutate corporală mică la naștere. Totodată, se atestă neajunsuri privind respectarea condițiilor igienice și regimului sanitaro-igienic și antiepidemic în IMS. Cel mai des întâlnită este lipsa sau aprovizionarea insuficientă cu apă caldă curgătoare de la sursele locale, ceea ce duce la funcționarea nesatisfăcătoare sau parțială a filtrelor sanitare spre blocurile de operații și naștere, încăperile sanitare din secții. În aceeași ordine de idei, a fost determinată funcționarea defectuoasă și ineficientă a sistemului artificial de ventilare a aerului în sălile de operații, nașteri, pansamente, terapie intensivă și reanimare. Sub acest aspect, starea lucrurilor se agravează și mai mult datorită activității chirurgicale intense în sălile de operații și ignorarea pauzelor între operații, necesare pentru efectuarea activităților de respectare a regimului sanitaro-antiepidemic (evacuarea deșeurilor infecțioase, dezinfecția aerului etc.). Acestea sunt confirmate prin rezultate bacteriologice nesatisfăcătoare ale poluării microbiene a aerului în sălile de operații, ponderea cărora constituie 13,7%. Infecțiile nosocomiale sunt cauzate și de alte încălcări admise de lucrătorii medicali pe fundalul neconștientizării depline a problemei date și o atitudine neadecvată din partea conducătorilor IMS.

Concluzii

1. În mun. Chișinău, incidența morbidității prin ISPN depășește media pe țară și, totodată, nu reflectă morbiditatea reală ca rezultat al diagnosticării și înregistrării insuficiente a cazurilor de ISPN.

2. În structura infecțiilor nosocomiale în mun. Chișinău predomină infecțiile septico-purulente, ponderea acestora fiind de la 93,7% până la 97,1%.

3. În dinamica multianuală a morbidității prin IN se evidențiază creșterea incidenței morbidității prin ISPN la lăuze de la 8,6 la 1000 de nașteri în 2008 până la 18,9 la 1000 de nașteri în 2012.

4. La nou-născuții și la pacienții de profil chirurgical se atestă o dinamică stabilă a incidenței morbidității prin ISPN, ceea ce constituie 4,1 la 1000 de nou-născuți vii și 2,3 la 1000 de operații.

5. La lăuze incidența morbidității prin endometrite la nașterea prin operație cezariană este mult mai mare și constituie 16,1 la 1000 de nașteri, comparativ cu 10,8 la 1000 de nașteri naturale.

6. Ponderea examinărilor microbiologice a cazurilor de ISPN a sporit, constituind 82,3%, comparativ cu 56,3%, în 2008.

7. În majoritatea cazurilor, microorganismele decelate au manifestat rezistență față de antibiotice.

8. Este necesară întreprinderea unor activități mai eficiente la nivel organizațional, metodic și practic din partea tuturor persoanelor interesate din instituțiile medico-sanitare și Centrul de Sănătate Publică.

9. Amplificarea activităților în colaborare cu catedrele universitare din cadrul IMS precum și cu catedrele de perfecționare continuă a medicilor rezidenți și practicieni în această direcție.

References

1. Prisacari V. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale [Guide on surveillance and control of nosocomial infections]. Ed. II. Chișinău, 2009;9-10, 27, 53-82, 182.
2. Prisacari V. Particularități epidemiologice privitor la infecțiile nosocomiale septico-purulente în funcție de profilul staționarului [Epidemiological peculiarities regarding septic-purulent nosocomial infections in the conditions of a profile hospital]. *Sănătate publică, economie și management în medicină* [Public Health, Economy and Management in Medicine]. 2012;41(2):59.
3. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale [The problem of nosocomial infections]. *Curierul medical*. 2005;3:47-52.
4. Paraschiv A. Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană (pe modelul mun. Chișinău) [Epidemiology of septic-purulent nosocomial infections in the modern period (on the model of the municipality of Chisinau)]. Teză de doctor în medicină [Doctoral thesis in medicine]. Chisinau, 2006.
5. Prisacari V, Paraschiv A, Jucovschi C. Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale [Epidemiological evaluation of risk factors in septic-purulent nosocomial infections]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences]. 2005;2:73-86.
6. Parascovia D. Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la pacienții de profil chirurgical în mun. Chișinău [Epidemiology of septic-purulent nosocomial infections in the surgical patients in the municipality of Chisinau]. *Sănătate publică, economie și management în medicină* [Public health, Economy and Management in Medicine]. 2008;26(5):101-104.
7. Mandell EL, Benett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000.
8. Semina NA, Kovaleva EP, Akimkin VG, et al. Osobennosti epidemiologii i epidemiologicheskogo nadzora za vnutribolnichnymi infektsiyami na sovremennom etape [Epidemiological peculiarities and epidemiological surveillance of hospital infections at the actual stage]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2006;4:22.

Efficiency assessment of the information system on surveillance of communicable diseases and public health events

*S. Gheorghita, V. Badan, O. Lozan, V. Chicu

Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: sgheorghita@cnspl.md. Manuscript received August 15, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: The process of the implementation of information technologies in the system of public health surveillance is going on, providing an essential support in improving the quality and accessibility of the data on the epidemiological situation and morbidity trends as well as in improving the surveillance optimization and control of communicable diseases and health events in the terms of time, human resources and effective financial management.

Material and methods: The efficiency evaluation of the electronic system of surveillance over communicable diseases and public health events has been performed by analyzing the system functionalities and assessing the health workers' satisfaction in the light of simplicity, flexibility, quality and acceptability of the system.

Results: The level of the satisfaction of medical personnel (family doctors and epidemiologists) concerning the electronic system functionalities has a direct correlation with the general computer knowledge and working skills. The informatization of the main activities of the public health service corresponds to the information complex integrated into the health care system and e-government strategy and consists of its subsequent integration into the unified information space of the country.

Conclusions: At present the integration of information systems in the field of medical care and public health supervision is a problem that requires an integrated and comprehensive approach, focused on the consolidation and optimization of the management of human and financial resources and the achievements of the best indicators in the public health service.

Key words: surveillance, communicable diseases, electronic information systems.

Evaluarea eficienței sistemului informațional în controlul bolilor infecțioase și evenimentelor din domeniul sănătății publice

Introducere

Informatizarea societății la etapa actuală este percepută ca utilizarea largă a resurselor informaționale mondiale cât și a celor locale [1]. Tehnologiile informaționale au vizat și domeniul sănătății publice, fiind pe larg utilizate în crearea rețelelor de colectare, stocare, transmitere și analiză a datelor despre sănătatea populației, convertindu-le în dovezi, care servesc drept temelie pentru luarea deciziilor [2].

Sistemele informaționale (SI) în domeniul sănătății publice sunt diferite de cele utilizate în asistența medicală și diferența este determinată de scopul, funcțiile și operațiunile de bază

ale sănătății publice pentru a transpune definiția propusă de Sir Donald Acheson, 1988 „știința și arta de prevenire a bolilor, prelungirea vieții și promovarea sănătății prin eforturile organizate ale societății” [3]. Aplicarea științelor informaticii și tehnologiei în domeniul sănătății publice are la bază principiile de organizare și funcționare a acestui sistem și include: promovarea sănătății la nivel de populație, prevenirea bolilor și dizabilităților, prevenirea vulnerabilităților lanțului causal ce conduce la apariția bolii etc. Activitățile menționate nu se limitează la aspectul social, de comportament și al mediului ambiant, ci reprezintă aplicarea de către autoritățile de să-

nătate publică a măsurilor de limitare și restricție în situații excepționale sau de monitorizare și evaluare a respectării cadrului legal [4].

SI variază în complexitate de la registre, centralizatoare simple, pentru abstractizarea datelor în instituțiile medicale, de sănătate publică și comunitate până la rețele complexe interinstituționale și vizează: promovarea sănătății, prevenirea bolilor sau ameliorarea sănătății; monitorizarea și planificarea resurselor sistemului de sănătate; formularea politicilor în domeniul sănătății; promovarea cercetărilor și diseminarea cunoștințelor prin instruire la distanță.

Rezultatele (*engl.* outcome) implementării SI vizează oferirea suportului, asigurarea eficientizării și optimizarea operațiunilor esențiale de sănătate publică (*engl.* EPHOs), definite de Organizația Mondială a Sănătății. În contextul reformării sistemului de sănătate publică în Republica Moldova, pentru a asigura operațiunile esențiale cu referire la supravegherea și evaluarea stării de sănătate și a bunăstării populației, a fost elaborat sistemul informatic de supraveghere a maladiilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică. SI reprezintă o rețea de colectare continuă a datelor privind maladiile transmisibile și evenimentele de sănătate publică, ceea ce permite înregistrarea lor în timp real, analiza datelor și evaluarea situației epidemiologice în teritoriul țării.

Măsurarea valorii unui SI în domeniul sănătății publice reprezintă nu doar estimarea matematică a eforturilor, cheltuielilor și costurilor de gestionare a datelor ce vin din diferite surse, transformarea datelor în informații, costurile hardware și software [5]. Practica de elaborare și implementare a SI în supravegherea epidemiologică a maladiilor transmisibile a evidențiat un element important ce sporește valoarea sistemului – resursele umane (specialiști instruiți, cu experiență în domeniile tehnologiilor informaționale și sănătății publice).

Scopul prezentei lucrări este evaluarea calității și eficienței sistemului electronic de supraveghere a maladiilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică prin prisma analizei funcționalităților sistemului, precum și aprecierea în ce măsură acesta satisface cerințele de simplitate, flexibilitate, calitate și acceptabilitate ale utilizatorilor.

Material și metode

Din cohorta lucrătorilor medicali cu diferit grad de cunoaștere a computerului și cel puțin 6 luni de lucru în SI de supraveghere a maladiilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică, în perioada 2011-2012 au fost chestionați 136 de specialiști din Instituțiile Medico-Sanitare Publice CME, SR și CSP din 37 de teritorii (35 de raioane și 2 municipii). Chestionarele au fost completate de utilizatorii sistemului electronic, înregistrați cu roluri de: operatori, medici și asistenți medicali, medici epidemiologi și asistenți, precum și specialiști de laborator. A fost respectată metodologia de chestionare. Chestionarul final a fost constituit din 25 de întrebări [6], închise, cu un singur și cu răspunsuri multiple, deschise și semideschise. Evaluarea opiniei lucrătorilor medicali referitor la eficiența sistemului informatic a fost efectuată prin metoda cantitativă. Respondenților li s-a propus să aleagă atent varianta de răspuns considerată cea mai apropiată de punctul lor

de vedere, să definească anumite noțiuni, să treacă în revistă documentele de care se conduc în activitate etc.

Rezultatele chestionării pentru estimarea percepției și gradului de satisfacție a lucrătorilor medicali, privind eficiența utilizării SI, au elucidat o participare a specialiștilor vizați, cu atribuții de funcție în suspectarea, detectarea, raportarea cazurilor de boală și a evenimentelor de sănătate publică, confirmarea cazului de boală sau eveniment, efectuarea anchetei epidemiologice, estimarea tendințelor și nivelului morbidității în timp, spațiu și grupuri de populație. Din ei 45,6% sunt specialiști cu studii medii medicale și 54,6% – specialiști cu studii medicale superioare. Vârsta medie a lucrătorilor medicali a constituit 44,5 ani \pm 0,9 ani (de la 22 până la 68 de ani), statistic semnificativ mai mare la medici (40,5 \pm 1,2 ani), comparativ cu asistentele medicale (33,7 \pm 1,2 ani; $p < 0,001$). Rezultatele obținute au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, descriptivă și discriminantă [6, 7, 8, 9].

Rezultate și discuții

Estimarea percepției și gradului de satisfacție a lucrătorilor medicali privind eficiența utilizării sistemului informațional a vizat evaluarea atitudinii lor privind unele caracteristici ale SI, propuse de S. Giovanna, 2009 [10]. Aceste caracteristici permit estimarea opiniei privind calitățile SI de supraveghere a maladiilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică, referindu-se la aspectele de funcționalitate, oportunitate, utilizabilitate, simplitate în întreținere. Din setul indicatorilor de eficiență, definită ca relația dintre nivelul de performanță al SI și volumul resurselor utilizate, a fost estimată atitudinea utilizatorilor față de variabilele temporare: timpul de execuție, viteza de răspuns, timpul de prelucrare; aspectele legate de fiabilitatea, ce caracterizează capacitatea SI de a-și menține nivelul de performanță, în condiții și pentru o perioadă de timp definită.

Cel mai numeros grup a fost constituit din respondenții cu vârsta de 46 de ani și mai mult – 35,0% din numărul total al respondenților, grupul de vârstă 40-45 de ani a avut o pondere mai mică – 28,0%, grupul de vârstă 36-39 de ani a constituit 16,0% și celelalte grupuri au reprezentat de la 9,0% până la 3,0% din numărul total de respondenți.

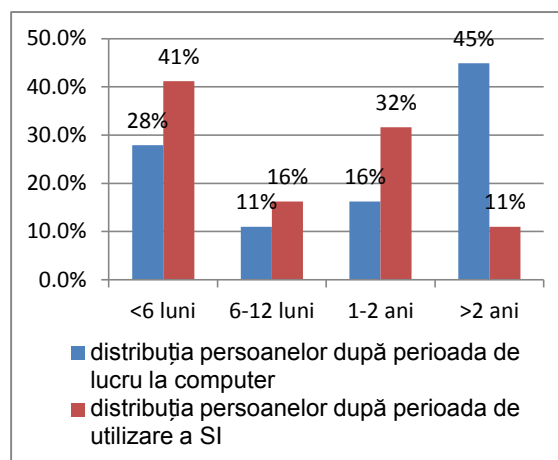


Fig. 1. Ponderea comparativă a respondenților după perioada de timp de lucru la computer și utilizare a sistemului electronic.

Majoritatea respondenților – 61,0%, au menționat că au experiență de lucru la computer mai mult de 2 ani și de 1-2 ani. În același timp, este mare ponderea persoanelor (~40,0%), cu o experiență mai mică de 1 an, inclusiv 28,0% din respondenți lucrează mai puțin de 6 luni la computer (fig. 1). Datele despre perioada de utilizare a sistemului electronic de supraveghere a bolilor transmisibile denotă o situație inversă față de cea menționată, doar 1/3 dintre respondenți cunosc funcționalitățile acestui sistem și îl utilizează o perioadă mai mare de 1 an.

Prin întrebările cu referire la perioada de utilizare a calculatorului s-a estimat gradul de cunoaștere a calculatorului și atitudinea generală față de acesta. Gradul de satisfacție mai mare, lucru remarcat și de alți autori în studii similare [11, 12], se înregistrează la personalul medical, nivelul cunoștințelor și abilităților generale de lucru la calculator al cărora este mai mare. Doar 33,0% dintre respondenți au menționat că au beneficiat anterior de instruire în utilizarea sistemului electronic de supraveghere a bolilor transmisibile. Datele obținute relevă necesitatea organizării periodice a unor cursuri interactive de scurtă durată de instruire în utilizarea tehnologiilor informaționale pentru diferite activități de supraveghere a sănătății populației, la facultatea de formare continuă a medicilor și farmaciștilor la USMF "Nicolae Testemițanu". Odată cu acumularea cunoștințelor și experienței vor fi simțite și beneficiile implementării tehnologiilor informaționale, inclusiv a SI de supraveghere a bolilor transmisibile, iar cunoștințele și experiența de utilizare a calculatorului sunt parametri importanți, care determină dezvoltarea atitudinii pozitive pentru tehnologiile informaționale [11, 13].

La întrebarea "Cine trebuie să raporteze cazurile de boli transmisibile în sistemul electronic de supraveghere a bolilor transmisibile?" răspunsurile au fost alarmant de controversate (tab. 1). Deși majoritatea respondenților ($66,2 \pm 4,05\%$) a menționat că aceasta este atribuția medicului de familie, în $20,6 \pm 3,46\%$ cazuri, respondenții au delegat această funcție asistentului medicului de familie. În $40,4 \pm 4,2\%$ cazuri, respondenții au menționat că raportarea cazului de boală este obligațiunea statisticianului/operatorului și altor specialiști în $6,6 \pm 2,12\%$. Conform atribuțiilor de funcție, medicul de familie sau de alt profil (chirurgical, internist etc), care suspectează

un caz de boală, stabilind diagnosticul, ținând cont de tabloul clinic și circumstanțele epidemiologice, în baza definiției de caz raportează cazul de boală sau evenimentul de sănătate.

Rezultatele, care reflectă situația reală cu referire la raportarea cazurilor de boli transmisibile, necesită o abordare și discuții, fiindcă doar $48,5 \pm 4,28\%$ respondenți au menționat că medicul de familie raportează cazurile de boală, $28,7 \pm 3,87\%$ și $27,8 \pm 3,84\%$ – raportează asistentul medicului și, respectiv, statisticianul (tab. 1).

Ținând cont de faptul că raportarea cazului nu este o acțiune simplă, dar un proces de luare a unei decizii, această activitate ține de obligațiunea medicului. Furnizarea datelor despre cazul de boală în platforma electronică poate fi delegată asistentului medicului, însă responsabilitatea despre calitatea datelor îi revine medicului clinician.

Rezultatele evaluării cunoștințelor despre cadrul legislativ și normativ scot în evidență un nivel nesatisfăcător al cunoștințelor despre documentele de bază și conținutul lor, care au stat la baza instituirii sistemului electronic. Cele mai cunoscute documente de către specialiști au fost: Legea nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice – $10,3 \pm 2,6\%$ și Ordinul MS nr.385/2007 cu privire la aprobarea definițiilor de caz pentru supravegherea și raportarea bolilor transmisibile în Republica Moldova – $21,3 \pm 3,51\%$. Celelalte documente sunt și mai puțin cunoscute, 2 documente, unul din care este un document de talie internațională – Regulamentul Sanitar Internațional (2005), nu au fost menționate de niciun respondent.

Rezultatele evaluării cunoștințelor despre formularele de evidență de bază, inclusiv transpuse în sistemul electronic și utilizate de către toți lucrătorii medicali, au evidențiat o cunoaștere mai bună a acestora, în comparație cu cadrul legal național și internațional. Odată cu implementarea sistemului electronic de colectare a datelor, procedura de raportare a fiecărui caz de boală infecțioasă a fost transpusă în regim electronic în baza formularului 058/e "Fișă de declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, reacții adverse la administrarea preparatelor imunobiologice", iar înscrierea cu completarea registrului 060/e "Registru de evidență a bolilor infecțioase" s-a realizat în regim automatizat în baza

Tabelul 1

Frecvența răspunsurilor despre raportarea cazurilor de boli transmisibile

Răspunsul selectat de respondenți	Raportarea cazurilor de boli transmisibile se efectuează de către specialiști			Raportarea cazurilor de boli transmisibile se efectuează de facto de către specialiști		
	Nr. răspunsuri afirmative	Frecvența (%) nr. pers. intervievate	Eroare standard	Nr. răspunsuri afirmative	Frecvența (%) nr. pers. intervievate	Eroare standard
Medic de familie	90	66,2%	$\pm 4,05\%$	66	48,5%	$\pm 4,28\%$
Asistent al medicului	28	20,6%	$\pm 3,46\%$	39	28,7%	$\pm 3,87\%$
Statistician/operator	55	40,4%	$\pm 4,2\%$	38	27,9%	$\pm 3,84\%$
Alte persoane	9	6,6%	$\pm 2,12\%$	12	8,8%	$\pm 2,42\%$

datelor completate în formularul 058/e. În pofida acestor activități de rutină, folosite pentru raportarea fiecărui caz de boală infecțioasă și/sau stare de sănătate, doar $47,1 \pm 4,28\%$ și $38,2 \pm 4,16\%$ respondenți au menționat că formularul 058/e și, respectiv, registrul 060/e au fost transpuse și se folosesc pentru standardizarea raportării cazurilor de boli infecțioase în SI. Preponderent, specialiștii epidemiologici în $21,3 \pm 3,51\%$ cazuri au menționat și raportul statistic nr. 2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”, care a fost transpus în sistemul electronic și se generează automat prin totalizarea cazurilor raportate de către medicul de familie, infecționist etc. Cu toate că formularele de evidență se folosesc pentru raportarea bolilor infecțioase, timp de mai mult de 20 de ani, iar în procesul de transpunere a lor în sistemul electronic au fost doar actualizate, cunoașterea acestor documente este insuficientă.

Răspunsurile care au evidențiat nivelul cunoștințelor în delimitarea obligațiilor de bază ale specialiștilor din asistența medicală, sănătate publică etc. au menționat obligațiunile de bază ale medicului clinician: de depistare a cazurilor de boală – $96,3 \pm 1,61\%$; raportarea cazurilor nominale de boală și de grup – $86,0 \pm 2,97\%$; generarea trimiterilor pentru investigații de laborator – $72,1 \pm 3,84\%$ și au fost identificate corect de majoritatea respondenților. Mai puțini respondenți au atribuit posibilitatea de generare a rapoartelor operative, statistice, integrale medicului clinician $19,1 \pm 3,37\%$, deși, în conformitate cu posibilitățile sistemului electronic, medicii clinicieni pot genera toate tipurile de rapoarte în limita instituției sau teritoriului deservit. Funcțiile de completare a rezultatelor de laborator și de clasificare finală a cazului, menționate de $19,1 \pm 3,37\%$ și, respectiv, $25,7 \pm 3,74\%$ respondenți, nu reprezintă atribuții ale medicului clinician. Pentru medicii epidemiologi funcțiile de bază, corect atribuite de către respondenți, au fost clasificarea finală a cazului – $85,3 \pm 3,03\%$ și generarea rapoartelor operative, statistice, integrale – $78,7 \pm 3,51\%$, în limita teritoriului deservit. Activitățile de depistare a cazurilor de boală, evidențiate de $13,2 \pm 2,9\%$ respondenți, raportarea cazurilor nominale de boală și de grup – $35,3 \pm 4,09\%$, precum și generarea trimiterilor pentru investigații $14,7 \pm 3,03\%$, cu completarea rezultatelor de laborator $12,5 \pm 2,83\%$ nu sunt atribuții ale medicilor epidemiologi.

Completarea rezultatelor de laborator, menționată de către $93,4 \pm 2,12\%$ respondenți și generarea trimiterilor pentru investigații, menționată de $45,6 \pm 4,27\%$ pot fi prin definiție efectuate de specialistul de laborator în cadrul sistemului electronic, totuși funcția de bază a acestuia rămâne recepționarea, validarea, procesarea probelor biologice, efectuarea investigațiilor de laborator și comunicarea rezultatului investigațiilor. Deși $14,0 \pm 2,97\%$ respondenți au menționat greșit că generarea rapoartelor operative, statistice, integrale este obligația de bază a specialistului de laborator, accesul la rapoarte este deschis pentru specialiștii de laborator, în limita laboratorului în care activează. Celelalte obligațiuni atribuite de unii respondenți, cum ar fi depistarea și raportarea cazurilor nominale de boală/grup cu clasificarea finală a acestora, depășesc cu mult competențele specialiștilor din serviciul de laborator. Așadar, analiza rezultatelor a demonstrat că respondenții au cunoștințe

suficiente în delimitarea obligațiilor de bază ale medicului clinician, epidemiolog și specialistului de laborator. Unele deficiențe depistate pot fi înlăturate prin instruirea continuă a specialiștilor în utilizarea sistemului electronic.

În cadrul chestionării s-a încercat estimarea, în opinia lucrătorilor medicali, a aspectelor de oportunitate a sistemului electronic, adică în ce măsură a fost transpus procesul de funcționare a sistemului de supraveghere a maladiilor transmisibile și este atinsă complianța la cerințele de funcționare a sistemului. Întrebările au vizat mecanismele de notificare a cazurilor nominale de boală și cazurilor de grup, mecanismul de generare a trimiterilor la investigații de laborator și funcționalitatea de completare/vizualizare a rezultatelor de laborator.

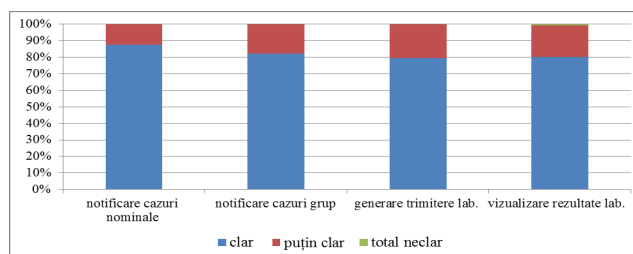


Fig. 3. Oportunitatea și gradul de simplitate a funcționalităților SI.

Analiza rezultatelor obținute (fig. 3) a constatat că, în genere, s-a implementat procesul de rutină de colectare, totalizare și analiză a datelor în cadrul supravegherii maladiilor transmisibile și a fost atinsă o complianță satisfăcătoare a cerințelor de funcționare a platformei electronice. Totodată, funcționalitățile de notificare a cazurilor nominale de boală și de grup, utilizate preponderent de medicii clinicieni, sunt clare pentru $87,0\%$ și, respectiv, pentru $82,0\%$ din numărul total de respondenți. Pentru $79,0\%$ și $80,0\%$ respondenți este simplă și clară funcționalitatea de generare a trimiterilor pentru investigații de laborator și vizualizarea rezultatelor de laborator.

Una din funcționalitățile de bază ale SI de supraveghere a bolilor transmisibile este generarea rapoartelor, așteptările noastre în aspect de beneficii vizând anume acest compartiment. Notificarea standardizată, în timp oportun, totalizarea automată a datelor trebuie să contribuie la sporirea calității datelor, reducerea timpului pentru obținerea rapoartelor, precum și flexibilitatea atât a perioadelor de timp pentru care se generează rapoarte cu date comparative, cât și posibilitatea selectării variabilelor pentru care sunt introduse datele. Din numărul total de respondenți, un număr relativ mic – $33,8\%$ utilizează momentan modulul „Rapoarte”, aceștia fiind preponderent medici epidemiologi. $58,7\%$ respondenți au remarcat că acest modul este maxim optimizat, $37,0\%$ – mediu optimizat și $4,3\%$ – minim optimizat.

În scopul estimării variabilelor temporare (timpul de execuție, viteza de răspuns, timpul de prelucrare), au fost formulate câteva întrebări. Dintre cei intervievați, $73,5\%$ au remarcat că sistemul electronic influențează asupra exercitării obligațiilor de funcție, $26,5\%$ nu au evidențiat nicio schimbare în exercitarea atribuțiilor. Cei care au menționat că implementarea sistemului electronic le influențează activitatea,

au fost rugați să se expună asupra faptului cum s-a modificat timpul de raportare a cazurilor. Sistemul electronic reduce timpul de raportare – au menționat 80,0% respondenți, 16,0% respondenți au menționat că furnizarea datelor în sistemul electronic le prelungește timpul de raportare, în 4,0% - nu a avut loc nicio schimbare. Cu referire la timpul de aplicare a măsurilor de răspuns/luare a deciziilor în situația de majorare a numărului de cazuri peste pragul epidemic sau cazuri de boală/evenimente în grup neobișnuite și neașteptate, 84,0% au remarcat reducerea timpului pentru luarea deciziilor, 7,0% au menționat că nu se modifică perioada de timp, iar prelungirea perioadei a fost menționată de către 9,0% respondenți.

Gradul de satisfacție și atitudinea specialiștilor intervievați a fost măsurată, utilizând o scară de 5 valori de la foarte mulțumit, mulțumit, neutru, oarecum nemulțumit, total nemulțumit. Am încercat să identificăm care anume aspecte ale sistemului creează anumite rezerve. Aspectul estetic – interfața sistemului electronic este elementul care satisface cel mai puțin respondenții – 89%, comparativ cu alte variabile indicate în figura 5, în jur de 9,0% au o poziție neutră față de aspectul estetic, ~ 2% respondenți sunt nemulțumiți și foarte nemulțumiți (fig. 4). Funcționalitățile sistemului electronic în 91,0% satisfac cerințele utilizatorilor chestionați, 8,0% au o poziție neutră și 1,0% și-au exprimat nemulțumirea asupra funcționalităților. Ponderele persoanelor mulțumite de standardizarea procesului de raportare a datelor și funcționalitatea de obținere a rapoartelor grafice este la același nivel ~ 93,0%, ceilalți respondenți nu au avut obiecții față de aceste 2 funcționalități. Respondenții în 94,0% cazuri au remarcat că sunt satisfăcuți de opțiunea de generare a rapoartelor statistice și operative.

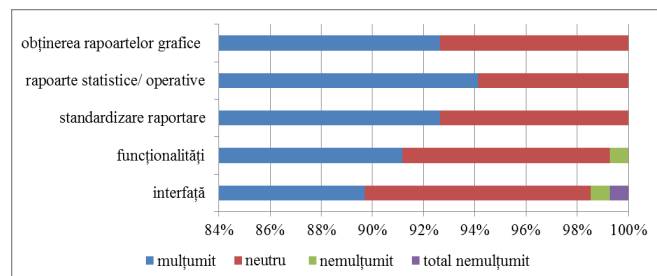


Fig. 4. Estimarea gradului de satisfacție.

Propunerile de modificare/optimizare a SI, parvenite din partea lucrătorilor medicali chestionați, nu au fost multe la număr. În mare parte, solicitările și doleanțele au vizat reînnoirea tehnicii de calcul la care lucrează. Majoritatea propunerilor au inclus doleanța de a repeta cursurile de instruire pentru utilizatori, elaborarea modulelor de instruire și instruirea strictă diferențiată pentru fiecare rol separat, inclusiv organizarea instruirii, în special, pentru medicii epidemiologi în vederea utilizării mai optimale a modului de generare a rapoartelor. Mai mulți lucrători medicali au solicitat sporirea numărului de calculatoare-terminale în instituțiile medicale pentru raportarea datelor în sistemul informațional. Propunerile menționate denotă necesitatea privind perfectarea SIMI prin reînnoirea soft-ului și hard-

ului, dotarea sistemului cu calculatoare mai performante, suplینirea numărului de stații de lucru, perfecționarea modulelor existente și instalarea unor module noi, conectarea la rețeaua Internet sau Intranet [12].

Concluzii

1. Informatizarea activităților de bază ale serviciului de sănătate publică este în conformitate cu sistemul informațional integrat al sistemului sănătății, strategiile de e-guvernare și rezidă în integrarea lui ulterioară în spațiul unic informațional.

2. Procesul de informatizare a serviciului de supraveghere de stat a sănătății publice, reprezintă o activitate continuă, de perspectivă și oferă un suport esențial la: îmbunătățirea calității, accesibilității datelor despre situația epidemiologică și tendințele de evoluție a morbidității, optimizarea măsurilor de supraveghere și control a maladiilor transmisibile și evenimentelor de sănătate, managementul timpului, resurselor umane și gestionarea financiară eficientă.

3. Implementarea cu succes a SI vizează preponderent instruirea specialiștilor în folosirea capacităților sistemului, care reprezintă un factor decisiv al eficientizării activității.

4. Sistemul informațional de supraveghere a bolilor transmisibile, în Republica Moldova, se află la etapa de implementare, iar procesul de reformare a Serviciului de supraveghere a sănătății publice impune necesitatea extinderii sistemului informațional în supravegherea bolilor cronice nontransmisibile.

5. Actualmente, integrarea sistemelor informaționale în domeniul asistenței medicale și supravegherii sănătății publice este o provocare, care necesită o abordare unică și integrată, orientată spre consolidarea și optimizarea managementului resurselor umane, financiare și atingerea unor indicatori mai buni de sănătate publică.

References

1. Ețco Constantin. Managementul în sistemul de sănătate [Management of the health care system]. Ch.: Epigraf SRL, 2006;864.
2. Detels R, McEwenn James, Beaglehole Robert, et al. Oxford Textbook on Public Health. Fourth Edition. New York: Oxford University Press Inc., 2004;1955.
3. Ordinul ministrului dezvoltării informaționale nr.78 din 01.06.2006 cu privire la aprobarea reglementării tehnice „Procesele ciclului de viață al software-ului” [Order of the Ministry of Information Technology № 78 of 1 June, 2006 on the approval of technical regulation ”The processes of the software life cycle”] RT 38370656 – 002:2006. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova [Official Monitor of the Republic of Moldova]* 2006;95-97, art.335.
4. Newsletter for the UK Academy for Information Systems. Edited by David Avison.1995;1(1).
5. <http://www.comp.leeds.ac.uk/ukais/Newsletters/Vol1No1.html#Newsletter>
6. O’Carroll Patrick, Yasnoff WA, Ward ME, et al. Public health informatics and information systems. Springer Science - Business Media Inc., 2003;790.
7. Spinei L, Lozan O, Badan V. Biostatistica. [Biostatistics]. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Școala de Management în Sănătate Publică [Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, School of Management of Public Health]. Chisinau: „Tipografia Centrală”, 2009;186.
8. Mascie-Taylor MH. Data handling and biostatistics: use of SPSS 9.0 for Windows. Charlottenlund: Danish Bilharziasis Laboratory, Department of Biological Anthropology, University of Cambridge. 1999;203.

9. Mureșanu P. Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate [Handbook of mathematical methods of analyzing the health status]. Bucuresti: Editura medicală, 1989;574.
10. Afifi A, Eyzen S. Statisticheskii analiz: podkhod s ispolzovaniem EVM [Statistical analysis: the method of using electronic computing machines]. Perevod s angl [Translated from English]. Moscow: Mir, 1982;486.
11. Stănică G. Implementarea Sistemelor Informatice [Implementation of information systems]. Material de învățare – partea I. Învățământul profesional și tehnic în domeniul TIC [The teaching material - part I. Vocational education and technologies in ICT]. București, 2009;55.
12. Otieno O, Toyama H, Asonuma M, et al. Nurses' views on the use, quality and user satisfaction with electronic medical records: questionnaire development. *J. Adv. Nurs.* 2007;60(2):209-219.
13. Uncuța A. Optimizarea activității serviciului de neurologie și neurochirurgie prin aplicarea tehnologiilor informaționale [Optimization of neurology and neurosurgery service by applying the information technologies]: Autoref. tezei de doctor în medicină [Autoabstract of the doctoral thesis on medicine]. Chișinău, 2012;30.
14. Uncuța A. Estimarea percepției lucrătorilor medicali privind eficiența aplicării sistemului informațional medical integrat [Estimation of the application efficiency of the integrated medical information system by medical workers]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale [Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences]*. 2011;29(1):10-14.

Peculiarities of the salmonellosis epidemic process in Orhei at the present stage

*M. Melnic, L. Bordian, V. Gushtiuc, A. Ciorba, R. Shihlearov, V. Dodu

The Center of Public Health, Orhei, the Republic of Moldova

*Corresponding author: csporhei@csporhei.md. Manuscript received July 17, 2013; accepted February 05, 2014

Abstract

Background: *Salmonellosis* is a type of food poisoning caused by the bacteria *Salmonella*, that annually affects a considerable number of people. Starting with 2008 the morbidity of salmonellosis in Orhei county of the Republic of Moldova has had a continuing increase, for the last years the highest levels of morbidity in the country have been recorded there. One of the reasons have been group morbity outbreaks.

Material and methods: To take into account some epidemiological features of salmonellosis the morbidity caused by this infection has been subjected to the epidemiological analysis in the period of 2003-2012. The data from the statistical reports on some infectious and parasitic diseases, the reports on the status of the state supervision of public health and the records of the microbiology laboratory have served as the informational landmarks.

Results: *Salmonella* has kept the priority of affecting primarily the early age children, having its incidence by 4.5 times higher in comparison with the adult population. For the last 5 years the outbreaks of cystitis, prostatitis, pyelonephritis have been more frequently registered among the urban population, the cause being a more pronounced centralized provision of food.

Conclusion: The microbiological investigations have shown that the epidemic process is maintained by *Salmonella enteritidis* in 63.8% of cases and by *Salmonella typhimurium* – in 32.4% of cases.

Key words: *Salmonella*, epidemic process, epidemiological analysis, epidemiologic outbreaks.

Particularitățile procesului epidemic prin salmoneloze în raionul Orhei la etapa actuală

Introducere

Salmonelozele reprezintă un tip de infecții și toxiinfecții alimentare, cauzate de bacteria *Salmonella*. În prezent, sunt cunoscute mai multe tipuri ale acestei bacterii cel mai frecvent întâlnite fiind variantele serologice ale subspeciei *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis* și *Salmonella typhimurium*. În genere, sunt cunoscute mai mult de 2579 de variante serologice ale genului *Salmonella*, răspândirea lor fiind în raport cu zona geografică, perioada de timp, obiceiurile și tradițiile naționale etc. [1, 2].

Menținerea morbidității prin salmoneloze, în raionul Orhei, la un nivel înalt duce la prejudicii materiale și morale considerabile. Astfel, numai în 2012, pentru CSP Orhei costul prejudiciului cauzat de înregistrarea a două izbucniri de toxiinfecție alimentară în grup, cu afectarea a 15 persoane la ceremonia din s. Peresecina în salonul de festivități „Î.I.”V. Busuioc” și a 33 de persoane – la cafeneaua „Adelina” Î.I. Arvat, orașul Orhei, a constituit 23756,00 lei.

Material și metode

În scopul evidențierii unor particularități epidemiologice a morbidității prin salmoneloze în raionul Orhei, a fost supusă analizei epidemiologice morbiditatea prin aceste infecții, înregistrată la Centrul de Sănătate Publică, raionul Orhei în perioada 2003-2012. Drept date de reper au servit rapoartele statistice ale CSP Orhei privind bolile infecțioase și parazitare, dările de seamă privind starea supravegherii de stat a sănătății publice în raion, pașapoartele laboratorului microbiologic și starea sanitaro-igienică și epidemiologică în Republica Moldova.

Rezultate și discuții

Analiza dinamicii multianuale a procesului epidemic prin salmoneloze a evidențiat că morbiditatea prin aceste infecții, în teritoriul raionului Orhei, pe parcursul a 10 ani, a avut manifestări ciclice la fiecare 3-4 ani, cu o tendință de creștere discontinuă de la 25,19 la 100 000 de locuitori în 2003

până la 48,32 la 100 000 de locuitori în 2007, cu excepția lui 2005 (fig. 1). În 2008, a fost înregistrat cel mai jos indice al morbidității pentru această perioadă de timp – 11,91 cazuri la 100 000 populație. Din 2009 până în 2012 inclusiv, s-a produs o creștere continuă de la 29,39 la 100 000 până la 69,9 în 2012, respectiv – cel mai înalt indice în perioada de referință (fig. 1).

Pe parcursul a 10 ani (2003-2012), au fost înregistrate 472 de cazuri de salmoneloză, în 259 (54,8%) cazuri morbiditatea prin salmoneloză este constituită din cazuri sporadice de boală, fiind înregistrate conform mediei multianuale în perioada 2003-2012, câte 26 de cazuri pe an, cu cele mai mari abateri în 2006, când au fost înregistrate 43 de cazuri și în 2008-2013. N-au fost stabilite cauzele variației anuale a nivelului cazurilor sporadice.

Au fost înregistrate însă și 30 de focare de salmoneloză cu cazuri multiple, în care au suferit 70 (14,9%) persoane și în 7 izbucniri epidemice au fost afectate 143 (30,3%) persoane.

Începând cu 2009, morbiditatea prin salmoneloză înregistrată în raionul Orhei, depășește morbiditatea prin dizenterie (2009 – de 2,05 ori, 2010 – de 5,5 ori, 2011 – de 6,7 ori, 2012 – de 8,8 ori).

În ultimii 8 ani, morbiditatea prin salmoneloză în mijlocul populației din raionul Orhei o depășește pe cea din Republica Moldova (fig. 1).

În 2011 și 2012, indicele morbidității în raionul Orhei a constituit 61,8 și 69,9 la 100 000 de locuitori, depășind mediile pe țară.

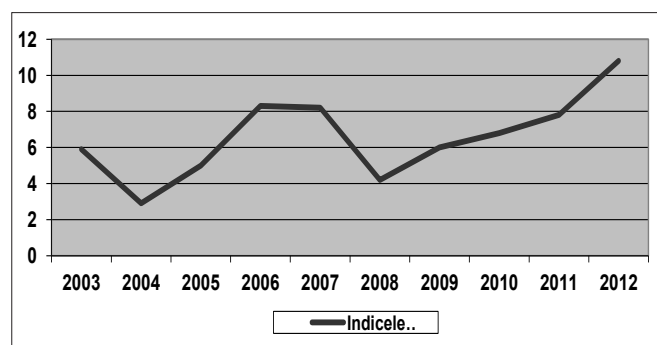


Fig. 1. Dinamica și tendința multianuală a morbidității prin salmoneloză în raionul Orhei, comparativ cu cea din Republica Moldova, în perioada 2003-2012.

Una din cauzele, care au dus la majorarea indicilor, a fost înregistrarea a 7 izbucniri epidemice prin salmoneloză, ceea ce constituie 54% din totalul izbucnirilor epidemice prin alte BDA. În cadrul a 7 izbucniri de salmoneloză, au fost afectate 143 de persoane inclusiv 28 de copii, ceea ce constituie 19,5% [3].

Cel mai frecvent agent cauzal, implicat în izbucniri epidemice a fost *Salmonella enteritidis* (5 izbucniri epidemice) și *Salmonella tiphimurium* – în 2 izbucniri epidemice.

Cele mai multe (patru) și mai extinse izbucniri epidemice a câte 33 de cazuri prin salmoneloză în raionul Orhei, au fost înregistrate în 2011 și 2012.

De menționat că indicele depistării salmonelozelor la bolnavi și suspecți la boală este direct proporțional cu morbiditatea prin salmoneloză în anii 2003-2012 (fig. 2).

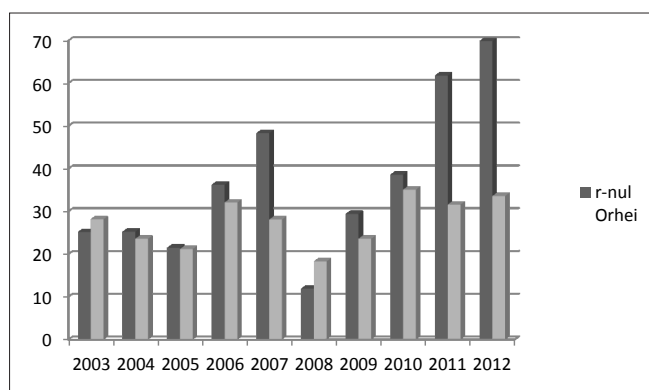


Fig. 2. Indicele depistării salmonelozelor în % la bolnavi și persoane suspecte de boală în perioada 2003-2012.

Erupțiile epidemice prin salmoneloză au avut următoarea succesiune:

În 2007, a avut loc o erupție epidemică de salmoneloză, izbucnită la o zi de naștere la cafeneaua „Diana” din s. Brăvițeni, provocată de *Salmonella gr. D enteritidis*, fiind afectate 30 de persoane inclusiv 8 angajați ai întreprinderii. Drept factor de transmitere au servit bucatele din carne de rață pregătite în condiții casnice fără respectarea procesului tehnologic și a regimului sanitaro-igienic.

În 2009, o erupție epidemică a izbucnit la o sindrofie din s. Peresecina, în urma folosirii în alimentație a pulpelor de pasăre congelate, procurate dintr-un transport necunoscut pe traseu, care ulterior nu au fost supuse unei prelucrări termice calitative. Au fost înregistrate 5 cazuri provocate de *Salmonella gr D enteritidis*.

În 2010, a fost înregistrată o izbucnire epidemică cu 6 cazuri în grădinița nr. 5 din Orhei, pe cale habituală de transmitere. Agentul cauzal – *Salmonella gr. B tiphimurium*.

În anii 2011, 2012 au fost înregistrate câte 2 erupții, respectiv: 2011 (Podgoreni – nunță; Oraș – cumătrie); 2012 (nunță cafeneaua „Adelina”, Peresecina – nunță în salonul de festivități ÎI V. Busuioc).

În 2011, la nunta din Podgoreni și cumătria din oraș, cauza izbucnirii erupției epidemice a constat în prepararea bucatelor în condiții casnice, nerespectând tehnologia, acestea fiind preparate cu mult timp înainte de a fi servite; mediul de lucru contaminat; prepararea unei cantități mari de bucate fără a asigura condiții pentru păstrarea corectă a lor, consumul rămășițelor de alimente; implicarea în pregătirea bucatelor a unor persoane care nu au fost supuse unui examen medical; contaminarea încrucișată în procesul de preparare. În ambele cazuri, agentul cauzal a fost: *Salmonella gr. D enteritidis*. În primul caz, la Podgoreni, produsele incriminate au fost: carne de porc, salamuri; în al doilea caz (oraș): salate cu carne, produse lactate, cașcavaluri și brânzeturi, carne de porc.

În Podgoreni s-au îmbolnăvit 33 și în oraș – 21 de persoane.

În 2012, la nunta din cafeneaua „Adelina”: torte, prăjituri cu cremă, produse din pește, produse din carne. Au suferit 33 de persoane. Agentul cauzal a fost *Salmonella gr. D enteritidis*; la nunta din Peresecina: carne de găscă, de găină, de porc. Au suferit 15 persoane, agentul cauzal fiind *Salmonella gr. B tiphimurium*.

Consumul alimentelor enumerate în 6 erupții epidemice a contribuit în mod prioritar la dezvoltarea formelor clinice de îmbolnăvire.

Analiza epidemiologică, investigațiile microbiologice au demonstrat, că procesul epidemic este menținut de *Salmonella enteritidis* în 63,8%, *Salmonella typhimurium* – în 32,4% și, în rest, de alte salmonele (*Essen*, *Sandiego* ș.a.) în cazuri unice (fig. 3).

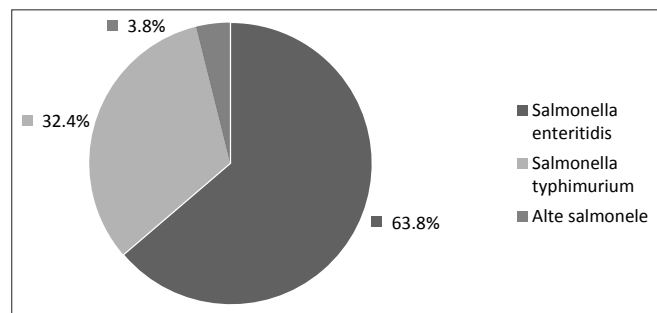


Fig. 3. Structura etiologică a morbidității prin salmoneloză în raionul Orhei, în perioada 2003-2012.

Timpe de 10 ani, au fost examinate cu scop profilactic 13895 de persoane, la 10 fiind depistate salmonele, ceea ce confirmă prezența în rândul populației a persoanelor purtătoare de agenți patogeni.

Analiza fișelor de investigare epidemiologică din focarele cu salmoneloză a rezultatelor investigațiilor microbiologice a permis determinarea principalilor factori probabili de infectare, cele mai contaminate produse fiind prezentate în figura 4.

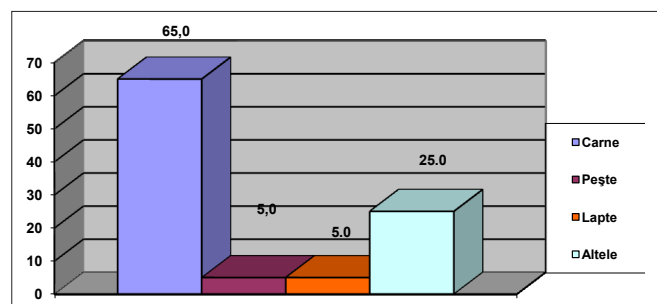


Fig. 4. Cota parte a produselor alimentare care au servit ca factori probabili de infectare în perioada 2003-2012.

Totodată, la una din erupții a fost presupusă calea habituală de transmitere, suspectând diferite obiecte ale mediului (jucării, mâini murdare etc.).

Analiza incidenței în diferite grupuri de vârstă scoate la iveală faptul, că din 472 de cazuri de salmoneloză, înregistrate pe parcursul ultimilor 10 ani, în rândul copiilor de 0-17 ani, au fost 176 de cazuri, ponderea salmonelozelor la copii constituind 37,3% (fig. 5) [4].

Analiza mediei multianuale (2003-2012) a incidenței scoate în evidență faptul, că la copii ea constituie 64,1 la 100 000 populație, printre persoanele adulte acest indice constituie 30 la 100 000 populație, adică de 2,14 ori mai mică.

Printre copiii de vârstă fragedă (0-2 ani), timp de 10 ani, au fost înregistrate 60 de cazuri (34%), indicele incidenței pentru acest grup de vârstă constituind 135,2 la 100 000 populație,

adică de 4,5 mai mare decât la populația matură și de 2,1 ori mai mare decât la grupul de vârstă de 0-17 ani.

În felul acesta, infecția cu *Salmonella* și-a păstrat prioritatea de afectare primordială a copiilor de vârstă fragedă, la care se constată o incidență a salmonelozelor de 4,5 ori mai mare față de populația matură. Din numărul total de copii de până la un an, în această perioadă de timp, au fost înregistrate 24 de cazuri (13,6%).

Începând cu 2009, se observă o scădere continuă de 2,25 ori a ponderii incidenței prin salmoneloză în rândul copiilor (de la 48,6% în 2009 până la 21,6% în 2012), cu izbucniri epidemice, în majoritatea cazurilor, cu participarea persoanelor mature.

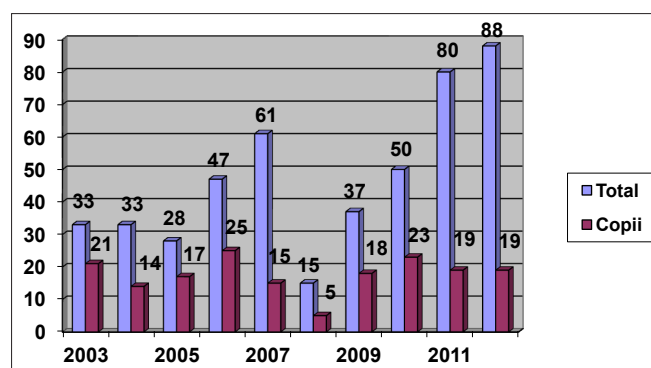


Fig. 5. Morbiditatea prin salmoneloză în cifre absolute printre copii și total, în raionul Orhei în perioada 2003-2012.

Rezultatul studiului denotă că în ultimii 5 ani, focarele de salmoneloză, inclusiv cu cazuri multiple, sunt înregistrate mai frecvent în rândul populației urbane, cauza fiind asigurarea centralizată cu produse alimentare.

Concluzii

1. Procesul epidemic prin salmoneloză, în raionul Orhei, se caracterizează prin creșterea ciclică a morbidității la fiecare 3-4 ani.

2. Începând cu 2009, în raion sunt înregistrate anual izbucniri epidemice, majoritatea la ceremonii, ceea ce contribuie la sporirea incidenței în rândul populației adulte.

3. Începând cu 2009, în raionul Orhei, morbiditatea prin salmoneloză depășește morbiditatea prin dizenterie și rămâne a fi în continuare o problemă a sănătății publice, care necesită soluționare.

4. *Salmonella* în raionul Orhei, își păstrează prioritatea de afectare primordială a copiilor de vârstă fragedă, la care se constată o incidență a salmonelozelor de 4,5 ori mai mare față de populația matură.

5. În structura etiologică a salmonelozelor predomină *Salmonella enteritidis*, urmată de *Salmonella typhimurium*.

6. Menținerea morbidității prin salmoneloză la nivel înalt, în raionul Orhei, duce la prejudicii materiale și morale considerabile.

7. Este necesar de intensificat măsurile de depistare a materiei prime contaminate la fiecare nivel, de la crescătorie, transport, abator, secție de producție și consumator, și nu în ultimul rând, educația sanitară a populației.

References

1. Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale [Microbiological diagnosis of intestinal infections]. Indicații metodice aprobate de Medicul șef Sanitar de Stat al Republicii Moldova nr.08 din 24.08.12:83 [Methodological guidelines approved by the Chief Sanitary Doctor of the State of the Republic of Moldova No. 08 of 24.08.12:83].
2. Volcovschi Olga, Iularji Natalia, Cotelea Adrian. Particularități ale procesului epidemic prin salmoneloză în mun. Chișinău la etapa actuală [Features of the salmonellosis epidemic process in Chisinau at the present stage]. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională [Materials of scientific and practical conference with international participation]. Chișinău, 2009;224-229.
3. Hotărârea nr.2 din 26 ianuarie 2006 a Medicului șef Sanitar de Stat al

Republicii Moldova „Despre aprobarea și implementarea indicațiilor metodice privind informarea, cercetarea și înregistrarea izbucnirilor de boli provocate de produsele alimentare” [Decision No. 2 of the Chief Sanitary Doctor of the Republic of Moldova on the approval and implementation of methodical indications on informing, research and registration of outbreaks of illnesses, caused by food dated from January 26, 2006]. 2006;37.

4. Epidemiologia salmonelozelor la om și animale. Măsurile de profilaxie și combatere [Epidemiology of salmonellosis in humans and animals. Prophylaxis and fighting measures]. Indicații metodice aprobate de Medicul șef Sanitar de Stat al Republicii Moldova nr. 08c-1/2573 din 23 decembrie 2005 [Methodical indications approved by the Chief Sanitary Doctor of the Republic of Moldova No.08c-1/2573 dated from December 23, 2005:29].

REVIEW ARTICLE

Myocardial infarction: progress and achievements

A. Grosu

Department of Emergency and Cardiac Rhythm Disorders, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: grosuaa@gmail.com. Manuscript received March 21, 2013; accepted January 27, 2014

Abstract

Background: Myocardial infarction (MI) remains a major health care and economic burden in Moldova. In the last decades in many countries the epidemiological studies have shown the reduction of MI related mortality. This reduction has partially been attributed to the new pharmacological and medical equipment advances that have been used during MI treatment. Despite a tangible improvement in the outcomes, MI remains a frequent cause of morbidity and mortality, what justifies the quest to find the new therapeutic approaches. Many patients with MI die from sudden death, which occurs outside the medical institutions.

Conclusions: At present there are fewer chances of the extensive infarctions complicated with severe heart failure and ventricular wall rupture. The methods of early reperfusion have resulted in a marked improvement in the treatment of myocardial infarction associated with ST segment elevation, but have only slightly influenced the prognosis of extensive infarctions associated with ST segment depression. The ways to reduce the delay in doing coronary angioplasty after MI onset include the early recognition of symptoms by patients and by means of prehospital diagnosis. A major problem still remains the problem of late coming to the clinics of the patients with acute myocardial infarction. The low level of health education of the population, its ignorance of the disease onset signs has a negative impact on the possibility of preventing the severe complications.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome, management, percutaneous coronary intervention.

Infarctul miocardic: progrese și realizări

Introducere

Prima descriere detaliată a infarctului miocardic (IM) este atribuită celebrului internist american James B. Herrick și a fost publicată în revista Journal of the American Medical Association (JAMA), în 1912. În baza examinării clinice și morfopatologice, autorul a stabilit legătura dintre manifestările clinice ale IM și ocluzia unei artere coronare prin tromboză. De atunci, IM se diagnostică tot mai frecvent, fiind considerat una dintre cauzele importante de deces în populație [1, 2]. În 1920, Harold Pardee a publicat prima electrocardiogramă înregistrată la un pacient cu infarct miocardic acut, identificând modificările electrocardiografice ale ocluziei coronariene acute care, ulterior, au fost acceptate drept criterii grafice pentru diagnosticarea infarctului miocardic. În această comunicare, pentru prima dată a fost descrisă supra-

denivelarea segmentului ST în infarctul miocardic acut. La începutul anilor treizeci, Charles Wolferth și Francis Wood au implementat utilizarea clinică a derivațiilor precordiale în IM, iar Frank Wilson a introdus derivațiile unipolare [3].

Conduita terapeutică la această etapă, prevedea examinări clinice repetate, înregistrarea ECG, îndeosebi în primele zile ale bolii. Radiografia cutiei toracice se efectua de 1-2 ori pe săptămână. Depistarea anumitor semne și simptome permiteau medicului să estimeze evoluția bolii și prognosticul. Tratamentul includea un regim strict la pat, cu administrarea terapiei sedative și a oxigenului. În insuficiența cardiacă erau prescrise digitalice, iar la apariția extrasistoliei ventriculare se indica chinidina. Durata aflării bolnavului în staționar, de obicei, era de 5-6 săptămâni. Subiectul central al discuțiilor, la această etapă, rămânea durata imobilizării bolnavului, care

varia de la o săptămână până la 2-3 săptămâni din momentul spitalizării [4].

Un impact relevant în tratamentul IM l-a avut descoperirea medicamentelor cu acțiune anticoagulantă, în special cumarina (1946) și heparina (1959). Aceste remedii, fiind incluse în schemele de tratament al infarctului miocardic, au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor îngrijirii medicale în perioada respectivă prin scăderea ratei de mortalitate [1, 5].

Se observa, totuși, o divergență de opinii asupra indicațiilor de prescriere a anticoagulantelor, predestinate prevenirii tromboemboliei arterei pulmonare (una din complicațiile frecvente ale repausului la pat). Letalitatea spitalicească atingea 30%, iar după externare majoritatea bolnavilor nu-și reluau activitatea profesională. Circa 15% dintre ei decedau pe parcursul primului an după debutul infarctului miocardic [1, 4, 6].

În această perioadă, s-au inițiat studii ample epidemiologice referitoare la incidența factorilor de risc, care asociau IM. Trebuie de remarcat că în 1948, au fost raportate și primele date obținute în studiul Framingham, referitor la factorii comuni, care contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare familiale. Îar în anii 50, au fost date publicității numeroase studii clinice, care au analizat nivelul lipidelor și lipoproteinelor în sânge la bolnavii cu IM, au fost evaluați unii biomarkeri (în special transaminazele), în calitate de teste pentru diagnosticarea și aprecierea prognosticului IM [1, 5, 6].

Situația s-a schimbat esențial la începutul anilor 60, odată cu organizarea în spitale a unităților de îngrijire a coronarienilor. S-au perfecționat metodele de resuscitare cardiopulmonară, au fost create echipe de medici instruiți și antrenați pentru efectuarea complexului de măsuri terapeutice cu aplicare rapidă. Dotarea tehnică cuprindea sisteme de monitorizare ECG și hemodinamică, aparatură de conversie electrică a aritmiilor, de electrostimulare cardiacă artificială temporară, de asistare respiratorie.

James Herrick pentru prima dată a sugerat, că dezvoltarea infarctului miocardic este cauzată de formarea trombilor în artera coronară. Au urmat 68 de ani de controverse, subiectul cărora era semnificația trombozei coronariene în geneza IM. În 1980, DeWood și coaut. au raportat despre prezența trombilor în artera coronariană „vinovată” de infarct, la circa 90% dintre pacienții supuși intervenției chirurgicale, în primele ore de la debutul infarctului miocardic acut. Astfel, a devenit clar, că obiectivul terapeutic important în managementul IM acut este restabilirea precoce a perfuziei prin artera blocată, „vinovată” de infarct [7].

Prima utilizare a terapiei trombolitice la pacienții cu infarct miocardic acut a fost raportată de A. Fletcher și coaut. în 1958. Trebuie de remarcat și studiul realizat de E. Chazov (1969), care a administrat streptokinaza intracoronar, ca o modalitate de tratament al infarctului miocardic acut. În anii 1960-1970, au fost realizate 24 de studii, care au înrolat peste 200 000 de pacienți, având ca scop evaluarea eficacității streptokinazei administrate intravenos în IM acut [8, 9]. Astfel, streptokinaza și alți agenți trombolitici noi, în asociere cu remediile antiplachetare și antitrombotice sunt acceptate în tratamentul IM acut.

În 1961, James Black a descoperit propranololul, repre-

zentant al unei clase noi de medicamente numite blocante ale receptorilor beta-adrenergici, tot mai larg utilizate în tratamentul IM. În 1971, farmacologul John Vane, a dezvoltat efectul antiplachetar al aspirinei, manifestat prin inhibarea producerii prostaglandinei și tromboxanului. Aceste realizări au îmbunătățit semnificativ tratamentul IM, iar după finalizarea studiului ISIS-2, aspirina a devenit un remediu de primă linie în tratamentul IM [1, 10].

În aceeași perioadă de timp, s-au început cercetări îndreptate spre elaborarea medicamentelor cu efect de inhibare a enzimei de conversie a angiotenzinei (IEC), care s-au dovedit a fi un instrument esențial în prevenirea remodelării ventriculare post-infarct și prevenirii dezvoltării insuficienței cardiace. Totodată, tratamentul de bază în faza acută a infarctului miocardic rămânea tromboliza în faza precoce și repausul la pat [1, 4, 6].

Rezultatul acestor realizări a fost spectaculos, demonstrând o reducere a letalității spitalicești cu circa 50%. În același timp, în infarctele miocardice vaste, rata complicațiilor tardive, în special a insuficienței cardiace și a tulburărilor de ritm, rămânea neschimbată. Prin urmare, atât mortalitatea generală cât și gradul de invalidizare a bolnavilor după infarctul miocardic, se mențineau înalte [4].

Odată cu progresele remarcabile obținute în dezvoltarea terapiei medicamentoase, au apărut relatări promițătoare despre posibilitatea aplicării metodelor chirurgicale în tratamentul cardiopatiei ischemice, inclusiv IM. Astfel, în 1967, Christian Barnard a efectuat cu succes primul transplant de cord la om, demonstrând fezabilitatea acestei metode. De asemenea, la sfârșitul anilor 60, Favaloro R. a descris tehnica de revascularizare chirurgicală prin șuntarea arterelor coronariene. Această tehnică nouă chirurgicală a contribuit atât la creșterea calității, cât și a speranței de viață a pacienților coronarieni [11, 12].

În 1960, J. Dreyfus și coaut. au demonstrat creșterea nivelului circulant al creatinkinazei (CK) la pacienții cu IM, iar în 1966, van der K. Ween a dovedit că CK-MB are un conținut mai abundent în miocard față de mușchii scheletali, fiind astfel un biomarker mai specific al afectării miocardice. La scurt timp, atunci când metoda de măsurare a creatinkinazei-MB devine fiabilă și disponibilă în practica clinică, aceasta înlocuiește rapid CK totală, devenind standardul de aur în diagnosticarea precoce și mult mai specifică a IM acut [4, 5].

Începând cu anii 1980, laboratorul de cateterism cardiac devine veriga cea mai importantă, în care se realizează inovații remarcabile. Cu siguranță se poate afirma, că cardiologia intervențională a apărut ca parte componentă notabilă a cardiologiei clinice, numai după efectuarea și descrierea de către cardiologul german Andreas Roland Grüntzig a primei angioplastii coronariene transluminale percutanate (PTCA). Într-o perioadă scurtă de timp, această metodă a fost preluată și implementată în spitalele din întreaga lume. După mai multe studii comparative cu alte metode de tratament, angioplastia coronariană primară devine procedura de elecție în faza acută a infarctului miocardic [13, 14, 15].

Anii 1990 au adus noi realizări în intervențiile coronariene percutanate (PTCA), în special la etapa inițială prin imple-

mentarea stenturilor coronariene metalice, iar mai târziu – a stenturilor acoperite cu substanțe imunosupresorii pentru reducerea complicațiilor de restenoză.

O altă realizare valoroasă la această etapă, reieșită din progresele tehnologiilor înalte, a fost elaborarea și implementarea în practica clinică a defibrilatorului cardioverter implantabil automat, dezvoltat de M. Mirowski și coaut., destinat convertirii aritmiilor maligne post-infarct [16].

Realizările cele mai recente obținute la această etapă, considerate fundamentale în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic, se focalizează în implementarea biomarkerilor noi, non-enzimatici. B. Cummins și coaut., în 1987, și H. Katus și coaut., în 1989, respectiv, au raportat despre posibilitatea de măsurare prin teste radioimunologice a nivelului troponinei I și detectarea troponinei T prin teste imunoenzimatiche [17, 18]. Aceste informații apărute în premieră au impulsivat continuarea cercetărilor în această direcție sub cele mai diverse aspecte fiziopatologice, metodologice și clinice. Impactul cercetărilor clinice ale troponinei cardiace (cTn) a fost resimțit foarte rapid, deoarece cTns s-a dovedit a fi un biomarker ideal pentru detectarea leziunilor miocardice. Troponinele cardiace au o sensibilitate diagnostică foarte înaltă, iar existența fracțiunilor cu eliberare rapidă și lentă permite diagnosticarea leziunii miocardice, de la câteva ore până la 2 săptămâni după un infarct. Acestea au, de asemenea, specificitate diagnostică înaltă deoarece sunt prezente numai în țesutul cardiac, cu unele excepții mai rare. În plus, cTns sunt extrem de utile din punct de vedere clinic pentru monitorizarea pacienților și stratificarea riscului (determinarea indicațiilor pentru PTCA primară), întrucât există metode simple automate disponibile pentru măsurători rapide repetate.

În 2000, a fost elaborat un document de consens pentru o nouă definiție a IM [19], iar în 2007, s-a propus definiția universală a infarctului miocardic, în care Tns este recomandată drept biomarker de elecție în diagnosticarea IM. Conform consensului internațional, diagnosticul de infarct miocardic se bazează, în esență, pe creșterea troponinei peste percentila 99 și pe variabilitatea ei în timp. În definiția universală a infarctului miocardic, se recomandă utilizarea troponinelor înalt sensibile (hsTn), care amplifică rata de detecție a sindroamelor coronariene acute. Cu toate că protocolul de evaluare a fost ameliorat, dezavantajul a constat în scăderea concomitentă a specificității, care a condus la creșterea substanțială a numărului de pacienți cu durere toracică și nivel crescut al troponinei, evaluați în departamentul de urgență. Drept soluție a fost propusă analiza în dinamică a hsTn, fie izolată, fie în combinație cu alți markeri de diagnostic al leziunilor cardiace. La pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut, determinarea seriata a hsTnI sau a cTnI, la admitere și, ulterior, la 3 ore, face posibilă atât excluderea infarctului miocardic, cât și diagnosticarea precoce în cazul modificărilor dinamice ale enzimelor.

Definiția universală a infarctului miocardic îl clasifică în cinci tipuri principale: [20].

Tipul 1 – infarct miocardic spontan, asociat ischemiei din cauza unui eveniment coronarian primar, cum ar fi de exemplu: erodarea plăcii și/sau ruptura, fisurarea, disecția ei.

Tipul 2 – infarct miocardic secundar ischemiei ca urmare a necesarului crescut de oxigen sau de aportul lui insuficient, cum ar fi: spasmul coronarian, embolismul coronarian, anemia, aritmia, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială.

Tipul 3 – moarte cardiacă subită, incluzând stopul cardiac, de multe ori însoțit de simptome sugestive de ischemie miocardică, de supradenivelare recentă de segment ST (pe EKG), sau BRS nou apărut, respectiv, probe de tromboză proaspăt într-o arteră coronariană, depistat de angiografie și/sau la autopsie, dar decesul producându-se înainte de prelevarea probelor de sânge, sau înainte de apariția biomarkerilor cardiaci.

Tipul 4 – infarct miocardic asociat cu angioplastie coronariană sau stenturi:

Tip 4a – infarct miocardic asociat cu PTCA.

Tip 4b – infarct miocardic asociat cu tromboză de stent, depistate de angiografie sau la autopsie.

Tip 5 – infarct miocardic asociat cu *by-pass* coronarian.

Experții consideră că modificarea definiției infarctului miocardic va avea un impact substanțial asupra identificării, prevenției și tratamentului acestei boli cardiovasculare la nivel global. Se conștientizează faptul că noua definiție va modifica datele epidemiologice referitoare la incidența și prevalența IM în țările în curs de dezvoltare. Este esențial, însă, faptul ca decalajul dintre progresele terapeutice și diagnostice să fie abordat prin prisma extinderii acestei boli cardiovasculare.

Electrocardiografia, de asemenea, are un rol important în clasificarea IM acut și în luarea deciziilor pentru cel mai bun management. Actualmente, ECG permite distribuția pacienților cu IM în două grupuri: *cu supradenivelare de segment ST (STEMI)* și *fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)* [21, 22]. În grupul STEMI, de obicei, artera coronariană este ocluzată complet, cauzând întreruperea inopinată a circulației într-o anumită zonă a miocardului, care anterior fusese relativ sau complet lipsită de ischemie. În această situație, dacă ocluzia nu este eliminată, există un risc iminent de necroză miocardică. Grupul STEMI include toate cazurile cu supradenivelare de segment ST sau echivalent.

Pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) au, de obicei, artera coronariană ocluzată parțial, sau în cazul când aceasta este blocată, în zona perfuzată, totuși, se menține un anumit flux sanguin prin intermediul circulației colaterale și/sau miocardul este precondiționat ischemic. Prin urmare, în aceste condiții, leziunea peretelui ventriculului stâng nu este transmurală. Deși riscul de necroză este vădit, totuși aceasta nu este iminentă și nu se dezvoltă atât de vertiginos. Grupul NSTEMI cuprinde toate variantele, în care necroza subendocardică este dominantă, fără implicare transmurală, inclusiv subdenivelare de segment ST cu sau fără unda T pozitivă; cu unde T aplatizate sau slab negative; modificări ale undei U sau chiar ECG neschimbată. Deși ECG în 12 derivații a fost utilizată cu succes pe parcursul mai multor ani, în trierea diagnostică și stratificarea riscului, sunt necesare cercetări ulterioare pentru o înțelegere mai profundă a corelațiilor fiziopatologice și modificărilor ECG, care sunt observate la acești pacienți.

Utilizarea altor tehnici imagistice, în primul rând a ecocardiografiei, scintigrafiei cu izotopi, iar mai recent a tomografiei

computerizate spiralate și imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN), a permis evaluarea mai bună a caracteristicilor anatomice și funcționale ale ventriculului stâng, precum și evaluarea non-invazivă a arterelor coronariene. Este foarte probabil ca în viitorul apropiat, valoarea tehnicilor imagistice moderne în diagnosticarea IM va crește considerabil.

Așadar, în anii 80, asistența bolnavului cu infarct miocardic tot mai mult era bazată pe aplicarea rațională a principiilor fiziopatologice. Rezultatele clinice ale tratamentului infarctului miocardic erau în continuă ameliorare, letalitatea spitalicească s-a redus până la 10%. Repermeabilizarea cât mai rapidă a arterei coronare „vinovate” a sporit în mod semnificativ supraviețuirea pe termen scurt și la distanță. S-a conturat o tendință evidentă de reducere a riscului ulterior de dezvoltare a insuficienței cardiace și aritmiilor severe [21, 22].

De rutină au devenit testul cu efort, ecocardiografia, ventriculografia cu radioizotopi, scintigrafia miocardului în repaus și la efort fizic, ulterior, coronaroangiografia și revascularizarea miocardului. Se considera că majoritatea bolnavilor cu infarct miocardic necesită o examinare amplă și amănunțită prin aplicarea întregului arsenal de metode diagnostice enumerate. În îngrijirea bolnavului cu infarct miocardic era implicat un număr impunător de personal medical. Costul tratamentului a crescut enorm, deși durata spitalizării s-a redus considerabil [4]. De exemplu, în infarctul miocardic necomplicat, durata medie a spitalizării a scăzut de la 21 de zile în 1971, până la 7 zile în 1990. Discuțiile asupra termenilor de spitalizare continuă. În mod ideal, bolnavul trebuie spitalizat atât timp cât beneficiile spitalizării justifică cheltuielile. Singurul criteriu rezonabil de a decide momentul oportun de externare este aprecierea riscului de moarte sau complicații severe [4, 6].

La începutul anilor 90, a apărut problema elaborării unor recomandări optime referitoare la eficiență și cost, în acordarea asistenței medicale bolnavilor cu infarct miocardic. În consecință, cardiologia modernă a intrat într-o etapă nouă, care poate fi numită „asistență cardiologică bazată pe dovezi” [21, 22].

Etapă implementării asistenței cardiologice bazate pe dovezi este determinată de 2 factori principali. În anii 90, practic toți clinicienții au recunoscut și au acceptat ideea că aplicarea metodelor de diagnostic și tratament numai în baza experienței personale sau rezultatelor studiilor retrospective în cohorte este inadmisibilă, îndeosebi atunci când este vorba de o boală atât de răspândită și bine studiată cum ar fi infarctul miocardic. În al doilea rând, s-a recunoscut și necesitatea unificării standardelor de acordare a asistenței medicale bolnavului cu infarct miocardic, care va lua în calcul și importanța costului tratamentului. Costul trebuie redus prin aplicarea strictă numai a acelor metode de diagnostic și tratament, impactul cărora asupra rezultatelor clinice este confirmat și dovedit prin studii clinice randomizate.

Conform recomandărilor acceptate de majoritatea cardiologilor, publicate în ghidurile respective (American College of Cardiology, American Heart Association 2012, European Society of Cardiology, 2012), actualmente, indicațiile pentru

aplicarea măsurilor terapeutice în infarctul miocardic sunt împărțite în 3 clase:

Clasa I – măsuri terapeutice cu eficiență evidentă, unanim acceptate.

Clasa II – măsuri terapeutice controversate:

A – coraportul evidențe/controverse este în favoarea utilității și eficienței aplicării.

B – utilitatea și eficiența aplicării nu au destule dovezi.

Clasa III – măsuri terapeutice eficiența cărora nu este demonstrată, iar aplicarea lor în unele cazuri poate fi dăunătoare.

Medicația de bază și procedeele curative, eficiența cărora în infarctul miocardic este confirmată prin dovezi, includ: agenți trombolitici, aspirină, beta-blocanți, inhibitori ai enzimelor de conversie, statine, angioplastie coronariană primară, defibrilare [21, 22].

Așadar, progresele obținute la etapa tehnologiilor avansate, în noile condiții, vor fi păstrate și chiar sporite, fiind îndreptate spre intensificarea procesului curativ și reinsertiei sociale și profesionale rapide a bolnavului după infarctul miocardic.

Actualmente, un interes deosebit prezintă cercetările în domeniul regenerării miocardului, fie prin terapie celulară sau inginerie tisulară. Terapia cu celule urmărește regenerarea organului sau țesutului disfuncțional prin administrarea celulelor viabile. Conform acestui concept, obiectivul de bază include revascularizarea miocardică, diminuarea remodelării ventriculare, reducerea apoptozei cardiomiocitelor și ameliorarea funcției electromecanice [1, 2]. Tratamentele regenerative în cardiologie par a fi promițătoare, întrucât numeroase studii clinice la om demonstrează siguranța și eficiența lor incontestabilă. Rămân însă și multe probleme nesoluționate, cum ar fi tipul de celule (măduvă osoasă, țesut adipos derivat din celule progenitoare, iPS, celule progenitoare cardiace rezidente sau celule embrionare stem), calea de administrare (intramiocardială, transendocardială sau intracoronariană), precum și perioada optimă de infiltrare după IM. Sunt în desfășurare câteva studii multicentrice care, posibil, vor putea răspunde la unele întrebări, aducând dovezi privitor la beneficiile acestei metode asupra parametrilor clinici și funcționali.

Ingineria tisulară este o altă opțiune terapeutică în restabilirea miocardului, studiată intens în ultimii ani. Provocările în acest domeniu sunt enorme, inclusiv alegerea optimă a sursei de celule, creșterea matricei de inginerie (biologice sau non-biologice; biocompatibile), racordarea funcției electromecanice a celei, asigurarea funcției de contracție eficientă și stabilă și vascularizării funcționale. Până când, aceste procedee au fost testate în număr redus doar în experiment pe animale.

În fine, poate fi menționată și terapia genică, un domeniu multidisciplinar în curs de dezvoltare. Premisele terapiei genetice sunt bazate pe ideea corectării unor defecte genetice la nivelul moleculelor de ADN. Terapia genică încearcă să găsească strategii viabile de livrare a genelor. Pentru a reuși acest lucru, s-au dezvoltat „vehicule” de livrare a genelor, așa numiții vectori, care încapsulează genele terapeutice pentru a le livra în celule. Mulți dintre vectorii folosiți în prezent, sunt versiuni modificate ale unor virusuri. Virusurile modificate genetic nu se pot înmulți în organismul pacientului, dar au

abilitatea de a livra materialul genetic. O altă strategie este bazată pe folosirea vectorilor non-virali, în care complexe de ADN, proteice, sau lipide formează particule capabile să transfere gene. Au fost testate pe modele de animale mici și mari diferite căi de administrare și de vectori virali, cu rezultate încurajatoare. Studiile clinice preliminare, efectuate prin livrarea AAV1-SERCA2 sau AD-HGF în perfuzie intracoronariană, au demonstrat beneficii la pacienții cu insuficiență cardiacă severă [23].

În pofida progreselor mari, realizate pe parcursul secolului trecut, în domeniul diagnosticării corecte, monitorizării, tratamentului, IM rămâne a fi o boală severă. Deși în ultimii ani, letalitatea spitalicească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. Care sunt cauzele principale ale acestei situații? Un număr mare de pacienți decedează prin moarte subită, survenită în afara instituțiilor medicale. Sunt reduse posibilitățile de asistență medicală în infarctele vaste complicate cu insuficiență cardiacă severă, rupturi de perete ventricular. Aplicarea metodelor de reperfuzie precoce a condus la o ameliorare evidentă a tratamentului în infarctul miocardic, asociat cu elevația segmentului ST, dar mai modest a influențat prognosticul în infarctele întinse/largi, asociate cu subdenivelarea segmentului ST. O problemă majoră rămâne adresarea târzie a bolnavilor cu infarct miocardic acut. Nivelul redus de educație sanitară, necunoașterea de către populație a semnelor la debutul bolii are un impact negativ asupra posibilității de prevenire a complicațiilor severe. Se propun modalități de depistare a persoanelor cu risc sporit, care ignorează sau neglijează sănătatea, pentru a le antrena în cadrul unor programe educaționale, cu scopul modificării comportamentului.

Comunitatea științifică continuă să caute neconținut noi opțiuni terapeutice pentru a micșora semnificativ dimensiunea cicatricei, precum și pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la nivel global.

References

- Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012.
- Gálvez-Montón Carolina. One hundred years of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012;33:2888-2890.
- Cooper J. Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers and contributors. *N Engl J Med.* 1986;315(7):461-4.
- Braunwald E, Antaman EM. Evidence-based coronary care. *Ann Intern Med.* 1997;126:551-3.
- Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. Braunwald E, Isselbacher KJ. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Alpert S, Fracis GS. Nandbook of Coronary Care. 4th ed. Brown and Company, 1993.
- DeWood MA, Spores J, Notske R. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 1980;303(16):897-902.
- Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1867-70.
- Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarction size and improved survival. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1829-1832.
- Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (second International Study of Infarction Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1988;6(Suppl A):3A-13A.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41:1271-1274.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968;5:334-339.
- Corday E, Corday SR. Advances in Clinical Management of Acute Myocardial Infarction in the Past 25 Years. *JACC.* 1983;1:126-32.
- Grüntzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses - experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1977;107:1588.
- Hall D, Gruentzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future direction. *Am J Roentgenol.* 1984;142:13-16.
- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Use of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in the treatment of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Herz.* 1984;9:83-89.
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113:1333-1344.
- Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21:1349-1353.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-969.
- Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2012;33:2551-2567.
- Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2012;33:2569-2619
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2011;32:2999-3054.
- Ishikawa K, Tilemann L, Fish K, et al. Gene delivery methods in cardiac gene therapy. *J Gene Med.* 2011;13:566-572.



Inflammatory tubo-ovarian tumors: versions and contraversions

*A. Serbenco, V. Mamaliga

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

*Corresponding author: serbencoanatie@gmail.com. Manuscript received October 21, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: Pelvic inflammatory disease (PID) occupies one of the leading positions in the structure of gynecological morbidity. The incidence of PID, according to different authors ranges from 46.8% to 75%. A very important place in the structure of PID is occupied by adnexal inflammations, complicated by purulent tubo-ovarian tumors. One of the main risk factors in the development of adnexal purulent processes is the prolonged use (over 5 years) of intrauterine devices. During the recent decades the incidence of purulent tubo-ovarian tumors has increased by 2-3 times. In the present work the conflicting literature data regarding the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of purulent tubo-ovarian tumors are presented as well as the contemporary data about the management of the patients in question. The leading place in the tubo-ovarian tumors diagnosis is occupied by trans vaginal ultrasonography. At present the leading medical schools from Russia and Europe propose that the treatment of adnexal purulent processes should begin with laparoscopy.

Conclusions: It has been concluded that the early surgery allows a successful performance of conservative interventions, organs preservation and the future restoration of menstrual function, sexual and reproductive health in patients with suppurative tubo-ovarian tumors. The performance of laparoscopy is optimal for the patients with uncomplicated forms of purulent processes or complicated processes lasting less than 3 weeks, but for chronic complicated forms, without purulent endometritis, laparotomy with preservation of the uterus, ovaries or a portion of the ovary is optimal with the following preparation to applying the assisted reproductive techniques.

Key words: pelvic inflammatory disease, adnexal purulent processes, tubo-ovarian tumors, laparoscopy, laparotomy.

Tumorile inflamatorii tuboovariene: versiuni și controverse

Introducere

În structura maladiilor ginecologice, afecțiunile inflamatorii pelvine constituie cca 46,8-75%, din acestea 20-30% pacienți necesită tratament în staționar. Rata inflamațiilor supurative ale anexelor uterine (MIPAU) variază între 4-15% [16, 26, 38, 43, 62, 65, 78]. În 53% cazuri, procesul supurativ se dezvoltă pe fundalul anexitelor cronice de durată. Printre bolnavele din staționar cu maladii inflamatorii (20-25%), tumorile tuboovariene supurative constituie cca 5-9%. Preponderent sunt afectate femeile de vârstă reproductivă, apogeul fiind atins la 31-40 de ani (70%) [75].

Conform datelor OMS, anual în lume, cca 1 milion de femei suportă diferite inflamații genitale, 20% dintre care necesită tratament în staționar. Majoritatea pacientelor cu maladii inflamatorii ale anexelor uterine (MIAU) sunt femei tinere, iar boala are vagi tendințe de evoluție cronică, care se soldează cu pierderea funcției reproductive și diminuarea capacității de muncă [1, 2].

Sunt cunoscuți mai mulți factori de risc, care pot contribui la propagarea agentului patogen în compartimentul genital superior al femeii, la care se pot referi unele manevre ginecologice, mai ales efectuate pe fundalul colpitei, cum ar fi: histerosalpingografia, histeroscopia, hidrotubația, pertubația, chiuretajul diagnostic, avortul instrumental, avortul medicamentos, complicat cu resturi post-avortive, precum și operațiile ginecologice. La factorii ce pot favoriza aceste procese, se atribuie și unele circumstanțe nespecifice precum: hipotermia, supraefortul fizic, tensiunile psihoemoționale etc. [5, 35].

În literatura de specialitate, au apărut mai multe referiri la impactul dispozitivului intrauterin (DIU) în apariția și mai ales în perpetuarea procesului inflamator din organele genitale interne. Se pot invoca multiple studii, ce demonstrează cu probe că steriletul este implicat adesea în apariția și menținerea

procesului inflamator în organele genitale interne. Mai mult, riscul complicațiilor inflamator-supurative ale organelor genitale interne la ginecopatele purtătoare de sterilet este direct proporțional cu durata de aflare a lui în uter, și cu mult mai mare la ginecopatele nuligeste [37].

De o importanță aparte în apariția MIPAU se consideră viața sexuală haotică, sexul neprotejat, infecțiile sexual transmisibile (IST), poluarea sexuală (schimbul frecvent al partenerilor sexuali) [9, 10, 11, 18, 22]. Un rol aparte în propagarea agentului infecțios în tractul genital superior, le revine tricomonadelor, pentru care nu este exclusă nici calea pasivă de transport al germenilor, și nici calea hematogenă și limfogenă [7, 8, 13, 28].

Rolul factorului microbial în etiologia maladiilor inflamatorii ale organelor genitale interne (MIOGI) este stabilit definitiv și irevocabil. Determinarea spectrului microbial în focarul inflamator purulent confirmă evoluția în timp a populației microbiene, precum și substituția unui microb cu altul cu formarea asociațiilor microbiene dintr-un șir mare de germeni [27, 28, 29, 50].

Dacă la începutul anilor 1980 predomina infecția streptococică, atunci, începând cu anii 90, crește rolul stafilococului și al *E. coli*. Pe timpuri, în structura etiologică a germenilor ce provoacă MIAU se aprecia ca dominantă monoinfecția, de vreme ce în prezent, predomină preferențial flora mixtă polimicrobiană, care include germenii gram pozitivi, gram negativi, aerobi și anaerobi [19, 21, 27, 56].

Rolul factorului microbial în etiologia maladiilor inflamatorii acute ale organelor pelviene (MIAOBM) a fost demonstrat prin investigații de subtilitate, efectuate în paralel, cum ar fi biopsia endometrului, culdocenteza și laparoscopia. Cu ajutorul acestor metode a fost dovedită prezența germenilor patogeni în endometru, în salpinge și cavitatea abdominală

(spațiul Douglas). Astfel, din canalul cervical, din cavitatea uterină (endometru) și din lumenul trompelor uterine, la ginecopatele cu salpingită acută dovedită laparoscopic, au fost izolați germeni de *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* și *Mycoplasma genitalium* [3, 15, 17]. Tot la acest nivel s-a confirmat existența florei mixte, care include germeni cum ar fi *Prevotella sp.* și *Peptostreptococcus sp.* De asemenea, a fost dovedită legătura dintre endometrita asimptomatică, confirmată histologic și vaginoza bacteriană cu germenii depistați anterior în canalul cervical. Germenii izolați din căile genitale feminine, la pacientele cu tumori tuboovariene diagnosticate, sunt reprezentați de bacteriile anaerobe, condiționat patogene, în componența cărora sunt frecvent apreciate *Escherichia coli*, precum și germenii anaerobi gram negativi [40, 68].

Studiul realizat de A.A. Ebcceva [43] a semnalat de asemenea, că rolul principal în dezvoltarea MIPAU le aparține anaerobilor facultativi (74,6%), care sunt mai des reprezentați de cocii gram pozitivi (streptococi, enterococi), urmați de micoplasme și ureaplasme (66,2%), apoi de chlamidii (26,5%), anaerobii obligativi (actinomicete, peptostreptococi, bacterioizi) – 24,4%. Mai rar, infecția este condiționată de gonococi – (8%), și floră micotică – 7,8%.

La femeile cu maladii inflamatorii ale organelor bazinului mic (MIOBM), purtătoare de DIU, nivelul de colonizare cu speciile *Fusobacteria* și *Peptostreptococcus* este net mai masiv decât la ginecopatele cu MIOBM care nu folosesc steriletul [30]. În 99% cazuri de MIPAU, contaminarea cavității abdominale are loc pe cale intracanaliculară și este condiționată de IST. Doar 1% din aceste poluări survin la perforarea apendicelui, diverticulului Meckel sau la perforarea pe segmentul rectosigmoidian al intestinului.

De specificul agentului patogen și al factorului de risc prezent depinde expresivitatea manifestărilor clinice ale maladii [4, 70]. Tabloul clinic ce specifică tumorile tuboovariene perforate (TTOP) este unul polimorf [77]. Cel mai des întâlnit simptom în MIOBM este durerea pelvină, care este invocată de 97,8% dintre ginecopate. În iminența de perforare a tumorii inflamatorii supurative, durerea devine de intensitate maximă și continuă. Accesul acut de durere este caracteristic pentru debutul perforației abscesului în cavitatea peritoneală cu dezvoltarea ulterioară a peritonitei [54, 73, 78].

În TTOP 57,5-84,2% de ginecopate prezintă acuze de febră, frisoane, slăbiciuni, indispoziție, iar intensitatea acestor simptome depinde de gradul de extindere a procesului inflamator [49, 58]. Frisoanele, febra cu caracter hectic sunt caracteristice proceselor cavitare purulente, încapsulate în limitele bazinului mic sau ale cavității abdominale [36, 48]. Conform altor date, temperatura subfebrilă se constată la 30% paciente, dar aceasta nu corelează cu gravitatea procesului inflamator, inclusiv când este implicată foiața peritoneală a bazinului mic [36, 74].

Pe fundalul tulburărilor de ciclu menstrual (algodismenoree, hiperpolimenoree, menstruații neregulate) invocă diverse acuze 45-73% dintre femei. Dereglări gastrointestinale (grețuri, vomă, diaree) prezintă de la 37,5% până la 63% dintre paciente [36, 75].

Tahicardia este, de asemenea, un simptom important. De

altfel, sunt frecvente cazurile, când inclusiv pe fundalul unei temperaturi subfebrile sau normale se poate observa o tahicardie pronunțată cu până la 110-130 bătă/min, ceea ce anunță gravitatea intoxicației organismului (simptom important).

Un simptom foarte important în formele complicate ale MPOBM este intoxicația endogenă și anemia toxică [51, 62]. În cazurile când în procesul destructiv purulent sunt implicate organele adiacente (vezica urinară, rectul), pot apărea și simptome de disurie, piurie, tenesme, diaree etc. [51, 70].

Pentru o bună parte din ginecopate cu MIPAU este caracteristică leucoreea. Apariția leucoreei este condiționată de maladiile inflamatorii concomitente ale uterului, canalului cervical și vaginului, iar eliminările purulente sunt caracteristice pentru bolnavele purtătoare a DIU. Steriletul menține îndelungat endometrita, iar tratamentul conservator antibacterian prelungit pe fundalul DIU estompează clinica și poate induce adesea erori de diagnostic [33, 73].

Dintre semnele obiective atestate, la aceste paciente sunt de consemnat: limba uscată și saburală - la 22,5%, palparea abdomenului atestă simptomul Schiotkin-Blumberg pozitiv în 52,5%, defans muscular la 37,5%, balonarea neînsemnată a abdomenului - la 20% dintre paciente. La examenul în aval se atestă o nivelare a fornixului posterior sau o bombare prin acumularea lichidului sero-purulent în fornix. La tușeul vaginal, executat în stadiul acut se palpează o tumoare inflamatorie a anexelor fără de contururi clare, de consistență neuniformă, fixată, dureroasă, în stadiul subacut consistența tumorii este mai dură, apare puțină mobilitate, durerea, însă, persistă [6, 36, 75].

Datele investigațiilor de laborator au depistat: leucocitoză cu deviere stângă la 73,9%, VSH crescută - la 83,6%, hiperfibrinogenemie (5,5-11,0 g/l) - la 70,9%, proteina C-reactivă majorată - la 46,3%, diminuarea coeficientului albumină/globulină - la 39% bolnave. De menționat, că la 73,6% dintre paciente se constată limfopenie pronunțată (de la 15 la 3%), care anunță despre modificările survenite în statutul imun al acestor bolnave [43, 60]. Pe hemogramă, gradul de intoxicație a organismului se reflectă prin leucocitoză cu neutrofilie, limfocitopenie relativă, devierea formulei leucocitare spre stânga, foarte informativ este indicele leucocitar de intoxicație, care variază între 3,7 și 10,0. La analiza imunogramelor se poate determina diminuarea activității fagocitare a leucocitelor după numărul fagocitar ($38,0 \pm 5,9$) și indexul fagocitar ($1,86 \pm 0,47$).

Diagnosticul clinic al MIPAU devine adesea dificil, în special, din cauza discordanței dintre tabloul clinic și severitatea proceselor destructive, care au loc în focarul purulent. Drept criterii minime pentru a stabili diagnosticul de MIPAU se pot adopta: durerea la palparea abdomenului în regiunea supra-simfiziană, la examenul bimanual se atestă durerea provocată de palparea anexelor, dureri provoacă și tracțiunile colului uterin. Pentru concretizarea și precizarea diagnosticului se apelează la criterii suplimentare: febră de 38°C și mai mult, uneori de tip hectic, leucoree purulentă din vagin, leucocitoză > 10 000, VSH, PCR elevate, se urmăresc, de asemenea, datele clinice, microscopice, bacteriologice și paraclinice de laborator [35, 75].

Pentru a pune corect și în timp util diagnosticul de MIPAU, în ultimii ani, se folosesc pe larg în practica medicală mai multe metode paraclinice, cum ar fi: ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică, laparoscopia [49, 50, 60].

Rezultatele mai multor studii au dovedit prioritatea diagnostică a ecografiei, practicate la începutul examinărilor complexe ale bolnavelor cu maladii inflamatorii ale anexelor uterine, care poate evidenția procesul inflamator în organele genitale interne la rata de peste 90% [32, 55, 58].

Investigațiile ultrasonografice sunt informative pentru orice formă de MIAAU, dar mai sugestive diagnostic acestea sunt pentru formațiunile de volum. Distingem următoarele semne ecografice ale salpingitei acute supurative: trompe uterine dilatate, îngroșate, extinse, de formă retro, care se caracterizează prin ecogenitate diminuată, la fiecare a doua pacientă, în spațiul Douglas se determină o acumulare de lichid liber cu mici particule. Semne ecografice suplimentare pot fi depistarea procesului aderențial în bazinul mic și a DIU în uter [44, 71, 77].

Ecografia este și mai informativă în examinarea formațiunilor inflamatorii de volum ale anexelor uterine, cum ar fi: piosalpinxul, pioovarul, tumorile tuboovariene [37, 51, 70].

Examenul ecografic transabdominal este, totuși, mai puțin informațional, unele studii vorbind despre o eficacitate care nu se ridică până la 50% [25]. Unii savanți atenționează chiar asupra eficacității diminuate, în special pentru diagnosticul formațiunilor de volum în fază acută (inițială) a procesului inflamator, când sunt puține schimbări anatomice în anexele uterine [14].

În schimb, se afirmă unanim despre informativitatea ultrasonografiei transvaginale, care a devenit metoda principală și de bază în diagnosticul formațiunilor tuboovariene inflamatorii [2, 15].

O altă metodă care se utilizează în diagnosticul MPOBM este tomografia computerizată, eficacitatea căreia se ridică la 100%. Avantajele și posibilitățile ei în diagnosticul maladiilor inflamatorii pelviene au fost studiate de mai mulți specialiști în domeniu [4, 54, 58]. Unii exploratori aduc probe convingătoare despre perspectiva utilizării tomografiei computerizate în diagnosticul formațiunilor inflamatorii tumorale anexiale. În studii comparative s-a apreciat eficacitatea ultrasonografiei, tomografiei computerizate și a rezonanței magnetice și s-a ajuns la concluzia, că rezonanța magnetică este cea care poate furniza informații suplimentare ce pot ajuta diagnosticul diferențial, dar la aceasta se ajunge doar după investigațiile ecografice și tomografia computerizată [19, 23, 25, 32, 45].

În comparație cu alte metode paraclinice, rezonanța magnetică poate decela mai devreme procesele inflamatorii ale anexelor uterine, însă aceasta n-a devenit prioritară din cauza costului înalt și a dozei de iradiere pe care o implică.

Prioritatea pentru diagnosticul maladiilor inflamatorii anexiale a rămas, totuși, de partea ultrasonografiei transvaginale, care este mai puțin costisitoare și este total inofensivă. Investigațiile ultrasonografice transvaginale permit aprecierea rapidă și de precizie a modificărilor destructive, ce s-au produs în focarul infecțios. Eficacitatea ecografiei transvaginale

(ECG) în diagnosticul MIOBM variază în limitele de 75-95% [51, 71, 79].

Metodele endoscopice, utilizate în diagnosticul și tratamentul MIAAU, sunt binevenite și foarte avantajoase [42, 45, 66, 67]. Mai mulți savanți, în ultimele decenii, acordă prioritate celioscopiei pentru oportunitatea și eficiența ei în diagnosticul MIAAU. Celioscopia este o metodă foarte progresivă de diagnostic, unde se pot aprecia pe viu modificările structurale și morfologice, produse de procesul inflamator în organele bazinului mic. În literatura de specialitate, se invocă următoarele semnalmente laparoscopice ale procesului inflamator în bazinul mic: edemul, hiperemia trompelor uterine, peritoneul pelvian, exsudatul seros sau purulent în lumenul trompei uterine și/sau spațiul Douglas, în cavitatea abdominală - suprapuneri și depozitari de fibrină pe peritoneu, organele adiacente [40, 75, 76].

De consemnat, totuși, indicațiile contradictorii pentru celioscopie. Unii specialiști sunt de părerea, că drept indicație pentru celioscopie poate servi salpingita acută și cronică, iar formațiunile inflamatorii tuboovariene sunt contraindicate [51, 53]. Ei consideră, că metodele invazive de diagnostic în tumorile tuboovariene supurative nu sunt suficient de informative, și se contraindică adesea din cauza complicațiilor ce pot urma procedurii. În opinia lor, celioscopia este indicată în cazul când se suspectează prezența unei formațiuni inflamatorii tumorale, în special la ginecopatele tinere, pentru a crește eficacitatea tratamentului, precum și în afectările cu tablou clinic șters și incert [20, 75].

Indicațiile pentru laparoscopie pot fi formulate în felul următor: a) pentru confirmarea diagnosticului, determinarea gradului de severitate și de avansare al procesului; b) pentru confirmarea sau infirmarea perforației, pelvioperitonitei sau pentru decelarea apendicitei secundare; c) absența efectului în urma tratamentului antibacterian complex, timp de 24-48 de ore. În formele supurative necomplicate laparoscopia este indicată ca metodă de diagnostic și curativă (confirmarea diagnosticului, recoltarea materialului pentru analize, asanare și drenare) [47, 49, 75].

În cazurile complicate ale MIPAU, când în proces sunt prinse peritoneul spațiului pelvin, pereții intestinului, omentul, peretele vezicii urinare, parametrele și când aceste organe afectate formează împreună un conglomerat, care închide intrarea în bazinul mic și accesul la anexele uterine, laparoscopia este o manevră contraindicată. Dar totuși, până la urmă, tactica de conduită depinde de situația concretă și de profesionalismul specialistului [63, 70].

Astăzi, mai mulți savanți sunt de părerea că investigațiile ginecopatelor cu MIPAU trebuie să înceapă cu ecografia transabdominală, iar unde este posibil – cu ecografia transvaginală, metodă accesibilă, destul de informativă și necesitoare [71].

Mai mulți cercetători, pe parcursul ultimelor decenii, sunt preocupați de elaborarea unor programe cât mai raționale de tratament în MIAOBM, care să menajeze funcția menstruală, sexuală și reproductivă [60, 62]. În tratamentul contemporan al MIAOBM, se adoptă două tactici principale: conservatoare și chirurgicală. Tratamentul conservator include terapia an-

tibacteriană, terapia de detoxicare, terapia antiinflamatorie nesteroidiană, terapia de imunocorecție, terapia de desensibilizare, terapia cu vitamine etc [31, 75].

Terapia antibacteriană în MIAOBM este cea de suport și urmărește următoarele scopuri: 1) atenuarea sau abolirea manifestărilor procesului inflamator și prevenirea generalizării infecției; 2) profilaxia modificărilor morfologice ireversibile în anexele uterine; 3) profilaxia cronicizării procesului inflamator [75].

Considerând faptul că infecția ce provoacă MIAAU este cel mai frecvent una mixtă și este reprezentată de germeni aerobi și anaerobi, iar în primele zile de aflare a ginecopatei în staționar nu se cunosc încă probele de laborator despre originea și sensibilitatea la antibiotice a agenților patogeni, tratamentul conservator se va iniția cu antibiotice de spectru larg. Antibioticele se vor completa cu derivați ai nitrofuranului și metronidazolului, care acoperă spectrul vital al germenilor gram pozitivi și gram negativi, al anaerobilor și tricomoadelor. Terapia antibacteriană se inițiază doar după ce s-au colectat frotiul și materialul bacteriologic din canalul cervical și vagin [15, 31, 65, 69]. În ultimul deceniu se utilizează următoarele combinații de preparate antibacteriene: amoxicilină/clavilant + macrolid; amoxicilină/clavilant + doxiciclină; ofloxacină + metronidazol; cefalosporine de generația III + metronidazol; cefalosporine de generația III+fluorchinolon. În calitate de preparate de rezervă se poate apela la clindamicină + gentamicină; cefalosporine de generația a III + metronidazol + doxiciclină [60, 66].

În 2008, au fost elaborate și propuse în UE indicațiile metode pentru aplicarea antibioticelor în tratamentul MIAOBM. Pentru *tratamentul de staționar* s-au propus următoarele scheme: Cefotaxim 2 g intravenos (i/v) de 4 ori/24 de ore sau Cefotetan 2 g i/v e ori/24 de ore sau Ceftriaxonă 1 g i/v sau i/m 1 dată/24 de ore + Doxiciclină 100 mg i/v de 2 ori/24 de ore (dacă este bine suportat, se poate administra *per os*), ulterior se dă oxidiclină 100 mg de 2 ori/24 de ore, în total 14 zile + Metronidazol 400 mg *per os* de 2 ori/24 de ore pe parcursul a 14 zile sau clindamicină 900 mg i/v o dată la 8 ore + gentamicină i/v (2 mg/kg) doza de încărcare, ulterior câte 1,5 mg/kg de 3 ori/24 de ore*, apoi se continuă cu clindamicină 450 mg *per oral* de 4 ori/24 ore până la a 14-a zi sau Doxiciclină 100 mg de 2 ori/24 de ore timp de 14 zile + Metronidazol 400 mg de 2 ori/24 de ore timp de 14 zile [15, 25].

Schema de alternativă include: Ofloxacină 400 mg i/v de 2 ori/24 de ore timp de 14 zile + Metronidazol 500 mg i/v de 3 ori/24 de ore timp de 14 zile sau ciprofloxacina 200 mg i/v de 2 ori/24 de ore + Doxiciclină 100 mg i/v sau *per os* de 2 ori/24 de ore timp de 14 zile + Metronidazol 500 mg i/v de 3 ori/24 de ore. Antibioticoterapia se efectuează pe parcursul a 14 zile. *Doza pentru 24 de ore poate fi introdusă o singură dată [15, 25].

Administrarea pe termen lung a antibioticelor, mai ales în combinație cu metronidazolul, rezultă în multe cazuri cu apariția candidomicozei, cu dezvoltarea disbacteriozei, inclusiv a disbacteriozei vaginale, astfel fiind argumentată includerea în schema de tratament a preparatelor antimicotice, iar pentru restabilirea biocenozei vaginale se recomandă preparate

biologice acidproducătoare (lactogin, bifidumbacterin etc) timp de 7 zile [56, 66].

Terapia cu desensibilizante este argumentată prin faptul că administrarea antibioticelor în tratamentul complex induce uneori diverse modificări în reacțiile biochimice de biosinteză a proteinelor, ele influențează inclusiv asupra informației genetice, provoacă modificări în statutul imunobiologic, contribuie la declanșarea reacțiilor toxico-alergice, se implică efectiv în constituirea reacțiilor de sensibilizare și alergizare a organismului. Cu acest scop, se indică preparate antihistaminice, care pot amenda spasticitatea musculaturii netede a peretelui vascular, reduc permeabilitatea capilarelor și amplifică efectul antiinflamator [43, 66].

Terapia de detoxifiere tinde spre eliminarea toxinelor acumulate în organism, normalizarea dereglărilor reologice și de coagulare, a hipovolemiei, diminuarea intoxicației, redresarea dereglărilor metabolice, normalizarea deficitului de proteine. Volumul total de perfuzie va constitui 1,5-3 l/24 de ore, conform raportului coloizi/cristaloizi de 2:1. Volumele masive de perfuzie se fac pe fundalul diurezei forate (20 mg lazix completat cu spasmolitice, se injectează după fiecare litru de soluție instilată) [75].

O altă direcție a terapiei conservatoare complexe include acțiunea asupra mediatorilor și modulatorilor procesului inflamator, care se atinge suplimentând în tratament preparate antiinflamatoare nesteroidice (diclofenac, indometacină, mesulid etc). Aceste preparate diminuează manifestările exsudative ale procesului inflamator, inactivează modulatorii inflamației, dezvoltă acțiune analgezică, antipiretică, desensibilizantă, ameliorează proprietățile reologice ale sângelui, contribuie la restabilirea circulației capilare, ele au și proprietatea efectului antiagregant la nivel de trombocite [74].

Tratamentul conservator poate include și terapia imunomodulatoare, ordonată în baza indicatorilor imunologici diminuați. Indicațiile terapiei imunomodulatoare: 1) evoluția cronică (mai mult de 3 luni) a maladiei, recidive frecvente, complicații, maladii concomitente; 2) sindrom sever de intoxicație, dereglare a metabolismului bazal, pierdere de proteine; 3) monoterapie ineficace timp de 1 lună; 4) deteriorare combinată a verigilor T- și B- imune cu dezechilibrări disproporționale ale sistemului imun [70].

Terapia de corecție imună indicată în inflamațiile anxiale poate include imunomodulatori de proveniență vegetală (eleuterococ, echinacea, jeșen), preparate din timus (T-activină, timalină), metiluracil, pentoxil, inductori și corectori ai interferonului (viferon, leichinferon) în dependență de dereglările statutului imun [64, 66, 70, 75].

Pe parcursul anilor, metodele conservatoare de tratament al MIPAU s-au completat în permanență cu noi principii și preparate, dar care și până în prezent nu pot asigura ameliorarea clară a rezultatelor finale prin care să se păstreze integritatea organelor genitale interne și să se ajungă la restabilirea funcției reproductive [59, 62]. Savanții autohtoni, asemenea multor specialiști de notorietate de pe mapamond, susțin argumentat pentru concepția abordării conservative în tratamentul TIPTO la femeile de vârstă reproductivă. Astfel, s-a elaborat și se aplică la scară largă punția formațiunilor

tuboovariene pentru evacuarea puroiului și introducerea în focar a antibioticelor și a altor remedii medicamentoase [75, 61].

Această metodă s-a perfecționat mereu, iar în completarea manevrei de evacuare mecanică a puroiului din focar, pentru asanarea lui, s-a propus instilarea locală în cavitatea purulentă a antibioticelor, soluțiilor antiseptice, substanțelor proteolitice (fermenților), alcoolului, drenarea cavității tumorale cu microcatetere și lavajul ei etc [35, 51, 61, 62].

Au parvenit și alte idei noi, reformatoare, și anume puncția țintită (ghidată) a focarului supurativ sub control ecografic – metoda „minichirurgiei ecografice” (ecografia invazivă). Acesta a fost un pas ferm în vederea ameliorării rezultatelor clinice și a funcției reproductive la contingentul de femei cu MIPAU [41, 45].

Conform datelor clinicii prof. A.H. Стрижаков et al., [70], rezultatele îndepărtate de la practicarea metodei de drenare ghidată, sub control ecografic transvaginal în combinație cu terapia conservatoare antibacteriană complexă, denotă faptul, că pentru 88,5% bolnave cu MIPAU, s-a reușit evitarea tratamentului chirurgical la 94% ginecopate s-a păstrat funcția menstruală, iar la 11,5% femei a fost restabilită funcția reproductivă. De aceeași părere sunt și alți savanți, care au propagat această metodă de tratament destul de progresivă și oportună la timpul respectiv [60, 61].

Studiile în această direcție au continuat și rezultate îmbucurătoare au obținut și alți cercetători. Astfel, minichirurgia ecografică oferă posibilitatea soluționării mai multor aspecte de diagnostic ginecologic și de monitoring curativ: se poate preciza apartenența nosologică a formațiunilor tumorale din bazinul mic, este accesibilă procedura de evacuare a conținutului purulent din focarul infecțios, local fiind introduse diferite remedii medicamentoase, care pot ajuta intenția de păstrare a organelor genitale interne, inclusiv cu restabilirea funcției reproductive [62, 70]. Metoda nu este, însă lipsită de lacune. De exemplu, niciodată nu se poate evacua definitiv conținutul din cavitatea purulentă, ceea ce se soldează adesea cu perpetuarea (cronicizarea procesului), care are efecte adverse și de lungă durată.

În paralel cu metodele conservative și miniinvazive chirurgicale ecografic ghidate, s-au dezvoltat și alte tehnologii medicale, care au permis revizuirea metodelor tradiționale de tratament al MIPAU. În opinia majorității specialiștilor din domeniu și a mai multor cercetători din Europa și alte spații, tratamentul MIPOBM trebuie să se inițieze cu inspecția și apoi cura laparoscopică [33, 53, 67].

Prioritățile tratamentului laparoscopic al MIPOBM sunt evidente, deoarece implică oportunitatea asanării active și în timp real a focarului, iar grație vizualizării perfecte, se poate evacua conținutul piosalpinxului, abscesului pelvian, inclusiv cu extragerea resturilor de țesuturi necrotizate, a plăcuțelor de fibrină, disecarea aderențelor proaspăt formate, executarea lavajului activ și drenarea cavității pelviene [20, 67]. Laparoscopia se consideră în prezent o metodă chirurgicală de primă valoare și pentru eficacitatea ei înaltă (91-98%) și durabilă în timp (dedusă din urmărirea pacientelor cu MIPOBM, pe parcursul a 10-15 ani) [23, 72, 76].

Acordul final în tratamentul TTOP îi revine intervenției

chirurgicale prin laparotomie. Tratamentul chirurgical se poate impune ca indicație în: tumorile tuboovariene, care nu răspund la tratamentul conservativ medicamentos; evoluția trenantă a procesului supurativ cu tendință spre generalizare și formare de abcese pelviene; complicații generate de tumorile tuboovariene supurative – iminența de perforare a tumorii supurative sau perforarea și dezvoltarea peritonitei difuze; sepsisul; formarea fistulelor, absceselor interintestinale, subdiafragmale, subhepatice etc [75].

Asupra volumului intervenției chirurgicale în MIPAU, specialiștii se expun neunivoc, dar este indiscutabilă prevederea prin care în timpul efectuării acesteia este necesară extragerea completă a focarului distructiv – abscesul tuboovarian, având grijă ca la femeile de vârstă reproductivă să se menajeze maximal posibil organele genitale interne [35, 39, 47].

Volumul operator în tratamentul chirurgical prin laparotomie se poate rezuma la o anexectomie unilaterală sau bilaterală, dar se poate impune și necesitatea unei histerectomii subtotale și chiar a histerectomiei totale cu anexectomie unilaterală sau bilaterală [57, 72, 73].

Rezumând asupra acestei scurte incursiuni în problema soluțiilor chirurgicale cunoscute pentru supurațiile tuboovariene, vom menționa faptul că astăzi prioritatea în alegerea metodei de intervenție aparține tehnologiilor moderne. Cu toate acestea, elementele chirurgiei tradiționale rămân a fi unele de bază și unice, iar în momentele critice se face totul pentru salvarea vieții pacientei. Este evident, că în cazul pacientelor tinere, histerectomia trebuie să fie un gest excepțional [24, 34, 46, 52, 59]. De consemnat și faptul, că indiferent de progresele indiscutabile atinse la acest capitol, persistă în continuare o serie de probleme legate de particularitățile evoluției clinice, diagnosticul și tactica de conduită curativă a bolnavelor cu TTOP, care pot constitui subiecte de cercetare pe viitor.

References

1. American Academy of Pediatrics. Pelvic inflammatory disease. In LK Pickering et al., eds., Red. Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease, 28th ed., 2009;499-504.
2. Botte J, Peipert JF. "Epidemiology" in Pelvic Inflammatory Disease. RL Sweet and HC Wiesenfeld. London: Taylor and Francis, 2006;1-18.
3. Cohen CR, Mugo NP, Astete SG, et al. Detection of micoplasma genitalium in women with laparoscopically diagnosed acute salpingites. *Sex. Transm. Infect.* 2005;81:463-466.
4. Cromwell PF, Risser WL, Risser JM. Prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease in incarcerated adolescents. *Sex. Transm. Dis.* 2002;29:391-396.
5. Dayan L. Pelvic inflammatory disease. *Aust. Fam. Physician.* 2007;858-862.
6. Fisher LD, Flecher KE, Blake DR. Can the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease be Excluded Without a Bimanual Examination? *Clinical Pediatrics.* 2004;43(2):153-158.
7. Forna F, Gulmezoglu A.M. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2003;(2):CD000218.
8. Friptu V, Metaxa I, Moga M, et al. Afecțiunile tractului gineco-urinar inferior [Diseases of the low urine-genital tract]. Chișinău: Tipografia centrală, 2009.
9. Gaydos C, Maldies NE, Hardrick, et al. Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. *Sex. Transm. Dis.* 2009;36:598-606.
10. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with chlamydial resolution: a review of human studies. *J. Infect. Dis.* 2010;201(suppl. 2):S104-S110.
11. Ghanem KG, Koumans EN, Johnson RE, et al. Effect of specimen order

- on *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19:23-30.
12. Gjeland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound – guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193(4):1323-1330.
 13. Grezescko J, Elias M, Maczynska B, et al. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in fertile and infertile women. *Fertility and Sterility.* 2009; 91(6):2376-2380.
 14. Horrow MM. Ultrasound of pelvic inflammatory disease. *Ultrasound Q.* 2004;4:171-179.
 15. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory diseases. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2011;9(1):61-70.
 16. Krivak TC, Cooksey C, Propost M. A tubo-ovarian abscess: diagnosis, medical and surgical management. *Compr. Ther.* 2004;30(2):93-100.
 17. Land JA, Van Bergen JE, Morré SA, et al. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):189-204.
 18. Lush L, Walt G, Ogdén J. Transferring policies for treating sexually transmitted infections: what's wrong with global guidelines? *Health Policy Plan.* 2003;18(1):18-30.
 19. Manolo R, Mirza H, Opal S. *Streptococcus pyogenes* tubo-ovarian abscesses: a potential sexually transmitted disease? *Sex Transm. Dis.* 2002;29(10):606-607.
 20. Molander P, Finne Patric, Sjogerg Jari, et al. Observer Agreement With Laparoscopic Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease Using Photographs. *Obstet. Gynecol.* 2003;101(5):875-880.
 20. Ness RB, Kip KE, Hillier SE, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162(6):585-590.
 21. Ness RB, Smith C, Chang C, et al. Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex. Transm. Dis.* 2006;33(3):137-142.
 23. Patel DR. Management of pelvic inflammatory disease in adolescents. *Indian J. Pediatr.* 2004;71:845-847.
 24. Risser WL, Cromwell PF, Bortot AT, et al. Impact of new diagnosis criteria on the prevalence and incidence of pelvic inflammatory disease. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2004;17(1):39-44.
 25. Roos J, Judliin P, Nias RL. European guidelines for the management of pelvic inflammatory disease. 2008;18:662-666.
 26. Sweet RL, Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease. London; New York: Taylor & Francis, 2006;174.
 27. Taylor BD, Ness RB, Darville T, et al. Microbials correlate with the delayed care of pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Dis.* 2001;38(5):434-438.
 28. Taylor-Robinson D, Jensen JS, Svenstrup H, et al. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. *Int J of STD & AIDS.* 2012;23(1):18-24.
 29. Taylor BD, Darville T, Tan C, et al. The role of *Chlamydia trachomatis* polymorphic membrane proteins in inflammation and sequelae among women with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011. doi: 10.1155/2011/989762. Epub 2011 Oct 19.
 30. Viberga I, Odland V, Lazdane G, et al. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory diseases in relation to IUD use. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2005;13(4):183-190.
 31. Walker CR, Wiesenfeld H. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory diseases: the 2006 centers for control and prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 28(supp. 1):S29-S36.
 32. Varras M, Polyzos D, Perouli E, et al. Tubo-ovarian abscesses: spectrum of sonographic findings with surgical and histological correlations. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003;30(2-3):117-121.
 33. Aylamazian EK, Ryabtseva IT. Neotlozhnaya pomoshi pri ekstremalnykh sostoyaniyakh v ginekologii [Emergency aid in extreme conditions in gynecology]. M.: Izd-vo NGMA [Editorial NGMA], 2003;179.
 34. Bagnenko SF, Novikov EI, Rukhlyada NN, et al. Vozmojnost vypolneniya organosberegayushchikh operatsiy pri gnoyno-vospalitelnykh zabollevaniyakh pridatkov matki v ekstremnoy khirurgii [Possibility to perform organ-saving operations in the presence of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages in emergency surgery]. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova.* [Bulletin of surgery named after I. I. Grekov 2002;5:86-89].
 35. Balakshina NG, Kokh LI. Gnoynye vospalitelnye zabollevaniya pridatkov matki v ginekologicheskoy praktike [Purulent inflammatory diseases of the uterine appendages in gynecological practice]. Tomsk: SGMU, 2009;133.
 36. Basin BL, Baturevichi NB. Gnoynye vospalitelnye obrazovaniya pridatkov matki [Purulent inflammatory processes of the uterine appendages]. In: Sovremennye aspekty neotlojnoy pomoshi v akusherstve [Contemporary aspects of emergency aid in obstetrics]. Sbornik nauch. trud. pod red. TN Kolesnikovoy. Ekaterinburg: Izd. CB [Collection of scientific works edited by TN Kolesnikova. Ekaterinburg: Publishing House SV]. 1996;109-113.
 37. Beznoshchenko GB. Etapnost vedeniya bolnykh s opukholevymi obrazovaniyami pridatkov matki na fone VMS [Management stages of patients with tumor formations of the uterine appendages on the background of IUDs' use]. Materialy vserossiyskoy yubileynoy nauchno-practicheskoy konferentsii, posvyashennoy 70-letnemu yubileyu gorodskoy klinicheskoy bolnitsy № 1 g. Novokuznetska, 25-26 noyabrya 1999 g. – Novokuznetsk, [Materials of the all-Russian scientific and practical conference dedicated to the 70th jubilee of the City Clinical Hospital No. 1 of the city of Novokuznetsk, 25th-26th of November, 1999 – Novokuznetsk]. 1999;286.
 38. Budanov PV. Problemy effektivnosti terapii vospalitelnykh zabollevaniy organov malogo taza v ginekologii [Problems of therapeutical efficiency in inflammatory diseases of the pelvic organs in gynecology]. *Lechashchii vrach [Attending physician]*. 2006;10:92-94.
 39. Buyanova SN, Shhukina NA, Gorshilin AV. Reproduktivnyy prognoz u bolnykh s gnoynymi vospalitelnyimi zabollevaniyami organov malogo taza: problemy i resheniya [Reproductive prognosis in patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs: problems and solutions]. *Ross. vestn. akushera-ginekologa [Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist]*. 2009;9(2):65-68.
 40. Gorin VS, Saginor ME, Maltinskaya NA, et al. Printsipy diagnostiki i terapii gnoynnykh vospalitelnykh zabollevanii pridatkov matki [Diagnostics and treatment principles of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Ross. vestn. akushera-ginekologa [Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist]*. 2008;5:30-38.
 41. Ginekologiya (natsionalnoe rukovodstvo) / Pod red. VI Kulakova, IB Manukhina, GM Savelievoy [Gynecology (national guidelines) / edited by VI Kulakov, IB Manukhin, GM Savelieva]. M.: GEOTAR-Media, 2007;1072.
 42. Dukhin AO, Sadvaksova BB. Sovremennye aspekty lechebnoy taktiki gnoynnykh vospalitelnykh zabollevanii organov malogo taza [Contemporary aspects of therapeutical management of purulent inflammatory diseases of pelvic organs]. *Problemy reproduktivnoy [Problems of reproduction]*. 2008;Special issue:281-282.
 43. Evseev AA, Boginskaya LN, Protopopova LO, et al. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya ostrykh vospalitelnykh zabollevaniy pridatkov matki [Contemporary principles of diagnosis and treatment of acute inflammatory diseases of uterine appendages]. *Akush. i ginek [Obstet. and gynec.]*. 2003;2:32-36.
 44. Emelyanova NV. Profilaktika oslozhnennykh form vospalitelnykh obrazovaniy pridatkov matki s uchedom faktorov riska razvitiya patologii [Prophylaxis of complicated forms of inflammatory processes of the uterine appendages, considering the risk factors for pathology development]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis of the thesis of the candidate in medical sciences]. 2008;22.
 45. Esayan NK. Znachenie ekhografii v differentsialnoy diagnostike tuboovarialnykh obrazovaniy neopukholevyy etologii [Importance of echography in the differential diagnosis of tubo-ovarian processes of non-neoplastic etiology]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis of the thesis of the candidate in medical sciences]. 2009;22.
 46. Etsko LA, Dyug VM, Rotaru LI. Reabilitatsiya ginekologicheskikh bolnykh perenesshikh khirurgicheskikh vmeshatelstva [Rehabilitation of gynecologic patients, previously subjected to surgical interventions]. Sb. Aktualnye voprosy kurort. i reabilit. [Collection. Contemporary issues of resort rehabilitation]. 1990;90-91.
 47. Ishhenko AI, Bryunin DV. Endochirurgicheskoe lechenie tazovykh abscessov u jenshchin reproduktivnogo vozrasta. [Endosurgical treatment of pelvic abscesses in women of reproductive age]. *Endoskopicheskaya khirurgiya [Endoscopic surgery]*. 2002;43-46.

48. Kondranina TG, Gorin VS. Osobennosti vospalitel'noy reaktivnoy pri gnoynykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh pridatkov matki [Particularities of the inflammatory reactions in purulent inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Vopr. akusherstva, ginekologii i perinatologii [Issues of obstetrics, gynecology and perinatology]*. 2010;5:35-39.
49. Korotkikh IN. Sravnitel'naya kharakteristika khirurgicheskogo lecheniya bolnykh tuboovarialnyimi obrazovaniyami laparoskopicheskimi i laparotomicheskimi dostupom [Comparative characteristics of the surgical treatment of patients with tubo-ovarian processes by laparoscopic and laparotomic access]. *Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy: mater. mejdunar. kongr. [Contemporary technologies in the diagnosis and treatment of the gynecologic diseases: materials of the international congress]*. 2004;255-256.
50. Krasnopolskiy VI, Buyanova SN, Shkhukina NA. Gnoynyye vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki [Purulent inflammatory diseases of the uterine appendages]. M.: ME/Inpecc [MEDpress], 1999;223.
51. Krasnopolskiy VI, Buyanova SN, Shkhukina NA. Gnoynaya ginekologiya [Purulent gynecology]. M.: ME/Inpecc [MEDpress], 2006;304.
52. Krasnopolskiy VI. Reprodukivnyy prognoz u bolnykh s gnoynymi VZOMT: resheniya problem [Reproductive prognosis in patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs: solving problems]. *Problemy reproduktivnoy [Problems of reproduction]*. 2008;Spets. vyp. [Special edition];290-291.
53. Kulakov VI, Gasparov AS, Kosachenko AG. Sovremennaya kontseptsiya okazaniya pomoshchi bolnym s ostrymi ginekologicheskimi zabolevaniyami [The modern concept of medical care of patients with acute gynecological diseases]. *Akush. i gin [Obstet. and gynec.]*. 2006;2:45-48.
54. Kuchinskaya NV. Osobennosti klinicheskogo techeniya i vrachebnoy taktiki pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh pridatkov matki u seksualno-aktivnykh devushek-podrostkov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [Particularities of clinical treatment and medical tactic in inflammatory diseases of the uterine appendages in sexually active adolescents (clinical-experimental study)]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis of the thesis of the candidate in medical sciences]. Barnaul, 2006;23.
55. Lyspak EV. Transvaginal'naya ekhodoplerografiya u zdorovykh jenshin reproduktivnogo perioda [Transvaginal echodopplerography in healthy women of reproductive age]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis thesis of the candidate in medical sciences]. Tomsk, 2006;32.
56. Makarov OV, Khashukoeva AZ. Bakterialnyy vaginoz: novyye vozmozhnosti diagnostiki [Bacterial vaginosis: new diagnostic possibilities]. *Vestn. Ross. assots. akusherov-ginekologov [Bulletin of the Russian association of obstetricians-gynecologists]*. 2006;4:93-97.
57. Manyukhina IA, Evseeva AA, Boginskaya LB. Organosokhranyayushhie operatsii po povodu ostryykh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki. Blizhayshie rezultaty [Organ-saving operations in acute inflammatory diseases of the uterine appendages. Latest results]. Mat. IX Forum "Mat i ditya" [Materials of the IXth Forum "Mother and Child"]. 2007;458-459.
58. Ozerskaya IA, Belousov MA, Ageeva MI. Chastota i kharakter ekhograficheskikh i dopplerograficheskikh priznakov vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki [Frequency and character of the echographic and dopplerographic signs of the inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Ul'trazvukovaya i funktsion. diagnostika [Ultrasound and function. diagnosis]*. 2003;3:42-55.
59. Paladi GA, Chernetskaya OS. Mediko-sotsialnye aspekty reproduktivnoy funktsii jenshin v Moldove: Puti razvitiya sovremennoy ginekologii. Plenum mejvedomstven. nauchn. sojeta i vsrossiyskoy nauch. prakt. konfer [Medical-social aspects of the reproductive function of Moldavian women: the ways of development in contemporary gynecology. Plenum of the Interdepartmental Scientific Council and All-Russian Scientific and Practical Conference]. M., 1995;31.
60. Pankova EO. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lechebnoy taktike gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniy jenskikh polovykh organov [Contemporary approaches to the diagnosis and treatment tactics of purulent inflammatory diseases of female genital organs]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis of the thesis of the candidate in medical sciences]. Barnaul, 2004;24.
61. Pekarev OG, Marinkin IO, Ershov VN, et al. Konservativnyy podkhod k lecheniyu gnoynykh obrazovaniy pridatkov matki. Novyye metody diagnostiki i lecheniya zabolevaniy i upravleniya v meditsine. Mater. nauch. prakt. konf. [Conservative approach to the treatment of purulent processes of the uterine appendages. New methods of diagnosis, disease treatment and medical management. Materials of the scientific practical conference]. Novosibirsk: GOKB, 1997;197-199.
62. Podzolkova NM, Glazkova OL. Simptom. Sindrom. Diagnoz [Symptom. Syndrome. Diagnosis]. M.: GEOTAR-Media, 2005;520.
63. Podshevelev DP, Bystritskaya TS, Kiseleva GG. Kompleksnaya terapiya i reabilitatsiya devochek-podrostkov s ostrymi vospalitel'nyimi zabolevaniyami pridatkov matki [Complex treatment and rehabilitation of adolescents with acute inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Problemy reproduktivnoy [Problems of reproduction]*. 2008;Spets. vyp. [Special edition];170-171.
64. Protasova IN. Osobennosti techeniya i lecheniya gnoynykh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki, razvivshikhysya pri primenenii vnutrimatochnoy kontratsepsii [Particularities of evolution and treatment of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages, developed as a result of intrauterine contraception use]: Avtoref. diss. kand. med. nauk [Synopsis of the thesis of the candidate in medical sciences]. 2007;24.
65. Savelyeva GM, Antonova LV. Ostrye vospalitel'nye zabolevaniya vnutrennikh polovykh organov u jenshin [Acute inflammatory diseases of the internal genital organs in women]. M.: Meditsina, 1987;158.
66. Savelyeva GM, Antonova LV, Evseev AA, et al. Novyye podkhody v diagnostike i lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki [New approaches to the diagnosis and treatment of the inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Vestnik RAMN*. 1997;2:12-16.
67. Savelyeva GM. Laparoskopicheskaya khirurgiya v ginekologii: diskussionnyye voprosy [Laparoscopic surgery in gynecology: discussion issues]. V: *Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy: Mater. nauch. trudov. Pod red. VI Kulakova, LV Adamyan. M.: PANTORI [In: Modern technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases: Materials of the scientific works, edited by VI Kulakov, LV Adamyan. M.: PANTORI]*. 2004;33-34.
68. Sidorova IS, Makarova IO, Sheshukova NA. Vospalitel'nye zabolevaniya vnutrennikh polovykh organov u jenshin [Inflammatory diseases of the internal genital organs in women]. M.: Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2007;80.
69. Strachunskiy LS, Kozlov SN. Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya: prakticheskoe rukovodstvo [Modern antimicrobial chemotherapy: practical guidelines]. M.: Borges, 2002;432.
70. Strijakov AN, Podzolkova NM. Gnoynyye vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki [Purulent inflammatory diseases of the uterine appendages]. M.: Meditsina, 1996;254.
71. Strijakov AN. Klinicheskaya transvaginal'naya ekhografiya [Clinical transvaginal echography]. M.: Meditsina, 1997.
72. Strijakov AN, Davydov AI, Belotserkovtseva LD, et al. Klinicheskoe rukovodstvo po miniinvazivnoy khirurgii v ginekologii [Clinical guidelines in the miniinvasive surgery in gynecology]. M.: Meditsina, 2002;123.
73. Totchiev GF, Semyatov SM. Operativnoe lechenie gnoynykh tuboovarialnykh obrazovaniy na fone VMK v reproduktivnom vozraste [Surgical treatment of purulent tubo-ovarian processes on the background of intrauterine contraception in reproductive age]. *Vestnik Ross. un-ta druzby narodov. Ser. eksperim. profilakt. i trop. Meditsina [Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. A series of Experimental Prophylaxis and Tropical Medicine]*. 2000;3:126-129.
74. Uvarov YuM. Klinika, diagnostika i lechenie gnoynykh tuboovarialnykh opukholey [Clinical picture, diagnosis and treatment of purulent tubo-ovarian tumors]. *Klin. Meditsina [Clin. Medicine]*. 2000;6:173-177.
75. Filgus TA. Diagnostika i taktika vedeniya bolnykh s gnoynymi tuboovarialnyimi pridatkovymi obrazovaniyami [Diagnosis and management tactics of patients with purulent tubo-ovarian processes]. *Nauch. vestn. Tyumen. meditsinskoy akademii [Scient. Bulletin. of the Medical Academy of Tyumen]*. 2001;1(Spets. vyp. [Special edition]);116-123.
76. Khatuntseva IG. Laparoskopicheskaya tekhnologiya v diagnostike i lechenii ostryykh ginekologicheskikh zabolevaniy u devochek [Laparoscopic technologies in the diagnosis and treatment of acute gynecological diseases in girls]. *Endoskop. Khirurgiya [Endoscop. surgery]*. 2002;3:83-84.
77. Khachkuruzov SG. UZI v ginekologii. Semiotika, diagnosticheskie trudnosti i oshibki [USG in gynecology. Semiotics, diagnostic difficulties and errors]. Saint Petersburg: Izd. Elbi SPb [Saint Petersburg: Publishing House Elbi SPb], 1998-1999;656.
78. Yaglov VV. Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza [Inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2001;3(3):93-97.

BOOK REVIEW

Monografia "Tratamentul multimodal al nefrolitiazii complicate"

Centrul editorial-poligrafic "Medicina", Chișinău, 2014, 216 p.

Autor: **Emil Ceban**, dr., conferențiar universitar

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Monografia este o lucrare de maturitate a conferențiarului Emil Ceban, care are o preocupare specială pentru complicațiile în afecțiunile reno-urinare. Rezultatele îndelungatei sale activități s-au materializat în numeroase articole, publicate în reviste de specialitate precum și în rapoartele sale la numeroase întruniri științifice naționale și internaționale. În baza unui material clinic bogat, autorul analizează problemele de diagnostic diferențial, de tratament medico-chirurgical, prognostic, profilaxie a unei patologii grave – nefrolitiază, care stă la baza unui șir de complicații. În prezent, au apărut numeroase lucrări în domeniul biologiei moleculare, inclusiv în urologia moleculară, referitoare la litiazele, generate de derivații metabolici, formați în rinichi și în căile de excreție anatomic normale. Autorul prezintă principiile de bază clinice, biologice, imagistice în diagnosticul și diagnosticul diferențial al litiazii renale.

Progresele tehnice au făcut posibile explorări ale metabolismului, care în litiazele calcice indică la devieri unice sau multiple în circa 90% din cazuri. Astfel, radiografiei simple (aplicată de la descoperirea lui Roentgen, 1895), i s-au adăugat urografia intravenoasă (Lichtenberg și Swick, 1929), ecografia, scintigrafia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, toate acestea reprezentând progrese foarte importante în ceea ce privește investigațiile urologice, precum și în explorările litiazii reno-ureterale. Ulterior, după perfecționarea urografiei intravenoase, au urmat direcții noi, care au ameliorat rezultatele explorărilor imagistice cum ar fi tomodensimetria cu achiziție spiralată, care va permite substituirea urografiei, a cărei sensibilitate este mai mică, constituind și un examen mai lent, care necesită o pregătire specială, dar are și un risc anafilactic, iar rezonanța magnetică nucleară poate înlocui alte explorări urinare și morfologice. Tratamentul litiazii urinare, în prezent, pune la dispoziția urologului noi strategii, adaptate la noile configurații diagnostice. Astfel, litotriția extracorporeală, după începutul puțin promițător din 1980, a ajuns la o utilizare și perfecționare explozivă, la utilizarea unor unde de șoc, emise de generatori electrohidraulici, piezo-electrici. Endourologia, pe cale transuretrală sau percutană, a progresat mult în ultimii ani, permițând fragmentarea sub controlul vizual permanent, a unor calculi uretrali pelvini, posibilitate mult timp exclusă din cauza temerii, la început justificată, de lezare în același timp a pereților ureterali.

Monografia este structurată în cinci capitole, bibliografie ce include 296 de surse, și pune la dispoziția specialiștilor toate datele necesare referitoare la urologia modernă, care a cucerit deja prezentul și va domina viitorul. Lucrarea este ilustrată cu tabele și figuri. În monografie, se analizează atât opinia autorilor autohtoni cât și celor străini în domeniul urolitiazii.

În capitolul I, autorul abordează litiaza renală în aspect modern, efectuând o analiză aprofundată a litiazii renale și conchide că, în 2005, urolitiază ocupa locul trei în patologii inflamatorii renale și adenomul de prostată, iar astăzi, în Republica Moldova, această afecțiune este plasată pe primul loc în structura maladiilor urologice. Conform studiilor epidemiologice, litiaza renală deține locul trei în structura cauzelor de deces al pacienților cu patologie urologică, iar în 28,4% din cazuri de nefrectomii, precedate de litiaza renală bilaterală, poate asocia complicații obstructive grave și insuficiență renală acută și cronică.

Realizând o sinteză a publicațiilor de specialitate, autorul expune analiza factorilor de risc etiopatogenici în dezvoltarea litiazii renale. Autorul specifică șase teorii etiopatogenice, care încearcă să explice litogeneza, fiind specificați factorii exogeni și endogeni în formarea litiazii urinare. Autorul menționează că în formarea calculilor, un rol decisiv îl au dereglările urodinamice în sistemul calice-bazin, cu un efect negativ asupra epitelului căilor urinare și care constituie unul din factorii importanți în declanșarea proceselor inflamatorii cronice în sistemul urinar. Un loc aparte îi revine litiazii coraliforme care, în stadiile incipiente deseori decurge asimptomatic, ceea ce induce un diagnostic tardiv. Factorii etiologici, implicați în formarea calculilor coraliformi, sunt afecțiunile tubulo- și glomerulopatiile congenitale și dobândite. Autorul menționează că calculii renali, în 92% cazuri, se formează pe fundal de pielonefrită, iar cei coraliformi - în 100% cazuri, iar dereglările majore ale parenchimului renal în procesele inflamatorii îndreptătesc cercetările la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară. Studiile care ar stabili importanța imunopresorilor în

etiopatogenia urolitiazii precum și utilizarea imunomodulatorilor, presupun necesitatea unor studii mai aprofundate.

În capitolul II, autorul a efectuat o analiză a loturilor de cercetare prin investigații imagistice a 1031 de pacienți cu nefrolitiază, care au fost evaluați la trei baze clinice: IMSP Spitalul Clinic Republican, Clinica Urologică din Cluj-Napoca și Clinica Urologică din Timișoara. Pacienții diagnosticați și tratați la baza clinică a Spitalului Clinic Republican au constituit 914 persoane (88,6%). Pacienții au fost repartizați conform metodei de tratament aplicate (litotriție cu unde de șoc, nefrolitotomie percutană, pielolitotomie laparoscopică, pielolitotomie robotic asistată, nefrolitotomie, pielonefrolitotomie, nefrectomie). Cercetarea a inclus analiza aspectelor principale ale intervenției chirurgicale, precum și evaluarea evoluției postoperatorii în funcție de procedeele chirurgicale implementate. Examenul imagistic a inclus radiografia renovezicală, urografia intravenoasă, uretroteliografia anterogradă/retrogradă, ecografia renală, renografia radioizotopică/scintigrafia renală în dinamică. A fost efectuată o analiză a densității calculului prin tomografie computerizată și infraroșu – spectrometric.

Autorul aduce argumente în favoarea asigurării unui diagnostic etiopatogenic precoce, a importanței unui program complex de diagnostic diferențial, care să reflecte informativitatea modelelor clinico-paraclinice de examinare în stabilirea complicațiilor și tratamentului medico-chirurgical adaptat, diferențiat în urolitiază.

Capitolul III redă tratamentul chirurgical „deschis” al litiazii renale. Autorul relevă că tratamentul litiazii renale cu utilizarea tehnicilor chirurgicale performante, se efectuează doar în cazurile, în care tratamentul endoscopic și prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc suferă insucces, ori în cazul complicațiilor litiazii renale, precum și celor survenite în urma aplicării metodelor neinvazive, iar alegerea adecvată a tacticii chirurgicale operaționale este determinată de scopul final – reabilitarea maximală a funcției rinichiului afectat. Acest capitol poate servi drept un ghid valoros pentru medicul practician.

Capitolul IV include abordările contemporane în tratamentul multimodal al litiazii renale complicate, fiind analizate metodele performante de tratament cum ar fi: litotripsia extracorporeală cu unde de șoc, endourologia înaltă și cea joasă, nefrolitotomie percutanată, pielolitotomie laparoscopică transperitoneală și retroperitoneală, cea robotică.

În capitolul V, autorul remarcă că tratamentul pacienților cu forme complicate de litiază renală constituie o problemă medico-economică și medico-socială, cu o sarcină științifică și practică însemnată, care necesită considerarea unui număr mare de factori contradictorii în cadrul soluționării ei, implementarea tehnologiilor contemporane costisitoare, elaborarea și optimizarea tehnicilor miniinvazive, selectarea rațională a strategiilor și tacticilor de intervenție operațională. Este reflectat specificul tratamentului chirurgical al litiazii renale în anomaliile congenitale renourinare.

În concluzie aș menționa că monografia, elaborată de dl Emil Ceban, dr. în med., conf. universitar, este bazată pe o bogată experiență profesională și pe studiul unei bibliografii recente (295 de surse), fiind ușor de parcurs datorită stilului concis, ordonat și clar. Iconografia bogată conferă lucrării un caracter științific și practic deosebit.

Apariția acestei monografii reprezintă un eveniment editorial deosebit, fiind destinată specialiștilor, rezidenților urologi.

Monografia dată va fi primită și de comunitatea medicală, devenind o sursă de informare pentru toți cei, care vor să-și aprofundeze cunoștințele în urologie. Fiecare poate găsi aici informația necesară pentru stabilirea diagnosticului, pregătirea preoperatorie, asigurarea anestezico-reatimatologică și, ajungând la exercitarea unor tehnici operatorii majore, să se informeze asupra tendințelor actuale ale urologiei.

Jana Bernic, dr. h., conferențiar universitar

Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anestezologie pediatrică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"



Pentru profesorul universitar, doctor în medicină, multstimatul Valeriu Burlacu, satul natal, vatra părintească sunt locuri sacre, la care revine aievea sau cu gândul, păstrându-le întotdeauna aproape de cuget și simțiri. Baștina, această eternă așezare de dor, de frumuseți și amintiri, de unde și-a luat zborul în viața mare este pitoreasca localitate nistreană Copanca, județul Tighina. Are trași pe muchie 70 de ani, dar firea sa energică, felul de a fi vioi, mereu în neastâmpăr, în sensul bun al cuvântului, contrazic datele biografice.

S-a născut la 23 ianuarie 1944, într-o familie de oameni gospodari, de la care a învățat disciplina, hărnicia, reponsabilitatea, cumsecădenia, care i-au fost de mare folos în viață. În școală, unde se evidenția la învățătură, obiectele preferate i-au fost limba română, limba franceză și fizica. Interesul deosebit față de fizică l-a făcut mai întâi să ia admiterea la Institutul de Aviație din Harkov, însă în primul an de studii, din motive de sănătate, abandonează instituția și devine student la Institutul de Literatură „Maxim Gorki” din Moskova și aici, de asemenea, studiază doar timp de un an. Atitudinea compătimitoare față de suferinzi, gata oricând să le dea o mână de ajutor, astfel cum a procedat cu cei 2 copii pe care i-a scos din foc, când lucra electrician în sat, dar și problemele de sănătate proprie îi schimbă direcția destinului și îl determină, în cele din urmă, să prezinte actele la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, facultatea Stomatologie. S-a dovedit a fi un student capabil, silitor, reușind la învățătură în cercul științific. Cunoștințele acumulate, dorința de a pătrunde în tainele medicinei le materializează în cei trei ani de doctorat, când a avut norocul să-i fie conducător științific renumitul profesor Andrei Zorkin. Grație capacității înalte de muncă și îndrumării înțelepte, tânărul doctorand reușește să susțină teza de doctorat cu un an înainte de termen. Aceasta i-a dat undă verde în ascensiunea științifică și didactică. În plan pedagogic, a trecut cu brio treptele ierarhice: asistent, conferențiar, profesor universitar. Cariera profesională capătă noi dimensiuni odată cu exercitarea funcției de prodecan la facultatea Stomatologie a Institutului de Stat de Medicină și, în special, în postură de șef al Catedrei stomatologie terapeutică, facultatea de Educație Continuă a Medicilor și Farmaciștilor, catedră la timona căreia s-a aflat 22 de ani.

Actualmente, este profesor universitar la Catedra unificată chirurgie oro-maxilo-facială, implantologie și stomatologie terapeutică „Arsenie Țuțan”, condusă de profesorul universitar Valentin Topalo.

Dozarea rațională a timpului, competența și vasta experiență îi permit stimatului profesor să desfășoare o rodnică activitate în tripla dimensiune de medic-stomatolog, savant și pedagog, în toate aceste funcții manifestându-se plenar.

Dacă e să vorbim despre caracterul inovațional al muncii sale, trebuie de subliniat că în baza cunoștințelor acumulate, cercetărilor rezultative, stagiilor și reciclărilor în instituții de profil din SUA, Germania, Grecia, Italia, Ucraina, profesorul Valeriu Burlacu a inițiat trei direcții noi în stomatologia modernă națională:

- terapia de refacere directă a țesuturilor dentare dure;
- endodonția clinică;
- albirea dinților.

Domnul profesor accentuează, că stomatologia națională în perspectivă, se va dezvolta cu pași adecvați procesului de modernizare a acestui domeniu de asistență medicală. Drept exemplu, în acest sens, pot servi cele două centre stomatologice universitare de mare performanță. Para-

lel cu aceasta va atinge noi orizonturi și stomatologia privată, care are posibilități mai mari de înnoire a utilajului și echipamentului, dar și de atragere a specialiștilor de înaltă calificare.

Accentul trebuie pus nu numai pe aspectul estetic al pacientului, afirmă Domnia sa, dar și pe păstrarea funcției stomatologice a organului tratat. Toate reciclările tematice, care se desfășoară la catedră se bazează pe studierea problemei concrete și cazului clinic.

Dintre cele mai importante realizări ale profesorului Valeriu Burlacu menționăm fondarea în 1991 a Catedrei stomatologie terapeutică, precum și a unei noi direcții în stomatologia autohtonă – terapia restaurativă directă. De asemenea, a elaborat și promovat programul de reciclare a stomatologilor cu tematica „Albirea dinților”.

În toți anii de activitate și-a dat concursul la perfecționarea procesului didactic la facultate, propunând noi forme și metode de instruire, elaborări metodice, compendii. Popularitatea și autoritatea în rândurile specialiștilor, colegilor și studenților crește prin tactul pedagogic, felul său de a fi, în cei peste 40 de ani dăruirii pedagogiei. Perseverent și harnic, nu-i scapă nimic, aplică tot ce-i modern și cu perspectivă în activitatea cotidiană.

În palmares are 335 de lucrări științifice, 35 de brevete de invenție. Este autor al îndrumarului didactico-metodic „Stomatologie terapeutică”, coautor al monografiei „Managementul asistenței stomatologice de ambulatoriu”, autor al manualului „Stomatologia terapeutică în problemele situative”.

A pregătit 8 doctori în medicină. La saloanele naționale și internaționale de inventică din Chișinău, Iași, București, Cluj-Napoca, Kiev, Sevastopol, Geneva, Bruxelles, Seul, Pekin a fost distins cu 61 de medalii – 28 de aur, 22 de argint și 11 de bronz. Are la activ distincții belgiene de inventică cu conferirea titlului de Cavaler, Ofițer și Comandor.

Împreună cu regretatul profesor Ilarion Postolachi și profesorul universitar Norina Forna din Iași au inițiat și stabilit relații de colaborare între Facultățile de Stomatologie din Republica Moldova și România.

A demonstrat o prestanță onestă și în funcții publice: președinte al Asociației medicilor stomatologi din RM; vicepreședinte al Comisiei de atestare a medicilor stomatologi ai MS RM; președinte al Comisiei de concurs a facultății Stomatologie; membru al Juriului internațional la Prisma, Campionat în „Terapia restaurativă directă” Poltava, membru al Consiliului de redacție al revistei internaționale „DentArt” Poltava, Londra, președinte al Seminarului științific de profil stomatologic din cadrul CNAR.

De remarcat faptul că Domnia sa, timp de 9 ani, a exercitat funcția responsabilă de secretar științific, pe care o putem echivala cu creierul universității.

În munca de toate zilele are drept călăuză crezul său de stomatolog, care sună în felul următor – o cavitate bucală sănătoasă – cheazăie a unui organism sănătos.

Zilele și orele libere, domnul profesor le consacră anumitor pasiuni. Își amintește cu plăcere că în anii studenției a demonstrat și aptitudini regizorale, înscenând unele piese de teatru. Avea relații de colaborare cu talentatul regizor Izeaslav Sologubenco, de la căminul cultural al Universității de Stat din Moldova. Acum este pasionat de scrierea versurilor.

Viața-s treptele din scară,
Merg în sus și-n jos coboară.
Se pornesc și se sfârșesc,
În pământul strămoșesc.

Am punctat în linii mari doar unele aspecte ale rodniciei activității desfășurate de-a lungul anilor, aspecte care formează imaginea unui reputat medic stomatolog, savant, pedagog și Om de omenie.

Multstimate domnule profesor Valeriu Burlacu, toți cei care Vă cunosc și Vă prețuiesc pentru munca depusă și devotamentul profesional, vin cu cele mai sincere felicitări, urări de bine și sănătate, exprimându-și admirația și recunoștința pentru ceea ce faceți întru prosperarea *Alma Mater*. Să fiți încă mulți ani plin de forțe creatoare, precum sunteți, pentru a realiza noi proiecte ce vizează sănătatea omului și societății.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



**Ion
Ababii**

70 de ani

Personalitate multidimensională cu spirit creator, rectorul, profesorul universitar, academicianul, savantul, medicul Ion Ababii, prin activitatea sa transparentă, pe care o desfășoară cu multă dăruire și abnegație, denotă un devotament fervent pentru *Alma Mater*, fiind un fiu demn al neamului.

Omul potrivit la locul potrivit, prin fapte și realizări incontestabile, prin muncă asiduă a devenit o notorietate, o speranță împlinită a comunității universitare. Totul pentru binele și prosperarea *Alma Mater*, pentru fiecare student, profesor, angajat, pacient – aceasta este eterna chemare în activitatea rectorului Ion Ababii.

Din analiza realizărilor sale impunătoare se conturează imaginea unui specialist medic, savant și manager de elită, înalt apreciat de Ministerul Sănătății și comunitatea medicală din țară.

S-a născut la 11 februarie 1944 în satul Ochiul-Alb, raionul Drochia, într-o familie de oameni harnici și buni gospodari. Studiile și le-a făcut în renumita școală medie de cultură generală din satul Baraboi, după absolvirea căreia, în 1960, a fost înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

A debutat în profesie la Spitalul Raional din Strășeni, inițial în calitate de medic internist, ulterior și-a ales ca arie de activitate, otorinolaringologia pediatrică.

Grație calităților sale deosebite de cercetător științific, în 1969 a fost înmatriculat în doctoratură la Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Otorinolaringologiei din orașul Moscova, Federația Rusă.

În 1973 și-a finalizat cu succes programul științific, susținând teza de doctor în științe medicale cu tema: „Etiologia, clinica și funcția scoarței glandei suprarenale în tratamentul complex al laringotraheitelor stenozante acute la copii”. Acest studiu a deschis noi abordări în tratamentul unei dintre cele mai grave patologii în otorinolaringologia pediatrică.

Între anii 1972-1983 a exercitat obligațiile de asistent universitar la catedra Otorinolaringologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În această funcție s-au manifestat din plin calitățile sale de iscusit clinician și talentat pedagog, contribuind substanțial la tratamentul micilor pacienți cu laringotraheite acute stenozante.

Din 1983 până în 1985 își face studiile în postdoctorat la același Institut de Cercetări Științifice în Domeniul Otorinolaringologiei din Moscova. Aici a reușit să cristalizeze o nouă direcție în medicină, stabilind mecanismele și căile de formare a proceselor recidivante și cronicale ale organelor ORL la copii și elaborând metode de prognoză a acestor afecțiuni. Cercetările științifice în acest domeniu s-au finalizat în 1986, cu susținerea tezei de doctor habilitat în medicină cu tema: „Afecțiunile inflamatorii recidivante ale urechii medii și ale căilor respira-

torii superioare în copilăria precoce (diagnosticul, tratamentul, profilaxia și prognozarea)”. Rezultatele acestui studiu au o valoare științifică și practică deosebită prin rolul lor în profilaxia cronicizării afecțiunilor organelor ORL la copii.

Din 1985 deține postul de conferențiar universitar, în 1987 prin concurs este ales șef al Catedrei de otorinolaringologie, iar în 1989 i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Între anii 1989-1994 exercită funcția de prorector pentru activitate clinică și instruire postuniversitară. În această perioadă, în comun cu reprezentanții Ministerului Sănătății, elaborează regulamentul despre bazele clinice universitare și statutul juridic de formațiune clinică pentru catedrele medico-biologice. Ultimul a contribuit la implementarea realizărilor științifice ale catedrelor fundamentale în acordarea asistenței medicale populației.

Pentru merite deosebite în dezvoltarea științei și practicii medicale, în 1993, a fost ales membru corespondent, iar în 2000 – membru titular al Academiei de Științe a Moldovei.

În 1994, profesorul universitar Ion Ababii, prin concurs, este ales, unanim, în funcția de rector al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În 2005 este numit ministru al sănătății și protecției sociale, iar din aprilie 2008 până în prezent exercită funcția de rector al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Adept al metodelor și formelor moderne de instruire a cadrelor de medici și farmaciști, este unul dintre inițiatorii și promotorii implementării în Universitate a celei mai eficiente forme de studii postuniversitare – rezidențiatul și a Concepției de instruire continuă universitară și postuniversitară a cadrelor de medici și farmaciști. Au fost elaborate noi planuri și programe analitice de instruire universitară și postuniversitară, racordate la cerințele OMS și standardele educaționale europene și mondiale; s-au perfecționat metodele și formele de instruire și evaluare a cunoștințelor și abilităților practice; s-a lucrat în direcția obiectivizării și transparenței în aprecierea cunoștințelor, prin implementarea testării, inclusiv a programului automatizat Test-Editor. Au fost editate manuale și materiale didactice elaborate de profesorii universității; s-a reînnoit fondul de publicații al bibliotecii; a crescut vertiginos informatizarea procesului de instruire, s-au creat posibilități de acces prin Internet la datele informaționale internaționale, poșta electronică etc.

O preocupare deosebită a profesorului Ion Ababii, concomitent cu păstrarea cadrului profesoral-didactic cu mare experiență, este creșterea potențialului intelectual al USMF, pregătirea cadrelor științifico-didactice tinere. A obținut realizări impunătoare în relațiile internaționale ale Universității cu Centrele Universitare și Științifice din România, Ucraina, SUA, Franța, Germania, Italia, Olanda, Polonia, Cehia, Israel, India etc., inclusiv în baza acordurilor de colaborare.

În condițiile social-economice dificile, de comun cu întreaga comunitate academică, a reușit să mențină și să dezvolte patrimoniul universitar, a creat condiții de activitate în învățământ și cercetare științifică, precum și de trai pentru tineret studios și salariați.

Universitatea a susținut cu succes acreditarea națională în 2001 și 2007, a fost evaluată de structuri internaționale în 2001 și 2005.

Actualmente, întreaga activitate universitară se desfășoară în conformitate cu Strategia de dezvoltare a Universității pentru perioada 2011-2020 ca parte integrantă a Programului de

dezvoltare a învățământului superior medical din Republica Moldova, elaborat de Ministerul Sănătății și aprobat de Guvern.

Cu același devotament și dăruire a activat academicianul Ion Ababii și în funcția de ministru al sănătății. Din inițiativa și cu suportul ministrului Ion Ababii a fost elaborată Politica Națională de Sănătate și Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în Republica Moldova. S-au întreprins măsuri concrete de amplificare a calității serviciilor medicale prin implementarea standardelor internaționale, armonizarea legislației, conform cerințelor Uniunii Europene. S-a optimizat sistemul de asistență medicală primară pentru sporirea accesului populației la servicii medicale.

A fost inițiată reforma sectorului spitalicesc de asistență medicală prin promovarea unui sistem de spitale, în special, prin dezvoltarea spitalelor de performanță. Din creditul Băncii Mondiale și cu finanțarea Băncii Consiliului Europei a fost inițiat proiectul de modernizare a Spitalului Clinic Republican, care se află în proces de implementare.

S-a majorat bugetul consolidat al sistemului de sănătate prin mărirea volumului fondului asigurărilor obligatorii în medicină, grație creșterii contribuțiilor de asigurare.

S-a început implementarea mecanismului de oferire a facilităților tinerilor specialiști, repartizați în localitățile rurale și centrele medicale raionale. În conformitate cu standardele europene s-a inițiat promovarea mecanismului de organizare a concursului pentru ocuparea posturilor de manageri de nivel mediu și top-manageri în sistemul de sănătate. A început reconstrucția centrelor de sănătate în zonele rurale, dotarea lor cu utilaj modern și asigurarea cu medicamentele necesare.

În reformarea sistemului de sănătate s-a realizat o conlucrare semnificativă a Ministerului Sănătății cu societatea civilă și partenerii internaționali, în special, cu Banca Mondială și Fondul Monetar Internațional. A fost creat mecanismul de coordonare a asistenței externe, care până în prezent aduce rezultate importante.

Fiind în funcția de ministru, Ion Ababii, concomitent, a fost și membru al Comitetului Executiv al Organizației Mondiale a Sănătății. Acest fapt a facilitat recunoașterea Republicii Moldova și a sistemului național de sănătate pe plan internațional.

În întreaga activitate multilaterală și complexă a profesorului Ion Ababii, munca științifică a avut întotdeauna un statut prioritar.

De-a lungul timpului, în vizorul cercetărilor și investigațiilor sale, s-au focalizat următoarele probleme și direcții științifice: patologia organului auditiv; imunologia clinică; amigdalita cronică; sinuzitele recidivante și cronice; papilomatoza laringelui; chirurgia funcțională endoscopică a nasului, sinusurilor paranasale și a laringelui; audiologia și protezarea auditivă; laringotraheobronșita striduloasă la copii; medicina regenerativă ș. a.

Este autor a peste 500 de lucrări științifice și didactice, dintre care 8 monografii, 4 manuale, 30 de îndrumări metodice, peste 35 de invenții etc. De asemenea, are la activ mai multe inovații, destinate ameliorării procesului instructiv, metodic și curativ. Sub conducerea profesorului Ion Ababii au fost susținute 12 teze de doctor și doctor habitat în medicină. Actualmente, încă două teze de doctor habilitat se află în curs de finalizare.

Este fondatorul și conducătorul unei școli științifice contemporane de otorinolaringologie pediatrică, care studiază și implementează cele mai eficiente metode de diagnostic și tratament, inclusiv chirurgia funcțională endoscopică în afecțiunile organelor ORL. Inițiativele sale privind necesitatea de amplificare a procesului științific au condus la crearea, în 1991, a Laboratorului de cercetări științifice pe probleme de otorinolaringologie pediatrică.

Pentru merite științifice deosebite și contribuție substanțială la dezvoltarea otorinolaringologiei, academicianul, savantul Ion Ababii a fost ales membru de onoare al Academiei Medicale din Polonia; membru al Academiei ORL – BMF din Rusia; Societății Rinologilor din Rusia; Academiei de Științe din Finlanda; Academiei ORL din SUA și altele.

Spirit inovator, cu o capacitate de muncă deosebită, o disciplină exemplară și un înalt profesionalism dublat cu stimă și corectitudine față de colegii de breaslă – Ion Ababii se bucură de o mare autoritate printre specialiștii otorinolaringologi din țară.

În calitatea sa de Președinte al Asociației științifico-practice a otorinolaringologilor din Republica Moldova, contribuie la perfecționarea profesională a specialiștilor otorinolaringologi, menține relații de colaborare cu societățile științifice similare din alte țări.

Este dificil să cuprinzi întregul spectru al activității profesorului universitar Ion Ababii. La fel de greu este să etalezi toate calitățile sale umane.

Posedând o capacitate inepuizabilă de muncă și o energie mobilizatoare, prin vocație și-a afirmat excelența în știință, competența și talentul de manager iscusit, fiind creator de concepții și sistematizator de idei, este un organizator abil și perseverent. Realizările personale le identifică cu realizările Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Pentru merite marcante în activitatea multilaterală și complexă, rectorul Ion Ababii a fost decorat cu înalte distincții guvernamentale și internaționale: Ordinul „Prietenia Popoarelor”, „Ordinul Republicii”, titlul onorific „OM emerit al Republicii Moldova”, Medalia de Aur „Albert Schweitzer”, Marea Medalie de Aur „Albert Schweitzer”, Distincția Internațională „Socrate”, „The Name in Science” (Oxford), titlul onorific „Doctor Honoris Causa” al universităților de profil din România, Ucraina, Austria și multe altele.

Pentru merite deosebite în dezvoltarea științei autohtone și pentru studiul „Transplantarea de țesuturi și celule”, domnul Ion Ababii a primit înalta distincție de stat Premiul Național 2013 în medicină.

Stimate Domnule Rector, Ministerul Sănătății, întreaga comunitate medicală din țară, Vă felicită cordial cu ocazia frumosului jubileu, dorindu-vă sănătate și liniște sufletească, noi urcușuri și realizări. Să Vă bucurați de toată recunoștința discipolilor, colegilor, prietenilor, să contribuiți cu același entuziasm și ardoare la instruirea noilor generații de medici și farmaciști.

La mulți ani!

Andrei Usatii, doctor în medicină, conferențiar universitar
Ministrul Sănătății al Republicii Moldova

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 from 220 to 240 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 €100 per page (1-8 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, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ and Ь 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 NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office
192, Ștefan cel Mare Avenue
Chișinău, 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 experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre această 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. Foaia 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 (220-240 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvintele 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 – 100 €, 1-8 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale (www.icmje.org, capitoul 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, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Immediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya 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. Резюме (220-240 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводятся 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-го 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: 100 € – от 1 до 8 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 transliteriруют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, З-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после transliteracii приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya 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