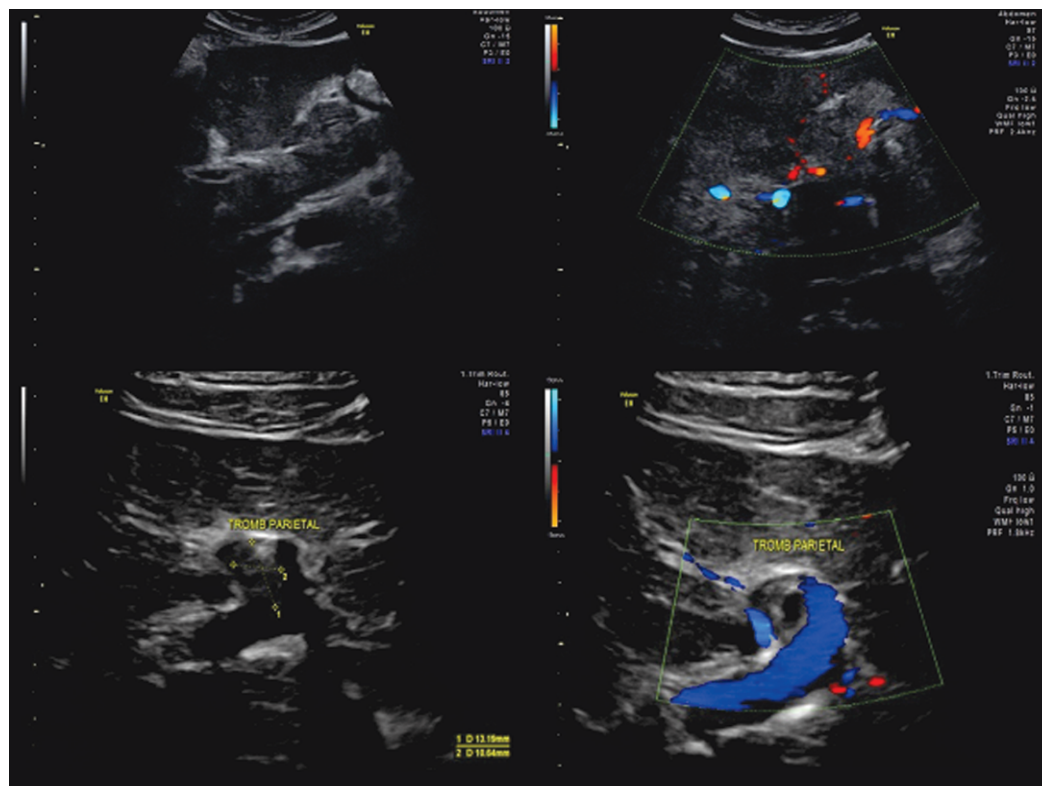


CONTENT HIGHLIGHTS:

Victoria Sadovici-Bobeica *et al.*

The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomized study

Categoria C (hotărârea CSSDT/CNAAN nr. 224 din 01.10.2015)
înregistrată la IBN/IDSI la 16.11.2015



GROPRINOSIN®

inozine pranobex, 500mg

Creat pentru a învinge virușii!

PREPARAT IMUNOMODULATOR CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ



Nr. 14425 din 18.08.2009

- **preîntâmpină și stopează dezvoltarea infecției virale**
- **scade gravitatea simptomatologiei și perioada de boală**
- **restabilește imunitatea și scade numărul complicațiilor**



GEDEON RICHTER

SUMAR

CONTENT

EDITORIAL Adrian Belii Anul 2016 – Anul Global Împotriva Durerii Articulare	5	EDITORIAL Adrian Belii 2016 – Global Year Against Pain in the Joints
ARTICOL ORIGINAL Victoria Sadovici-Bobeică, Lucia Mazur-Nicorici, Maria Carabajiu, Virginia Șalaru, Minodora Mazur Efectul hidroxiclorochinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiu prospectiv, randomizat	7	ORIGINAL ARTICLE Victoria Sadovici-Bobeica, Lucia Mazur-Nicorici, Maria Carabajiu, Virginia Salaru, Minodora Mazur The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomized study
ARTICOLE DE CERCETARE Livia Bogonovschi, Ninel Revenco Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv	21	RESEARCH ARTICLES Livia Bogonovschi, Ninel Revenco Cardiovascular risk factors in juvenile idiopathic arthritis: a prospective study
Cristina Gaberi Morbiditatea asociată consumului de droguri la persoanele din Republica Moldova: studiu retrospectiv, descriptiv	29	Cristina Gaberi Drug use related morbidity among people in the Republic of Moldova: retrospective, descriptive study
Carolina Lozan-Tîrșu, Elena Zariciuc Activitatea antimicrobiană față de <i>Bacillus cereus</i> al compusului coordinativ [(2-carbamotioilhidrazon) propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru	43	Carolina Lozan-Tirsu, Elena Zariciuc Antimicrobial activity against <i>Bacillus cereus</i> of the coordinative compound [(2-carbamotioilhidrazon) propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper
Angela Ciuntu Endotelina urinară la copii cu glomerulonefrită: studiu prospectiv, descriptiv	49	Angela Ciuntu Urinary endothelin in children with glomerulonephritis: prospective, descriptive study
Carolina Țâmbală Modificările indicatorilor dopplerografici la pacienții cu tromboza axului venos spleno-portal: studiu prospectiv, descriptiv, consecutiv	56	Carolina Tambala Dopplerography modifications in patients with thrombosis of the spleno-portal venous axe: prospective, descriptive, consecutive study
Eugeniu Gavriiuc Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică: studiu cross-secțional	63	Eugeniu Gavriiuc Clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: a cross-sectional study
ARTICOL DE SINTEZĂ Liliana Groppa, Lorina Vudu, Iuliana Radu Patologia hipotiroidiană asociată cu afectarea aparatului locomotor: revistă de literatură cu prezentare de caz clinic	76	REVIEW ARTICLE Liliana Groppa, Lorina Vudu, Iuliana Radu Hypothyroid pathology associated with locomotor apparatus affection: literature review with clinical case report
NOTĂ TEHNICĂ Dmytro Dmytriiev Model matematic de determinare a ariei de hiperalgezie la copii	88	TECHNICAL NOTE Dmytro Dmytriiev Mathematic model of determination of hyperalgesia area in children

PREZENTARE DE CAZ Zineb Tlamcani, Sara Figuigui, Amal Taghouti, Sara El Loudi, Fatima Zahra Mernissi Cromblastomicoza, provocată de <i>Cladosporium carrionii</i> : prezentare de caz	96	CASE REPORT Zineb Tlamcani, Sara Figuigui, Amal Taghouti, Sara El Loudi, Fatima Zahra Mernissi Chromoblastomycosis due to <i>Cladosporium carrionii</i> : case report
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Victoria Brocovschii, Mircea Bețiu Afectare tegumentară severă în context medicamentos	100	IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Victoria Brocovschii, Mircea Betiu Drug induced severe skin injury
Ghidul autorului	106	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	115	Cover letter
Declarația autorilor	116	Authorship statement

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Categoria C (hotărârea comună

a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015) Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 2015

Bilingual edition: Romanian, English

Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belii, Romanian redactor
Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 290 din 01 august 2014

Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

LOCAL EDITORIAL BOARD („NICOLAE TESTEMITANU” STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Ilia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimaru Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavăi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuța Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruhl Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

LYSOBACT®

Efect terapeutic complex -
antibacterian, antiviral, analgezic, antiinflamator local

Tratează în mod natural procesele inflamatorii ale mucoasei
cavității bucale și a faringelui.

Conține Lizozim - factor natural de protecție a organismului
de prima linie.

Crește imunitatea locală.

Combinăție unică
lizozim 20 mg
piridoxină 10 mg
utilizată pe parcursul
a trei decenii



Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări
neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului

EDITORIAL

Anul 2016 – Anul Global Împotriva Durerii Articulare

Afecțiunile articulare, atât primare, cât și cele secundare, afectează zeci de milioane de oameni pe glob. Cel mai frecvent simptom acuzat este durerea, indusă de o varietate enormă de afecțiuni și condiții patologice. Atât durerea acută, cât și cea cronică de articulații poate fi alinată; însă, în majoritatea cazurilor, managementul ei este neadecvat. Pe lângă medicația complexă, eficientă și sigură, abordarea durerii articulare include, indispensabil, programe de reabilitare și terapie fizică, deseori – intervenții chirurgicale. Problema respectivă nu are o rezolvare ușoară, deoarece este caracteristică populației vârstnice, cu stil de viață sedentar, cu tendință spre obezitate. Pe lângă suferința individuală, durerea de articulații reduce numărul zilelor apte de lucru, scade productivitatea muncii și calitatea vieții, pune o șarjă financiară enormă pe sistemul de sănătate și cel de asistență socială.

Data fiind importanța globală a problemei, Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (l. engl. *International Association for the Study of Pain, IASP*) a decretat anul 2016 drept *Anul Global Împotriva Durerii Articulare* [1]. Campania, dusă de IASP, în acest sens, constă în:

- diseminarea informației despre durerea în articulații;
- facilitarea conexiunilor dintre cercetători, cliniciști și pacienți;
- creșterea vigilenței politicienilor și oficialilor guvernamentali, mass-mediei, asociațiilor neguvernamentale și a publicului;
- încurajarea conducerii de vârf a statelor, a instituțiilor de cercetare, a persoanelor fizice și celor juridice să susțină cercetarea, care tinde să optimizeze tratamentul și să amelioreze rezultatele populației suferinde de dureri articulare.

În unison cu campania IASP, „2016 – Anul Global Împotriva Durerii Articulare”, în cadrul Congresului II Internațional al Societății pentru Studiul și Combaterea Durerii din Moldova (20-22 octombrie, 2016), a fost organizată o sesiune științifică, la care au participat cu conferințe plenare experți din domeniul din Moldova, Ucraina și România. Menționăm că evenimentul dat a făcut parte din seria de evenimente științifice, didactice și cultural-sportive organizate, tradițional, cu ocazia Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, aflată la cea de a 71 aniversare.

Tot în această ordine de idei, prezenta ediție a *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova* oferă pe paginile ei două arti-

EDITORIAL

2016 – Global Year Against Pain in the Joints

Joint pathologies, both primary and secondary, affect thousands of people on Earth. The most frequent symptom that patients complain of is pain that is induced by an enormous number of pathological conditions and maladies. Both acute and chronic joint pain can be relieved; but in most of the cases, pain management is inadequate. Besides safe and reliable complex medication, pain approach indispensably includes rehabilitation programs and physical therapy and often even surgeries. This certain problem does not have a simple solution because it is characteristic to elderly population, with sedentary life-style with tendency to obesity. Besides individual suffering, joint pain reduces the number of working days, lowers work productivity and quality of life, and sets a financial charge on the health and social assistance systems.

Considering the global importance of the problem, the International Association for the Study of Pain (IASP) declared 2016 the *Global Year Against Pain in the Joints* [1]. The campaign brought by IASP consists of:

- information spreading about joint pain;
- facilitation of connection between researchers, clinicians and patients;
- increase of vigilance among politicians and governmental officials, mass-media, non-governmental organizations and the public;
- encouraging the heads of the states, research institutions, physical and judicial persons to support research that aims to improve treatment and ameliorate the results of the population suffering of joint pain.

In unison with the IASP campaign “2016 – Global Year Against Joint Pain”, during the IInd International Congress of the Moldovan Society for the Study and Management of Pain (20-22 October, 2016), a scientific session was organized where experts from Moldova, Ukraine and Romania participated with plenary conferences. We tend to mention that the event was part of the scientific, didactic cultural and sport events series, organized traditionally with the occasion of University Days of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, on its 71st anniversary.

In the same order of ideas, this very issue of the *Moldovan Journal of Health Sciences* offers on its pages two articles that directly or indirectly, refers to pathological conditions of the locomotor apparatus and joints in particular.

cole, care se referă, direct sau indirect, la afecțiunile aparatului locomotor și, în special, la articulații.

Primul studiu, cel al autorilor Bogonovschi L. și Revenco N., „Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv”, efectuat pe un lot de 79 de copii, a demonstrat prezența factorilor de risc cardiovasculari la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică [2]. Inflamația sistemică, care reprezintă mecanismul de bază al aterosclerozei, fiind întreținută de artrită, determină, încă din copilărie, o probabilitate cu 50% mai mare de deces din cauze cardiovasculare. În rezultat, autorii recomandă reevaluarea anuală a factorilor de risc cardiovascular la copiii cu artrită juvenilă idiopatică și cu activitate înaltă a bolii. Iar artrita și durerea sunt două entități, practic, inseparabile.

Cel de-al doilea studiu, prezentat de Groppa L. și coaut., abordează, sintetic, patologia primară a tiroidei, asociată, secundar, cu patologia reumatică [3]. Având în vedere prevalența înaltă a hipotiroidiei în rândul populației din Republica Moldova, precum și asocierea strânsă a maladiei respective cu patologia reumatică, autorii recomandă o abordare diagnostică și curativă extensivă a ambelor afecțiuni.

Acțiuni și studii, ce se înscriu perfect în dezideratul Campaniei IASP – optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu durere în articulații.

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef

The first study conducted by Bogonovschi L and Revenco N., “*Cardiovascular risk factors in idiopathic juvenile arthritis: prospective study*”, included 79 children and proved the presence of cardiovascular risk factors in patients with idiopathic juvenile arthritis [2]. Systemic inflammation, that represents the basic mechanism of atherosclerosis, and being sustained by arthritis, determines beginning with early age, a 50% higher probability of death due to cardiovascular causes. Because of this, the authors recommend annual re-evaluation of cardiovascular risk factors in children with idiopathic juvenile arthritis and high disease activity. Arthritis and pain are two almost inseparable entities.

The second study, presented by Groppa L. *et al.*, addresses synthetically the primary pathology of the thyroid, secondary associated with rheumatic pathology [3]. Taking into consideration the high prevalence of hypothyroidism among population of the Republic of Moldova, as well as strong association between this condition and rheumatic pathology, the authors recommend extensive diagnostic and treatment approach of both diseases.

Actions and studies that fit perfectly into the IASP desideratum – diagnostic and treatment optimization of patients with joint pain.

Adrian Belii, MD, PhD, university professor
Editor in chief

Referințe / references

1. <http://www.iasp-pain.org/globalyear> (Accesat pe 01.10.2016).
2. Bogonovschi L., Revenco N. Cardiovascular risk factors in juvenile idiopathic arthritis: a prospective study. *MJHS*, 2016; 9 (3): 21-28.

3. Groppa L., Vudu L., Radu I. Hypothyroid pathology associated with locomotor apparatus affection: literature review with clinical case report. *MJHS*, 2016; 9 (3): 76-87.

ARTICOL ORIGINAL

Efectul hidroxichlorochinei asupra implicării cutanate la pacienții cu lupus eritematos sistemic: studiu prospectiv, randomizat

Victoria Sadovici-Bobeică^{1*}, Lucia Mazur-Nicorici^{1†}, Maria Carabajiu^{1†}, Virginia Șalaru^{1†}, Minodora Mazur^{1†}

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina de medicină internă-semiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Victoria Sadovici-Bobeică, doctorand
Departamentul de medicină internă, Disciplina de medicină internă-semiologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
29/1, str. Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: victoriasadovici@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Este cunoscut faptul că hidroxichlorochina este recomandată pacienților cu LES și afectare cutanată. Totodată, în literatura de specialitate nu sunt studii clinice randomizate, care ar confirma eficacitatea hidroxichlorochinei prin instrumente clinice de cuantificare a ariei și extensiei implicărilor tegumentare.

Ipoteza de cercetare

Tratamentul cu hidroxichlorochină, suplimentat la medicația de bază a pacienților cu lupus eritematos sistemic și afectare cutanată, ar putea reduce aria și extensia manifestărilor cutanate, odată cu diminuarea indicatorilor de activitate a lupusului.

Noutatea adusă literaturii științifice în domeniu

Este primul studiu prospectiv, randomizat, care evaluează eficacitatea hidroxichlorochinei asupra manifestărilor tegumentare la pacienții cu lupus eritematos sistemic, prin instrumentul clinic validat CLASI – Indicele de Arie și Extensie a Lupusului Cutanat.

Rezumat

Introducere. Afectarea cutanată la pacienții cu LES, ca și frecvența a implicării organice, este a doua manifestare a lupusului, prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii. Problema afectărilor cutanate rezidă din potențialul acestora de a provoca leziuni cutanate ireversibile (cicatrici extinse, alopecie cronică cicatriceală, ulceratii trenante), de aceea, tratamentul țintit al acestor pacienți are importanță majoră. Conform cunoștințelor

ORIGINAL ARTICLE

The efficacy of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus: prospective, randomized study

Victoria Sadovici-Bobeică^{1*}, Lucia Mazur-Nicorici^{1†}, Maria Carabajiu^{1†}, Virginia Salaru^{1†}, Minodora Mazur^{1†}

¹Department of internal medicine, Discipline of internal medicine-semiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Victoria Sadovici-Bobeica, PhD fellow
Department of internal medicine, Discipline of internal medicine-semiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
29/1, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: victoriasadovici@gmail.com

What is not known yet, about the topic

It is known that hydroxychloroquine is recommended for patients with SLE and skin involvement. Simultaneously, there are not randomized clinical trials, confirming its effectiveness through clinical tools for quantifying the area and severity indexes of skin involvement.

Research hypothesis

Treatment with hydroxychloroquine, supplemented to the basic medication in patients with systemic lupus erythematosus and skin involvement, could reduce the area and severity indexes of skin manifestations, and, at the same time, diminish the activity of the disease.

Article's added novelty on this scientific topic

It is the first prospective randomized study, assessing the effectiveness of hydroxychloroquine on skin involvement in patients with systemic lupus erythematosus, using a validated clinical tool CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index.

Abstract

Introduction. Skin involvement in patients with SLE is the second manifestation of lupus, being found in 93% of patients during the course of the disease. Its problem lies on its potential to cause irreversible lesions (extensive scarring, chronic cicatricial alopecia, persisting ulcers), therefore targeted treatment of these patients is important. To our knowledge, there are no specific treatment recommendations for patients with SLE and skin

noastre, nu sunt recomandări specifice pentru pacienții cu LES și implicare tegumentară, dar se presupune că administrarea hidroxiclorochinei (HCQ) ar avea un rol protectiv în apariția leziunilor cutanate ireversibile. Reieșind din cele menționate, am efectuat un studiu prospectiv randomizat pentru a evidenția eficacitatea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare cutanată, prin instrumente clinice validate.

Material și metode. În cercetare au fost incluși 97 de pacienți cu LES, conform criteriilor de clasificare SLICC 2012. Subiecții au fost randomizați în două loturi: L_0 – tratament de bază nemodificat și L_1 – tratament de bază cu administrarea hidroxiclorochinei. Pacienții au fost urmăriți prospectiv timp de 12 luni, în 4 vizite, prin analiza scorurilor de activitate și acutizare a LES și răspunsului cutanat prin CLASI la 3, 6 și 12 luni.

Rezultate. În urma randomizării, s-au format două loturi comparabile: L_0 – tratament de bază cu HCQ (51 de pacienți) și L_1 – tratament de bază fără HCQ (46 de pacienți). Indicii de activitate SLEDAI și SELENA au diminuat semnificativ mai mult în L_1 versus L_0 ($[-7,7]$ vs. $[-2,9]$ pentru SLEDAI și $[-6,6]$ versus $[-5,1]$ pentru SLAM, respectiv), RR al acutizărilor fiind mai mic în lotul pacienților tratați cu hidroxiclorochină (RR la 6 luni = 0,5; IC95% = 0,25 – 0,98; RR la 12 luni 0,49; IC95% = 0,25 – 0,94). Afectarea cutanată activă, cuantificată prin indicele CLASI, a diminuat în lotul de cercetare cu $[-4,8]$ puncte ($p < 0,001$) versus $[-1,9]$ puncte pentru lotul de control ($p > 0,05$), ambele față de debutul tratamentului.

Concluzii. Administrarea hidroxiclorochinei, în complex cu tratamentul de bază la pacienții cu LES și implicare cutanată, contribuie la diminuarea activității bolii și frecvenței acutizărilor. Cu referire la afectarea cutanată, hidroxiclorochina contribuie la regresia leziunilor cutanate active, cuantificate prin indicele CLASI.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, afectare cutanată, indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat (CLASI).

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [1]. Tabloul clinic al bolii variază de la manifestări ușoare (artrite, manifestări cutanate), până la afectări severe de organe și sisteme, cum ar fi sistemul nervos central, afectare renală și neurologică [2, 3]. Afectarea cutanată, ca și frecvență a implicării organice, este a doua manifestare a lupusului, prezentă la 93% dintre pacienți pe parcursul evoluției bolii [4, 5]. Cu toate acestea, importanța cercetării asupra implicării cutanate în LES a fost pusă în valoare către anul 2009, atunci când au fost propuse criteriile SLICC de clasificare a LES (Petri M., 2012), care a desfășurat tipurile de afectări cutanate, astfel încât dintre cele 11 criterii clinice, 4 criterii vizează implicarea tegumentară [6].

O altă problemă abordată în literatura mai veche pentru prima dată, este apariția leziunilor ireversibile la pacienții cu LES, cuantificate prin Indexul Afectării Organice la pacientul cu LES – SLICC/ACR DI. În cohortele Hopkins (Petri, 1998) și Goldman, 2003, aceste leziuni cutanate au acumulat de la 4 la 14% din scorul total SLICC/DI, fiind reprezentate de alopecie cronică cicatriceală,

involvement, but it is assumed that hydroxychloroquine (HCQ) administration would have a protective effect in the development of irreversible skin lesions. Based on the foregoing, we conducted a prospective randomized study to highlight the effectiveness of hydroxychloroquine in patients with SLE and cutaneous involvement using validated clinical tools.

Material and methods. The research included 97 patients with SLE that fulfilled SLICC, 2012 classification criteria. The subjects were randomized into two groups: L_0 – unchanged basic treatment and L_1 – basic treatment plus hydroxychloroquine. Patients were followed prospectively for 12 months during four visits: SLE activity, flare scores and skin response by CLASI at 3, 6 and 12 months were assessed.

Results. According to randomization, were formed two comparable groups: L_0 – basic treatment with HCQ (51 patients) and L_1 – basic treatment without HCQ (46 patients). The disease activity by SLEDAI and SLAM decreased more significantly in L_1 versus L_0 ($[-7.7]$ vs. $[-2.9]$ for SLEDAI and $[-6.6]$ vs. $[-5.1]$ for SLAM, respectively), the RR of flares being lower in the group of patients treated with hydroxychloroquine (RR at 6 months = 0.5, 95%CI = 0.25 to 0.98, RR at 12 months 0.49, 95%CI = 0.25 to 0.94). Active cutaneous involvement, measured by CLASI index, decreased in L_1 by $[-4.8]$ points ($p < 0.001$) versus $[-1.9]$ points for the L_0 group ($p > 0.05$), both compared to baseline.

Conclusions. The add of the hydroxychloroquine to basic treatment in patients with SLE and skin involvement contributes to the decrease of the disease activity and reduces the frequency of flares. Concerning cutaneous involvement, hydroxychloroquine contributes to the regression of active skin manifestations, as measured by CLASI index.

Key words: systemic lupus erythematosus, skin involvement, cutaneous lupus erythematosus, disease area and severity index (CLASI).

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a polysyndromal systemic autoimmune disease of unknown etiology, that develops on imperfect immune regulation, determined genetically, associated with an excessive production of autoantibodies [1]. Clinical features in individual patients can be quite various, ranging from mild (joint and skin involvement) to severe, life-threatening organ lesions such as central nervous system, neurological or renal damage [2, 3]. Skin involvement in patients with SLE is the second manifestation of lupus, being found in 93% of patients during the course of the disease [4, 5]. However, the importance of research on cutaneous manifestations in SLE was put in value by 2009, when SLICC classification criteria were proposed (Petri M., 2012); it expanded the types of skin damage, so 4 out of 11 clinical criteria were related to skin cutaneous involvement [6].

Another issue concerning cutaneous involvement in SLE was described for the first time in 1998 and 2003, and address potential irreversible lesions, measured by SLICC/ACR Damage Index. In Hopkins (Petri, 1998) and Goldman (2003) cohorts, skin lesions have accumulated from 4 to 14% of the total SLICC/DI, being represented by chronic scarring alopecia, extended scars/panniculitis and/or skin ulcers [7, 8]. Hence, the importance of targeted medi-

cicatrici extinse/paniculite și/sau ulceratii cutanate trenante [7, 8]. Reieșind din cele relatate, s-a presupus importanța managementului medicamentos ținut al acestor pacienți cu scopul de a preveni instalarea leziunilor tegumentare ireversibile.

Cu toate că în 2014, într-un efort de omogenizare a abordării terapeutice, grupul de lucru condus de profesorul Matthias Schneider a publicat recomandările *treat-to-target* pentru managementul LES [9], studiul acestor recomandări nu ne-a permis să desprindem direcții certe de tratament pentru implicarea tegumentară în LES. În absența studiilor-control randomizate largi, care abordează tratamentul pacienților cu LES și implicare cutanată, am analizat studii de tip transversal de domeniu. Studiul LUMINA a analizat efectul hidroxicloroquinei (HCQ) asupra diferitor aspecte ale LES, inclusiv a leziunilor cutanate, într-un studiu multiethnic retrospectiv și a constatat că utilizarea acesteia este asociată, posibil, cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile [10]. Studiul nu a răspuns, însă, la întrebarea dacă administrarea hidroxiclorochinei influențează aria și extensia afectării cutanate active, fapt important în managementul pacienților cu LES. În această ordine de idei, tratamentul afectării cutanate în LES derivă din judecata și experiența medicului și alegerea terapiei se face în funcție de tipul de implicare tegumentară, aria și extensia leziunilor în raport cu severitatea și activitatea generală a bolii [11].

Din analiza celor relatate anterior am desprins că o cercetare complexă, prospectivă, analitică, randomizată, cu scopul de a evidenția eficacitatea hidroxiclorochinei la pacienții cu LES și implicare, prin instrumente clinice validate, este indispensabilă.

Material și metode

Studiu prospectiv, randomizat în raport de 1:1, paralel, cu includerea a două loturi: L_0 – tratament de bază nemodificat și L_1 – lotul de pacienți cu tratament de baza plus HCQ cu doza de 6,5 mg/kg/corp/zi, per os. Criterii de includere în studiu: pacienți adulți cu lupus eritematos sistemic, care au întrunit criteriile de clasificare SLICC, 2012 și care și-au exprimat acordul informat de a participa în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții cu patologii cutanate non lupice, tratament actual sau recent (<6 luni) cu HCQ și pacienții care au avut contraindicații pentru administrarea hidroxiclorochinei (sarcina și lactația, retinopatie, inclusiv maculopatie preexistentă și hipersensibilitate la sulfat de hidroxiclorochină, la derivați de 4-aminochinolină sau la oricare dintre excipientii Plaquenil).

Cercetarea s-a derulat în Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, secția IV, în perioada februarie 2015 – septembrie 2016.

Evaluarea dinamică a pacienților a presupus 4 vizite efectuate pe parcursul a 12 luni: vizita *baseline* – T_0 , vizita la 3 luni – T_1 , vizita la 6 luni – T_2 și vizita la 12 luni – T_3 . Modelul de cercetare al pacienților este prezentat în Figura 1. La prima etapă a cercetării, pentru a asigura eligibilitatea pacienților pentru cercetare, subiecții au fost examinați prin anchetare, examen fizic, examene de laborator generale și speciale, controlul oftalmologic (pentru a exclude contraindicațiile pentru administrarea hidroxiclorochinei), aplicarea instrumentelor clinice pentru aprecierea activității bolii (SLEDAI, SLAM) și ariei și extensiei implicării cutanate CLASI.

cal treatment of these patients, in order to prevent the onset of irreversible skin lesions, was judged as being important.

Although in 2014, in an effort to homogenize the therapeutic approach, the working group led by Professor Matthias Schneider has published the *treat-to-target* recommendations for SLE management [9], the analysis of these recommendations has not allowed us to detach proven treatment directions. In the absence of large randomized controlled clinical trials, which would address the treatment of patients with SLE and skin involvement, we analyzed cross-sectional studies. The results of the LUMINA (retrospective, multicentric) that analyzed the efficacy of hydroxychloroquine (HCQ) on different aspects of SLE, including skin lesions, stated that its use is possibly associated with a delay in the occurrence of irreversible skin damage [10]. However, the research did not answer the question whether the administration of hydroxychloroquine influences the area and severity of active skin involvement, which is important in the management of patients with SLE. In this context, the treatment of skin manifestations in SLE derives from the judgment and clinical experience of the physician and the choice of therapy is based on the type of skin involvement, area and severity of the lesions in relation to the overall burden of disease severity and activity [11].

In consideration of the foregoing, we concluded that a prospective randomized clinical research would be necessary, in order to assess the effectiveness of hydroxychloroquine in patients with SLE and skin involvement, using validated clinical tools.

Material and methods

Prospective randomized, 1:1 study of two groups: L_0 – unchanged basic treatment and L_1 – basic treatment plus HCQ (6.5 mg/kg/day, orally). Inclusion criteria: adult SLE patients, that fulfilled SLICC 2012 classification criteria and expressed their informed consent to research participation. We excluded from the study patients with non lupus-linked cutaneous pathologies, current or recent (<6 months) treatment with HCQ and patients who have contraindications to HCQ (pregnancy and lactation, retinopathy, including pre-existing maculopathy and hypersensitivity to hydroxychloroquine sulfate, to 4-aminoquinoline derivatives or to any component of Plaquenil).

The research was conducted in the Department of internal medicine, Faculty of Medicine of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova, at the Institute of Cardiology, Department IV, during the period February 2015 – September 2016.

The patients were assessed during four visits over 12 months: baseline visit – T_0 visit, at 3 months – T_1 , at 6 months – T_2 and at 12 months – T_3 . The research protocol is shown in Figure 1. At baseline, in order to ensure the eligibility of patients, we collected sociodemographic data and performed physical examination, general and specific laboratory tests, ophthalmologic control (to exclude contraindications to hydroxychloroquine), we assessed disease activity (SLEDAI, SLAM) and cutaneous involvement area and severity index by CLASI. During visits, patients were examined and laboratory tests were ordered, the disease activity was appreciated by SLAM and SLEDAI, the involvement of the skin – by

La fiecare 3 luni, pacienții au fost examinați prin examen clinic și de laborator, precum și aprecierea activității maladiei (SLAM, SLE-DAI), dinamicii implicării cutanate (CLASI), iar indicii de acutizare SELENA/SLEDAI a fost apreciat la 6 și 12 luni de tratament.

Parametrul principal de rezultat a fost modificarea indicelui CLASI Activitate și CLASI Lezare de la T_0 la T_3 .

Parametrii secundari de rezultat:

- dinamica indicilor de activitate a bolii SLAM și SLEDAI de la T_0 la T_1 ;
- dinamica Ac antiADN dc, fracției libere a complementului C3, C4 și VSH-ului de la T_0 la T_3 ;
- determinarea răspunsului la tratament prin SELENA/SLEDAI la 6 și 12 luni de tratament.

Numărul de subiecți în fiecare lot a fost calculat prin aplicarea formulei pentru cercetările prospectiv-analitice:

$$n = 1/1-f \times 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)/(P_0 - P_1)^2, \text{ unde:}$$

$P_0 = 76,0\%$, $P_0 = 0,76$; $P_1 = 36,0\%$, $P_1 = 0,36$; $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,56$; Z_{α} – valoarea tabelară. Când pragul de semnificație este de 95%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$; Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,65$; $f =$ proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat; $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 1/1-0,1 \times 2(1,96+1,65)^2 \times 0,56 \times 0,44 / (0,76-0,36)^2 = 45$$

În concluzie, L_1 a inclus 46 de pacienți tratați cu tratament de bază nemodificat și HCQ, și L_0 a inclus de 51 de pacienți cu tratament de bază, fără HCQ.

Randomizarea s-a efectuat în mod computerizat, prin programul *MedCalc statistical software*, versiunea 12.7.0. Analiza statistică a rezultatelor a fost prezentată sub formă de valori medii \pm SD (deviere-standard). Diferența statistică a fost calculată prin criteriul t-Student; a fost calculat riscul relativ (RR) și prezentate intervalele de confidență de 95% (IC95%).

Avizul favorabil al Comitetului de Etică a fost primit în data de 26 ianuarie 2015, procesul verbal nr. 26 al ședinței Comitetului de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu”, președinte Mihail Gavriiliuc. Toți participanții în cercetare și-au exprimat consimțământul informat înainte de înrolare. Datele au fost prelucrate statistic în programul statistic *MedCalc statistical software*, versiunea 12.7.0.

Rezultate

Caracteristicile pacienților la etapa înrolării

Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați este ilustrată în Figura 2. La etapa înrolării, au fost cercetați 115 pacienți cu LES, iar după aplicarea criteriilor de includere și excludere, am obținut un lot de 97 de subiecți, eligibili pentru studiu. Așadar, 97 de pacienți au fost randomizați în două loturi: L_1 a inclus 46 de pacienți, tratați conform metodei modificate de tratament (tratament de bază, anterior, cu administrarea concomitentă a hidroxiclorochinei) și lotul de control L_0 , a inclus 51 de pacienți tratați prin tratament de bază nemodificat, fără hidroxiclorochină.

Prin prisma obiectivelor trasate, am analizat ambele loturi pentru a consemna dacă acestea sunt omogene prin caracteristicile lor clinico-statutare și de evoluție a lupusului eritematos sistemic, pentru a asigura comparabilitatea și validitatea rezultatelor obținute (Tabelul 1).

CLASI. Also, we calculated the SELENA/SLEDAI flare index at 6 and 12 months of treatment.

Primary study endpoint: the modification of the CLASI Activity and Damage index from T_0 to T_3 .

Secondary study endpoints:

- change in disease activity by SLAM and SLEDAI from T_0 to T_1 ;
- change of anti-DNAs Ab, complement C3 and C4 level and ESR from T_0 to T_3 ;
- risk of flare by SELENA/SLEDAI at 6 and 12 months.

The necessary number of subjects in each group was calculated by applying the formula for prospective-analytical research:

$$n = 1/1-f \times 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)/(P_0 - P_1)^2, \text{ where:}$$

$P_0 = 76,0\%$, $P_0 = 0,76$; $P_1 = 36,0\%$, $P_1 = 0,36$; $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,56$, Z_{α} – table value. When confidence level is 95.0%, then coefficient $Z_{\alpha} = 1,96$, Z_{α} – table value. When statistical power of the comparison is 95.0%, then coefficient $Z_{\beta} = 1,65$; $f =$ the proportion of subjects expected to abandon the study $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0.1).

By entering the data into the formula we obtained:

$$n = 1/1-0,1 \times 2(1,96+1,65)^2 \times 0,56 \times 0,44 / (0,76-0,36)^2 = 45$$

In conclusion, L_1 included 46 patients treated with unmodified basic treatment plus HCQ and L_0 included 51 patients with unmodified basic treatment without HCQ.

The randomization was made in *MedCalc* statistical software, version 12.7.0. The results were presented as mean values \pm SD (standard deviation). The statistical difference was calculated using t-Student criteria, the relative risk (RR) was calculated with 95% confidence intervals (95CI).

The agreement of the Ethics Committee was received on 26 January 2015, under the protocol number 26 of the Ethics Committee of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, presided by Mihail Gavriiliuc. All participants of the research expressed their signed informed consent before enrollment. Data were statistically analyzed by statistical program *MedCalc* statistical software version 12.7.0.

Results

Baseline patient's characteristics

The CONSORT flow diagram of studied patients is illustrated in Figure 1. At the enrollment phase we examined 115 patients with SLE, but after applying inclusion/exclusion criteria 97 subjects were considered as being eligible. Thus, 97 patients were randomized in two groups: L_1 included 46 patients treated according to the modified method of treatment (basic treatment plus HCQ) and control group L_0 , that included 51 patients receiving unchanged basic treatment without HCQ.

According to our objectives, we analyzed both groups in order to conclude whether the data are comparable in terms of clinical characteristics and disease's evolution, in order to ensure comparability and validity of obtained results (Table 1).

Data from Table 1 include general characteristics of patients, with the calculation of t-student criteria for verifying the comparability hypothesis of the study groups. According to our results, we concluded that the parameters from both randomized groups had comparable values, the groups being similar in gender distri-

Tabelul 1. Caracteristicile clinico-statutare ale pacienților din loturile L₀ și L₁.

Parametrii evaluați	L ₀ (n=51)	L ₁ (n=46)	p
Repartizare pe sexe			
▪ Feminin	49 (96,1%)	44 (95,7%)	p>0,05
▪ Masculin	2 (3,9%)	2 (4,3%)	
Vârsta medie, ani	46,2±12,2	40,0±13,9	p>0,05
Vârsta medie la debutul maladiei, ani	37,6±13,2	32,3±12,1	p>0,05
Numărul mediu de criterii SLICC*, 2012	6,7±1,6	6,9±1,9	p>0,05
Durata medie a maladiei, luni	110,0±73,3	96,9±82,9	p>0,05
Valoarea medie SLEDAI†, puncte	13,5±7,2	13,0±9,5	p>0,05
Valoarea medie SLAM‡, puncte	11,6±7,7	13,8±2,7	p>0,05
Valoarea medie SLICC/ACR DI§, puncte	1,3±1,4	1,1±1,1	p>0,05
Valoarea medie anti ADN dc, U/ml	160,2±272,6	207,2±130,2	p>0,05
Valoarea medie C3, g/l	0,73±0,3	0,81±0,4	p>0,05
Valoarea medie VSH, mm	23,3±13,8	24,3±15,9	p>0,05
CLASI Activitate, puncte	5,0±5,1	5,7±6,1	p>0,05
CLASI Leziune, puncte	4,0±4,1	5,3±7,2	p>0,05

Notă: * – Clinicile Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic; † – Indicele Activității LES; ‡ – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic; § – Indicele de Lezare a Clinicilor Internaționale Colaboratoare asupra Lupusului Sistemic; || – Indicele de arie și extensie a lupusului eritematos cutanat. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard. Teste statistice aplicate: t-Student (pentru datele de tip continuu); testul Fisher exact, pentru datele nominale.

Din Tabelul 1 am desprins caracteristica generală a pacienților incluși în cercetare, analizată prin criteriul t-Student, pentru verificarea ipotezei de comparabilitate a loturilor. Parametrii evaluați în grupele randomizate au avut valori comparabile, iar loturile au fost omogene ca distribuție de gender, vârsta la momentul cercetării și la debutul maladiei, durata medie a bolii și număr de criterii de clasificare SLICC, 2012. Concomitent, analiza aferentă a activității bolii în loturi și a rezultatelor investigațiilor paraclinice importante au permis identificarea a două loturi comparabile, care, ulterior,

Table 1. Clinical characteristics of patients in L₀ and L₁ groups.

Evaluated parameters	L ₀ (n=51)	L ₁ (n=46)	p
Gender			
▪ Female	49 (96.1%)	44 (95.7%)	p>0.05
▪ Male	2 (3.9%)	2 (4.3%)	
Mean age, years	46.2±12.2	40.0±13.9	p>0.05
Age at onset of the disease, years	37.6±13.2	32.3±12.1	p>0.05
Number of SLICC* 2012 criteria	6.7±1.6	6.9±1.9	p>0.05
Disease duration, months	110.0±73.3	96.9±82.9	p>0.05
Mean value of SLEDAI†, points	13.5±7.2	13.0±9.5	p>0.05
Mean value of SLAM‡, points	11.6±7.7	13.8±2.7	p>0.05
Mean value of SLICC/ACR DI§, points	1.3±1.4	1.1±1.1	p>0.05
Mean value anti DNAs Ab, U/ml	160.2±272.6	207.2±130.2	p>0.05
Mean value of C3, g/l	0.73±0.3	0.81±0.4	p>0.05
Mean value of ESR, mm	23.3±13.8	24.3±15.9	p>0.05
CLASI Activity, points	5.0±5.1	5.7±6.1	p>0.05
CLASI Damage, points	4.0±4.1	5.3±7.2	p>0.05

Note: * – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; † – SLE Activity Index; ‡ – Systemic Lupus Activity Measure § – Lupus Erythematosus Disease Activity Index; || – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student (for continuous data); Fisher exact test, for nominal data.

buțion, mean age and age at the onset of the disease, mean disease duration and number of classification criteria SLICC, 2012. Simultaneously, the afferent analysis of disease activity and results of most important laboratory investigations allowed the identification of two comparable groups, which were assigned to subsequent complex analysis. Referring to the skin involvement, the CLASI Activity index ± SD was 5.0±5.1 for L₀ and 5.7±6.1 for L₁, p>0.05. For CLASI Damage index ± SD, we recorded values of 4.0±4.1 and 5.3±7.2 for L₀ and L₁, with no statistically significant difference be-

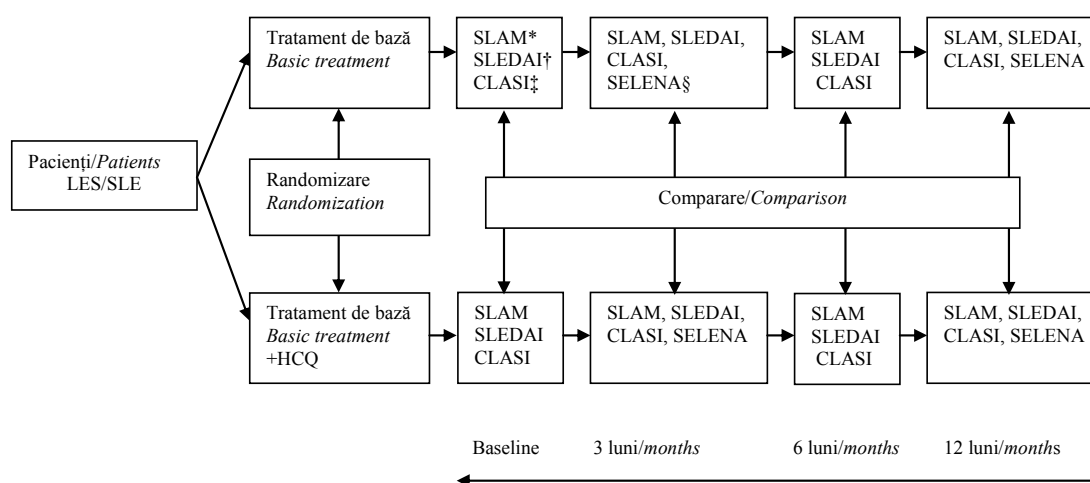


Fig. 1 Design-ul studiului.

Notă: * – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic; † – Indicele Activității LES; ‡ – Indicele de Aria și Extensie a Lupusului Eritematos Cutanat; § – Siguranța Estrogenilor în Evaluarea Națională a Lupusului Eritematos.

Fig. 1 Study design.

Note: * – Systemic Lupus Activity Measure; † – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ‡ – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; § – Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment.

Tabelul 2. Analiza regimurilor terapeutice în loturile randomizate.

Parametrii evaluați	L ₀ (n=51)		L ₁ (n=46)		p
	n	Doza medie, mg	n	Doza medie, mg	
Glucocorticosteroizi (GCS)	47	12,6	43	10,0	p>0,05
Ciclofosamidă (CYC)	7	200,0	5	200,0	p>0,05
Azatioprină (AZA)	1	-	3	100	p>0,05
Metotrexat (MTX)	0	-	1	7,5	p>0,05
Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	13	-	9	-	p>0,05
Anticoagulante	28	-	30	-	p>0,05
Antiagregante	50	-	45	-	p>0,05

Notă: Analiza statistică utilizată: Fisher exact test.

au fost analizate complex. Referitor la afectarea cutanată, valoarea indicelui CLASI Activitate ± SD a fost de 5,0±5,1 pentru L₀ și de 5,7±6,1 pentru L₁, p>0,05. Pentru CLASI Leziune ± SD, am înregistrat valori de 4,0±4,1 și 5,3±7,2 pentru L₀ și L₁, fără diferență statistic semnificativă între loturi (p>0,05). În concluzie, loturile au fost omogene prin aria și severitatea afectării cutanate.

Cercetarea comparativă a loturilor randomizate a continuat prin analiza regimurilor terapeutice, incluse în algoritmul de tratament al LES conform recomandărilor EULAR, 2014 (Tabelul 2).

Din Tabelul 2 se poate constata, că medicația cea mai importantă a fost administrarea glucocorticosteroizilor (GCS). Am constatat că 47 (92,2%) de pacienți din lotul L₀ și 43 (93,5%) de pacienți din L₁ au beneficiat de GCS în doze de 12,6±11,9 și 10,0±7,8 mg prednisolon echivalent/zi, respectiv. Cu toate că remediile citostatice fac parte din algoritmul de tratament al LES și se includ în recomandările de tratament pentru lupusul cu afectare renală și neuropsihiatrică, propuse de grupul de lucru, condus de prof. Bertias G., 2008, acestea au fost administrate mai rar la pacienții noștri, indicațiile fiind bine monitorizate. Prin urmare, ciclofosfamida a fost administrată în doză de 200 mg/săptămână la 5 pacienți din lotul de control și la 3 pacienți din lotul de cercetare, respectiv. Azatioprina a fost administrată numai la un pacient din lotul de referință și la 3 pacienți din lotul de cercetare, atunci când metotrexatul a fost administrat la doar un pacient din acest lot, în cadrul artritei lupice. Anticoagulatele au fost opțiune terapeutică la 28 (54,9%) și 30 (65,2%) dintre subiecții din loturile martor și de cercetare. De notat că, tratamentul antiagregant (aspirină în doze profilactice de 75-100 mg/zi) a fost administrat la 50 (98,0%) și 45 (97,8%) dintre pacienții din loturile L₀ și L₁, respectiv. În concluzie, conform randomizării aplicate, s-au format loturile L₀ și L₁, care, la etapa inițială, au fost comparabile după regimurile terapeutice.

Analiza răspunsului la tratament prin SLEDAI și SLAM

Conform obiectivelor propuse, am relatat randamentul tratamentului complex, inclusiv cu hidroxichlorochină, prin performanța criteriilor de activitate a maladiei, apreciată prin SLEDAI și SLAM (Figura 2).

Conform rezultatelor ilustrate în Figura 2, valorile indicelui de activitate SLEDAI au suportat modificări statistic semnificative pe durata studiului în ambele loturi. După 3 luni de tratament, am înregistrat o diminuare a activității LES în loturile randomizate, însă doar în L₁ diferența a fost statistic semnificativă, Δ SLEDAI

Table 2. The analysis of treatment regimens in randomised groups.

Evaluated parameters	L ₀ (n=51)		L ₁ (n=46)		p
	n	Mean dose, mg	n	Mean dose, mg	
Corticoids (CS)	47	12.6	43	10.0	p>0.05
Cyclophosphamide (CYC)	7	200.0	5	200.0	p>0.05
Azathioprine (AZA)	1	-	3	100	p>0.05
Methotrexate (MTX)	0	-	1	7.5	p>0.05
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	13	-	9	-	p>0.05
Anticoagulants	28	-	30	-	p>0.05
Antiagregants	50	-	45	-	p>0.05

Note: statistical analysis: Fisher exact test.

tween groups (p>0.05). In conclusion, the two groups were homogeneous in terms of the area and severity of skin manifestations.

We continued the comparative analysis of the randomized groups through the therapeutic regimens included in the treatment algorithm of SLE, as recommended by EULAR 2014 (Table 2).

The information contained in Table 2 demonstrates that the most important medication was the administration of glucocorticosteroids (GCS). We found that 47 (92.2%) patients from group L₀ and 43 (93.5%) patients from L₁ received GCS in a dose of 12.6±11.9 and 10.0±7.8 mg prednisolone equivalent/day, respectively. Although chemotherapeutic drugs are part of the treatment algorithm of SLE and are included in recommendations for treatment of lupus with renal and neuropsychiatric involvement (Bertias G., 2008), these were administered less frequently to our patients, the indications being well monitored. Therefore, 5 patients from the control group administered cyclophosphamide at a dose of 200 mg/week in the control group L₀ versus 3 patients from L₁, respectively. Azathioprine was administered only to one patient from L₀ and by 3 patients from L₁ and methotrexate was administered to only one patient from the same group for lupus arthritis. Anticoagulants were a therapeutic option in 28 (54.9%) and 30 (65.2%) of subjects in the L₀ and L₁ groups. Note that antiplatelet therapy (prophylactic aspirin dose 75-100 mg/day) was administered to 50 (98.0%) and 45 (97.8%) patients from lots L₀ and L₁, respectively. In conclusion, according to the applied randomisation were formed to groups L₀ and L₁, which were comparable at baseline according to the therapeutic regimens.

Analysis of treatment response by SLEDAI and SLAM

In concordance with our objectives, we reported the efficiency of complex treatment, including hydroxychloroquine, by disease activity criteria performance, measured by the SLEDAI and SLAM (Figure 2).

According to the results illustrated in the Figure 2, SLEDAI activity index values have undergone statistically significant changes in both groups during the study. After 3 months of treatment, we recorded a decrease of SLE activity in randomized groups, but the change was statistically significant only in L₁, Δ SLEDAI being [-5.4] points (p<0.001). We also analyzed the parameters of the disease after 6 months of treatment and found that the disease activity by SLEDAI continued to decrease in L₁ with [-0.4] points

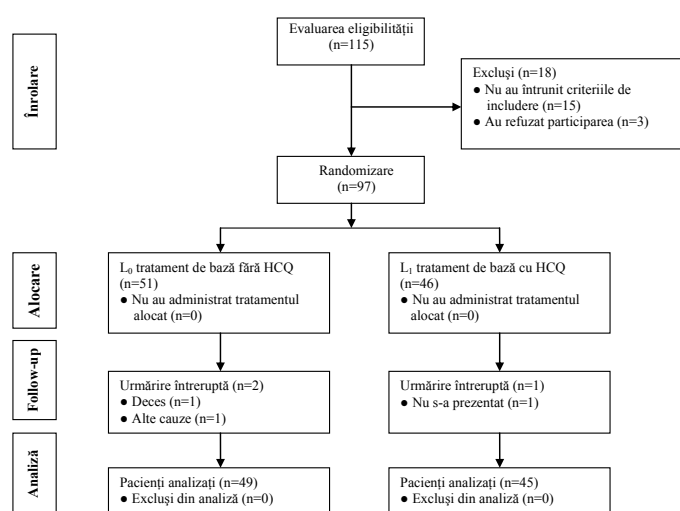


Fig. 2 Diagrama CONSORT al fluxului de pacienți.

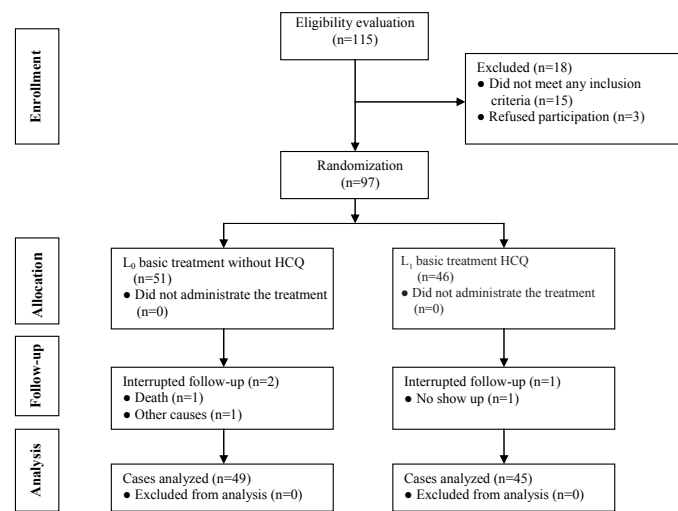


Fig. 2 CONSORT diagram of patient's flow.

fiind de [-5,4] puncte ($p < 0,001$). Am analizat parametrii bolii după 6 luni de tratament și am constatat că activitatea maladiei conform SLEDAI a continuat să diminueze în L_1 , cu [-0,4] puncte, atunci când în L_0 indicele SLEDAI a crescut cu [+3,1] puncte ($p < 0,05$). După 12 luni de supraveghere, diferența între loturi a fost apreciată drept majoră, cu un SLEDAI de $10,6 \pm 14,6$ puncte în L_0 și de $5,3 \pm 3,6$ puncte în L_1 , cu toate că în ambele grupuri s-a înregistrat o scădere a activității bolii de [-2,6] și [-1,9] puncte, respectiv ($p < 0,05$). Finalitatea cercetării a constituit sesizarea diferențelor SLEDAI la etapa finală T_3 , comparativ cu etapa inițială T_0 . Astfel, pentru L_0 nu s-au constatat diferențe semnificative ale indicelui respectiv (Δ SLEDAI T_0-T_3 a fost de [+0,4] puncte, $p > 0,05$), spre deosebire de L_1 , unde am identificat o scădere importantă SLEDAI de [-7,7] puncte, $p < 0,05$. Astfel, putem concluziona că suplimentarea hidroxichlorochinei la tratamentul de bază al pacienților cu LES contribuie la scăderea activității maladiei începând cu primele 3 luni de tratament și durabilitatea efectului se menține pe parcursul a 12 luni calendaristice, ceea ce permite controlul eficient al activității lupusului eritematos sistemic.

Odată cu determinarea indicelui SLEDAI, pentru a ne convinge de fiabilitatea rezultatelor obținute și pentru determinarea mai multor criterii clinice care nu se conțin în SLEDAI, am aplicat un alt instrument validat de apreciere a activității maladiei, SLAM. Cuantificarea indicelui SLAM la etapele de monitorizare T_1 și T_2 a semnalat scăderea acestuia în ambele loturi, însă cu semnificație statistică în primele 3 luni și la 12 luni de tratament. Concomitent, dinamica SLAM a demonstrat diferențe între grupuri, scăderi mai importante am înregistrat în lotul pacienților tratați cu hidroxichlorochină; astfel, Δ SLAM la 3 luni, față de *baseline*, a fost de [-1,2] versus [-1,6] pentru loturile L_0 și L_1 , iar Δ SLAM la 12 luni a înregistrat valori de [-1,2] versus [-3,3] puncte, respectiv ($p < 0,001$ pentru L_0 și $p < 0,01$ pentru L_1). Per ansamblu, pe parcursul a 12 luni de supraveghere, indicele SLAM a scăzut cu [-5,1] puncte în L_0 și cu [-6,6] puncte în lotul pacienților tratați cu hidroxichlorochină ($p < 0,001$).

Ulterior, pentru a obține o imagine complexă a activității lupusului eritematos sistemic, am decis să analizăm separat unii parametri de laborator sugestivi pentru pacienții cu LES. Prin urmare,

when in L_0 SLEDAI increased with [+3.1] points ($p < 0.05$). After 12 months of surveillance, the difference between groups was appreciated as major, with a SLEDAI of 10.6 ± 14.6 points in L_0 and 5.3 ± 3.6 points in L_1 , although both groups recorded a decrease of the disease activity of [-2.6] and [-1.9] points compared to baseline, respectively ($p < 0.05$). One of the secondary endpoints was the assessing of the difference of SLEDAI at T_3 , compared to baseline T_0 . Thus, for subjects from L_0 we have not found significant changes of disease activity by SLEDAI (Δ SLEDAI T_0-T_3 was [+0.4] points, $p > 0.05$), in contrast to L_1 , where we found a significant decrease of the SLEDAI of [-7.7] points, $p < 0.05$. Thus, we concluded that hydroxychloroquine supplementation to anterior treatment of patients with SLE contributes to the decrease of disease activity beginning from 3 months of treatment and during subsequent 12 months, which allows an effective control of the activity of systemic lupus erythematosus.

In order to be sure of the reliability of the SLEDAI results and to determine other clinical or laboratory parameters that are not included in SLEDAI, we have applied another validated clinical tool to assess disease activity – SLAM. Quantifying SLAM at T_1 and T_2 indicated its decline in both groups, but statistically significant in the first 3 months and at 12 months. Simultaneously, SLAM dynamics showed differences between groups, as we recorded more significant declines in the group of patients treated with hydroxychloroquine, thus Δ SLAM at 3 months, compared to baseline, was [-1.2] versus [-1.6] for L_0 and L_1 and Δ SLAM at 12 months recorded values of [-1.2] versus [-3.3] points, respectively ($p < 0.001$ for L_0 and $p < 0.01$ for L_1). Overall, during 12 months of follow-up, SLAM decreased with [-5.1] points in L_0 group and [-6.6] points in the group of patients treated with hydroxychloroquine ($p < 0.001$).

Our next step was to analyze separately each laboratory parameter, suggestive of SLE activity, in order to get a comprehensive picture of systemic lupus erythematosus disease activity. Therefore, we included in the statistical analysis of the acute phase reactants ESR and immunological markers such as anti-dsDNA antibodies and free complement fractions C3 and C4 (Table 3).

Tabelul 3. Dinamica principalilor indici de laborator în loturile studiate.

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	Δ T ₀ -T ₃
Lot ₀ anti ADNc, U/ml	160,2±272,6	222±301,6	206,1±104,5	187,0±256,7	+16,8
Lot ₁ anti ADNc, U/ml	207,2±130,2	200,3±170,6	162,3±124,1	91,9±190,8	-115,3**
Lot ₀ VSH, mm/oră	24,3±15,9	28,1±14,3	21,5±22,2	18,6±12,4	-5,7***
Lot ₁ VSH, mm/oră	23,3±13,8	18,4±15,1	14,3±9,6	12,6±5,8	-7,1*

Notă: ***p<0,05, **p<0,01, *p<0,001. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

Table 3. The dynamics of the most important laboratory indices in randomized groups.

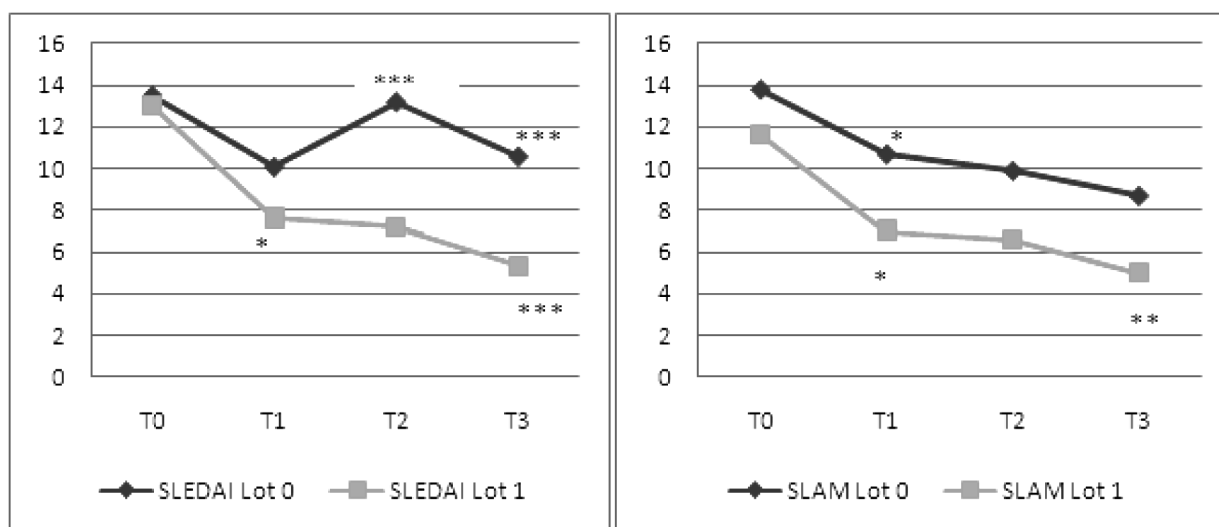
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	Δ T ₀ -T ₃
L ₀ anti DNAds, U/ml	160.2±272.6	222±301.6	206.1±104.5	187.0±256.7	+16.8
L ₁ anti DNAds, U/ml	207.2±130.2	200.3±170.6	162.3±124.1	91.9±190.8	-115.3**
L ₀ ESR, mm/h	24.3±15.9	28.1±14.3	21.5±22.2	18.6±12.4	-5.7***
L ₁ ESR, mm/h	23.3±13.8	18.4±15.1	14.3±9.6	12.6±5.8	-7.1*

Note: ***p<0.05, **p<0.01, *p<0.001. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student test.

am inclus în analiza statistică reactantul de fază acută VSH și markerii imunologici anti-ADNdc, fracțiile complementului liber C3 și C4 (Tabelul 3).

Datele prezentate în Tabelul 3 demonstrează modificările în timp a anti-ADN și VSH la pacienții incluși în cercetare. De remarcat că valorile vitezei de sedimentare a eritrocitelor a scăzut statistic semnificativ în ambele loturi, însă mai mult în lotul pacienților care au administrat hidroxiclorochină (VSH [-5,7] mm/h în L₀ versus [-7,1] mm/h în L₁), astfel încât la etapa finală a cercetării (T₃), valorile medii pentru L₀ au constituit 18,6±12,4 mm/h, calificate drept medii înalte, versus valorii medii pentru lotul de intervenție L₁ - 12,6±5,8 mm/h (p<0,05). În ceea ce privește an-

The data presented in Table 3 shows the changes in time in anti-dsDNA and ESR in patients included in the research. It is worth mentioning, that the values of erythrocyte sedimentation rate have declined statistically significantly in both groups, but in the group of patients who were administered hydroxychloroquine the change in ERS was more important, compared to the control group L₀ (ESR [-5.7] mm/h in L₀ versus [-7.1] mm/h in L₁) so the mean ESR value at T₃ for L₀ constituted 18.6±12.4 mm/h, classified as medium high values versus the mean value for L₁ 12.6±5.8 mm/h (p<0.05). Regarding anti-dsDNA, its dynamic has also recorded differences between randomised groups: in L₀ were not found significant changes between T₀ and T₃, thus, its evolution was con-

**Fig. 3** Dinamica comparativă a indicilor de activitate SLEDAI și SLAM.

Notă: ***p<0,05, **p<0,01, *p<0,001. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

Fig. 3 Comparative dynamics of disease activity by SLEDAI and SLAM.

Note: ***p<0.05, **p<0.01, *p<0.001. Statistical analysis: t-Student test.

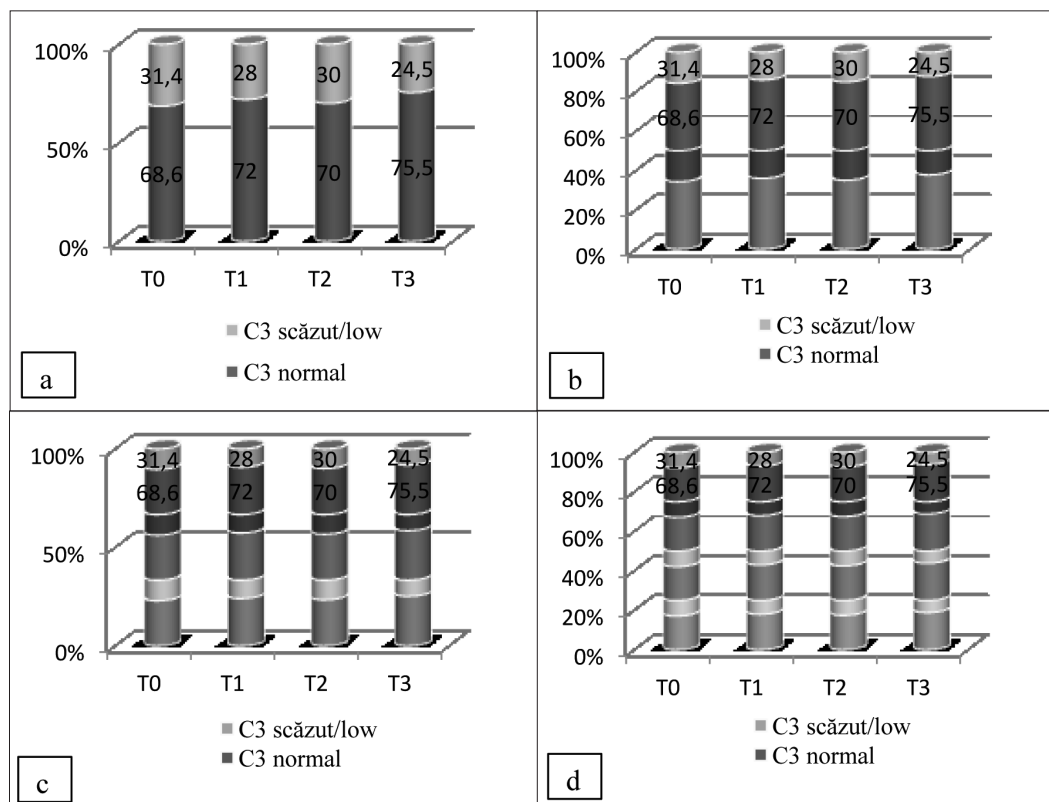


Fig. 4 Dinamica comparativă a fracțiilor complementului liber C3 și C4 în loturile randomizate.

(a) Valorile C3 la T₀, T₁, T₂, T₃ pentru L₀; (b) Valorile C4 la T₀, T₁, T₂, T₃ pentru L₀; (c) Valorile C3 la T₀, T₁, T₂, T₃ pentru L₁; (d) Valorile C3 la T₀, T₁, T₂, T₃ pentru L₁.

Fig. 4 Comparative dynamics of free complement C3 and C4 fractions in randomized groups.

(a) C3 values at T₀, T₁, T₂, T₃ in L₀; (b) C4 values at T₀, T₁, T₂, T₃ in L₀; (c) C3 values at T₀, T₁, T₂, T₃ for L₁; (d) C3 values at T₀, T₁, T₂, T₃ for L₁.

ti-ADNdc, dinamica acestuia a înregistrat, de asemenea, diferențe între loturile randomizate: pentru lotul martor L₀ nu au fost constatate modificări semnificative între T₀ și T₃, evoluția fiind, deci, considerată stabilă, atunci când în L₁ titrurile anticorpilor au scăzut cu [-115,3] u/ml (p<0,01).

Cu atenție deosebită am cercetat dinamica fracțiilor libere ale complementului C3 și C4, deoarece acestea servesc drept marcheri sensibili în aprecierea activității maladiei și, deci, a răspunsului la tratament. Am partiționat valorile C3 și C4 în două grupe: nivel seric normal și nivel seric scăzut (Figura 4).

Conform datelor ilustrate în Figura 4, se urmărește o tendință de creștere a fracțiilor libere ale complementului C3 și C4 în ambele loturi. Totodată, la compararea valorilor inițiale și finale T₀-

sidered stable, in the L₁ antibody titers decreased with [-115.3] u/ml (p<0.01).

We also investigated the dynamics of free fractions of complement C3 and C4 with special attention, because they serve as a sensitive marker in assessing disease activity and therefore, the treatment response. We classified C3 and C4 values into two groups: normal serum level and low serum level (Figure 4).

According to the data shown in the graph, the fractions of complement C3 and C4 had a tendency to normalise in both groups. However, when comparing initial and final values T₀-T₃, we concluded that a larger number of patients had normal values at 12 months for the group treated with hydroxychloroquine compared with the group without hydroxychloroquine. Thus, at

Tabelul 4. Dinamica indicelui CLASI în loturile de studiu.

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	Δ T ₀ -T ₃
Lot ₀ CLASI-A	5,0±5,1	6,3±4,6	8,0±7,0	4,0±4,6	-1,9
Lot ₁ CLASI-A	5,7±6,1	3,7±2,5	3,8±1,9	2,8±2,1	-4,8*
Lot ₀ CLASI-D	4,0±4,1	5,0±4,7	4,4±3,5	3,9±4,6	-0,5
Lot ₁ CLASI-D	5,3±7,2	3,0±5,5	2,1±4,2	1,9±3,1	-2,7

Notă: ***p<0,05, **p<0,01, *p<0,001. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard. Analiza statistică utilizată: testul t-Student.

Table 4. The dynamics of CLASI in the randomized groups.

	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	Δ T ₀ -T ₃
I ₀ CLASI-A	5.0±5.1	6.3±4.6	8.0±7.0	4.0±4.6	-1.9
L ₁ CLASI-A	5.7±6.1	3.7±2.5	3.8±1.9	2.8±2.1	-4.8*
L ₀ CLASI-D	4.0±4.1	5.0±4.7	4.4±3.5	3.9±4.6	-0.5
L ₁ CLASI-D	5.3±7.2	3.0±5.5	2.1±4.2	1.9±3.1	-2.7

Note: ***p<0.05, **p<0.01, *p<0.001. The data are presented as means with standard deviations. Statistical analysis: t-Student test.

T_3 , am desprins că un număr mai mare de pacienți au avut valori normale la 12 luni pentru lotul cu hidroxichlorochină, comparativ cu lotul fără hidroxichlorochină. În așa mod, la etapa T_3 , după 12 luni de supraveghere, pentru lotul fără hidroxichlorochină, s-a notat fracții ale complementului C3 și C4 scăzute în 24,5% și C4 – 20,4% cazuri, respectiv; atunci când pacienții din lotul de cercetare L_1 la etapa T_3 , au avut C3 și C4 scăzute în 17,8% și 3,3% – C4 ($p < 0,05$).

Aprecierea răspunsului cutanat prin CLASI

Conform design-ului studiului, unul dintre obiective a fost determinarea eficacității tratamentului complex, inclusiv hidroxichlorochină, asupra implicărilor tegumentare la pacienții cu LES, cuantificate prin indicele validat CLASI. Astfel, pe durata cercetării de 12 luni, am apreciat indicele CLASI la toți pacienții înrolați la 0, 3, 6 și 12 luni de tratament.

Datele afișate în Tabelul 4 reprezintă analiza afectărilor cutanate în loturile cercetate, prin componentele CLASI-Activitate și CLASI-Lezare. Am constatat o diminuare a CLASI-Activitate în ambele loturi. De notat că în grupul cu tratament complex, inclusiv hidroxichlorochina, CLASI-Activitate a scăzut de la $5,7 \pm 6,1$ puncte la etapa inițială la $2,8 \pm 2,1$ puncte după 12 luni de tratament, Δ CLASI-Activitate a constituit $[-4,8]$ puncte ($p < 0,001$), ceea ce poate fi menționat ca răspuns cutanat elocvent. În ceea ce privește lotul de control L_0 , CLASI-Activitate a diminuat cu $[-1,9]$ puncte ($p > 0,05$), de altfel, la acești pacienți, răspunsul cutanat a fost neimportant.

După cum este ilustrat în Figura 5, prin analiza box-plot am indentificat diferențe de evoluție a CLASI-Activitate în loturile L_0 și L_1 . Așadar, aria și extensia leziunilor cutanate active, apreciate prin CLASI, a demonstrat răspuns semnificativ ($p < 0,001$) de la momentul includerii în studiu și peste 12 luni de tratament doar pentru lotul de cercetare L_1 , atunci când în lotul de referință evoluția CLASI-Activitate a fost neimportantă ($p > 0,05$).

Ulterior, am aprofundat cercetarea răspunsului cutanat prin aplicarea criteriilor de răspuns la tratament prin CLASI în ambele loturi și am comparat rezultatele obținute. În așa mod, conform criteriilor afișate în literatura de specialitate, răspunsul cutanat este prezent la pacienții la care s-a constatat o diminuare a CLASI-Activitate de cel puțin 4 puncte sau 20%. Analiza loturilor prin prisma criteriilor de răspuns cutanat CLASI-Activitate a evidențiat că, după 12 luni de supraveghere, 34 (75,5%) de pacienți din lotul de cercetare L_1 au întrunit criteriile de răspuns cutanat, pe când în lotul L_0 , numărul celor cu răspuns cutanat a fost semnificativ mai mic, doar 23 (46,9%) de pacienți ($p < 0,01$).

Determinarea răspunsului la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI

Prin prisma obiectivelor trasate, am urmărit răspunsul la tratament prin indicele SELENA/SLEDAI. În cadrul studiului nostru, indicele SELENA/SLEDAI a fost aplicat la T_2 (6 luni) și T_3 (12 luni). Astfel, în lotul L_0 , după 6 luni de supraveghere, 14 pacienți au avut acutizare ușoară și 6 – acutizare severă, iar după 12 luni, 12 pacienți au avut acutizare ușoară și 4 – acutizare severă, respectiv. Spre deosebire de L_0 , în lotul L_1 , rata acutizărilor a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mică. Așadar, la 6 luni, 8 pacienți au acumulat scorul SELENA/SLEDAI sugestiv pentru acutizare ușoară și doar un pacient a manifestat acutizare severă. După 12 luni de supraveghere, în lotul L_1 am înregistrat 10 acutizări ușoare și niciun pacient nu

stage T_3 , after 12 months of follow-up, for the group without hydroxychloroquine, the complement C3 and C4 were low in 24.5% and 20.4% of cases, respectively, while patients in group L_1 at T_3 , had low C3 and C4 in 17.8% and 3.3% cases respectively ($p < 0.05$).

Cutaneous response by CLASI

According to the study design, the main endpoint was to determine the efficacy of the treatment, including hydroxychloroquine, on skin involvements in SLE, quantified by validated index CLASI. Thus, during 12 months of research, we appreciated CLASI index to all enrolled patients at 0, 3, 6 and 12 months of follow-up.

The data shown in Table 4 demonstrates the analysis of skin involvement in investigated groups by components CLASI-Activity and CLASI-Damage. We established a decrease of CLASI-Activity in both groups. It is worth to mention, that in the group with complex treatment, including hydroxychloroquine, the CLASI-Activity decreased from 5.7 ± 6.1 points at baseline to 2.8 ± 2.1 points after 12 months of treatment, Δ CLASI-Activity constituted $[-4,8]$ points ($p < 0.001$), which may be referred to a good cutaneous response. Regarding the control group L_0 , the CLASI-Activity decreased with $[-1.9]$ points ($p > 0.05$), with other words, cutaneous response in these patients was unimportant.

As illustrated in Figure 5, the box-plot analysis identified differences of CLASI-Activity evolution in L_0 and L_1 groups. So, the area and severity of active skin manifestations, appreciated by CLASI, decreased significantly ($p < 0.001$) from baseline to 12 months only in subjects from the research group L_1 , when in the control group CLASI-Activity evolution was unimportant ($p > 0.05$).

We extended the research of cutaneous response by applying the CLASI response to treatment criteria in both groups and compared the results. Thus, according to the criteria as described in the literature, cutaneous response is present in patients with at least 4 points or 20% of CLASI-Activity index decrease. The analysis of cutaneous response in our groups according to CLASI-Activity response criteria confirmed that after 12 months of follow-up, 34 (75.5%) patients from L_1 met cutaneous response criteria, while in L_0 group the response was significantly lower, only 23 (46.9%) patients being considered as responders ($p < 0.01$).

Flare risk by SELENA /SLEDAI

According to the objectives of the research we evaluated the risk of flare in the groups by SELENA/SLEDAI. In our study, the SELENA/SLEDAI was applied at T_2 (6 months) and T_3 (12 months). In L_0 group, after 6 months of follow-up, 14 patients had mild flares and 6 – severe flares, and after 12 months, 12 patients had mild flares and 4 – severe flares, respectively. Unlike to L_0 , in L_1 in the rate of flares was significantly ($p < 0.05$) lower, therefore in 6 months 8 patients cumulated SELENA/SLEDAI score suggestive for mild flare and only one patient had severe flare. After 12 months of follow-up, in L_1 group we recorded 10 mild flares and no patient was identified with severe flare. According to the calculation of the summary of flares, for a period of 12 months in the control group L_0 occurred 36 flares, including 10 severe, versus L_1 group, where were registered 19 flares, including one case of severe flare ($p < 0.05$).

a fost identificat cu acutizare severă. Calculul sumar al acutizărilor ne-a permis să constatăm că pe o perioadă de 12 luni, în lotul martor L_0 au avut loc 36 de acutizări, dintre care 10 – severe, versus lotul de cercetare L_1 , unde s-au înregistrat 19 acutizări, inclusiv, un caz de acutizare severă ($p < 0,05$).

În continuare, am calculat riscul acutizărilor pe loturi, pentru a obține o imagine complexă și a reflecta pronosticul. Pentru realizarea acestui obiectiv, am calculat Riscul Relativ (RR) pentru lotul de cercetare versus lotul martor, rezultatele fiind expuse în Tabelul 5.

Tabelul 5. Riscul de acutizare estimat prin SELENA/SLEDAI în lotul de cercetare.

	RR	IC 95%	p
Acutizare la 6 luni (T_2)	0,50	0,25 la 0,98	0,04
Acutizare la 12 luni (T_3)	0,49	0,25 la 0,94	0,03

După cum este demonstrat în Tabelul 5, riscul de acutizare a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților care au administrat tratament complex, suplimentat cu hidroxichlorochină. În așa mod, la pacienții din lotul de cercetare L_1 versus lotul de control L_0 , riscul relativ pentru acutizare a fost de 0,38 și 0,70 pentru T_2 și T_3 , respectiv, iar intervalele de încredere 95% au fost strânse.

Rezultatele apelierii indicelui SELENA/SLEDAI s-au transpus în modificarea conduitei pacienților din loturile randomizate. Astfel, conform recomandărilor EULAR, am modificat dozele de GCS, am suplimentat cu AINS sau remedii citostatice, în funcție de severitatea și fenotipul acutizărilor LES. Analiza regimurilor terapeutice a relevat diferențe clare între abordarea pacienților din loturile de cercetare. Așadar, frecvența mai înaltă a acutizărilor, în special, a celor severe, a dictat necesitatea spitalizărilor în secțiile pe profil pentru acutizarea LES. Pe parcursul spitalizărilor, la 4 pacienți din L_0 a fost inițiată terapia cu citostatice (CYC); în același timp, niciun pacient din L_1 nu a necesitat tratament *de novo* cu citostatice. În ceea ce privește dozele de GCS, 16 pacienți din L_0 versus 8 pacienți din L_1 au necesitat majorarea temporară a dozelor de GCS, însă nu mai mult de 0,5 mg/kg/corp. Pulsul terapiei cu GCS, opțiune terapeutică în caz de acutizări importante, a fost administrată la 10 pacienți din L_0 versus doar un pacient din L_1 . Reieșind din modificările dozelor de GCS, am calculat dozele medii cumulative pe parcursul a 12 luni de cercetare. În lotul L_0 am constatat majorarea dozelor de GCS la luna a șasea (preponderent, din cauza puls terapiei cu GCS), cu o scădere ulterioară la luna a douăsprezecea. Per total, în lotul L_0 , dozele medii au crescut cu $[+0,65]$ mg/zi. Concomitent, în lotul L_1 , dozele de GCQ au scăzut progresiv de la T_1 la T_3 , iar diferența totală T_0 - T_3 a constituit $[-3,4]$ mg/zi ($p < 0,001$).

În final, am calculat rata spitalizărilor în loturi și am stabilit că frecvența anuală a spitalizărilor prin acutizare sau complicațiile LES a fost de 18% pentru L_0 și 2,2% pentru L_1 ($p < 0,05$).

Aprecierea siguranței

Pe durata cercetării, am înregistrat un eveniment advers serios, soldat cu deces, survenit la un pacient din lotul L_0 . Cauza decesului a fost complicația infecțioasă în cadrul LES (pneumonie comună bilaterală, complicată cu septicemie). În lotul de intervenție L_1 , nu am înregistrat niciun eveniment advers serios.

De menționat că pacienții au fost examinați de oftalmolog

Next, in order to get a complex image and reflect the prognosis, we calculated the risk of flares in groups. For this, we calculated the relative risk (RR) of flare in the L_1 group versus the L_0 group, the results being presented in Table 5.

Table 5. The relative risk of flares by SELENA/SLEDAI in the research groups.

	RR	95%CI	p
Flare at 6 months (T_2)	0.50	0.25 to 0.98	0.04
Flare at 12 months (T_3)	0.49	0.25 to 0.94	0.03

As shown in Table 5, the risk of flares was significantly lower in the group of patients who received basic treatment supplemented with hydroxychloroquine. Thus, patients from L_1 group had a lower relative risk of flares compared to L_0 group, RR for all types of flares was 0.38 and 0.7 for the T_2 and T_3 , respectively, with tight 95% confidence intervals.

The results of the SELENA/SLEDAI assessment changed patient's management in randomized groups, so, according to EULAR recommendation, GCS were modified, the treatment was supplemented with NSAIDs or cytostatic drugs, all depending on the severity and phenotype of SLE flares. The analysis of treatment changes revealed clear differences between groups. In consequence, high frequency of flares in L_0 group, particularly the severe ones, required hospitalizations in specialised departments. During hospitalization, in 4 patients from L_0 was initiated cytostatic therapy (CYC), while no patient from L_1 group required new treatment with cytostatic drugs. Regarding the GCS doses, 16 patients from L_0 versus 8 patients from L_1 required a temporary increase of CS doses, but not greater than 0.5 mg/kg. The pulse therapy with GCS, a therapeutic option in case of severe flares, was administered to 10 patients from L_0 and only to one patient from L_1 . Based on GCS dose adjustments, we calculated the cumulative dose over the follow-up period. Consequently, in L_0 group we observed an increasing of GCS cumulative doses during the firsts six months (mainly due to GCS pulse therapy), with a further decrease at month twelve. Overall, in the group L_0 , the average doses increased with $[+0.65]$ mg/day. Simultaneously, in L_1 , GCS doses decreased gradually from T_1 to T_3 , and the total T_0 - T_3 difference was $[-3.4]$ mg/day ($p < 0.001$).

Finally, we calculated the rate of hospitalizations in the groups and determined that the annual hospitalization rate for SLE flares and/or complications was 18% for L_0 and 2.2% for L_1 ($p < 0.05$).

Safety assessment

During the research, one serious adverse event was registered: death occurred in one patient from L_0 group. The cause of death was an infectious complication in SLE (bilateral community-acquired pneumonia, complicated by sepsis). In the group L_1 , we have not registered any serious adverse event.

It is worth mentioning that patients were examined by an ophthalmologist for eye fundus changes at the time of enrollment and at 12 months, as recommended by the American Society of Ophthalmology, reviewed in 2011, and no cases of characteristic HCQ retinal toxicity were found. Among the most common adverse events reported by patients, we recorded nausea in 3 patients from

pentru schimbările fundului de ochi la timpul înrolării în studiu și după 12 luni, conform recomandărilor Societății Americane de Oftalmologie, revizuite în 2011. Prin urmare, nu au fost înregistrate cazuri de modificări caracteristice pentru toxicitatea retiniană a hidroxiclorochinei. Printre evenimentele adverse comune, mai des semnalate de către pacienți, au fost nauseea la 3 pacienți din L₀ și la 4 pacienți din L₁, slăbiciunea musculară la un pacient din L₁, atribuită hidroxiclorochinei și citoliza hepatică la un pacient din L₀, explicată prin administrarea azatioprinei.

Discuții

Dat fiind faptul multitudinii de medicamente utilizate în LES, s-a impus elaborarea unor recomandări ce ar standardiza tratamentul pacienților lupici și ar defini obiective și indicații certe pentru utilizarea acestora [12, 13, 14]. Astfel, au fost propuse mai multe scheme terapeutice, în dependență de evoluția LES și sistemele și organele implicate în procesul autoimun, însă cele mai recente datează din 2014, atunci când grupul de lucru, condus de profesorul Matthias Schneider, a elaborat recomandările de tratament țintit, *treat-to-target*, pentru LES. Odată cu formularea principiilor *treat-to-target* pentru pacienții cu LES, grupul de lucru a propus o serie de recomandări pentru agenda de cercetare ulterioară în domeniu. Astfel, printre direcțiile statuate, am regăsit recomandarea de a studia necesitatea utilizării antimalaricelor, inclusiv, a hidroxiclorochinei, la pacienții cu LES prin prisma oportunității administrării acesteia la orice pacient [9], deci, inclusiv, cazurile de LES cu afectare cutanată.

Primele mențiuni despre utilizarea antimalaricelor de sisteză la pacienții cu LES apar în 1984, atunci când clinicianul Payne J. F. a raportat administrarea quinacrinei la un pacient cu LES. Abia în 1951, quinacrina, primul medicament din grupul antimalaricelor de sinteză, a fost introdusă oficial în algoritmul de tratament al LES, pentru ca mai târziu, să fie punctată și utilitatea altor medicamente din aceeași clasă, așa cum sunt clorochina și hidroxiclorochina [15, 16]. Analiza sistematică a literaturii de specialitate a evidențiat că efectele hidroxiclorochinei la pacienții cu LES sunt diminuarea activității maladiei, frecvenței acutizărilor și rolul protectiv asupra modificărilor ireversibile de organ. Concomitent, se presupune ca hidroxiclorochina ar putea contribui la ameliorarea profilului lipidic și glucidic, diminuarea riscului de tromboză și ameliorarea calității vieții [17]. Cu referire la lupusul cutanat fără afectare sistemică, antimalaricele de sisteză, quinacrina și hidroxiclorochina, sunt medicamente de primă linie [18]. Pentru afectarea cutanată la pacienții cu patologie sistemică – LES, însă, în literatura de specialitate, nu am regăsit studii prospective randomizate cu administrarea acestui medicament. Cu toate acestea, în 2010, grupul de cercetare LUMINA a publicat rezultatele unei analize transversale asupra unui lot de 580 de pacienți cu LES și a concluzionat că administrarea hidroxiclorochinei a fost asociată cu întârzierea apariției leziunilor cutanate ireversibile [10]. În continuarea acestui gând, un grup de cercetători japonezi a publicat rezultatele unui studiu prospectiv, asupra unui lot de 17 pacienți cu LES și implicare cutanată, cu urmărirea efectului hidroxiclorochinei prin indicele CLASI. Autorii au concluzionat că indicele CLASI-Activitate a scăzut de la 10,5 la 4,1 puncte ($p < 0,001$), iar 85% dintre subiecți au întrunit criteriile de răspuns la tratament [19]. Având la bază evidențele expuse, cercetarea noastră se înscrie

L₀ and 4 patients from L₁, muscle weakness in one patient from L₁, caused by hydroxychloroquine intake and hepatic cytolysis in one patient from L₀ group, explained by azathioprine administration.

Discussions

Due to a great number of drugs recommended for SLE, over the time, it became important to develop recommendations that would standardize the treatment of lupus patients and define clear objectives and directions for their use [12, 13, 14]. Thus, several recommendations were proposed, that targeted the evolution SLE and/or depending on the particularly systems and organs involved in the autoimmune process; however the latest recommendations date from 2014, when the working group led by professor Matthias Schneider had developed treat-to-target treatment recommendations for SLE. Simultaneously to treat-to-target recommendations, the working group also proposed a further research agenda in the field. Thus, among the stated directions we found the recommendation to conduct to study in order to determine if hydroxychloroquine must be recommended or not in every patient with lupus [9], this way including cases of SLE with skin damage.

As we know from the history of SLE, the first mention of antimalarial use dates from 1984, when the clinician Payne J. F. reported the administration of quinacrine to a patient with SLE. However, it was only in 1951 when the quinacrine was officially introduced into the treatment algorithm of SLE, and later it was established the usefulness of other drugs from the same class such as chloroquine and hydroxychloroquine [15, 16]. To our knowledge, the efficacy of hydroxychloroquine in SLE patients consists in decreasing the disease activity, the frequency of flares and has a protective role on irreversible organ changes, as assessed by SCLICC/ACR DI. Additionally, it is assumed that hydroxychloroquine may improve the lipid panel and the glucose profile, reduces the risk of thrombosis and improves the quality of life [17]. Referring to cutaneous lupus without systemic autoimmune involvement, the antimalarials, quinacrine and hydroxychloroquine, are first-line treatment drugs [18]. Simultaneously, there are not randomized prospective clinical trials assessing the efficacy of the drugs from these class on cutaneous involvement in patients with systemic pathology – SLE. To note that in 2010, the LUMINA research group published the results from a cross-sectional analysis of 580 patients with SLE and concluded that that hydroxychloroquine use is possibly associated with a delay in irreversible skin damage development in patients with SLE [10]. In the same context, a group of Japanese researchers published the results of a retrospective study on a group of 17 patients with SLE and skin involvement, assessing the effect of hydroxychloroquine by CLASI tool. The authors concluded that CLASI-Activity index decreased from 10.5 to 4.1 points ($p < 0.001$) and 85% of subjects met the response treatment criteria [19]. On the basis of the above mentioned, our research is included in a short series of studies with similar objectives, and is the first randomized prospective study of the efficacy of HCQ in patients with SLE and skin involvement.

The results of our study concerning the influence of hydroxychloroquine influence on SLE activity are consistent with previously published researches. Thus, analyzing the literature, we identified seven studies that were related to different aspects of lupus activity, measured by SLEDAI, SLAM or ACR flare index or SELE-

într-o serie scurtă de studii cu scop similar, fiind prima cercetare de tip randomizat la pacienții cu LES și implicare cutanată.

Rezultatele studiului nostru care vizează influența hidroxiclorochinei asupra activității LES, sunt în concordanță cu cercetările publicate anterior. Astfel, analizând cercetările afișate, am identificat 7 studii care s-au referit la aspecte de activitate ale lupusului, măsurată prin SLEDAI, SLAM sau indicele de acutizare ACR sau SELENA/SLEDAI [20-26]. Analiza minuțioasă a rezultatelor studiilor a rezultat prin constatarea faptului că, independent de modalitatea de apreciere a activității și acutizărilor bolii, utilizarea HCQ s-a soldat cu o reducere semnificativă ($p < 0,05$) a activității bolii, în majoritatea studiilor. Este de menționat că rezultatele a 3 cercetări au permis stabilirea unei diminuări semnificative a dozei de GCS la pacienții ce administrau HCQ concomitent [23, 25, 27].

Referitor la afectarea cutanată, evidențele expuse de noi au confirmat ipoteza eficacității HCQ la pacienții cu patologie sistemică LES și implicare tegumentară, contribuind la diminuarea indicelui CLASI-Activitate cu [-4,8] puncte, 75,5% dintre pacienții tratați cu HCQ întrunind criteriul CLASI de răspuns la tratament, rezultate similare cu cele afișate de Yokogawa și coautorii (2013) [19]. Limitele cercetării includ lipsa „orbirii” cercetătorilor față de loturile de tratament.

Concluzie

Administrarea hidroxiclorochinei în complex cu tratamentul de bază la pacienții cu LES și implicare cutanată contribuie la diminuarea activității bolii și frecvenței acutizărilor. Hidroxiclorochina contribuie la regresia leziunilor cutanate active, cuantificate prin indicele CLASI.

Contribuția autorilor

SBV, MNL, MM au conceput studiul și au contribuit la elaborarea design-ului cercetării. SVB și GM au participat la colectarea materialului primar. SBV și ȘV au efectuat analiza statistică a datelor și au perfectat manuscrisul. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / references

- Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders (p. 1-3). In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed. Editors: Isenberg D., Shen N., Van Vollenhoven RF., Wisman MH. Ed. Elsevier, London, UK, 2012.
- Cervera R., Khamashta M., Font J. *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 1993; 72: 113-24. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479324>)
- Cojocar M., Cojocar I., Silosi I. *et al.* Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Mădica*, 2011; 6: 330-336. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879850>)
- Pons-Estel B., Catoggio L., Cardiel M. *et al.* The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*, 2000; 83: 1-17. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>)
- Alarcón G., Friedman A., Straaton K. *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus in Minority populations: NATURE vs. Nurture. *Lupus*, 1999; 8: 197-209. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342712>)
- Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G. *et al.* Derivation and validation of Systemic Lupus international collaborating clinics classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2012; 64: 2677-2686. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>)
- Petri M. Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 1998; 17: 219-227.

NA/SLEDAI [20-26]. The analysis of the results of the mentioned studies concluded that regardless of the tool used for assessment of disease activity and flares, the use of HCQ was linked to a significant reduction ($p < 0.05$) of disease activity in most of the studies. It is worth mentioning that the results of three surveys permitted to establish a significant reduction in the dose of GCS in patients that were administering HCQ [23, 25, 27].

Referring to the skin involvement, our results have confirmed the hypothesis that HCQ use is effective in patients with SLE and skin involvement and contributed to CLASI-Activity decrease with [-4.8] points in a 12 month period, 75.5% of treated patients being considered as CLASI responders, similar results were published by Yokogawa and co-authors (2013) [19]. Our research was limited by the lack of blinding to treatment of the subjects and of the researchers.

Conclusion

The supplementation of hydroxychloroquine to the basic treatment in patients with SLE and cutaneous involvement leads to the reduction of the disease activity and the frequency of flares. With reference to skin involvement, hydroxychloroquine contributes to the regression of active skin manifestations, as measured by the CLASI index.

Author's contribution

SBV, MNL, MM conceived the study and contributed to the elaboration of the study design. SVB and GM collected the primary data. SV and SBV conducted the statistical analysis and wrote the manuscript. The final version of the manuscript has been read and approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

8. Gladman D, Urowitz M, Rahman P. *et al.* Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 1955-1959. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966597>)
9. Van Vollenhoven R, Mosca M, Bertsias G. *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 958-967. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739325>)
10. Pons-Estel G, Alarcón G, González L. *et al.* Possible protective effect of hydroxychloroquine on retarding the occurrence of integument damage in lupus: data from LUMINA, a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 393-400. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202433/>)
11. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J. *et al.* The diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2015; 112 (25): 423-432.
12. Dougados M, Betteridge N, Burmester G. *et al.* EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1172-1176. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755117/>)
13. Muangchan C, van Vollenhoven R, Bernatsky S. *et al.* Treatment algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2015; 67: 1237-1245. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777803>)
14. Xiong W, Lahita R. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014; 10: 97-107. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166241>)
15. Mallavarapu R, Grimsley E. The history of Lupus Erythematosus. *South. Med. J.*, 2007; 100: 896-898. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17902290>)
16. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in treatment of SLE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011; 127: 303-314. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053574/>)
17. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 20-28. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103632>)
18. Hejazi E, Werth V. Cutaneous Lupus Erythematosus: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am. J. Dermatol.*, 2016; 17(2): 135-46. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872954>)
19. Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M. *et al.* Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). *Mod. Rheumatol.*, 2013; 23 (2): 318-22. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581095>)
20. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 150-154. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984192>)
21. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile J. *et al.* A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*, 1998; 7: 80-85. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joseph%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=9541091)
22. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O. *et al.* Group PLUS. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 72: 1786-1792. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144449>)
23. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3640-3647. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075810>)
24. Willis R, Seif A, McGwin G. *et al.* Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*, 2012; 21: 10. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343096>)
25. Carmichael S, Day R, Tett S. A cross-sectional study of hydroxychloroquine concentrations and effects in people with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med. J.* 2013; 43: 547-553. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425382>)
26. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J. *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 2006; 54: 3284-90. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009263>)
27. Levy R, Vilela V, Cataldo M. *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: a double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001; 10: 401-404. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434574>)

ARTICOL DE CERCETARE

Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv

Livia Bogonovschi^{1*}, Ninel Revenco^{1,2}

¹Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Livia Bogonovschi, doctorand

Departamentul Pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: livia.nistor@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Frecvența factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei la copiii cu artrită juvenilă idiopatică nu sunt pe deplin elucidați, în funcție de formele clinice, activitatea și durata maladiei.

Ipoteza de cercetare

Frecvența factorilor de risc cardiovasculari este diferită pentru diferite forme clinice ale artritei juvenile idiopatice, durata și activitatea maladiei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost stabilit, că la copiii cu artrită juvenilă idiopatică se atestă o frecvență crescută a factorilor de risc cardiovasculari, în funcție de forma clinică, activitatea și durata maladiei.

Rezumat

Introducere. Patologia reumatică are o prevalență crescută de boli cardiovasculare. Rolul inflamației sistemice în accelerarea patologiei cardiace în artrita reumatoidă este principala cauză de deces, cu o rată de mortalitate cardiovasculară cu 50% mai mare în populația generală. Evaluarea riscului cardiovascular este recomandată la toți pacienții cu artrită reumatoidă. Homocisteina este prezentă în concentrații înalte la pacienții cu artrită reumatoidă, spre deosebire de grupul de control. Ținând cont de faptul că urmările clinice ale procesului aterosclerotic în populația adultă încep în copilărie, introducerea măsurilor preventive la copiii cu artrită juvenilă idiopatică este un subiect de mare importanță.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 79 de pacienți cu diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică, stabilit conform criteriilor ILAR. Vârsta medie a subiecților a constituit

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular risk factors in juvenile idiopathic arthritis: a prospective study

Livia Bogonovschi^{1*}, Ninel Revenco^{1,2}

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Livia Bogonovschi, PhD fellow

Department of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: livia.nistor@yahoo.com

What is not known, about the topic

The frequency of risk factors, observed in the development of atherosclerosis in children with juvenile idiopathic arthritis is not completely studied depending on the clinical forms, the activity and duration of the disease.

Research hypothesis

The frequency of cardiovascular risk factors is various for each clinical form of juvenile idiopathic arthritis, as well as for various duration and activity of the disease.

Article's added novelty on the scientific topic

It was established that children with juvenile idiopathic arthritis have an increased frequency of cardiovascular risk factors depending on the clinical form of the disease, its activity and duration.

Abstract

Introduction. Rheumatic pathology has an increased prevalence of cardiovascular disease. The role of systemic inflammation in the acceleration of cardiac pathology development in rheumatoid arthritis is the leading cause of death, with a cardiovascular mortality rate higher by 50% in the general population. The assessment of cardiovascular risk is being recommended for all patients with rheumatoid arthritis. Homocysteine has been observed in high concentrations in patients with rheumatoid arthritis, in comparison to the control group. Considering that the clinical consequences of the atherosclerotic process in the adult population start during childhood, the introduction of preventive measures for children with juvenile idiopathic arthritis is a matter of utmost importance.

Material and methods. In this prospective clinical study, there

129,4 luni. Examinări biochimice efectuate: colesterol total, trigliceride, glicemia. Homocisteina a fost dozată la 36 de copii.

Rezultate. Studiul, efectuat pe 79 de copii cu artrită juvenilă idiopatică, a evidențiat prezența factorilor de risc cardiovasculari precum: sedentarismul (21,5%), istoricul familial de boli cardiovasculare (17,8%), colesterolul total crescut (37,5%), trigliceridele crescute (29,2%), hiperglicemia (12,1%). Concentrația homocisteinei serice a fost crescută în 72,2% de cazuri.

Concluzii. Prezența factorilor de risc cardiovasculari tradiționali la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, asociat dislipidemie și hiperhomocisteinemie, manifestă un risc crescut față de bolile cardiovasculare. În rezultat, este recomandată reevaluarea anuală a acestor factori de risc la copiii cu artrită juvenilă idiopatică și cu activitate înaltă a bolii.

Cuvinte cheie: artrită juvenilă idiopatică, disfuncție endotelială, colesterol total, trigliceride, homocisteină.

Introducere

În ultimele decenii, s-a demonstrat că patologia reumatică are o prevalență crescută de boli cardiovasculare. Rolul inflamației sistemice în accelerarea patologiei cardiace în artrita reumatoidă este principala cauză de deces, cu o rată de mortalitate cardiovasculară cu 50% mai mare în populația generală [1, 2]. În lumina acestor observații, Liga Europeană de Combatere a Reumatismului (EULAR) recomandă evaluarea riscului cardiovascular la toți pacienții cu artrită reumatoidă [1]. Totodată, au fost descriși noi factori de risc cardiovasculari. Prin urmare, sunt prezentate molecula de adeziune vasculară 1 (VCAM-1) și homocisteina, care sunt prezente în concentrații înalte la pacienții cu artrită reumatoidă, spre deosebire de grupul de control [3].

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită conform criteriilor ILAR (l. engl. *International League of Associations for Rheumatology*) ca o artrită autoinflamatorie, persistentă, de etiologie necunoscută, cu debut înaintea vârstei de 16 ani, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni [4].

În populația generală, disfuncția endotelială reprezintă un prim pas în patogeneza aterosclerozei [9]. Prin urmare, eforturile de a elucida mecanismele unice ale constituirii riscului cardiovascular crescut la pacienții cu boli inflamatorii s-au focalizat asupra endoteliului.

Prin capacitatea sa de a răspunde la stimuli mecanici și biochimici, endoteliul joacă un rol activ și important în reglarea fiziologică a tonusului vascular, adeziunea celulară, migrația vasculară la nivelul musculaturii netede și rezistența la tromboză [9, 10].

Severitatea aterosclerozei corelează cu numărul și intensitatea factorilor de risc, cum ar fi indicele de masă corporală (IMC), presiunea arterială sistolică și diastolică, colesterolul total, LDL, HDL, concentrațiile trigliceridelor, fumatul pasiv și activ. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-1b, IL-6, IL-8 sau TNF- α , joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice [5].

În decembrie 2006, *American Heart Association* (AHA) a publicat ghiduri aprobate de Academia Americană de Pediatrie, unde o atenție specială a fost acordată copiilor care aparțin grupului de risc pentru boli cardiovasculare, printre care sunt și copiii cu boli

were included 79 patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis, the diagnosis being based on the ILAR criteria. The average age of the subjects was 129.4 months. The biochemical examinations comprised assessments of total cholesterol, triglycerides and blood sugar levels. Homocysteine level measurements were carried out in 36 children.

Results. The study was conducted in 79 children with juvenile idiopathic arthritis, and it has revealed the presence of cardiovascular risk factors such as physical inactivity (21.5%), family history of cardiovascular disease (17.8%), elevated total cholesterol levels (37.5%), elevated triglyceride levels (29.2%), hyperglycemia (12.1%). The homocysteine concentration in serum was increased in 72.2% cases.

Conclusions. The presence of traditional cardiovascular risk factors in children with juvenile idiopathic arthritis, associated with dyslipidemia and hyperhomocysteinemia exhibits an increased risk of developing cardiovascular diseases. As a result, it is recommended an annual reassessment of these risk factors in children with juvenile idiopathic arthritis and a high activity of the disease.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, endothelial dysfunction, total cholesterol, triglycerides, homocysteine.

Introduction

In the past decades, it has been demonstrated that rheumatic pathology has a high prevalence of cardiovascular diseases. The role of systemic inflammation in the acceleration of cardiac pathology development in rheumatoid arthritis is the leading cause of death, with a cardiovascular mortality rate higher by 50% in the general population [1, 2]. In light of these observations, the European League Against Rheumatism (EULAR) recommends evaluating cardiovascular risk in all patients with rheumatoid arthritis [1]. Simultaneously there were described new cardiovascular risk factors. Therefore, there has been observed that the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and homocysteine are present in high concentrations in patients with rheumatoid arthritis, in comparison to control groups [3].

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined according to the ILAR criteria (*International League of Associations for Rheumatology*) as an auto-inflammatory arthritis, that is persistent and of an unknown etiology with the onset being before the age of 16, with a duration of at least 6 weeks [4].

In the general population, endothelial dysfunction is the first step in the pathogenesis of atherosclerosis [9]. Therefore, efforts of deciphering the unique mechanisms of cardiovascular risk development in patients with inflammatory diseases have been mainly focused on the endothelium.

Based on its ability to respond to mechanical and biochemical stimuli, the endothelium plays an active and important role in the physiological regulation of the vascular tone, the processes of cell adhesion, and the vascular migration at the smooth muscle level and in the thrombosis resistance [9, 10].

The atherosclerosis severity correlates with the number and intensity of its risk factors, such as body mass index (BMI); systolic and diastolic blood pressure; levels of total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides; the status of passive/active smoker. Pro-inflammatory

inflamatorii cronice. Printre bolile inflamatorii cronice se include și artrita juvenilă idiopatică (AJI) [6].

Explicația accelerării aterosclerozei în artrita inflamatorie la adult poate, în parte, să fie atribuită prevalenței crescute a unor factori de risc cardiovascular tradiționali, inclusiv fumatul, diabetul zaharat, sedentarismul și hipertensiunea arterială [8]. Pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au o scădere a activității fizice din cauza durerii, invalidității și lipsei de motivare. Alți potențiali factori care contribuie la extinderea aterosclerozei, includ efectele secundare ale agenților farmacologici utilizați în mod obișnuit, cum ar fi corticosteroizii și preparatele antiinflamatoare nonsteroidiene. Riscul crescut de BCV în AR persistă chiar și după corecția factorilor de risc tradiționali [9], astfel, dovezile rolului direct al inflamației în patogeneza bolii aterosclerotice fiind relevante [10, 11]. Markerii inflamatori și activitatea bolii sunt asociați, în mod independent, cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară în AR [10, 11]. Statutul inflamator cronic are un efect aditiv asupra factorilor de risc tradiționali. De exemplu, creșterea rigidității peretelui arterial a fost observată la pacienții cu hipertensiune arterială și inflamație cronică [13].

Există puține date privind riscul cardiovascular la persoanele cu AJI, deși, există indicatori de alertă referitori la sănătatea cardiovasculară a acestui grup chiar și la o vârstă fragedă. Nu este clar, dacă riscul se extinde la toate subtipurile sau numai pentru cei cu inflamație susținută. Se poate emite ipoteza, precum că adulții cu AJI, formele sistemică și poliarticulară persistentă, sunt susceptibili de a avea un risc mai mare de BCV, datorită nivelului ridicat al inflamației sistemice.

Material și metode

Participanții

Studiul clinic, prospectiv, a fost efectuat pe un eșantion format din 79 de copii cu AJI, diagnosticul fiind confirmat conform criteriilor ILAR, 2001. Vârsta copiilor incluși în studiu a fost de la 30 de luni până la 215 luni, media vârstei a constituit 129,4 luni, dintre care fetițele au constituit 65,8% și băieții – 34,2%. Durata medie (\pm ES) a bolii a fost de $47,2\pm 4,8$ luni. Vârsta medie (\pm ES) a debutului bolii a fost de $81,8\pm 5,2$ luni. De menționat că, vârsta minimă a fost 8 luni, iar vârsta maximă la debutul bolii a constituit 198 de luni. Toți copiii au fost supuși chestionării conform anchetei elaborate, care a inclus 174 de întrebări. Consimțământul benevol și anonim l-au dat în formă scrisă toți participanții la studiu sau, după caz, reprezentantul lor legal. Aprobarea etică pentru studiu a fost obținută în cadrul Comitetului de Etică a Cercetării de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (ședința din 01.06.2015).

Parametrii înregistrați

Parametrii de cercetare au inclus examinările clinice specifice, cu evidențierea următorilor parametri: numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), scorul visual-analitic al durerii (SVA), activitatea bolii conform indicelui DAS-28, aprecierea indexului masei corporale (IMC), tensiunea arterială sistolică și cea diastolică. În paralel, au fost efectuate examinări pentru identificarea factorilor de risc cardiovascular: sedentarismul, istoric familial de boală cardiovasculară (BCV). Examinările biochimice au constat în efectuarea reactanților fazei acute ai inflamației: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH),

cytokines such as IL-1b, IL-6, IL-8 or TNF- α , play a significant role in the development and progression of atherosclerotic lesions [5].

In December 2006, the *American Heart Association* (AHA) issued guidelines approved by the *American Academy of Pediatrics*, where special attention was paid to children belonging to the risk group for cardiovascular disease, among whom are children with chronic inflammatory diseases. Among chronic inflammatory diseases there is also included the juvenile idiopathic arthritis (JIA) [6].

The explanation for the accelerated development of atherosclerosis in adults with inflammatory arthritis can in part be attributed to the high prevalence of traditional cardiovascular risk factors, including smoking, diabetes, physical inactivity and hypertension [8]. Patients with juvenile idiopathic arthritis have decreased physical activity levels due to pain, disability and lack of motivation. Other potential factors contributing to the expansion of atherosclerosis include side effects of commonly used pharmacological agents, such as corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The increased risk of CVD persists for RA patients, even after correcting for traditional risk factors [9]; thus the evidences of the direct role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerotic disease are relevant [10, 11]. The inflammatory markers and the disease activity are independently associated with cardiovascular morbidity and mortality in RA patients [10, 11]. Chronic inflammatory status has an additive effect on traditional risk factors. For example, an increased stiffness of the arterial walls was observed in patients with hypertension and chronic inflammation [13].

There are few data, regarding the cardiovascular risk in people with JIA, although there are warning signs related to the cardiovascular health of this group even at a young age. It is still unclear whether the risk extends to all the subtypes or only to those with sustained inflammation. It could be hypothesized that adults with JIA, the systemic and persistent polyarticular clinical forms have a higher risk of developing CVD due to high levels of systemic inflammation.

Material and methods

Participants

The prospective clinical study was conducted on a sample of 79 children with JIA, the diagnosis being confirmed according to ILAR criteria, 2001. The age of children included in the study varied from 30 months to 215 months, the average age was of 129.4 months, of which 65.8% were girls and 34.2% boys. The mean disease duration was 47.2 ± 4.8 months (standard error). The average age of onset was of 81.8 ± 5.2 months (standard error). It should be noted that the minimum age at the onset was eight months, and the maximum age at onset was 198 months. All children underwent questioning based on a questionnaire (created by us), which included 174 questions. The consent has been given in written form, by all participants in the study or by their legal representatives. Ethical approval for the study was obtained from the Committee of Research Ethics at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (meeting proceedings of 01.06.2015).

Researched parameters

Researched parameters included specific clinical examinations, with the highlighting of the following parameters: the number of painful joints (NPJ), number of swollen joints (NSJ), the visual analogue scale for pain (VAS), the disease activity according

proteina C reactivă (PCR), profilul lipidic (colesterol seric total, trigliceride), glicemia. Cercetările speciale au inclus dozarea homocisteinei serice (Hcy), efectuată la 36 de copii. Valorile de referință ale homocisteinei serice au fost de 2-12 mmol/l.

Prelucrarea statistică a datelor primare

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată în Laboratorul de Prelucrare Matematică a Institutului de Cardiologie. Datele investigațiilor au fost procesate computerizat cu ajutorul funcțiilor de analiză descriptivă și modulelor de analiză statistică variațională. Valoarea $p < 0,05$ a fost acceptată în calitate de nivel statistic semnificativ. Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard sau sub formă de valori absolute și relative.

Rezultate

Studiul a fost efectuat pe un eșantion format din 79 de copii, diagnosticați cu AJI. În funcție de durata bolii, pacienții au fost divizați în două grupe: cu durata bolii < 24 de luni (35 de copii) și cu o durată a bolii > 24 de luni (44 de copii). Forma sistemică a AJI s-a întâlnit la 11 copii (13,3%), forma oligoarticulară – la 37 (46,8%) de copii, forma poliarticulară – la 27 (34,2%) de copii și asociat entezitei – la 4 (5,1%) copii.

S-a constatat un IMC crescut în 36,7%, prezența sedentarismului – în 21,5% din cazuri, istoric familial de BCV – în 17,7% cazuri. Creșterea colesterolului s-a întâlnit în 37,5% din cazuri (valoarea medie – $4,60 \pm 0,09$ mmol/l), trigliceride crescute – în 29,2% din cazuri (valoarea medie – $1,30 \pm 0,05$ mmol/l) și valori crescute ale glicemiei – în 12,1% din cazuri (valoarea medie – $4,9 \pm 0,1$ mmol/l). Homocisteina a fost crescută în 72,2% din cazuri, cu o valoare medie de $15,1 \pm 1,0$ mmol/l.

Frecvența factorilor de risc cardiovasculari la copiii cu AJI, în funcție de forma AJI, este prezentată în Tabelul 1. S-a constatat că la copiii cu forma sistemică și poliarticulară, semnificativ mai frecvent s-a întâlnit sedentarismul, IMC crescut; din indicii paraclinici, mai frecvent, au fost prezenți hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia. În urma analizei datelor, semnificație statistică s-a constatat pentru formele sistemică, poliarticulară și asociată entezitei.

Analizând factorii de risc cardiovascular la copiii cu AJI, s-a determinat că la pacienții cu durata bolii mai mare de 24 de luni, semnificativ mai frecvent s-a întâlnit IMC majorat

Tabelul 1. Factorii de risc cardiovascular în funcție de forma artritei juvenile idiopatice.

	Sistemică (n=11)	Oligoarti- culară (n=37)	Poliarticu- lară (n=27)	Asociat entezitei (n=4)	p
Sedentarismul	3 (27,3%)	6 (16,2%)	6 (22,2%)	2 (50,0%)	ns
IMC crescut	3 (27,3%)	13 (35,1%)	10 (37,0%)	3 (10,3%)	ns
Istoric familial	1 (9,1%)	6 (16,2%)	5 (18,5%)	2 (50,0%)	ns
Colesterol crescut	4 (40,0%)	10 (30,3%)	9 (36,0%)	4 (100%)	$< 0,05$
Trigliceride crescute	4 (40,0%)	8 (24,2%)	7 (28,0%)	4 (50,0%)	$< 0,05$
Glicemia crescută	3 (27,2%)	4 (12,9%)	3 (14,3%)	1 (25,0%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – nesemnificativ.

to DAS-28, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure. As well, there were conducted exams in order to highlight the risk factors for cardiovascular disease: physical inactivity, family history of cardiovascular disease (CVD). Biochemical exams consisted of investigating the reactants of the acute phase of inflammation: appreciating the erythrocyte sedimentation rate (ESR), determining the C-reactive protein levels (CRP), assessing the lipid profile (total cholesterol and triglycerides levels), measuring blood glucose levels. Special investigations included the determination of serum homocysteine (Hcy), performed in 36 children. Reference values for serum homocysteine were 2-12 mmol/l.

Statistical analysis of primary data

The statistical analysis of primary data was performed in the Laboratory of Mathematical Processing of Institute of Cardiology. The data has been processed using descriptive analysis functions and modules for variational statistical analysis. A p value of < 0.05 was accepted as a statistically significant level. Data has been presented in forms of mean and standard error, or as absolute and relative values.

Results

The study was conducted on a sample of 79 children diagnosed with JIA. Depending on the duration of the disease, patients have been divided into two groups: one with a disease duration < 24 months (35 children) and another with a disease duration > 24 months (44 children). The systemic form of JIA was observed in 11 children (13.3%), the oligoarticular one – in 37 children (46.8%), the polyarticular form – in 27 children (34.2%) and enthesitis-associated JIA – in 4 children (5.1%).

It has been observed an increased BMI score in 36.7% cases, a sedentary lifestyle – in 21.5% of cases, and a family history of CVD – in 17.7% of cases. High cholesterol levels have been observed in 37.5% of cases (mean – 4.6 ± 0.09 mmol/l), triglycerides – in 29.2% of cases (mean – 1.3 ± 0.05 mmol/l) and elevated blood glucose levels – in 12.1% of cases (mean – 4.9 ± 0.1 mmol/l). Homocysteine levels were elevated in 72.2% of cases, with a mean of 15.1 ± 1.0 mmol/l.

The analysis of the frequency of cardiovascular risk factors in children with JIA, depending on the clinical form (shown in Table 1), has determined that children with systemic and polyarticular clinical forms, more frequently have shown a sedentary lifestyle, increased BMI scores, and from the lab indices, more

Table 1. Cardiovascular risk factors depending on the clinical form of juvenile idiopathic arthritis.

	Systemic (n=11)	Oligoar- ticular (n=37)	Polyar- ticu-lar (n=27)	Enthesitis associated (n=4)	p
Sedentarism	3 (27.3%)	6 (16.2%)	6 (22.2%)	2 (50.0%)	ns
Increased BMI	3 (27.3%)	13 (35.1%)	10 (37.0%)	3 (10.3%)	ns
Family history	1 (9.1%)	6 (16.2%)	5 (18.5%)	2 (50.0%)	ns
Elevated cholesterol	4 (40.0%)	10 (30.3%)	9 (36.0%)	4 (100%)	< 0.05
Elevated trigly- cerides	4 (40.0%)	8 (24.2%)	7 (28.0%)	4 (50.0%)	< 0.05
Elevated glucose blood level	3 (27.2%)	4 (12.9%)	3 (14.3%)	1 (25.0%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

($p < 0,05$), sedentarismul, istoricul familial de BCV ($p < 0,05$); din indicii paraclinici, colesterolul total și trigliceridele au fost semnificativ crescute (Tabelul 2).

Tabelul 2. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de durata bolii la copiii cu AJI.

	Durata bolii >24 luni (n=44)	Durata bolii <24 luni (n=34)	p
Sedentarismul	12 (27,3%)	5 (14,3%)	ns
IMC crescut	9 (45,0%)	20 (25,7%)	<0,05
Istoric familial	11 (25,0%)	3 (8,6%)	<0,05
Colesterol crescut	14 (35,0%)	13 (40,6%)	ns
Trigliceride crescute	14 (35,0%)	7 (21,9%)	ns
Glicemia crescută	3 (8,1%)	5 (17,2%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – ne semnificativ.

Conform rezultatelor expuse în Tabelul 3, se observă că sedentarismul s-a înregistrat mai frecvent la copiii cu un scor DAS-28 mai >3,5, determinând o diferență statistic semnificativă. Datele paraclinice indică la o creștere a colesterolului total și a trigliceridelor.

Tabelul 3. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de scorul DAS-28 la copiii cu AJI.

	DAS-28 >3,5 (n=42)	DAS-28 <3,5 (n=37)	p
Sedentarismul	13 (30,9%)	4 (10,8%)	<0,05
IMC crescut	17 (40,5%)	12 (32,4%)	ns
Istoric familial	9 (21,4%)	5 (13,5%)	ns
Colesterol crescut	14 (42,4%)	13 (33,3%)	ns
Trigliceride crescute	39 (35,9%)	33 (21,2%)	<0,05
Glicemia crescută	4 (11,8%)	4 (12,5%)	ns

Luând în considerație tratamentul îndelungat cu corticosteroizi la pacienții cu AJI, s-a observat că sedentarismul, IMC crescut și creșterea colesterolului total și a trigliceridelor s-a înregistrat semnificativ mai frecvent la pacienții care l-au primit (Tabelul 4). Astfel, putem concluziona că glucocorticosteroizii manifestă un efect proaterogen direct, prin modificarea metabolismului lipidic la copiii cu AJI.

Drept biomarker al disfuncției endoteliale la copiii cu AJI a fost considerată homocisteina (Hcy), care a fost dozată la 36 de copii. Valorile de referință ale homocisteinei serice au fost de 2-12 mmol/l. Valoarea medie (\pm ES) a constituit $15,1 \pm 1,0$ mmol/l (extreme: 7,3 și 29,5 mmol/l). Concentrații crescute ale homocisteinei s-au notat în 72,2% de cazuri.

În funcție de forma clinică a AJI, s-a determinat că în formele poliarticulare și sistemice, proporția pacienților cu valori crescute ale homocisteinei a fost semnificativ mai mare decât în cazul celorlalte forme (70% și, respectiv, 75% de cazuri, $p < 0,03$).

De asemenea, s-a constatat că printre copiii care au înregistrat un scor DAS-28 >3,5, proporția celor cu o valoare crescută a ho-

frequently they have shown hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. After analyzing the obtained statistical data, the *p* value was significantly higher for the systemic, polyarticular and enthesitis-associated clinical forms.

Analyzing the cardiovascular risk factors in children with JIA, it was determined that patients with a disease duration of less than 24 months, had an increased BMI score significantly more frequently ($p < 0,05$), a sedentary lifestyle and a family history of CVD ($p < 0,05$), as well as significantly increased total cholesterol and triglyceride levels (Table 2).

Table 2. The frequency of cardiovascular risk factors depending on the disease duration in children with JIA.

	Disease duration >24 months (n=44)	Disease duration <24 months (n=34)	p
Sedentary	12 (27.3%)	5 (14.3%)	ns
Increased BMI	9 (45.0%)	20 (25.7%)	<0.05
Family history	11 (25.0%)	3 (8.6%)	<0.05
Elevated cholesterol	14 (35.0%)	13 (40.6%)	ns
Elevated triglycerides	14 (35.0%)	7 (21.9%)	ns
Elevated glucose blood level	3 (8.1%)	5 (17.2%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

According to the results that are presented in Table 3, it can be noted that a sedentary lifestyle has been recorded more often in children with a DAS-28 score greater than 3.5, which has caused a statistic significantly higher *p* value. Laboratory data shows an increase in the level of total cholesterol and triglycerides (Table 3).

Table 3. The frequency of cardiovascular risk factors depending on the disease activity in children with JIA.

	DAS-28 >3.5 (n=42)	DAS-28 <3.5 (n=37)	p
Sedentary	13 (30.9%)	4 (10.8%)	<0.05
Increased BMI	17 (40.5%)	12 (32.4%)	ns
Family history	9 (21.4%)	5 (13.5%)	ns
Elevated cholesterol	14 (42.4%)	13 (33.3%)	ns
Elevated triglycerides	39 (35.9%)	33 (21.2%)	<0.05
Elevated glucose blood level	4 (11.8%)	4 (12.5%)	ns

Considering the long-term treatment with corticosteroids that is administered to patients with JIA, there was observed that an increase in the level of sedentary, BMI score and levels of total cholesterol and triglycerides, has been recorded more frequently in patients who have received glucocorticosteroids, marking a higher *p* value (Table 4). Thus, we conclude that glucocorticosteroids show a pro-atherogenic effect, by directly modifying the lipid metabolism in children with JIA ($p < 0,05$).

Homocysteine has been analyzed as a biomarker of endothelial dysfunction in 36 children with JIA. The reference values for serum homocysteine were 2-12 mmol/l. The average value was of 15.1 ± 1.0 mmol/l (minimum value – 7.3 mmol/l, and the maximum value – 29.5 mmol/l). Increased Hcy levels were observed in 72.2% of cases.

mocisteinei a fost semnificativ mai înaltă, decât în rândul copiilor cu un scor DAS-28 <3,5 (87,5% vs. 60%, $p < 0,05$).

Tablelul 4. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de administrarea glucocorticosteroizilor la copiii cu AJI.

	Tratați cu GCS (n=21)	Fără GCS (n=58)	<i>p</i>
Sedentarismul	8 (38,1%)	9 (15,8%)	<0,05
IMC crescut	8 (38,1%)	21 (38,0%)	ns
Istoric familial	6 (28,6%)	8 (14,0%)	ns
Colesterol crescut	9 (47,4%)	18 (33,0%)	<0,05
Trigliceride crescute	7 (36,8%)	14 (26,4%)	<0,05
Glicemia crescută	3 (18,7%)	5 (8,6%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – nesemnificativ.

Discuții

În multe boli inflamatorii, riscul sporit de BCV este reflectat la debut prin disfuncția endotelială, chiar și în absența aterosclerozei detectabile. Endoteliul reprezintă, prin urmare, un integrator de risc vascular și studiul disfuncției lui poate ajuta la elucidarea mecanismelor de conducere la ateroscleroza accelerată în cazul acestor copii. BCV reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la pacienții cu AR și, eventual, a altor forme de artrită inflamatorie la adult. EULAR a publicat recomandări privind evaluarea anuală a riscului cardiovascular la pacienții cu AR [16]. Prezența sedentarismului, IMC crescut, asociat cu modificările întâlnite în profilul lipidic la pacienții incluși în studiu, duc la dezvoltarea substratului proaterogenic. Sedentarismul a fost prezent în 40% din cazuri, mai frecvent, la pacienții cu forme sistemice și poliarticulare. Lelieveldet *et al.* (2010), au relatat niveluri semnificativ reduse ale activității fizice la copiii cu AJI. Totuși, autorul nu a reușit să demonstreze o relație între activitatea bolii, nivelurile funcționale și activitatea fizică, sugerând un nivel scăzut al activității fizice la pacienții cu AJI, nefiind explicat de un handicap funcțional sau fizic [17].

Modificările profilului lipidic la copiii din studiul nostru au inclus: niveluri crescute ale colesterolului total în 37,5% de cazuri și în 29,1% de cazuri valori crescute ale trigliceridelor. În studiul de față, pacienții cu forma sistemică și poliarticulară au avut o tendință mai mare de creșteri ale colesterolului total și TG. Acest aspect este relevant, deoarece copiii cu forma sistemică și poliarticulară dezvoltă o inflamație mai intensă. În eșantionul prezent, niveluri crescute au fost mai mari la pacienții care au folosit corticosteroizi. Efectul lor asupra profilului lipidic poate fi considerat ambiguu. Pe de o parte, efectul direct al acestor agenți asupra metabolismului lipidic este proaterogenic, pe de altă parte, efectele antiinflamatorii sunt luate în considerare. Acțiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor poate contracara schimbările lipidice cauzate de inflamație, rezultând un profil mai benign. Boers *et al.* (2003), au demonstrat că dislipidemia cauzată de activitatea crescută a bolii a fost inversată prin tratamentul cu corticosteroizi [18]. Goncalves *et al.* (2011), au relevat niveluri crescute de trigliceride și colesterol la copiii cu AJI, forma poliarticulară, însă, autorul nu a observat nicio asociere între concentrațiile crescute

Table 4. The frequency of cardiovascular risk factors based on administering of glucocorticosteroids in children with JIA.

	Treated with GCS (n=21)	Without GCS (n=58)	<i>p</i>
Sedentary	8 (38.1%)	9 (15.8%)	<0.05
Increased BMI	8 (38.1%)	21 (38.0%)	ns
Family history	6 (28.6%)	8 (14.0%)	ns
Elevated cholesterol	9 (47.4%)	18 (33.0%)	<0.05
Elevated triglycerides	7 (36.8%)	14 (26.4%)	<0.05
Elevated glucose blood level	3 (18.7%)	5 (8.6%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

Depending on the clinical form of JIA, it has been determined that in the polyarticular and systemic clinical forms, there were often significantly higher levels of Hcy in 70% and respectively 75% of cases ($p < 0.03$).

The analysis of Hcy levels, depending on the disease activity score (DAS-28) showed that children with a DAS-28 score greater than 3.5, have a significantly higher frequency of elevated Hcy in 87.5% cases, in comparison to children with a DAS-28 score less than 3.5, where Hcy was elevated in 60% of cases ($p < 0.05$).

Discussions

In many inflammatory diseases, increased risk of CVD is observed at the onset of endothelial dysfunction, even in the absence of detectable atherosclerosis. The endothelium plays therefore an integrative role for the vascular risk, and the study of its dysfunction may help us in deciphering the mechanisms regarding the accelerated development of atherosclerosis in these children. CVD is a major cause of mortality and morbidity in patients with RA, and possibly for patients with other forms of adult inflammatory arthritis. EULAR has published recommendations regarding the annual assessment of cardiovascular risk in patients with RA [16]. The presence of a sedentary lifestyle, an increased BMI score associated with changes in the lipid profile observed in the patients included in the study may lead to the creation of a proatherogenic substrate. Physical inactivity (sedentary) was present in 40% of cases, most often in patients with polyarticular and systemic clinical forms of the disease. Lelieveldet *et al.* (2010) has reported significantly reduced levels of physical activity in children with JIA. However, the authors fail to demonstrate a relationship between the disease activity, the functional levels and physical activity, suggesting only the presence of a low level of physical activity in patients with JIA that is not explained by a functional or physical disability [17].

The changes in the lipid profile of the children from our study has included the following: elevated levels of total cholesterol in 37.5% of cases and in 29.1% of cases – elevated levels of triglycerides. In this study, patients with polyarticular and systemic clinical forms had a greater tendency for increased levels of total cholesterol and TG. This is relevant because children with the systemic and polyarticular clinical form of the disease, develop a more intense inflammation. In the studied sample, elevated levels were observed in patients that were using corticosteroids. Their

și activitatea bolii, durata bolii sau tratamentul administrat [20]. Tselepis *et al.* (1999), au raportat la un grup care a inclus 26 de copii cu AJI activă, valori serice scăzute ale colesterolului total și valori crescute ale trigliceridelor, în comparație cu grupul de control [21]. Totodată, studiul realizat de Bakkaloglu *et al.* (1996), care au implicat 37 de copii cu AJI, comparativ cu lotul de 18 copii sănătoși, nu au evidențiat diferențe semnificative în concentrațiile colesterolului și trigliceridelor [19].

Studiile efectuate la adulții cu AR au demonstrat o corelație între concentrația plasmatică a Hcy și prezența modificărilor cardiovasculare [11, 12]. Aceste date sunt de o mare importanță în condițiile în care concentrația Hcy poate fi schimbată în timpul copilăriei și adolescenței, ceea ce duce la o rată de supraviețuire mai mare și la o mai bună calitate a vieții. Cu toate acestea, relația Hcy cu modificările cardiovasculare nu a fost bine determinată la copiii cu AJI.

În studiul nostru, s-a constatat o concentrație ridicată a Hcy serice la copiii cu AJI în 72,2% din cazuri. De asemenea, s-a constatat o diferență semnificativă între grupurile de pacienți cu durata bolii mai mare de 24 de luni și mai mică de 24 de luni.

În studiul de față, s-a observat o creștere progresivă a concentrației Hcy la pacienții cu AJI, preponderent în formele poliarticulare (33,3%) și sistemice (19,4%). Copiii cu o activitate sporită a bolii au avut niveluri crescute ale Hcy în 87,5% din cazuri, comparativ cu cei cu o activitate mai mică a bolii – 60% din cazuri.

Concluzii

- 1) Copiii cu artrită juvenilă idiopatică prezintă o frecvență crescută a factorilor de risc cardiovasculari tradiționali în dependență de forma clinică, activitatea și durata maladiei, ceea ce duce la un risc crescut față de bolile cardiovasculare la o vârstă timpurie.
- 2) Copiii cu artrită juvenilă idiopatică au prezentat concentrații semnificativ crescute ale homocisteinei, inducând astfel, modificări în timp la nivelul endoteliului.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

effect on the lipid profile may be considered ambiguous. On one hand, the effect of these agents on the lipid metabolism is proatherogenic, on the other hand there should be taken into account their anti-inflammatory effects. The anti-inflammatory action of corticosteroids may counteract the changes in the lipid profile that were caused by inflammation, resulting in a more benign profile. Boers *et al.* (2003) have demonstrated that dyslipidemia caused by increased disease activity was reversed by the treatment with corticosteroids [18]. Goncalves *et al.* (2011) have observed elevated levels of triglycerides and cholesterol in children with JIA (polyarticular form), but the author did not observe any association between elevated levels and the disease activity, the disease duration or the administered treatment [20]. Tselepis *et al.* (1999), have reported a group that included 26 children with active JIA with low serum values for total cholesterol and elevated levels of triglycerides in comparison to the control group [21]. However, the study conducted by Bakkaloglu *et al.* (1996), involving 37 children with JIA, compared with a group of 18 healthy children, did not reveal any significant differences in the concentrations of cholesterol and triglycerides [19].

Studies in adults with RA have demonstrated a correlation between Hcy levels in serum and the presence of cardiovascular changes [11, 12]. These data are of great importance, given that the Hcy concentration can be changed during childhood and adolescence, which leads to a higher survival rate and a better quality of life. However, the relationship between Hcy levels and cardiovascular changes, has not been studied enough for children with JIA.

In this study, there was observed a high Hcy concentration in the serum of children with JIA in 72.2% of the cases of the 36 children that were studied. There has been observed a significant difference between patient groups with a duration of disease longer than 24 months and less than 24 months.

In the present study, we have observed a gradual increase in the Hcy concentration in patients with JIA, mainly in the polyarticular clinical forms (33.3%) and in the systemic ones (19.4%). Children with an increased disease activity had elevated Hcy levels in 87.5% of cases, in comparison to those with less disease activity – 60% of the cases.

Conclusions

- 1) Children with juvenile idiopathic arthritis have an increased frequency of traditional cardiovascular risk factors, depending on the clinical form of the disease, its activity and duration that leads to an increased risk of cardiovascular disease at an early age.
- 2) Children with juvenile idiopathic arthritis have elevated homocysteine concentrations that in time will induce the development of changes in the endothelium.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Peters M., Symmons D., McCarey D. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 325-31.
2. Avina-Zubieta J., Choi H., Sadatsafavi M. *et al.* Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 2008; 59: 169-07.
3. Dessein P., Joffe B., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: R634-43.
4. Petty R., Southwood T., Manners P. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J. Rheumatol.*, 2004; 31: 390-2.
5. Ewa J., Lidia R. Atherosclerosis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Hindawi Publishing Corporation*. Volume 2012, Article ID 714732.
6. Kavey R., Allada V., Daniels S. *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease. *Circulation*, 2006; 114 (24): 2710-2738.
7. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 340: 115-126.
8. Lakatosand J., Harsagyi A. Serumtotal HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 1988; 21 (2): 93-96.
9. Urban M., Pietrewicz E. *et al.* Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2004; 17 (99): 235-238.
10. Goncalves R., Hayata A. *et al.* Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*, 2011; 66 (9): 1549-1552.
11. Gonzalez M. *et al.* HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, 2007; 57 (1): 125-132.
12. Palomino R. *et al.* A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2010; 12 (2): R71.
13. Goncalves M., Galdieri D. *et al.* Homocysteine and lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2007; 5: article 12.
14. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2007; 22 (129): 211-214.
15. Ikdahi E., Rollefstad S., Olsen I. EULAR Task Force Recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed. Res. Int.*, 2015; ID 515280.
16. Lelieveld O., Armbrust W., Geertzen J. *et al.* Promoting physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis through an internet-based program: results of a pilot randomised controlled trial. *Arthritis Care Res.*, 2010; DOI: 10.1002/acr.20085.
17. Boers M., Nurmohamed M. *et al.* Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 842-5.
18. Bakkaloglu A., Kirel B. *et al.* Plasma lipid and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1996; 15: 341-5.
19. Goncalves R., Hayata A., Borba E. *et al.* Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*, 2011; 66 (9): 1549-1552.
20. Tselepis A., Elisaf A., Besis S. *et al.* Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis and Rheumatism*, 1999; 42 (2): 373-383.
21. Huemer M., Huemer C., Ulmer H. *et al.* No evidence for hyperhomocysteinemia or increased prevalence of genetic polymorphisms in the homocysteine pathway in patients with moderate juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 170-174.

ARTICOL DE CERCETARE

Morbiditatea asociată consumului de droguri la persoanele din Republica Moldova: studiu retrospectiv, descriptiv

Cristina Gaberi^{1*}

¹*Școala de Management în Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.*

Autor corespondent:

Cristina Gaberi, doctorand

Școala de Management în Sănătate Publică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: cristina.gaberi@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Drug use related morbidity among people in the Republic of Moldova: retrospective, descriptive study

Cristina Gaberi¹

¹*School of Public Health Management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.*

Corresponding author:

Cristina Gaberi, PhD fellow

School of Public Health Management

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: cristina.gaberi@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu a fost studiată morbiditatea asociată și caracteristica socio-economică a consumatorilor de droguri intravenoase din Republica Moldova.

Ipoteza de cercetare

Cunoașterea morbidității pe grupe și unități nosologice la consumatorii de droguri injectabile poate contribui la elaborarea programelor comprehensive de reducere a riscurilor, creșterea cost-eficienței și ameliorarea calității vieții persoanelor date.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a stabilit nivelul morbidității pe grupe și unități nosologice la persoanele care-și injectează droguri, argumentând necesitățile în servicii de sănătate la nivel de asistență medicală primară, asistență medicală specializată ambulatorie și de staționar.

What is not known yet about the topic

Drug use associated morbidity was not studied, as well as the socio-economic aspects of people who use drugs in the Republic of Moldova.

Research hypothesis

Morbidity level and peculiarities by groups and nosologic units in people who inject drugs, may help develop comprehensive programs for harm reduction, cost-effectiveness growth and life quality improvement for people who inject drugs.

Article's added novelty on this scientific topic

Morbidity level has been established by groups and nosologic units in people, who inject drugs, arguing the needs in health services at the level of primary care, specialized outpatient and inpatient care.

Rezumat

Introducere. În Republica Moldova, deocamdată, nu există un sistem de colectare a datelor pentru măsurarea indicatorului cererii de tratament. Până în prezent, nu au fost efectuate cercetări vizând morbiditatea generală și morbiditatea asociată consumului de droguri, pe grupe și unități nosologice, la persoane care își injectează droguri (PCID).

Material și metode. Studiul morbidității PCID a fost efectuat în baza Rapoartelor Statistice nr. 11 „Privind maladiile și contingentele de bolnavi cu dereglări narcologice”. Dărilor de seamă nr. 36-săn „Privind tulburările mentale și de comportament” ale Centrului Național de Management în Sănătate, pentru perioada anilor 2011-2015. Studiul morbidității a fost, de asemenea, efec-

Abstract

Introduction. Currently, the Republic Moldova has no system for collecting data for measuring the indicator of treatment demand. So far, research has not been carried out that would aim a complex study of general morbidity and associated morbidity to drug-use groups and nosologic units of people which inject drugs (PWID).

Material and methods. The survey of PWID morbidity was conducted based on Statistical Reports no. 11 on “Diseases and contingents of patients with drug addiction”. The reports no. 36 on “Mental and behavioural disorders” of National Center for Health Management for the period 2011-2015. The morbidity study was also conducted on the basis of secondary diagnoses of PWID in

tuat în baza diagnosticelor secundare ale PCID, aflați la tratament staționar în toate instituțiile spitalicești din Republica Moldova și raportate Companiei Naționale de Asigurări în Medicină (CNAM) în perioada anilor 2013-2015. În aceste scopuri, au fost selectate PCID, conform Clasificării Internaționale a Maladiilor (CIM), revizia a X-a, cu codurile F11-F15 și T40, T40.0-T40.7.

Rezultate. A fost determinat nivelul morbidității, particularitățile pe grupe și unități nosologice, necesitățile în servicii medicale la nivel de medic de familie, asistență medicală specializată de ambulatoriu și staționar. Rezultatele morbidității PCID constituie argumentarea științifică de reorientare a politicilor și strategiilor sistemului național de sănătate în acoperirea necesităților reale ale PCID în serviciile de sănătate, fortificare a calității vieții PCID și diminuării riscurilor asociate consumului de droguri pentru sănătatea publică.

Concluzii. Prevalența narcomaniei în populația Republicii Moldova în perioada ultimilor 5 ani atestă o creștere continuă (265,42 de cazuri, în anul 2011, la 324,47 de cazuri la 100 mii populație, în anul 2015). Tratatamentul staționar al PCID a crescut cu 44,31%. Tratatamentul staționar al PCID este determinat de tulburările mentale și de comportament cauzat de consumul de opiacee, derivate de canabis, preparate psihostimulante, inclusiv cocaină și cafeină. Structura morbidității pe grupe nosologice este dominată de bolile aparatului digestiv, urmată de leziunile traumatiche și consecințele lor, bolile sistemului nervos, respirator și cardiovascular. Consumul concomitent de alcool, deseori în calitate de drog secundar, are un impact substanțial asupra PCID și morbidității.

Cuvinte cheie: persoane care injectează droguri, morbiditate asociată consumului de droguri, prevalență, persoane care utilizează droguri.

Introducere

Consumul de droguri, la nivel global și național, constituie un fenomen dinamic, fiind influențat puternic de o multitudine de factori sociali și economici, având origini și dimensiuni internaționale. Consumul ilicit de droguri constituie o problemă majoră de sănătate prin sporirea morbidității și mortalității.

Tot mai multe surse de analiză și cercetări ale Agenției Națiunilor Unite pentru Combaterea Drogurilor și Criminalității (ANUDC), Observatorul Național pentru Droguri (OND), Observatorul European pentru Monitorizarea Drogurilor și Toxicomaniei (OEMDT) din ultimii ani, ne atestă problema consumului de droguri ca o provocare cu implicații grave pentru domeniul sănătății. Aceste dimensiuni sunt amplificate de policonsumul de droguri, extinderea rapidă a consumului de noi substanțe cu efecte psihoactive, creșterea ponderii consumatorilor problematici, utilizarea internetului ca mijloc de distribuție a drogurilor, nivel crescut de infecții cu virusii hepatitelor virale B și C, virusul HIV și infecțiilor cu transmitere sexuală.

Studiul morbidității asociate consumului de droguri la PCID este de o importanță deosebită, în scopul cunoașterii necesităților reale în servicii de sănătate, cu argumentarea politicilor și strategiilor naționale de combatere a consumului de droguri.

În Republica Moldova, nu au fost efectuate studii complexe ale morbidității generale și cele asociate consumului de droguri pe

inpatient treatment in all public medical-sanitary institutions in the Republic of Moldova and the records of the National Health care Insurance Company (NHIC) during 2013-2015. For these purposes, PWID were selected according to the ICD, 10th revision with codes F11-F15 and T.40, T.40.0-T.40.7.

Results. The morbidity level was determined, as well as the particularities by groups and nosologic units, need in medical services at the level of family practitioner, specialized outpatient and inpatient health care. The results of PWID morbidity build up the scientific argumentation of reorientation in policies and strategies of the national healthcare system in covering the real demands of PWID in healthcare services, improving the quality of life of PWID and diminishing the risks to public health.

Conclusions. The prevalence of drug addiction in the population of the Republic of Moldova during the last 5 years attests a continuous increase from 265.42 cases in 2011 to 324.47 cases per 100 thousand of population in 2015. Inpatient treatment of PWID has increased by 44.31% and is determined by mental and behavioural disorders, due to opioids use, cannabis derivatives, psychoactive substances, including cocaine and caffeine. The morbidity structure by nosologic groups are dominated by digestive tract diseases, traumatic lesions and their consequences, nervous system diseases, respiratory diseases and cardiovascular diseases. Concurrent alcohol consumption, often as a secondary drug, has a substantial impact on PWID.

Key words: people who inject drugs, associated morbidity to drug use, prevalence, people who use drug.

Introduction

Drug consumption at the global and national level is a dynamic phenomenon, being strongly influenced by a multitude of social and economic factors, having international dimensions and origins. Illicit drug use is a major health problem by increasing morbidity and mortality.

In recent years, more and more sources of analysis and research of the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), National Drugs Observer (NDO), European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) attest to the drug use issue as a challenge with serious implications for the healthcare sector. These dimensions are amplified by multidrug use, rapid expansion of new substances consumption with psychoactive effects, increased growth of problematic drug users, use of Internet for drugs distributing, increased levels of hepatitis B and C infections, HIV and STIs.

The study of drug-related morbidity in PWID is of particular importance for establishing the real demands in healthcare services and argumentation of national policies and strategies in combating drugs consumption.

In the Republic of Moldova there haven't been performed any complex study on drug-related morbidity by groups and nosologic units in PWID. The purpose of the study was to establish the particularities of morbidity in PWID by groups and nosologic units, as well as the argumentation of the demands in healthcare services

grupe și unități nosologice la PCID. Scopul studiului a fost stabilirea particularităților morbidității PCID pe grupe și unități nosologice și argumentarea necesităților în servicii de sănătate la nivel de asistență medicală primară, servicii specializate de ambulatoriu și staționar și argumentării politicilor de sănătate în acordarea serviciilor de sănătate PCID.

Material și metode

Studiul morbidității persoanelor care injectează droguri a fost efectuat în baza Rapoartelor statistice nr. 11 „Privind maladiile și contingentele de bolnavi cu dereglări narcologice”, Darea de seamă nr. 36-săn. „Privind tulburările mentale și de comportament” ale Centrului Național de Management în Sănătate, anii 2011-2015. Au fost, de asemenea, studiate diagnosticile secundare ale 1309 PCID, care s-au aflat la tratament în spitalele din Republica Moldova în anii 2013-2015, cu tulburări mentale și de comportament, asociate cu utilizarea substanțelor psihoactive (conform CIM, revizia a X-a, cu cifrul F11-F15 și intoxicații prin narcotice și psihodisleptice – T40, T40.0-T40.7). Cu diagnostice principale au fost 1062 (81,14%) de pacienți, iar cu diagnostice secundare – 247 (18,86%).

A fost studiată morbiditatea PCID pe grupe și unități nosologice, determinată prevalența și incidența consumului de droguri, cât și ponderea morbidității PCID, cauzată de consumul de alcool.

Rezultate

Morbiditatea populației Republicii Moldova prin narcomanie în perioada anilor 2010-2015 la 100 mii locuitori este prezentată în Tabelul 1.

Analiza prevalenței narcomaniei în populația Republicii Moldova în perioada ultimilor cinci ani ne atestă o creștere de la 265,42 de cazuri, în anul 2011, la 324,47 de cazuri la 100 mii populație, în anul 2015; inclusiv, se constată o creștere a prevalenței prin narcomanie în populația adultă, de la 331,42 de cazuri în anul 2011, la 400,78 de cazuri, în anul 2015 (+25,29%). În același timp, s-a constatat o scădere a prevalenței în rândul copiilor de 0-17 ani 11 luni 29 zile, de la 12,36 cazuri, în anul 2011, la 6,68 cazuri, în anul 2015 (-54,04%).

at the level of primary medical assistance, specialized outpatient and inpatient services, and the argumentation of health policies in the provision of health services for PWID.

Material and methods

Study of morbidity in people who inject drugs has been carried out based on Statistical Reports no. 11 on “Diseases and contingents of patients with drug addiction”, the reports no. 36 on “Mental and behavioural disorders” of National Center for Health Management for the period 2011-2015. An analysis was also carried out of the secondary diagnostics in 1309 PWID, which were hospitalized for treatment in Moldova in 2013-2015, with mental and behavioural disorders, related to psycho-active substances (according to the 10th ICD revision with codes F11-F15 and T.40, T.40.0-T.40.7). There were 1062 patients (81.14%) with primary diagnoses, and 247 patients (18.86%) with secondary diagnoses.

PWID morbidity was studied by groups and nosologic units, the prevalence and incidence of drug use were determined, as well as the share of morbidity in PWID, due to alcohol consumption.

Results

The Moldovan population morbidity due to drug addiction in the period 2010-2015 per 100 thousand inhabitants is presented in Table 1.

Analysis of Moldovan drug-addicted population prevalence in the last five years attests an increase from 265.42 cases in 2011 to 324.47 cases per 100 thousand population in 2015, as well as an increase in drug abuse prevalence in the adult population from 331.42 cases in 2011 to 400.78 cases in 2015 (+25.29%). At the same time, a decrease in the prevalence among children of 0-17 years 11 months 29 days from 12.36 cases in 2011 to 6.68 cases in 2015 (-54.04%) is observed.

The incidence of drug addiction in population ranges from 29.83 in 2011 to 28.05 cases in 2015 per 100 thousand population. The incidence of drug abuse cases in children decreased from 8.56 cases in 2011 to 5.81 cases per 100 thousand population in 2015 (-47.33%).

Tabelul 1. Morbiditatea populației RM prin narcomanie în perioada anilor 2011-2015 la 100 mii populație.

Table 1. Morbidity of RM population due to drug addiction during 2011-2015 per 100 thousand population.

Indicatori / Indicators	2011		2012		2013		2014		2015	
	Abs	la 100 mii in 100,000	Abs	la 100 mii in 100,000	Abs	la 100 mii in 100,000	Abs	la 100 mii in 100,000	Abs	la 100 mii in 100,000
Incidența narcomaniei Drug addiction incidence	1062	29,83	834	23,43	738	20,74	1049	29,5	997	28,05
Copii 0-17 ani 11 luni 29 zile Children 0-17y 11m 29d	63	8,56	42	5,84	39	5,52	43	6,18	40	5,81
Adulți 18 ani și peste Adults 18y and over	999	35,58	792	27,89	699	24,5	1006	35,16	957	33,39
Prevalența narcomaniei Drug addiction prevalence	9949	265,42	9902	278,18	10419	292,79	10981	308,77	11532	324,47
Copii 0-17 ani 11 luni 29 zile Children 0-17y 11m 29d	91	12,36	68	9,45	63	8,92	65	9,35	46	6,68
Adulți 18y and over	9358	331,42	9834	346,28	10356	363,04	10916	381,54	11486	400,78

Incidența narcomaniei în populație variază de la 29,83 de cazuri, în anul 2011, la 28,05 cazuri, în 2015, raportat la 100 mii populație. Incidența narcomaniei în rândul copiilor a scăzut de la 8,56 cazuri, în anul 2011, la 5,81 cazuri la 100 mii populație, în anul 2015 (-47,33%).

În perioada anilor 2013-2015, la tratament în spitalele din Republica Moldova s-au aflat 1309 pacienți cu cifrul conform CIM, revizia a X-a, F11-F15 și T40, T40.1-T40.7 inclusiv, 1062 (81,14%) de pacienți cu diagnostic primar și 247 (18,86%) de pacienți, cu diagnostic secundar.

Datele, vizând tratamentul staționar al 1062 de PCID cu diagnostic principal de tulburări mentale și de comportament, și intoxicații la PCID, sunt prezentate în Tabelul 2.

Conform datelor din Tabelul 2, cu diagnostic principal conform CIM, revizia a X-a (F11-F15 și T40, T 40.0-T40.7), constatăm o creștere a numărului de spitalizări de la 282 de cazuri, în anul

In the period 2013-2015, hospitals have provided treatment to 1309 patients with the following codes (according to the ICD, 10th revision): F11-F15 and T.40, T.40.0-T.40.7 with primary diagnoses in 1062 (81.14%) and secondary diagnoses in 247 (18.86%) patients.

Data on inpatient treatment of 1062 PWID with primary diagnosis of mental and behavioural disorders and intoxication of the PWID is presented in Table 2.

According to the data in Table 2, with the main diagnosis according to the ICD 10th revision with codes F11-F15 and T.40, T.40.0-T.40.7, we notice an increase in hospital admissions from 282 cases in 2013 to 409 cases in 2015 (+45%). This increase is noticed especially at the level of patients, PWID with mental and behavioural disorders, which constituted 91.13% of the total hospitalizations number in 2013, 100% in 2014 and 96.33% in 2015.

Tabelul 2. Tratamentul staționar al persoanelor care își injectează droguri (perioada anilor 2013-2015) cu diagnosticul principal F11-F15 și T40.0-T40.7.

Table 2. Hospital treatment of persons who inject drugs (during 2013-2015) with the main diagnosis F11-F15 and T40.0-T40.7.

CIM revizia a X-a (cifrul) X th ICD revision code	Diagnostic principal Main diagnosis	2013			2014			2015			Total 2013-2015		
		Total pacienți (abs) Total patients (abs)	Zile pat Length of stay	DMT TMD	Total pacienți (abs) Total patients (abs)	Zile pat Length of stay	DMT TMD	Total pacienți (abs) Total patients (abs)	Zile pat Length of stay	DMT TMD	Total pacienți (abs) Total patients (abs)	Zile pat Length of stay	DMT TMD
F11	Tulburări mentale și de comportament legate de opiacee <i>Opioid related mental and behavioural disorders</i>	218	2907,2	13,3	299	3739,5	12,5	272	2946,1	10,8	789	10381,8	13,2
F12	Tulburări mentale și de comportament legate de derivate de canabis <i>Cannabis related mental and behavioural disorders</i>	26	534,8	20,6	53	786,3	14,8	108	1797,9	16,6	187	3119	16,7
F14	Tulburări mentale și de comportament legate de consum de cocaină <i>Cocaine related mental and behavioural disorders</i>	-	-	-	2	4,8	2,4	1	8,2	8,2	3	13	4,3
F15	Tulburări mentale și de comportament legate de consumul altor stimulante, inclusiv, cafeina <i>Other stimulant related mental and behavioural disorders (including caffeine)</i>	13	198,9	15,3	17	317,6	18,7	13	167,1	12,9	43	683,6	15,9
T40.0	Intoxicații cu opium <i>Poisoning with opium</i>	4	7,2	1,8	-	-	-	1	1	1	5	8,2	1,6
T40.1	Intoxicații cu heroină <i>Poisoning with heroin</i>	2	3,1	1,6	-	-	-	3	10	3,3	5	13,1	2,6
T40.2	Intoxicații cu alte opiacee <i>Poisoning with other opioids</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T40.3	Intoxicații cu metadonă <i>Poisoning with methadone</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T40.4	Intoxicații cu alte narcotice sintetice <i>Poisoning with other synthetic narcotics</i>	15	19,2	1,3	-	-	-	2	8,1	4,1	17	27,3	1,6
T40.7	Intoxicații cu canabis și derivați <i>Poisoning with cannabis (derivatives)</i>	4	14,1	3,5	-	-	-	9	15,5	1,7	13	29,6	2,3
Total		282	3684,5	13,1	371	4848,2	13,1	409	4953,9	12,1	1062	13486,6	12,7

2013, la 409 cazuri, în anul 2015 (+45%), în special, din contul pacienților cu tulburări mentale și de comportament, care injectează droguri și care au constituit, din totalul celor spitalizați, 91,13% (în anul 2013), 100% (în anul 2014) și 96,33% (în anul 2015).

În perioada anilor 2013-2015, în spitalele din Republica Moldova s-au aflat la tratament staționar din rândurile persoanelor care injectează droguri 1062 de pacienți cu tulburări mentale și de comportament și intoxicații prin supradozări, ca diagnostic principal. Durata medie de tratament staționar al bolnavilor cu tulburări mentale și de comportament este în dependență de drogul cauzal, constituind 16,67 zile – în cele legate de derivatele de canabis, 15,89 zile – în cele cauzate de consumul altor stimulante, inclusiv cafeina, și 13,15 zile – în cele cauzate de consumul opiaceelor.

Din PCID spitalizate cu tulburări mentale și de comportament ca factor cauzal, opiaceele au constituit 74,29%, derivatele de canabis – 18,29%, cocaina – 0,28% și alte stimulante, inclusiv cafeina – 4,04%. Din 40 de PCID, spitalizate în perioada anilor 2013-2015 cu intoxicații prin substanțe narcotice și psihodislepice ca drog cauzal, în 42,5% din cazuri au fost stabilite alte narcotice sintetice (T40.4), canabisul – în 32,5%, iar heroina și opiumul – câte 12,5% cazuri, fiecare.

Concomitent, în perioada anilor 2013-2015, s-au aflat la tratament staționar PCID cu alte diagnostice de bază, dar la care au fost prezente ca diagnostice secundare, conform CIM revizia a X-a, di-

In the period between 2013-2015, hospitals from the Republic of Moldova had 1062 patients, placed for inpatient treatment among people, who inject drugs, with mental and behavioural disorders, as well as intoxications through overdose as a primary diagnosis. The average of inpatient treatment length in patients with mental and behavioural disorders depends on causal drug addiction, and constituted 16.67 days in those related to cannabis derivatives, 15.89 days in those related to the consumption of other stimulants, including caffeine, and 13.15 days in those related to the consumption of opiates.

Among PWID, hospitalized with mental and behavioural disorders, opiates, as a causal factor, were 74.29%, derivatives of cannabis – 18.29%, cocaine – 0.28% and other stimulants including caffeine – 4.04%. From 40 PWID, hospitalized during 2013-2015 with intoxication by drugs and psychoactive substances as the causative drug in 42.5% of cases, other synthetic drugs (T40.4) were found, cannabis in 32.5% cases, heroin and opium – 12.5% of cases each.

Simultaneously, during the years 2013-2015, PWID were placed for inpatient treatment with other basic diagnoses, in which secondary diagnoses were present according to the ICD-10th revision of mental and behavioural disorders and intoxications with codes F11-F15 and T.40, T.40.0-T.40.7.

Tabelul 3. Morbiditatea asociată consumului de droguri la persoanele care își injectează droguri, pe grupe nosologice, anii 2013-2015.

Table 3. Morbidity associated to drug abuse in people who inject drugs, classified by nosological groups, years 2013-2015.

Grupe și unități nosologice Nosologic groups and units	2013		2014		2015		Total 2013-2015	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Bolile sistemului nervos / <i>Nervous system diseases</i>	96	13,61	86	10,09	102	12,02	284	11,80
Leziuni traumatice și consecințele lor <i>Trauma lesions and their consequences</i>	111	15,74	226	26,52	245	28,89	582	14,19
Bolile aparatului digestiv / <i>Digestive tract diseases</i>	214	30,35	302	35,44	290	34,19	806	33,51
Tulburări mentale și de comportament <i>Mental and behavioural disorders</i>	48	6,8	16	1,87	19	2,24	83	3,45
Bolile aparatului respirator / <i>Respiratory system diseases</i>	54	7,65	76	8,92	60	7,08	190	7,9
Bolile aparatului circulator / <i>Circulatory system diseases</i>	31	4,39	48	5,63	31	3,56	110	4,57
Bolile aparatului genito urinar <i>Genito-urinary system diseases</i>	17	2,41	20	2,34	20	2,35	57	2,37
Bolile sângelui, ale organelor hematopoetice și unele tulburări ale mecanismului imunitar <i>Blood diseases of hematopoietic organs and certain immune mechanism disorders</i>	11	1,56	19	2,23	17	2,0	47	1,95
HIV / <i>HIV</i>	32	4,53	13	1,52	14	1,65	59	2,45
Alcoolism cronic / <i>Chronic alcoholism</i>	46	6,52	23	2,69	24	2,43	93	3,86
Tuberculoză / <i>Tuberculosis</i>	20	2,83	15	1,76	16	1,88	51	2,12
Alte patologii / <i>Other diseases</i>	25	3,54	8	0,93	10	1,17	43	1,78
Total diagnostice secundare <i>Total number of secondary diagnosis</i>	705	100	852	100	848	100	2405	100
Bolnavi aflați la tratament în IMSP din RM cu diagnostic principal conform CIM revizia a-X-a F11-F15; T40-T40.7. <i>RM patients undergoing treatment in RM hospitals with primary diagnosis according to the ICD 10th revision F11-F15; T40-T40.7.</i>	282	-	371	-	409	-	1062	-
Media diagnosticelor secundare la 1 bolnav care își injectează droguri, aflat la tratament staționar <i>Average of secondary diagnoses in 1 patient (PWID) hospitalized for treatment</i>	2,5	-	2,29	-	2,07	-	2,26	-

agnosticele de tulburări mentale și de comportament și intoxicații, cu codurile F11-F15 și T40, T40.0-T40.7.

În structura diagnosticelor secundare ale PCID spitalizate cu alte diagnostice principale, predomină, de asemenea, ca diagnostice secundare, tulburările mentale și de comportament, care au constituit 91,42% – în anul 2013, 85,89% – în anul 2014 și 92,95% – în anul 2015. Tulburările mentale și de comportament, din cele 223 de cazuri înregistrate, au fost cauzate de opiacee – în 83,06% din cazuri, derivate de canabis – în 10,76% din cazuri, cocaină – în 3,13% din cazuri și alte stimulante, inclusiv, cafeina – în 4,03% din cazuri. Din 24 de cazuri de intoxicații cu substanțe narcotice și psihotrope, 45,83% dintre ele au fost cauzate de alte narcotice sintetice, 25% din cazuri – de heroină, 12,5% din cazuri – de canabis și metadonă, iar alte opiacee au constituit câte 8,33% din cazuri, fiecare.

Analiza morbidității PCID ne atestă că ele sunt predispuse și prezintă un risc înalt de dezvoltare a tulburărilor mentale și de comportament. Mai mulți autori menționează că lipsa tratamentului tulburărilor mentale și de comportament cresc riscul infecției PCID cu virusul HIV și HVC [10]. Statusul socio-economic precar, procentul înalt al șomajului, lipsa unui domiciliu, de rând cu efectele pe termen scurt și lung ale drogurilor consumate, predispun PCID la un nivel înalt de morbiditate [10, 17, 23]. Analiza morbidității PCID pe grupe nosologice, după diagnosticile secundare, este prezentată în Tabelul 3.

Analiza morbidității, pe grupe nosologice a PCID, după diagnosticile secundare, ne atestă o predominare a bolilor aparatului digestiv în 33,51% din cazuri, leziunilor traumatice și consecințele lor – în 24,19% din cazuri, bolilor sistemului nervos – în 11,8% din cazuri, bolile aparatului respirator – în 7,9% din cazuri, bolilor aparatului circulator – în 4,57% din cazuri, tulburărilor mentale și de comportament – în 3,45% din cazuri, bolilor aparatului genito-urinar – în 2,37% din cazuri, infecțiilor cu virusul HIV – în 2,45% din cazuri, alcoolismului cronic – în 3,86% din cazuri și tuberculozei – în 2,12% din cazuri. Media diagnosticelor secundare la o persoană care injectează droguri a constituit 2,5 în anul 2013, 2,29 – în anul 2014 și 2,07 – în anul 2015, media celor trei ani constituind 2,26 de diagnostice secundare.

Bolile aparatului digestiv, leziunile traumatice și consecințele lor, bolile sistemului nervos, bolile aparatului respirator și cardiovascular au constituit 81,99% din totalul morbidității PCID. Ponderea tuberculozei, alcoolismului cronic și infecției cu virusul HIV au constituit 8,43%, 2,12%, 3,86% și 2,45%, respectiv. Studiul morbidității pe grupe nosologice a stabilit că bolile aparatului digestiv sunt cele mai frecvent întâlnite, constituind, în medie, 33,51%.

Din grupul bolilor aparatului digestiv la persoanele care injectează droguri, mai frecvent, au fost stabilite: boala toxică a ficatului cu hepatită cronică persistentă – în medie, la 14,64% din cazuri, urmată de boala toxică a ficatului, fără precizare – în 12,9% din cazuri, pancreatită cronică secundară alcoolismului – în 10,04% din cazuri, boala toxică a ficatului cu hepatită cronică activă – în 9,67% din cazuri, hepatita virală cronică C și B – în 9,92% cazuri. Ponderea medie a bolilor ficatului, pancreasului și tractului gastrointestinal, cauzate de consumul de alcool, constituie 21,07%. Boala toxică a ficatului, hepatitele virale, hepatitele fără precizare și ciroza ficatului au fost prezente la 76,64% dintre pacienți. Pancreatita cronică, secundară alcoolismului și alte forme de pancreatite cronice, au fost

In the secondary diagnostics structure of PWID, hospitalized with other primary diagnoses, dominant are also, as secondary diagnoses, mental and behavioural disorders, which constituted 91.42% in 2013, 85.89% in 2014, and 92.95% in 2015. Mental and behavioural disorders of the 223 cases recorded were caused by opioids in 83.06% of cases, cannabis derivatives in 10.76% of cases, cocaine in 3.13% of cases and other stimulants, including caffeine, in 4.03% of cases. Out of 24 cases of intoxications with drugs and psychotropic substances, 45.83% cases were caused by other synthetic drugs, 25% cases – by heroin, 12.5% cases – by cannabis and methadone, while other opiates accounted for 8.33% each.

PWID morbidity analysis attests that they are susceptible and have a high risk of mental and behavioural disorders. Several authors mention that the untreated mental and behavioural disorders increase the risk of PWID infection with HIV and HCV [10]. Poor socioeconomic status, high unemployment percentage, homelessness, along with short and long-term effects of the drugs used, predispose PWID to a high level of morbidity [10, 17, 23]. The analysis of morbidity in PWID by nosologic groups based on secondary diagnoses is presented in Table 3.

The analysis of morbidity by nosologic groups of PWID according to the secondary diagnoses attest a predominance of digestive diseases in 33.51% of cases, injuries and their consequences in 24.19% of cases, nervous system disorders in 11.8% of cases, respiratory diseases in 7.9% of cases, circulatory diseases in 4.57% of cases, mental and behavioural disorders in 3.45% of cases, diseases of the genito-urinary system in 2.37% of cases, HIV infection in 2.45% of cases, chronic alcoholism in 3.86% of cases, and tuberculosis in 2.12% of cases. The average of secondary diagnoses in a person, who injects drugs, was 2.5 in 2013, 2.29 in 2014 and 2.07 in 2015, representing 2.26 of secondary diagnoses.

Digestive diseases, injuries and their consequences, nervous system diseases, as well as respiratory and cardiovascular diseases constitute 81.99% of the total morbidity in PWID. The share of tuberculosis, chronic alcoholism and HIV infection constitutes in total 8.43%, 2.12%, 3.86% and 2.45%, respectively. The survey of morbidity by nosologic groups has concluded that digestive diseases are the most common, averaging to 33.51%.

From the group of digestive system diseases, people, who inject drugs, were more often diagnosed with toxic liver disease with persistent chronic hepatitis with an average of 14.64% of cases, followed by toxic liver disease not elsewhere classified in 12.9% of cases, chronic pancreatitis caused by alcoholism in 10.04% of cases, toxic liver disease with chronic active hepatitis in 9.67% of cases, chronic viral hepatitis C and B in 9.92% of cases. The average share of diseases of the liver, pancreas and gastrointestinal tract, caused by alcohol consumption, constitutes 21.07%. Toxic liver disease, viral hepatitis, liver cirrhosis and hepatitis not elsewhere classified were present in 76.64% of patients. Chronic pancreatitis caused by alcoholism and other forms of chronic pancreatitis were established in 13.51% of cases. Gastroenteritis not elsewhere classified, chronic cholecystitis and peptic ulcer with active bleeding were present in 8.92% of patients.

Traumatic injuries and their consequences were present in 24.19% of patients. According to the study data on sequelae of

stabilite în 13,51% din cazuri. Gastroduodenitele fără precizare, colecistita cronică și ulcerul gastroduodenal cu hemoragie activă au fost prezente la 8,92% dintre pacienți.

Leziunile traumatice și consecințele lor au fost prezente la 24,19% dintre pacienți. Conform datelor studiului, sechelele leziunilor traumatice ale corpului, fără precizare, au constituit 71,3% din morbiditatea traumatologică; sechelele leziunilor traumatice intracraniene, fracturile oaselor craniului și faciale au constituit 26,78%, și alte leziuni cu sechele – 1,92%. Fiecare al doilea pacient care injecta droguri era purtător al sechelelor unui traumatism suportat. Nivelul înalt al traumatismelor printre persoanele care injectează droguri corelează cu stilul de viață al PCID, lipsa unui adăpost, infraționalitatea înaltă, consumul de alcool și prevalența crescută a bolilor psihice [12].

Afecțiunile sistemului nervos central și periferic la PCID au fost stabilite la 11,8% dintre pacienți. Conform rezultatelor studiului, la 115 pacienți (40,49%), afecțiunile sistemului nervos central și periferic au fost cauzate de acțiunea toxică a drogurilor și de consumul de alcool.

Cele mai frecvente unități nosologice neurologice (din totalul afecțiunilor sistemului nervos), stabilite la PCID, au fost: afecțiunile sistemului nervos, neclasate la alte categorii – în 20,77% din cazuri, encefalopatia fără precizare – în 15,84% din cazuri, degenerescența sistemului nervos, secundară alcoolului – în 17,25% din cazuri, polinevrită alcoolică – în 12,67% din cazuri, encefalopatia și polinevrita toxică – în 15,49% din cazuri, hipertensiunea intracraniană benignă și sindroamele epileptice – în 11,26% din cazuri. Fiecare a 4-a persoană care injecta droguri, a fost purtătoarea unei patologii neurologice invalidizante.

Patologia aparatului respirator în structura morbidității persoanelor care injectează droguri constituie 7,9%. Conform rezultatelor obținute, bronșita cronică a fost cel mai frecvent întâlnită, constituind 58,42%, infecțiile căilor aeriene superioare – 8,42%, bronșitele acute și pneumoniile fără precizare – 5,26%, fiecare, fiind urmate de pneumoniile lobare – 3,15% și insuficiența respiratorie acută – 3,68%. Morbiditatea prin boli ale aparatului respirator în 20,49% din cazuri a fost cauzată de bolile inflamatorii pulmonare și în 79,51% din cazuri – de inflamația acută și cea cronică a căilor aeriene superioare și inferioare. Fiecare a șasea persoană care injecta droguri, a fost purtătoarea unei patologii a aparatului respirator.

Patologia cardiacă la PCID a constituit 4,57% din morbiditatea generală și a fost determinată de cardiomiopatia cauzată de droguri – în 28,18% din cazuri, cardiomiopatia alcoolică – în 20,9% cazuri și alte cardiomiopatii, fără specificare – în 10,9% din cazuri, angina pectorală – în 13,63% din cazuri. Hipotensiunea cauzată de droguri a constituit 5,45% din cazuri, iar disritmiile cardiace – 4,53%.

Ponderele tulburărilor mentale și de comportament a constituit 3,56% din morbiditate. Printre tulburările mentale și de comportament la PCID, mai frecvent, au fost prezente: labilitatea emoțională organică – în 15,66% din cazuri, schizofrenia paranoidă – în 12,05% din cazuri, tulburări ale personalității, fără precizare – în 10,84% din cazuri și personalitate dependentă – în 10,84% din cazuri. Tulburările de panică, halucinațiile vizuale, alte tulburări depresive recurente și tulburările anxioase depresive mixte, au constituit 33,72% din morbiditatea prin tulburări mentale și de comportament.

traumatic injuries of the body not elsewhere classified constituted 71.3% of trauma morbidity, sequelae of traumatic intracranial lesions, skull and facial fractures were 26.78% and other injuries and sequelae – 1.92%. Every second patient, who injects drugs, bears the sequelae of a trauma suffered. The high level of trauma among people, who inject drugs, correlates with the lifestyle of the PWID, homelessness, high criminality, alcohol consumption and the high prevalence of mental illness [12].

Central nervous and peripheral system disorders in PWID were diagnosed in 11.8% of patients. According to the trial results, the central and peripheral nervous system diseases were caused by the toxic drugs effects and alcohol abuse in 115 patients (40.49%).

The most common neurological nosological units, established in PWID, were nervous system diseases not elsewhere classified in 20.77% of cases, encephalopathy not elsewhere classified in 15.84% of cases, the nervous system degeneration due to alcohol in 17.25% of cases, alcoholic polyneuritis in 12.67% of cases, toxic encephalopathy and polyneuritis in 15.49% of cases, benign intracranial hypertension and epileptic syndromes in 11.26% of cases. Every 4th person, who injects drugs, carries a disabling neurological pathology.

The respiratory system pathology in the morbidity structure in people, who inject drugs, is 7.9%. According to the results obtained, chronic bronchitis is most frequent, representing 58.42%, upper airway infections – 8.42%, acute bronchitis and pneumonia not elsewhere classified – 5.26% each, followed by lobar pneumonia in 3.15%, and acute respiratory insufficiency – 3.68% of the total respiratory diseases. Morbidity through respiratory diseases in 20.49% is caused by inflammatory lung diseases and in 79.51% of cases – by acute and chronic inflammation of the upper and lower airways. Every sixth person who injects drugs, is a carrier of a respiratory system disease.

Heart disease in PWID makes up 4.57% of general morbidity and is determined by cardiomyopathy, caused by drugs, in 28.18% of cases, alcoholic cardiomyopathy in 20.9% of cases and other cardiomyopathies without specifying in 10.9% cases, angina pectoris in 13.63% of cases. Hypotension caused by drugs accounted for 5.45% and cardiac dysrhythmia 4.53% of the cases.

Share of mental and behavioural disorders was 3.56%. Among mental and behavioural disorders in PWID, frequently was present the organic emotional lability in 15.66% of cases, paranoid schizophrenia in 12.05% of cases, personality disorders not elsewhere classified in 10.84% of cases and dependent personality in 10.84% cases. Panic disorders, visual hallucinations, other recurrent depressive disorders and other mixed depressive anxiety disorders constituted 33.72% of the incidence of morbidity through mental and behavioural disorders.

Diseases of the genito-urinary system were 2.45% of general morbidity. The analysis of morbidity through genitourinary diseases in PWID attests to a predominance of urinary tract infections with unspecified location in 29.82%, followed by unobtrusive chronic pyelonephritis, associated with reflux in 26.32%, urinary stones, unspecified in 19.29%, and chronic prostatitis in 10.52%. Acute prostatitis, tubule-interstitial chronic nephritis and renal tubular-interstitial disease unspecified, accounted for 3.51% each.

Tabelul 4. Structura nozologică a morbidității persoanelor care injectează droguri și consumă alcool, anii 2013-2015.**Table 4.** Nosological structure of morbidity of PWID and consumes alcohol during 2013-2015.

CIM Revizia a X-a ICD X th revision	Unități nosologice Nosological Units	2013		2014		2015		Total	
		Pacienți Patients (abs)	%	Pacienți Patients (abs)	%	Pacienți Patients (abs)	%	Pacienți Patients (abs)	%
K709	Boala alcoolică a ficatului, fără precizare <i>Chronic alcoholic liver disease (no specification)</i>	15	21,74	15	17,44	25	22,73	55	20,75
G312	Degenerescenta sistemului nervos cauzată de alcool / <i>Degeneration of the central nervous system due to alcohol</i>	5	7,25	11	12,79	35	31,82	51	19,24
G621	Polinevrită alcoolică / <i>Alcoholic polyneuritis</i>	14	20,29	22	25,58	29	26,36	65	24,53
K860	Pancreatită cronică cauzată de alcoolism <i>Chronic pancreatitis due to alcoholism</i>	13	18,84	9	10,46	8	7,27	30	11,32
I426	Cardiomiopatie alcoolică <i>Alcoholic cardiomyopathy</i>	9	13,04	8	9,3			17	6,41
K701	Hepatită alcoolică / <i>Alcoholic hepatitis</i>	6	8,69	14	16,28	9	8,18	29	10,94
F100	Consum de alcool (intoxicație acută) <i>Alcohol intake (acute intoxication)</i>	2	2,89	5	9,81	2	1,82	9	3,39
F103	Consum de alcool (sindrom de servaj) <i>Alcohol intake (withdrawal syndrome)</i>	2	2,89	1	1,16			3	1,13
K703	Ciroză alcoolică a ficatului <i>Liver cirrhosis due to alcohol</i>	1	1,45			1	0,91	2	0,75
G910	Intoxicație alcoolică ușoară <i>Mild alcohol intoxication</i>	1	1,45			1	0,91	2	0,75
K292	Gastrită alcoolică / <i>Gastritis due to alcohol</i>	1	1,45	1	1,16			2	0,75
Total		69	100	86	100	110	100	265	100
Total diagnostice secundare <i>Total number of secondary diagnosis</i>		628		852		848		2328	
Pondere consumului de alcool în generarea morbidității <i>Share of alcohol consumption in generation of morbidity</i>		10,98		10,09		12,97		11,38	

Bolile aparatului genito-urinar au constituit 2,45% din morbiditatea generală. Analiza morbidității prin boli genito-urinare la PCID ne atestă o predominare a infecțiilor căilor urinare cu localizare neprecizată – în 29,82% din cazuri, urmată de pielonefrita neobstructivă cronică, asociată cu reflux – în 26,32% din cazuri, litiaza urinară, fără precizare – în 19,29% din cazuri și prostatita cronică – în 10,52% din cazuri. Prostatita acută, nefritele tubulo-interstițiale cronice și boala renală tubulo-interstițială, fără precizare, au constituit câte 3,51%, fiecare.

Consumul de alcool și structura nozologică a morbidității prin consum de alcool la persoanele care injectează droguri, este prezentată în Tabelul 4.

Conform datelor prezentate în Tabelul 4, ponderea alcoolismului în generarea morbidității persoanelor care injectează droguri constituie 11,38%. În structura morbidității cauzate de consumul de alcool, predomină polinevrita alcoolică (24,53%), boala alcoolică a ficatului (20,75%), degenerescenta sistemului, cauzată de alcool (19,24%), acestea fiind urmate de pancreatita cronică, secundară alcoolismului (11,32%), hepatita alcoolică (10,94%) și cardiomiopatia alcoolică (6,41%).

Consumul de droguri injectabile influențează substanțial nivelul morbidității generale. În Tabelul 5, este prezentată structura nozologică a morbidității în rezultatul consumului de droguri in-

Alcohol abuse and nosologic structure of morbidity through alcohol consumption in people who inject drugs, are presented in Table 4.

According to the data, presented in Table 4, the share of alcoholism in generating morbidity among people who inject drugs is 11.38%. In the structure of morbidity, caused by drinking alcohol, alcoholic polyneuritis prevails in 24.53%, alcoholic liver disease in 20.75%, degeneration of the nervous system due to alcohol in 19.24%, followed by chronic pancreatitis due to alcoholism in 11.32%, alcoholic hepatitis in 10.94%, and alcoholic cardiomyopathy in 6.41%.

Illicit drug consumption in people, who inject drugs, substantially influences the general morbidity. Table 5 shows the nosologic structure of morbidity, caused by drug use, without the morbidity, associated with alcohol consumption.

More frequently, in PWID, toxic liver disease (K719, K713, K710, K715, K717) was established in 66.0% of cases, cardiomyopathy induced by drugs (I427) – in 6.53% of cases, toxic polyneuritis (I622) – in 3.18% of cases, toxic encephalopathy (G92) – in 3.52% of cases, and mental and behavioural disorders – in 13.91% cases.

Among mental and behavioural disorders in PWID, more frequently were present the organic emotional lability (F066) in

jectabile, fără a include în cifre morbiditatea cauzată de consumul de alcool.

Mai frecvent, la PCID a fost stabilită boala toxică a ficatului (K719, K713, K710, K715, K717) – în 66,0% din cazuri, cardiomiopatia cauzată de drog (I427) – în 6,53% din cazuri, polineurita toxică (G622) – în 3,18% din cazuri, encefalopatia toxică (G92) – în 3,52% din cazuri și dereglările mentale și de comportament – în 13,91% din cazuri.

Printre tulburările mentale și de comportament la PCID, mai frecvent, au fost prezente: labilitatea emoțională organică (F066) – în 2,18% din cazuri, schizofrenia paranoidă (F200) – în 1,67% din cazuri, tulburări ale personalității, fără precizare (F609), și personalitate dependentă (F607) – în 1,51% din cazuri, fiecare. Tulburările de panică (F410), halucinațiile vizuale (R441), alte tulburări depresive recurente (F338) și tulburările anxioase și depre-

2.18% of cases, paranoid schizophrenia (F200) in 1.67% of cases, personality disorders unspecified (F609) in 1.51% of cases and dependent personality (F607) in 1.51% cases. Panic disorders (F410), visual hallucinations (R441), other recurrent depressive disorders (F338) and mixed depression anxiety disorders (F412) accounted for 3.86% of morbidity, caused by drugs in PWID.

Discussion

The consequences of drug use on health is well known, and people, who inject drugs, make up a serious risk of overdose and infection. HIV/AIDS infection constitutes a health related risk, which has stimulated governments all over the world to respond against this form of drug use [1]. The health systems of most countries of the world have developed intervention measures, aimed at preventing the spread of HIV/AIDS infection, hepatitis A, B and

Table 5. Nosologic structure of general morbidity, caused by drug consumption in people, who inject drugs, years 2013-2015.

ICD X th revision	Nosological units	2013		2014		2015		Total	
		Patients (abs)	%	Patients (abs)	%	Patients (abs)	%	Patients (abs)	%
K719	Toxic liver disease without specifying	39	20.41	51	25.12	36	17.79	126	21.11
K713	Toxic liver disease with persistent chronic hepatitis	31	16.23	53	26.11	63	31.03	147	24.62
K710	Toxic liver disease with cholestasis	19	9.95	31	15.27	30	14.77	80	13.40
G622	Polyneuritis due to toxic agents	14	7.33	4	1.97	1	0.49	19	3.18
G92	Toxic encephalopathy	10	5.24	3	1.47	10	4.93	21	3.52
I427	Cardiomyopathy due to drug use	6	3.14	21	10.34	12	5.91	39	6.53
F192	Use of multiple drugs and other psycho-active substances, dependence syndrome	6	3.14	1	0.49	-	-	8	1.34
R402	Coma, without specifying	11	5.76	1	0.49	3	1.57	15	2.51
F100	Opioid use – acute intoxication	2	1.04	-	-	-	-	2	0.33
X420	Intoxication or exposure to drugs and psychodysleptics	2	1.04	-	-	-	-	2	0.33
K715	Toxic liver disease with chronic active hepatitis	1	0.52	12	5.91	27	13.3	40	6.7
K717	Toxic liver disease with fibrosis and cirrhosis	1	0.52	-	-	-	-	1	0.17
F112	Opioid use – dependence syndrome	1	0.52	7	3.45	1	0.52	9	-
F113	Opioid use – withdrawal syndrome	-	-	1	0.49	-	-	1	0.17
F124	Consumption of cannabis derivatives, withdrawal syndrome	-	-	1	0.49	1	0.52	2	0.33
R401	Stupor	2	1.04	-	-	1	0.52	3	0.51
F03	Dementia without specifying	2	1.04	1	0.49	-	-	3	0.51
F609	Personality disorder without specifying	7	3.66	1	0.49	1	0.52	9	1.51
F410	Panic disorder	4	2.09	1	0.49	2	1.04	7	1.17
F402	Specific phobia (isolated)	1	0.52	-	-	1	0.52	2	0.33
R400	Sleepiness	1	0.52	2	0.98	2	1.04	5	0.84
R441	Visual hallucinations	3	1.57	1	0.49	2	1.04	6	1.01
F066	Emotional lability (organic asthenia)	9	4.71	3	1.47	1	0.52	13	2.18
M511	Organic personality disorders	1	0.52	1	0.49	-	-	2	0.33
F061	Organic catatonic disorders	1	0.52	-	-	1	0.52	2	0.33
F338	Other recurrent depressive disorders	1	0.52	3	1.47	1	0.52	5	-
F729	Mental retardation with behavioural disabilities	1	0.52	-	-	1	0.52	2	0.33
F607	Dependent personality	7	3.66	1	0.49	1	0.52	9	1.51
F200	Paranoid schizophrenia	6	3.66	1	0.49	3	1.57	10	1.67
F412	Mixed anxiety and depressive disorder	2	1.04	1	0.49	2	1.04	5	0.84
Total		191	100	203	100	203	100	597	100

sive mixte (F412), au constituit, cumulativ, 3,86% din morbiditatea cauzată de droguri la PCID.

Discuții

Consecințele consumului de droguri asupra sănătății consumatorilor este bine cunoscut, iar persoanele care injectează droguri prezintă un risc major de supradozare și de infectare. Infecția HIV/SIDA constituie riscul de sănătate care a stimulat guvernele statelor lumii să reacționeze față de această formă de consum de droguri [1]. Sistemele de sănătate din majoritatea țărilor lumii au elaborat măsuri de intervenție, menite să prevină răspândirea epidemiei de HIV/SIDA, infecțiilor cu hepatitele virale A, B și C, ale ITS, adaptate la condițiile socio-economice locale, la tendințele consumului de droguri și la necesitățile societății, precum și ale persoanelor care utilizează droguri. Din aceste considerente, o

C, STI, adaptată la condițiile socio-economice, la tendințele de droguri și la nevoile societății și la nevoile persoanelor care injectează droguri. Prin urmare, o atenție sporită trebuie acordată persoanelor care injectează droguri, cu implicații serioase în domeniul sănătății, cum ar fi niveluri ridicate de infecție cu HIV/SIDA, hepatită B și C, ITS și alte infecții și patologii organice [1].

Practica de utilizare a drogurilor injectabile, stilul de viață al consumatorilor, ratele ridicate de sărăcie, deficiența de nutriție, fumatul, alcoolul și bolile mentale expun indivizii la un risc pentru o varietate de infecții și boli non-infecțioase comorbide. În plus, un risc crescut de a contracta virusul imunodeficienței umane (HIV), hepatită A, B și C, și bolile transmise sexual, PWID prezintă un nivel ridicat de morbiditate prin bolile tractului digestiv, traumele și consecințele acestora, bolile sistemului nervos, respirator și cardiovascular [2, 3, 4].

Tabelul 5. Structura nozologică a morbidității generate de consumul de droguri, administrate prin injectare (anii 2013-2015).

CIM Revizia a X-a	Unități nosologice	2013		2014		2015		Total	
		Pacienți (abs)	%	Pacienți (abs)	%	Pacienți (abs)	%	Pacienți (abs)	%
K719	Boală toxică a ficatului, fără precizare	39	20,41	51	25,12	36	17,79	126	21,11
K713	Boală toxică a ficatului cu hepatită cronică persistentă	31	16,23	53	26,11	63	31,03	147	24,62
K710	Boală toxică a ficatului cu coleastăză	19	9,95	31	15,27	30	14,77	80	13,40
G622	Polineurită, cauzată de unii agenți toxici	14	7,33	4	1,97	1	0,49	19	3,18
G92	Encefalopatie toxică	10	5,24	3	1,47	10	4,93	21	3,52
I427	Cardiomiopatie cauzată de drog	6	3,14	21	10,34	12	5,91	39	6,53
F192	Consumul drogurilor multiple și a altor substanțe psiho-active, sindrom de dependență	6	3,14	1	0,49	-	-	8	1,34
R402	Comă, fără precizare	11	5,76	1	0,49	3	1,57	15	2,51
F100	Consum de opiacee (intoxicație acută)	2	1,04	-	-	-	-	2	0,33
X420	Intoxicații sau expunere la narcotice și psihodisleptice	2	1,04	-	-	-	-	2	0,33
K715	Boală toxică a ficatului cu hepatită cronică activă	1	0,52	12	5,91	27	13,3	40	6,7
K717	Boală toxică a ficatului cu fibroză și ciroză	1	0,52	-	-	-	-	1	0,17
F112	Consum de opiacee (sindrom de dependență)	1	0,52	7	3,45	1	0,52	9	1,51
F113	Consum de opiacee (sindrom de servaj)	-	-	1	0,49	-	-	1	0,17
F124	Consumul derivatelor de cannabis, sindrom de servaj	-	-	1	0,49	1	0,52	2	0,33
R401	Stupoare	2	1,04	-	-	1	0,52	3	0,51
F03	Demență, fără precizare	2	1,04	1	0,49	-	-	3	0,51
F609	Tulburare a personalității, fără precizare	7	3,66	1	0,49	1	0,52	9	1,51
F410	Tulburări (accese) de panică	4	2,09	1	0,49	2	1,04	7	1,17
F402	Fobie specifică (izolată)	1	0,52	-	-	1	0,52	2	0,33
R400	Somnolență	1	0,52	2	0,98	2	1,04	5	0,84
R441	Halucinații vizuale	3	1,57	1	0,49	2	1,04	6	1,01
F066	Labilitate emoțională (astenie organică)	9	4,71	3	1,47	1	0,52	13	2,18
M511	Tulburare organică a personalității	1	0,52	1	0,49	-	-	2	0,33
F061	Tulburări catatonice organice	1	0,52	-	-	1	0,52	2	0,33
F338	Alte tulburări depresive, recurente	1	0,52	3	1,47	1	0,52	5	
F729	Întârziere mentală fără deficiențe de comportament	1	0,52	-	-	1	0,52	2	0,33
F607	Personalitate dependentă	7	3,66	1	0,49	1	0,52	9	1,51
F200	Schizofrenie paranoidă	6	3,66	1	0,49	3	1,57	10	1,67
F412	Tulburare anxioasă și depresivă mixtă	2	1,04	1	0,49	2	1,04	5	0,84
Total		191	100	203	100	203	100	597	100

atenție sporită trebuie acordată persoanelor care injectează droguri, cu implicații grave pentru sectorul sănătății, cum ar fi nivelul ridicat de infecție cu virusul HIV/SIDA, hepatite virale B și C, ITS, alte infecții și patologii organice [1].

Practicile de utilizare a drogurilor injectabile, stilul de viață al PCUD, incidența înaltă a lipsei unui adăpost, deficiențelor nutriționale, fumatul, consumul de alcool și bolile psihice expun individul unui risc sporit pentru o varietate de comorbidități infecțioase și neinfecțioase. Pe lângă un risc crescut de contractare a virusului imunodeficienței umane (HIV), hepatitei virale A, B și C și a bolilor cu transmitere sexuală, PCID prezintă un nivel înalt de morbiditate prin boli ale aparatului digestiv, leziuni traumatice și sechelele lor, boli ale sistemului nervos, aparatului respirator și cardiovascular [2, 3, 4].

În multe țări, opiaceele, în special, heroina, rămân principalele droguri pentru care se solicită un tratament, iar dintre acestea, mai mult de jumătate, au declarat consumul drogului prin injecție [5]. Efectele pe termen scurt al consumului de opiacee asupra consumatorilor se manifestă prin stare de alertă, sentimente de euforie, probleme respiratorii, tulburări de judecată, greață, vomă, dispariția senzației de durere [6, 7]. În studiul nostru, opiaceele, la fel, au constituit cea mai mare pondere, de 74,29%, în dezvoltarea tulburărilor mentale și de comportament la PCID.

Pe termen lung, consumatorii de opiacee dezvoltă toleranță și dependență, determinând, astfel, consum abuziv și supradozări, iar în caz de reducere a consumului – la instalarea sindromului de servaj. Abuzul de opiacee este asociat cu probleme majore de sănătate: boli infecțioase HIV/SIDA, hepatite virale B și C, flebite și tromboflebite, abcese, infecții bacteriene cardiace (endocardite, miocardite), artrite, pneumonii și complicații respiratorii, avort spontan, boli hepatice și renale, blocarea vaselor sanguine pulmonare, renale, cerebrale, cu instalarea insuficiențelor organice multiple [5, 8, 9, 10].

De rând cu proprietățile anestezice locale, cocaina este un vasoconstrictor al vaselor sangvine din organele vitale (creier, cord, plămâni), cu efecte importante asupra sănătății utilizatorilor de cocaină. Persoanele care utilizează cocaina au pupile midriatice, sunt euforice și prezintă inapetență. Efectele cocainei, pe termen scurt, asupra utilizatorilor, se manifestă prin creșteri ale temperaturii corporale, tahicardie, hipertensiune arterială, anxietate, depresie, amnezii, crize convulsive, tahipnee, iar în supradozări – stop respirator și cardiac. Ponderea tulburărilor mentale și de comportament, cauzate de cocaină, a constituit 4,33%. Efectele cocainei, pe termen lung asupra consumatorilor, sunt manifestate prin infecții HIV/SIDA, hepatite virale A, B și C, infarct cerebral și miocardic, dureri abdominale, infecții bacteriene (endocardite, pneumonii, abcese) [10, 11]. Cocaina produce efecte psihice prin afectarea structurilor creierului, legate de emotivitate și motivație, cu instalarea convulsiilor, stării de paranoia, delirului de persecuție, halucinațiilor vizuale și auditive, care pot provoca suicid sau omor. În cazul persoanelor care utilizează cocaina, dependența psihică se constată la 40% dintre utilizatori [12, 13].

Canabisul reprezintă cel mai frecvent drog consumat în lume, conținând mai mult de 400 de substanțe. Principalul stimulant este THC (delta-9-tetrahidrocannabinol). Se prezintă sub diferite forme: marijuana (preparată din frunze și flori uscate de canabis); hașiș (preparat din rășină de canabis, care se amestecă cu ceară, prepa-

In many countries, opiates, mainly heroin, remain the main drugs, for which treatment has been requested, among these more than half have declared injecting drug use [5]. Short-term effects of opioids on consumers is manifested by the state of alertness, feelings of euphoria, respiratory problems, impaired judgment, nausea, vomiting, pain sensation disappearance [6, 7]. In our study, opiates constituted the biggest share (74.29%) in developing mental and behavioural disorders among PWID.

Long-term opioid users develop tolerance and dependence, causing abusive consumption and overdose, and the reduced consumption in withdrawal syndrome. The abuse of opiates, associated with major health problems: infectious diseases HIV/AIDS, viral hepatitis B and C, phlebitis and thrombophlebitis, abscesses, bacterial heart infections (endocarditis, myocarditis), arthritis, pneumonia and respiratory complications, spontaneous abortions, liver and kidney diseases, blood vessels blocking in lungs, kidneys, and brain with multiple organ failure [5, 8, 9, 10].

Along with local anesthetic properties, cocaine is a vasoconstrictor of blood vessels in vital organs, like brain, heart, lungs with significant effects on health of cocaine users. Cocaine users have mydriatic pupils, are euphoric and develop loss of appetite. Short-term effects of cocaine on users is manifested by increased body temperature, tachycardia, hypertension, anxiety, depression, blackouts, seizures, tachypnea, cardiac and respiratory arrest in overdose. The share of mental and behavioural disorders caused by cocaine represented 4.33%. Long-term cocaine effects on PWUD are manifested by infection with HIV/AIDS, viral hepatitis A, B and C, myocardial and cerebral infarction, abdominal pain, bacterial infections (endocarditis, pneumonia, abscesses) [10, 11]. Cocaine produces physical effects by affecting brain structures, related to emotions and motivation, manifesting convulsions, paranoia, delusions of persecution, visual and auditory hallucinations that may cause suicide or murder. Psychological dependence in cocaine users accounts to 40% [12, 13].

Cannabis is the most commonly consumed illicit drug in the world, containing more than 400 substances, but the main stimulant is THC (delta-9-tetrahydrocannabinol). It is presented in various forms: marijuana (prepared from dried leaves and flowers of cannabis); hashish (prepared from cannabis resin mixed with the holder, preparing tablets of different colours) and the cannabis oil, a derivative of hashish. Cannabis continues to have a major impact on population health [14]. In our study 16.67% from all mental and behavioural disorders in PWID have been caused by cannabis derivatives. Short-term effects on cannabis consumers cause fatigue, relaxation, euphoria, confusion, anxiety, panic, psychosis and psychotic violent reactions [15]. Long-term use of cannabis leads to lung cancer, bronchitis and bronchial asthma [16]. Cannabis affects parts of the brain that control sex and growth hormones, lowers testosterone levels, causing genital cancer. Cannabis affects the central nervous system causing memory loss, personality splitting, paranoia, persecution feeling and hallucinations [16]. In the structure of intoxication among PWID, cannabis is placed on 2nd place after opiates with 2.27%. Synthetic drugs: amphetamine-type stimulants appeared in the 1930s as a remedy against nasal congestion. Amphetamines and ecstasy synthetic

rându-se tablete de diferite culori) și uleiul de canabis, un derivat al hașișului. Consumul de canabis continuă să aibă un impact major asupra sănătății populației [14]. În studiul nostru, 16,67% din tulburările mentale și de comportament la PCID, au fost cauzate de derivații de canabis. Efectele pe termen scurt ale canabisului asupra persoanelor care îl utilizează cauzează oboseală, relaxare, euforie, confuzie, anxietate, panică, psihoze și reacții psihotice violente [15]. Pe termen lung, consumul de canabis duce la dezvoltarea cancerului la plămâni, bronșitelor și astmului bronșic [16]. Cannabisul afectează zonele cerebrale, care controlează hormonii sexuali și ai creșterii, scade nivelul testosteronului, cauzând dezvoltarea cancerului organelor genitale. Cannabisul afectează sistemul nervos central, cu pierderea memoriei, dedublarea personalității, paranoia, induce sentimentul persecuției și halucinații [16]. În structura intoxicațiilor la PCID din cadrul cercetării noastre, cannabisul ocupă locul al 2-lea, cu 2,27%. Drogurile sintetice, stimulantele de tipul amfetaminelor, au apărut în anii 1930 ca un remediu împotriva congestiei nazale. Amfetaminele și ecstazy, rămân drogurile sintetice stimulante cele mai utilizate în Europa. Sunt stimulante ale SNC și produc efecte asemănătoare cu cele ale adrenalinei [17].

Policonsumul de droguri, extinderea rapidă a consumului de noi substanțe cu efecte psihoactive, precum și consecințele generate de acestea la nivelul sănătății publice, impune o abordare mai largă și comprehensivă de politici de control al consumului de substanțe stimulante psihoactive noi [17]. Efectele pe termen scurt al amfetaminelor și ale stimulentele psihoactive asupra consumatorilor se manifestă prin euforie, pupile midriatice, nervozitate, agresivitate, tahicardie și hipertensiune [18]. Efectele pe termen lung asupra consumatorilor se manifestă clinic prin afectarea vaselor sangvine, ulcere, malnutriție, mania persecuției, stop cardiac [19, 20]. Evoluțiile din ultima decadă, legate de consumul de substanțe psihoactive noi, generează preocupări, care necesită adaptarea continuă a răspunsului comunității internaționale și naționale la noile tendințe ale consumului de droguri [13, 21]. Pe lângă expunerea PCID la un risc crescut de infecții imunodeficiente, precum HIV și hepatită, injectarea drogurilor, în sine, este asociată cu disfuncție imună [1, 22, 23].

Studii retrospective asupra PCID cu stări febrile, au identificat bacteriemie în mai puțin de 42%, pneumonie – în 26-28% și endocardite – în mai puțin de 13% dintre pacienți [24, 25]. Cazurile neinfecțioase ale febrei la această categorie de pacienți includ: reacții toxice acute la drogurile folosite abuziv, reacțiile la substanțele de amestec, injectate și sindroamele de sevraj [26, 27]. Cocaina și amfetaminele pot determina apariția bruscă a febrei, uneori peste 40°C [28, 29].

O gamă variată de cauze infecțioase și neinfecțioase, pot determina dispnee și tuse la PCID [8, 30]. Pneumonia la PCID este, de obicei, de tip comunitar [31]. Reacțiile de hipersensibilitate, asociate cu injectarea heroinei sau cocainei, se prezintă cu tuse și wheezing [32, 33]. Edemul pulmonar non-cardiogen este asociat consumului de heroină sau cocaină [34-36].

Intoxicația cu droguri sau sevrajul, sindroamele de accident vascular cerebral, hipoxia, encefalopatia, traumatismele secundare, pierderea stării de conștiență prin precipitare, violența legată de droguri, sunt cauze ale statusului mental alterat [37, 38].

Sindroamele de AVC pot fi secundare reducerii fluxului sanguin în cazul intoxicației cu heroină, hemoragiei hipertensive, in-

remain the most used stimulants in Europe. They are the CNS stimulants and produce effects similar to those of adrenaline [17].

Multidrug use, rapid expansion of consumption of new substance with psychoactive effects, as well as the consequences they generate to the public health call for a broader approach to the use of new psychoactive stimulating substances [17]. Short-term effects of amphetamines and psychoactive stimulants on consumers manifest through euphoria, mydriatic pupils, nervousness, aggression, tachycardia, and hypertension [18]. Long-term effects on consumers are clinically manifested through affecting blood vessels, ulcers, malnutrition, persecution mania, cardiac arrest [19, 20]. Evolutions in the last decade related to the consumption of new psychoactive substances are generating new concerns that require continuous adaptation of the international and national response to the new trends of drug use [13, 21]. In addition to the exposure of PWID to an increased risk of immunodeficiency infections, like HIV and hepatitis, drug injecting itself is associated with immune dysfunction [1, 22, 23].

Prospective studies of PWID with febrile syndrome have identified bacteremia in less than 42%, pneumonia in 26-28% and endocarditis in less than 13% of patients [24, 25]. The non-infectious reasons of fever include: acute toxic reactions to drugs abused, reactions to the injected mixed substances and withdrawal syndrome [26, 27]. Cocaine and amphetamines may cause a sudden onset of increased fever, sometimes above 40°C [28, 29].

A wide range of infectious and non-infectious causes may cause dyspnea and cough in PWID [8, 30]. Pneumonia in PWID is usually of the community type [31]. Hypersensitivity reactions, associated with heroin injection or cocaine, manifest through cough and wheezing [32, 33]. Pulmonary noncardiogenic edema is associated with the consumption of heroin or cocaine [34-36].

Drug intoxication or withdrawal, syndromes of cerebral stroke, hypoxia, encephalopathy, secondary injuries, and loss of consciousness through precipitation or drug-related violence cause the altered mental status [37, 38].

Stroke syndromes may be the secondary ones for reduced blood flow in heroin intoxication, hypertensive haemorrhage caused by amphetamines, cocaine and septic embolism of infectious endocarditis. Infectious endocarditis in PWID is 40 times more frequent in comparison with general population, usually affecting the heart and affecting in 40-69% of cases the tricuspid valve [39, 40]. PWID develop liver damage, including liver cirrhosis. It is estimated that in 80% of PWID hepatitis has developed, which in most cases evolves to a chronic active hepatitis [10, 19].

Conclusions

- 1) People, who inject drugs, show high levels of morbidity, each person carrying an average of 2.26 pathologies. The low socio-economic status, homelessness and unemployment, short-term and long-term effects of used drugs, along with behavioural risk factors determine high level of morbidity in PWID, represented by digestive diseases, injuries and their consequences, nervous, respiratory and cardiovascular system diseases in 81.99% of cases.
- 2) Morbidity in PWID by nosologic groups is determined by

dusă de amfetamine, cocaină, și emboliei septice, din endocardita infecțioasă. Endocardita infecțioasă la PCID este de 40 de ori mai frecventă, comparativ cu populația generală, afectând, de obicei, cordul drept și interesând, în 40-69% din cazuri, valva tricuspidă [39, 40]. PCID afectează ficatul până la ciroză hepatică. Se estimează că 80% dintr PCID au dezvoltat o hepatită și care, în majoritatea cazurilor, evaluează sub forma unei hepatite cronice active [10, 19].

Concluzii

- 1) Persoanele care injectează droguri prezintă nivele înalte ale morbidității, fiecare persoană suferind, în medie, de 2,26 patologii. Starea socio-economică precară, lipsa unui adăpost și loc de muncă, efectele pe termen scurt și lung ale drogurilor consumate, de rând cu factorii de risc comportamental, determină un nivel înalt al morbidității la PCID prin bolile aparatului digestiv, leziunile traumatice și consecințele lor, bolile sistemului nervos și ale aparatului respirator și cardiovascular, în 81,99% din cazuri.
- 2) Morbiditatea PCID pe grupe nosologice, este determinată de bolile aparatului digestiv (33,51%), leziunile traumatice și consecințele lor (14,19%), bolile sistemului nervos (11,8%), bolile aparatului respirator (7,9%) și bolile aparatului circulator (4,57%).
- 3) Morbiditatea pe unități nosologice, este reprezentată de sechelele leziunilor traumatice ale corpului în 53,93% din cazuri, boala toxică cu hepatită cronică, ciroza și insuficiența hepatică (53,76% din cazuri), afecțiunile sistemului nervos, encefalopatii (16,85% din cazuri), infecțiile acute și cronice ale căilor aeriene (13,56% din cazuri), tulburări mentale cronice și boli psihice (7,81% din cazuri) și cardiomiopatii (7,63% din cazuri).
- 4) Persoanele care injectează droguri, prezintă și un nivel înalt de morbiditate prin alcoolism. Ponderele patologiilor secundare abuzului de alcool constituie 11,38%. Conform datelor studiului, 24,95% din PCID suferă și de alcoolism cronic. Boala alcoolică a ficatului, hepatita și ciroza alcoolică a ficatului constituie 32,44% din patologia secundară consumului de alcool.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. EMCDDA-Strate and work programme 2016-2018. Annual work programme 2015: 64.
2. Sarton E., Teppema L., Dahan A. Naloxone reversal of opioid-induced respiratory depression with special emphasis on the partial agonist/antagonist buprenorphine *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2008; 605: 486-491.
3. Shah R., Cherney E. Diffuse retinal ischemia following intravenous crushed oxymorphone abuse. *JAMA Ophthalmol.*, 2014; 132 (6): 780-781.
4. Shioya N., Ishibe Y., Kan S. Sternoclavicular joint septic arthritis following paraspinal muscle abscess and septic lumbar spondy-

digestive diseases (33.51%), injuries and their consequences (14.19%), nervous system diseases (11.8%), respiratory system diseases (7.9%) and circulatory system diseases (4.57%).

- 3) Morbidity by nosologic units is represented by the sequelae of traumatic injuries of the body in 53.93% cases, toxic disease with chronic hepatitis, cirrhosis and liver failure in 53.76% of cases, nervous system disorders, encephalopathies in 16.85% of cases, acute and chronic infections of airway in 13.56% of cases, chronic mental disorders and mental illness in 7.81% of cases and cardiomyopathies in 7.63% of cases.
- 4) People, who inject drugs, present a high level of morbidity caused by alcoholism. The share of secondary pathologies in alcohol abuse accounts for 11.38%. According to the survey, 24.95% of PWID suffer from chronic alcoholism. Alcoholic liver disease, hepatitis and alcoholic cirrhosis of the liver account for 32.44% of the alcohol secondary pathology.

Declarations of conflicting interests

The author declares no conflict of interest.

- lodylitis with epidural abscess in a patient with diabetes: a case report. *BMC Emerg. Med.*, 2012; 15 (12): 7.
5. Black R., Trudeau K., Cassidy T. *et al.* Associations between public health indicators and injecting prescription opioids by prescription opioid abusers in substance abuse treatment. *J. Opioid Manag.*, 2013; 9 (1): 5-17.
6. Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. *Addiction*, 1997; 92: 267-277.
7. Sneader W. The discovery of heroin. *Lancet*, 1998; 352: 1697-1699.
8. Kwiatkowska W., Knysz B., Gaşiorowski J., Witkiewicz W. Deep

- vein thrombosis of the lower limbs in intravenous drug users. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2015; 69: 510-520.
9. Mackesy-Amiti M., Donenberg G., Ouellet L. Prescription opioid misuse and mental health among young injection drug users. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 2015; 41 (1): 100-106.
 10. Schulte M., Hser Y., Saxon A. *et al.* Risk Factors Associated with HCV Among Opioid-Dependent Patients in a Multisite Study. *J. Community Health*, 2015; 40 (5): 940-947.
 11. Motomura T., Bruckner B., Leon-Becerril J., Anaya-Ayala J. Superior mesenteric artery mycotic aneurysm in patients with left ventricular assist device support and intravenous drug abuse. *Artif. Organs*, 2011; 35 (7): 164-167.
 12. Mackesy-Amiti M., Donenberg G., Ouellet L. Psychiatric correlates of injection risk behavior among young people who inject drugs. *Psychol. Addict Behav.*, 2014; 28 (4): 1089-1095.
 13. OEMDT Raport european privind drogurile. Tendințe și evoluții, 2015; 86.
 14. Budney A., Hughes J. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2006; 19: 233-238.
 15. Ben Amar M., Potvin C. Cannabis and psychosis: what is the link? *J. Psychoactive Drugs*, 2007; 39: 131-142.
 16. Iverson L. Long-term effects of exposure to cannabis. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2005; 5: 69-72.
 17. Mackesy-Amiti M., Donenberg G., Ouellet L. Prevalence of psychiatric disorders among young injection drug users. *Am. J. Drug Alcohol Depend.*, 2012; 124 (1-2): 70-78.
 18. Arteni A., Bruneau J., Zang G., Lespérance F., Renaud J., Tremblay J., Jutras-Aswad D. Associations of substance use patterns with attempted suicide among persons who inject drugs: can distinct use patterns play a role? *Am. J. Drug Alcohol Depend.*, 2015; 147: 208-214.
 19. Batki S., Canfield K., Ploutz-Snyder R. Psychiatric and substance use disorders among methadone maintenance patients with chronic hepatitis C infection: effects on eligibility for hepatitis C treatment. *Am. J. Addict.*, 2011; 20 (4): 312-318.
 20. Delaveris G., Hoff-Olsen P., Rogde S. Nonnatural deaths among users of illicit drugs: pathological findings and illicit drug abuse stigmata. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2015; 36 (1): 44-48.
 21. Chin K., Channick R., Rubin L. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary-arterial hypertension? *Chest*, 2006; 130: 1657-1663.
 22. Tsui J., Evans J., Lum P. *et al.* Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA Intern Med.*, 2014; 174 (12): 1974-1981.
 23. Yehia B., Stephens-Shield A., Momplaisir F. *et al.* Health outcomes of HIV-infected people with mental illness. *AIDS Behav.*, 2015; 19 (8): 1491-1500.
 24. Ortiz-Bautista C., López J., García-Granja P., Sevilla T. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: The prognostic relevance of the valves involved. *Int. J. Cardiol.*, 2015; 187: 472-474.
 25. Otome O., Guy S., Tramontana A. *et al.* A retrospective review: significance of vegetation size in injection drug users with right-sided infective endocarditis. *Heart Lung Circ.*, 2016; 25 (5): 466-470.
 26. Torka P., Gill S. Cotton fever: an evanescent process mimicking sepsis in an intravenous drug abuser. *J. Emerg. Med.*, 2013; 44 (6): 385-387.
 27. Weymann A., Borst T., Popov A., Sabashnikov A. Surgical treatment of infective endocarditis in active intravenous drug users: a justified procedure? *J. Cardiothorac. Surg.*, 2014; 9: 58.
 28. Chung-Esaki H., Rodriguez R., Alter H., Cisse B. Validation of a prediction rule for endocarditis in febrile injection drug users. *Am. J. Emerg. Med.*, 2014; 32 (5): 412-416.
 29. Colville T., Sharma V., Albouaini K. Infective endocarditis in intravenous drug users: a review article. *Postgrad. Med. J.*, 2016; 92 (1084): 105-111.
 30. Kocovski L., Butany J., Nair V. Femoral artery pseudoaneurysm due to *Candida albicans* in an injection drug user. *Cardiovasc. Pathol.*, 2014; 23 (1): 50-53.
 31. Mégarbane B., Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem. Biol. Interact.*, 2013; 206 (3): 444-451.
 32. Peterson T., Pearson C., Zekaj M. *et al.* Septic arthritis in intravenous drug abusers: a historical comparison of habits and pathogens. *J. Emerg. Med.*, 2014; 47 (6): 723-728.
 33. Pirozzi K., Van J., Pontious J., Meyr A. Demographic description of the presentation and treatment of lower extremity skin and soft tissue infections secondary to skin popping in intravenous drug abusers. *J. Foot Ankle Surg.*, 2014; 53 (2): 156-159.
 34. Galante J., Ahmad S., Albers E., Sena M. Trauma and substance abuse: deadly consequences of intravenous percocet tablets. *J. Emerg. Med.*, 2012; 43 (3): 67-69.
 35. Gelabert P., Guarino H., Jessell L., Teper A. Injection and sexual HIV/HCV risk behaviors associated with nonmedical use of prescription opioids among young adults in New York City. *J. Subst. Abuse Treat.*, 2015; 48 (1): 13-20.
 36. Gothner M., Dudda M., Kruppa C., Schildhauer T., Swol J. Fulminant necrotizing fasciitis of the thigh, following an infection of the sacro-iliac joint in an immunosuppressed, young woman. *Orthop. Rev. (Pavia)*, 2015; 7 (3): 5825.
 37. Ambruzs J., Serrell P., Rahim N., Larsen C. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury associated with intravenous abuse of an oral extended-release formulation of oxycodone hydrochloride: kidney biopsy findings and report of 3 cases. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014; 63 (6): 1022-1026.
 38. Lake S., Wood E., Dong H. *et al.* The impact of childhood emotional abuse on violence among people who inject drugs. *Drug Alcohol Rev.*, 2015; 34 (1): 4-9.
 39. Sousa C., Botelho C., Rodrigues D. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012; 31 (11): 2905-2910.
 40. UNODC World Drug Report 2015. *New York*, 2015: 162.

ARTICOL DE CERCETARE

Activitatea antimicrobiană față de *Bacillus cereus* al compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru

Carolina Lozan-Tîrșu^{1*}, Elena Zariciuc^{1†}

¹Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Carolina Lozan-Tîrșu, asistent universitar
Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: carolina.lozan@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În prezent, atât sinteza chimică, cât și obținerea de produși naturali, sunt principalele căi de a deține noi compuși cu proprietăți antimicrobiene. Astfel, deocamdată, nu este cunoscută activitatea antimicrobiană a compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru.

Ipoteza de cercetare

Compusul coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru posedă activitate antibacteriană.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost testată activitatea antimicrobiană a compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru față de *Bacillus cereus* și comparată activitatea lui cu cea a furacilinei (prototipului) și a analogului structural, ceea ce face posibilă aprecierea activității compusului testat cu cea a remediilor utilizate în lume.

Rezumat

Introducere. În pofida numeroaselor strategii și activități aplicate la nivel național și internațional, situația cu răspândirea accelerată a microorganismelor patogene cu rezistență multiplă nu se ameliorează. Rolul primordial în rezolvarea acestor probleme majore aparține sectorului de cercetare-dezvoltare. Identificarea sau elaborarea de substanțe antimicrobiene noi este una din direcțiile prioritare, în acest sens.

RESEARCH ARTICLE

Antimicrobial activity against *Bacillus cereus* of the coordinative compound [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper

Carolina Lozan-Tirsu¹, Elena Zariciuc¹

¹Chair of microbiology, virology and immunology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Carolina Lozan-Tirsu, assistant professor
Chair of microbiology, virology and immunology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: carolina.lozan@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Nowadays, chemical synthesis as well as obtaining natural products are the main ways to obtain new compounds with antimicrobial properties. Thus, it is still not known the antimicrobial activity of the [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper compound.

Research hypothesis

The coordinative compound [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper has antibacterial activity.

Article's added novelty on this scientific topic

The antimicrobial activity of [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper coordinative compound was tested against *Bacillus cereus* and compared to the activity of furacilin (prototype) and its structural analogue, fact that allows to appreciate the activity of the tested compound with other remedies used worldwide.

Abstract

Introduction. Despite numerous strategies and applied activities on national and international levels, the situation regarding accelerated spreading of pathogenic micro-organisms with multiple resistance does not improve. The primordial role in the solution of these major problems belongs to the research and development branch. Identification of elaboration of new anti-microbial substances is one of the priority directions in this matter.

Material și metode. A fost realizat un studiu, bazat pe determinarea activității antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai [(2-Carbamatioilhidrazon) propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru asupra tulpinilor de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* "S-form" și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y prin metoda diluțiilor succesive.

Rezultate. Din datele experimentale obținute, se constată activitatea bacteriostatică și bactericidă a compusului coordinativ [(2-Carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori caracteristicile analogului lui structural.

Concluzii. Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Cuvinte cheie: bacterii grampozitive, bacterii gramnegative, compuși coordinativi, proprietăți antimicrobiene.

Introducere

Creșterea rezistenței microorganismelor patogene la antibiotice, atestată în ultimul deceniu, nu numai că afectează comunități întregi, dar a adus la un punct de criză cercetarea în numeroase centre medicale și științifice din întreaga lume [1, 2].

Are loc o exacerbare a numărului de tulpini de microorganisme patogene multirezistente la antibioticele utilizate, în prezent, în practica clinică. În fiecare an, arealurile de răspândire a microorganismelor rezistente se extind simțitor.

Folosirea nediscriminatorie a terapiilor medicamentoase conduce la o incidență mai mare a eșecurilor de tratament, la creșterea arealurilor de răspândire, dar și la scurtarea drastică a timpului dintre lansarea antibioticelor și apariția formelor de microorganisme rezistente. În plus, rata ridicată a rezistenței la antibiotic, semnalată în terapia convențională, cresc semnificativ șansele de abandon a tratamentului, în special, din cauza efectului secundar de reapariție a infecțiilor recurente. Astfel, este necesară o resetare urgentă a arsenalului de agenți antimicrobieni activi.

Domeniul chimiei bioinorganice, care se ocupă de studiul rolului complexilor metalici în sistemele biologice, a deschis un nou orizont de cercetare științifică în domeniul compușilor coordinativi. Studiul compușilor coordinativi este în centrul atenției cercetătorilor, în special, în ultimele două decenii. Majoritatea comunicărilor din literatura de specialitate se referă la sinteza, studiul structurii chimice și comportamentul acestor compuși în sistemele biologice. Activitatea farmacologică a compușilor metalici depinde de ionul de metal, liganzii lui și structura integrală a compușilor. Factorii numiți sunt responsabili pentru ca substanțele complexe metalice să ajungă la site-ul țintă corespunzător în organism. În ultimul timp, a sporit considerabil studiarea activității biologice a compușilor coordinativi ai cuprului. În acest sens, au fost sintetizați și studiați compușii coordonativi ai cuprului care prezintă interes atât științific, cât și practic (clinic).

Screening-ul compușilor noi sintetizați, de origine chimică,

Material and methods. This study was made based on establishing of antimicrobial activity of coordinative compounds of [(2-carbamatioilhidrazon) propionate(2-)]-(4-aminobenzensulfamide)copper against reference bacterial strains: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* "S-form" and *Salmonella abony* ГИСК 03/03y by successive dilutions method.

Results. From obtained experimental data results, we can observe bacteriostatic and bactericidal activity of the coordinative [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzensulfamide)copper compound against *Bacillus cereus*, that exceeds by 33-156 times analogue characteristics of furacilin (prototype) and exceeds by $1.7-2.9 \times 10^5$ times characteristics of the structural analogue.

Conclusions. Found properties of the nominalized compound shows interest in the field of extension of antimicrobial remedies and can be used in cases of *Bacillus cereus* resistance against other traditional medication.

Key words: gram positive bacteria, gram negative bacteria, coordinative compounds, antimicrobial properties.

Introduction

Resistance of pathogen micro-organisms against antibiotics that was attested in the last decade affects entire communities and has lead to a moment of crisis for research in many medical and scientific centers throughout the world [1, 2].

We see an exacerbated increase in the number of pathological microbial strains multi-resistant to antibiotics used nowadays in clinical practice. Each year, the areas of spreading of resistant micro-organisms extend obviously.

Non-discriminatory usage of drug therapies leads to a bigger incidence of treatment failure, extension of areas of spreading, and to drastic shortening of the time between antibiotic launching and resistance appearance. High rates of antibiotic resistance found in conventional therapy, lead to high chances of abandoning the treatment due to side effects, lead to recurrent infections. Thus it is necessary to urgently reset the arsenal of active antimicrobial agents.

Biochemistry branch, that studies the role of the metal compounds in biological systems, opened a new horizon of scientific research in the domain of coordinative compounds. Researches are highly interested in the research of coordinative compounds, especially in the last 2 decades. The majority of information in the specialty literature is about synthesis, chemical structure study and the behavior of these compounds in biological systems. The pharmacological activity of the metal compounds depends on the metal ion, his ligands and the integral structure of the compounds. The named factors are responsible for the fact that the compounds reach the corresponding site of the organism. Lately, it has been attested an increased interest in the study of biological activity of coordinative compounds of copper, this is why copper compounds were synthesized and studied. These compounds present scientific and practical (clinical) interest.

The screening of new chemical synthesized compounds allowed us to select them and obtain the optimal active concentrations, and later we discovered that they manifest high bacterio-

a permis selecția celor cu acțiune potențial antimicrobiană și de a obține concentrațiile lor optime de acțiune. Drept urmare, s-a demonstrat că acestea manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme, atât gram-pozitive și cât și gram-negative.

Unul dintre compușii coordinativi ai cuprului, și anume, [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru, pare să posede activitate antibacteriană, ipoteză care a și stat la baza efectuării studiului în cauză.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem de Contagioase și Securitate Biologică al Centrului Național de Sănătate Publică.

În calitate de obiect de studiu „*in vitro*”, au fost incluse tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y.

Compușii coordinativi ai [(2-Carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzen-sulfamid)cupru au fost sintetizați la Catedra de chimie anorganică a Universității de Stat din Moldova.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid, prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard, descrisă de Buiuc D. (1998) [3, 4, 6].

Rezultate

A fost studiată activitatea antibacteriană a unui compus coordinativ al cuprului cu streptocida și tiosemicarbazona acidului piruvic, care conține o combinație nouă de legături chimice, deja cunoscute, și care manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*.

În practica medicală, pentru tratarea și profilaxia infecțiilor cu *Bacillus cereus*, se utilizează furacilina – semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice (prototipul), cu formula chimică prezentată în Figura 1.

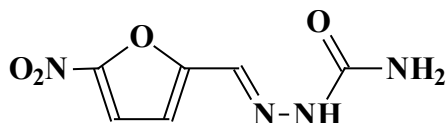


Fig. 1 Formula chimică a furacilinei.

Furacilina inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din genul *Bacillus cereus* la concentrația 4,68 μg/ml, însă nu poate fi utilizată în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteria susnumită [8].

Compusul coordinativ studiat se aseamănă după structură cu chelatul cuprului (II) tiosemicarbazona piridin-2-carboxaldehida (analogul structural), cu formula chimică, prezentată în Figura 2 [9].

static and bactericidal activity against a large spectrum of gram positive and gram negative micro-organisms.

One of the copper coordinative compounds, [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)copper, seems to have antibacterial properties, hypothesis that served as base for this study.

Material and methods

The base of the study was at the Chair of microbiology, virology and immunology of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Microbiology laboratory of the Epidemiological Center of Extremely Contagious Diseases and Biological Security of the National Center of Public Health.

Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” and *Salmonella abony* ГИСК 03/03y were used as referral strains for the “*in vitro*” studies.

Coordinative compounds of [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)copper were synthesized at the Chair of Anorganic Chemistry, State University of Moldova.

Antimicrobial activity of the compounds was determined in liquid nutrient broth through successive dilutions method. Substances were dissolved in dimethylformamide. Micro-organisms cultivation, obtaining of the suspension, determining of the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) were made according to the standard method described by Buiuc D. (1998) [3, 4, 6].

Results

In this study, we studied the antibacterial activity of one coordinative copper compound with streptocid and thiosemicarbazone of the pyruvic acid, that contain a new combination of already known chemical bonds, that manifest antimicrobial activity against *Bacillus cereus*.

In medical practice, for treatment and prophylaxis of processed caused by this bacteria – furacilin is used, it is a semicarbazone of 5-nitro-2-furanic aldehyde (prototype), that has the following formula (Figure 1).

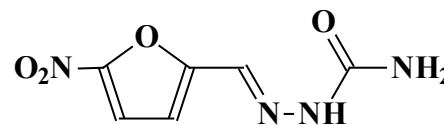
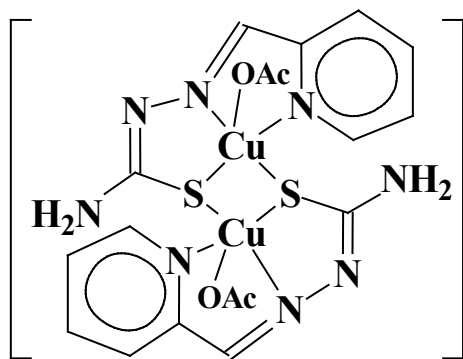


Fig. 1 Furacilin formulae.

This compound inhibits the growth and multiplication of bacteria from the *Bacillus* genus in concentration of 4.68 μg/ml, but can not be used in cases when a higher antimicrobial activity is required against the named bacteria [8].

The claimed coordinative compound resembles by structure a copper (II) chelate with thiosemicarbazone piridin-2-carboxaldehida [9] (structural analogue) with the following formulae (Figure 2).



unde OAc = CH_3COO^-

Fig. 2 Formula chimică a analogului structural.

Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea *Bacillus cereus* în limitele concentrațiilor 5-40 $\mu\text{g/ml}$; în consecință, nu găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele grampozitive și gramnegative.

Aceast neajuns pare să-l depășească noul compus al cuprului cu doi liganzi biologic activi: [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. Formula lui chimică este prezentat în Figura 3 [5, 7].

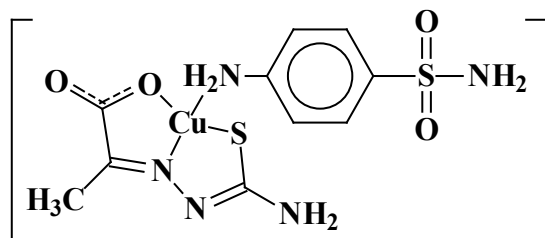
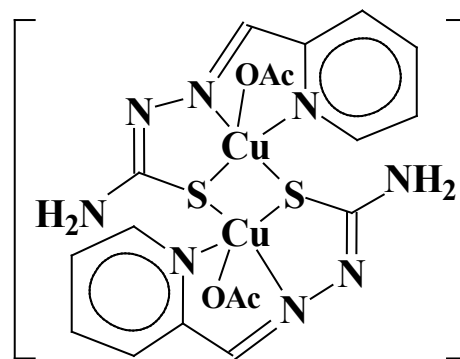


Fig. 3 Formula chimică a [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru.

S-a constatat, că noul compus manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei [8] (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori caracteristicile analogului structural ai complexului cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridină [9]. Rezultatele studiului activității antimicrobiene a [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 indică la lipsa de activitate antimicrobiană a compuşilor inițiali, complexul studiat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,03-75,0 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile grampozitive și în limitele 150,0-300,0 $\mu\text{g/ml}$ – față de microorganismele gramnegative. Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei (prototipului) [8] și analogului structural [9]. Datele experimentale obținute demonstrează, că substanța revendicată manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei [8] (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori – caracteristicile analogului structural [9].



where OAc = CH_3COO^-

Fig. 2 Formulae of the structural analogue.

Disadvantages of the following complex consist of the fact that it inhibits growth and multiplication of *Bacillus cereus* in concentration limits of 5-40 $\mu\text{g/ml}$, but is not practical in use because it has low activity against gram positive and gram negative microorganisms.

This problem is solved by the new copper compound with 2 biological active ligands, [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, that has high bacteriostatic and bactericidal activity against *Bacillus genus*. Its formulae is shown in Figure 3 [5, 7].

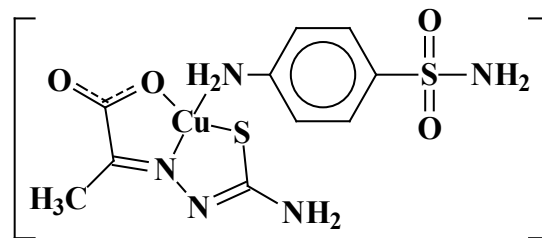


Fig. 3 Formulae of [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru.

It has been established that the new compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus*, that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin [8] (prototype) and $1,7-2,8 \times 10^5$ higher characteristics of the structural analogue [9] of the copper complex with thiosemicarbazone 2-formilpiridine. The results of the study of antimicrobial activity of [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru are presented in Table 1.

From Table 1 we observe that the initial compounds do not have antimicrobial effect against the above named microorganisms, and the claimed complex has bacteriostatic and bactericidal activity in concentration limits of 0.03-75.0 $\mu\text{g/ml}$ against gram positive microorganisms and 150.0-300.0 $\mu\text{g/ml}$ against gram negative microorganisms. For comparison, in the same table results are presented of characteristic antimicrobial activity of furacilin (prototype) [8] and its structural analogue [9]. Obtained experimental data prove that the compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus* that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin [8] prototype and $1,7-2,9 \times 10^5$ times higher than its structural analogue [9].

Tabelul 1. Concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CBM) a compusului coordinativ studiat față de microorganismele grampozitive și gramnegative ($\mu\text{g/ml}$).

Compusul	Microorganismele grampozitive				Microorganismele gramnegative						
	S. aureus		B. cereus		E. coli		Sh. sonnei		S. abony		
	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	
Compușii inițiali ^(a)	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
[(2-carbamotioilhidrazon)-propanoato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru	37,5	75	0,03	0,14	>300	>300	>300	>300	150	300	
Furacilina (prototipul)	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68	
Analogul structural	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b	

Notă: (a) Compușii inițiali – $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, tiosemicarbazona acidului piruvic, 4-aminobenzensulfamida (streptocida).

Table 1. Minimal inhibition concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) of the claimed coordinative compound against gram positive and gram negative micro-organisms ($\mu\text{g/ml}$).

Compound	Gram positive micro-organisms				Gram negative micro-organisms						
	S. aureus		B. cereus		E. coli		Sh. sonnei		S. abony		
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	
Initial compounds ^(a)	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
[(2-carbamotioil hidrazon)-propanoato(2-)]-(4-aminobenzen sulfamid)copper	37.5	75	0.03	0.14	>300	>300	>300	>300	150	300	
Furacilin (prototype)	2.34	9.37	4.68	4.68	2.34	9.37	2.34	4.68	4.68	4.68	
Structural analogue	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b	

Note: (a) initial compounds – $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, thiosemicarbazone of the pyruvic acid, 4-aminobenzensulphamide (streptocid).

Discuții

Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Produsele sintetice, apărute recent, au o eficiență mai înaltă, pot fi studiate prin metode și scheme simple, iar metabolizarea lor în organism și mecanismele de acțiune asupra agenților patogeni pot fi stabilite cu exactitate. Compușii chimici cu efecte antimicrobiene se caracterizează prin structură și proprietăți diverse, iar prezența metalelor cu valență variabilă în componența lor este una din condițiile realizării efectului antimicrobian *in vitro* și *in vivo*. Datorită capacității înalte de chelare și potențialul redox pozitiv, ionul de cupru Cu^{2+} este biologic activ și participă în multe procese din organism. Complecșii de cupru sunt printre cele mai puternice substanțe antimicrobiene, antivirale, antitumorale și cu efect antiinflamator cunoscute.

Referitor la strategia elaborării noilor preparate antimicrobiene, combinarea preparatelor antibiotice tradiționale cu preparate de alt gen, inclusiv, compuși coordinativi, este considerată a fi o cale, care poate da rezultate valoroase. Succesul în acest domeniu este asigurat de creșterea activității și lărgirea spectrului de acțiune, prin utilizarea, în comun, a compușilor cu activitate sinergică sau cumulativă, prin contracararea rezistenței la anumite medicamente, prin scăderea dozelor necesare pentru tratament, ceea ce reduce atât costurile, cât efectele secundare toxice.

Discussions

The discovered properties of the named compound present interest in the field of extending the arsenal of antimicrobial remedies and can be used in cases of resistance of *Bacillus cereus* against traditional drugs.

Synthetic products that appeared recently have a higher efficiency, and can be studied through simple methods and schemes, their metabolization process in organisms and mechanism of action against pathogenic agents can be followed up with accuracy. Chemical compounds with antimicrobial effects have different properties and structure, and presence of metals with variable valence in their structure is one of the conditions for antimicrobial effect *in vitro* and *in vivo*. Thanks to the high chelation capacity and positive redox potential, the copper ion Cu^{2+} , is biologically active and participates in many processes in our organism. Copper complexes are among the strongest antimicrobial, antiviral, antitumoral and anti-inflammatory substances.

The strategy of elaboration of new antimicrobial drugs and combination of traditional antibiotic drugs with other drugs, coordinative compounds inclusive, is considered a method that could show valuable results. Success in this field is ensured by the boost up in activity and widening the spectrum of action by using at the same time compounds with synergic or cumulative activity; resistance counteraction for some drugs, lowering of doses required for treatment, facts that lead to lower costs and less secondary toxic effects.

Concluzie

- 1) Compusul coordinativ al [(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă moderată față de un spectru larg de microorganisme atât grampozitive cât și gramnegative.
- 2) Datele experimentale obținute demonstrează că, compusul [(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,03-75,0 μg/mL față de bacteriile grampozitive și în limitele 150,0-300,0 μg/mL –față de microorganismele gramnegative.
- 3) Compusul revendicat manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei (prototipului) și de $1,7\cdot 10^5$ ori caracteristicile analogului structural.

Contribuția autorilor

Ambii autori, în mod egal, au participat la conceperea studiului, design-ul lucrării, analiza statistică a datelor. Varianta finală a manuscrisului a fost aprobată de ambii autori.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010. www.ecdc.europa.eu.
2. Bronzwaer S., Lonnroth A., Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.*, 2004; 9: 30-34.
3. Buiuc D, Neguț M. Tratat de microbiologie clinică. [The treatise of clinic microbiology]. București, 1999.
4. Buiuc D. Microbiologia clinică. [Clinic microbiology]. București, 1998; p. 435-448.
5. Chumakov Iu., Tsapkov V., Gulya A. *Coordinatiionnaia himia [Kordination chemistry]*, 2006; 32 (10): 77.

Conclusions

- 1) The coordinative compound [(2-carbamotioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper manifests bacteriostatic and bactericidal activity against a wide spectrum of micro-organisms both gram positive and gram negative.
- 2) Experimental data obtained prove that [(2-carbamotioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper compound has bacteriostatic and bactericidal activity in concentration limits of 0.03-75.0 μg/ml against gram positive micro-organisms and 150.0-300.0 μg/ml against gram negative micro-organisms.
- 3) The new compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus* that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin prototype and $1.7\cdot 10^5$ times higher than its structural analogue.

Authors' contribution

All authors contributed equally in conceiving the study, working on the design of the research and statistical analysis of data. The final variant of the manuscript was approved by all authors

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

6. Galețchi P, Buiuc D., Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală. [Practical guide to medical microbiology]. Știința, Chișinău, 1997; p. 86-101.
7. Gulea A., Țapcov V., Lozan-Tîrșu C., Rudic V. Brevet de invenție [(2-Carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. BOPI nr. 10/2011.
8. Hannu E. Antimicrobial activity of two antitumour agents and ribonucleotide reductase inhibitors. Pyridine-2-carboxaldehyde, Thiosemi-carbazone and the Acetate form of its Copper (II) chelate. *Z. Naturforsch.*, 2007; 62: 498-506.
9. Mashkovskii M. Lecarstvennyye sredstva [Drugs], 2008. Moskva. Novaia volna [The New Wave], 1206 p.

ARTICOL DE CERCETARE

Endotelina urinară la copii cu glomerulonefrită: studiu prospectiv, descriptiv

Angela Ciuntu^{1,2*}

¹Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Secția Nefrologie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Angela Ciuntu, dr. șt. med., conf. univ.

Secția Nefrologie

Institutul Mamei și Copilului

str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD 2062

e-mail: angela.ciuntu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată la subiectul abordat

Nu au fost studiate, deocamdată, modificările nivelului endotelinei-1 în urină la copiii cu diferite forme ale glomerulonefritei, în funcție de etapele clinico-evolutive ale maladiei.

Ipoteza de cercetare

Cercetările efectuate în această direcție ar putea furniza date importante despre gradul și severitatea injuriei renale și ar crea premise pentru elaborarea de noi strategii de tratament eficient.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost demonstrate particularitățile modificărilor concentrației ET-1 în urină la copiii cu glomerulonefrită în dependență de varianta clinică și etapa clinico-evolutivă a procesului patologic.

Rezumat

Introducere. Morbiditatea în creștere, etiopatogenia incomplet cunoscută, soluționarea insuficientă a problemelor de diagnostic și tratament, justifică, pe deplin, interesul științific pentru glomerulonefrită la copil. În acest context, tendința actuală este de a stabili utilitatea unor markeri biochimici atât pentru diagnosticul precoce, cât și pentru tratamentul formelor avansate ale procesului patologic renal.

Material și metode. Studiul, de tip prospectiv, a fost efectuat în Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinica Nefrologie a Institutul Mamei și Copilului și Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înrolați 60 de copii cu glomerulonefrită primară (GNP), dintre care – 25 de copii cu sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), 15 copii cu sindrom

RESEARCH ARTICLE

Urinary endothelin in children with glomerulonephritis: prospective, descriptive study

Angela Ciuntu^{1,2*}

¹Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Nephrology Unit, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Angela Ciuntu, MD, PhD, associate professor

Nephrology Unit

Mother and Child Institute

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: angela.ciuntu@usmf.md

What is unknown yet, about the topic

Changes of endothelin-1 level in the urine of children with different forms of glomerulonephritis in clinical evolutionary stages of the disease have not been studied in detail.

Research hypothesis

Research conducted in this direction could provide important data about the extent and severity of renal injury, and create preconditions for the development of new effective treatment strategies.

Article's added novelty on this scientific topic

In this work were demonstrated the peculiarities of modifications of ET-1 concentrations in the urine of children with glomerulonephritis according to clinical form and clinical-evolutionary stage of the pathological process.

Abstract

Introduction. Growing morbidity, incomplete knowledge of etiopathogenesis, insufficient solving of the problems related to diagnosis and treatment, fully justify the scientific interest for glomerulonephritis in children. In this context the current tendency is to identify some biochemical markers useful both in early diagnosis and in the treatment of advanced forms of renal pathology.

Material and methods. The prospective study was conducted in the Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mother and Child Institute, Nephrology Unit, and Biochemistry laboratory of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. The object of the study were 60 children with primary glomerulonephritis (PGN), including 25 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), 15 children with ster-

nefrotic steroid-rezistent (SNSR) și 20 de copii cu glomerulonefrită cronică (GNC), forma mixtă, examinați la diferite etape clinico-evolutive ale maladiei. Grupul de control a fost constituit din 20 de copii practic sănătoși.

Rezultate. Studiul a constatat o creștere de 1,6 ori a nivelului ET-1 în urină, în grupul copiilor cu glomerulonefrită acută (GNA) și SNSR în perioada manifestărilor clinice, și de 1,8 ori – în lotul copiilor cu SNSR, comparativ cu grupul de control. În perioada remisiei, s-a constatat o reducere a nivelului de ET-1 în urină. Totodată, a fost indentificată o creștere marcată, de 16,9 ori, a valorilor ET-1 în urină în grupul pacienților cu GNC în perioada acutizării, comparativ cu grupul de control. În perioada remisiei, la acești pacienți, concentrația de ET-1 s-a înjumătățit, însă, totuși, depășea de 8,1 ori concentrația lotului de control. S-a stabilit că în GNC, forma mixtă, atât în acutizare cât și în remisie, a avut loc creșterea marcată a concentrației de ET-1 în urină, ce depășea de 10 ori nivelele înregistrate în GNA, sindrom nefrotic.

Concluzii. Determinarea ET-1 în urină poate fi un marker important, noninvaziv, pentru aprecierea injuriei renale în glomerulonefrită la copii, diferențierea diagnostică noninvazivă a diferitor variante ale maladiei, monitorizarea evoluției și elaborarea strategiilor de tratament renoprotector.

Cuvinte cheie: endotelină, glomerulonefrită, copii.

Introducere

Morbiditatea în creștere, etiopatogenia incomplet cunoscută, soluționarea insuficientă a problemelor de diagnostic și tratament, justifică, pe deplin, interesul științific pentru glomerulonefrită la copil. În acest context, tendința actuală este de a stabili utilitatea unor markeri biochimici atât pentru diagnosticul precoce, cât și pentru tratamentul formelor avansate ale procesului patologic renal.

S-a stabilit că familia endotelinei (ET) cuprinde trei peptide, constituite din 21 de aminoacizi (ET-1, ET-2 și ET-3), dintre care ET-1 are cel mai relevant rol biologic pentru aprecierea funcției renale la copiii sănătoși și cu afecțiuni renale. Deși ET-1 a fost descrisă, inițial, drept un vasoconstrictor derivat din endoteliu, s-a demonstrat că peptida poate fi produsă de orice celulă și poate acționa asupra oricărei alteia, din organism [1, 2].

Endotelinele interacționează cu două tipuri de receptori: ETA și ETB. În general, în condiții de sănătate, interacțiunea cu receptorii ETA produce vasoconstricție, proliferarea celulelor și acumularea de matrice extracelulară, pe când interacțiunea cu receptorii ETB conduce la vasodilatare, acțiune antiproliferativă și antifibrotică. În anumite condiții patologice, ETB poate media o injurie a țesuturilor și cicatrice [3, 4]. Aceste efecte ale ET-1, constatate atât la persoane sănătoase, cât și bolnave, sunt exercitate prin mecanism autocrin și/sau paracrin. S-a demonstrat, de asemenea, că endotelina endogenă (ET) renală reglează excreția renală de apă și sodiu [5].

ET renală modulează și alte aspecte ale fiziologiei renale, inclusiv, debitul total și regional de sânge, contracția mezangială, funcția podocitelor și reglarea echilibrului acido-bazic

oid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 20 children with chronic glomerulonephritis (CGN) mixed form, being examined at different clinical stages of the disease. Control group constituted 20 practically healthy children.

Results. This study reveals an increase by 1.6 times of ET-1 levels in the urine of the group of children with acute glomerulonephritis (AGN) SSNS during clinical manifestations and by 1.8 times in the group of children with SRNS compared to the control group. During remission, it was revealed a reduction of the level of ET-1 in urine. It was also identified a marked increase, by 16.9 times of ET-1 values in the urine of the group of patients with CGN during relapse compared to the control group. In these patients, during remission was noticed almost a double decrease of this index that exceeded by 8.1 times the control group. It was stated that in CGN mixed form in relapse and remission periods occurs a marked increase in the concentration of ET-1 in urine, which exceeded by 10 times AGN indices registered in nephrotic syndrome.

Conclusions. Determination of ET-1 in urine may be an important marker for non-invasive assessment of renal injury in glomerulonephritis in children, non-invasive diagnostic differentiation of different variants of the disease, monitoring of evolution and development of kidney-protective treatment strategies.

Key words: endothelin, glomerulonephritis, children.

Introduction

Growing morbidity, incomplete knowledge of etiopathogenesis, insufficient solving of the problems related to diagnosis and treatment, fully justify the scientific interest for glomerulonephritis in children. In this context the current tendency is to identify some biochemical markers useful both in early diagnosis and in the treatment of advanced forms of renal pathology.

It was established that the family of endothelin (ET) comprises three peptides, made of 21 aminoacids (ET-1, ET-2 and ET-3), from which ET-1 has the most relevant biological role for the assessment of renal function both in healthy children and in kidney disease. Although ET-1 was initially described as a vasoconstrictor derived from endothelium, it has been demonstrated that the peptide can be produced by any cell and can have action on any other cells of the body [1, 2].

The endothelins activate two types of receptors ETA and ETB. Generally concerning the health conditions the complex ETA produces vasoconstriction, cell proliferation and extracellular matrix accumulation. Whereas the activation of ETB receptors leads to vasodilatation, antiproliferative and antifibrotic action. In some pathological conditions ETB can cause tissue injury and scarring [3, 4]. These effects of ET-1 both in healthy subjects or disease are carried out in an autocrine and/or paracrine way. Endogenous endothelin (ET) regulates kidney renal excretion of water and sodium [5].

Renal ET modulates other aspects of renal physiology, including total and regional blood flow, mesangial contraction, podocytes function and regulation of acid-base balance [6, 7].

[6, 7]. Implicarea endotelinei în secreția acidității renale poate avea o importanță deosebită în boala cronică renală (BCR). Creșterea acidității renale determină producția de ET-1, care, la rândul ei, stimulează secreția protonilor în nefronul proximal și distal; blocarea acțiunii ET afectează excreția renală normală de acid [6, 7].

Endotelina joacă un rol cardinal în dezvoltarea proteinuriei, fibrozei și progresiei BCR. ET-1 promovează proliferarea celulară, hipertrofia, inflamația și acumularea matricei extracelulare – toate cele enumerate fiind factori importanți în progresia BCR [8].

Producția de ET-1 renală crește în condiții asociate cu progresia bolii renale, cum ar fi diabetul zaharat, rezistența la insulină, obezitate, activarea sistemului imunitar, dislipidemie, formarea radicalilor liberi de oxigen [8]. Un aspect important al activității ET în fiziopatologie este implicarea podocitelor. Injuria podocitelor este un semn distinctiv al bolilor renale proteinurice și precede dezvoltarea glomerulosclerozei [9].

Astfel, sistemul endotelinic se implică în mod activ în patogenia afecțiunilor renale, iar interesul față de acest sistem este în permanentă ascensiune, fapt ce ne-a determinat să efectuăm un studiu vizând particularitățile modificărilor ET-1 în urină la copiii cu glomerulonefrită. Respectiv, scopul studiului a fost determinarea concentrațiilor urinare ale endotelinei-1 la copiii cu glomerulonefrită, în funcție de etapele clinico-evolutive ale maladiei.

Material și metode

Studiul, de tip prospectiv, a fost efectuat în Departamentul Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinica Nefrologie a Institutul Mamei și Copilului și Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul cercetării a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr. 55, președinte CEC – prof. Mihail Gavriluc).

Diagnosticul sindromului nefrotic (SN) a fost bazat pe ghidul KDIGO 2012.

Criteriile de includere în studiu au fost: copii cu SN, cu funcția renală păstrată, ai căror părinți au dat acordul informat pentru înrolare. Au fost excluși din studiu copiii cu SN congenital sau secundar, cât și cei cu BCR, stadiile II-V. Lotul de control a fost constituit din 20 de copii practic sănătoși.

În studiu au fost înrolați 60 de copii cu glomerulonefrită primară, dintre care – 25 de copii cu sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), 15 copii – cu sindrom nefrotic steroid-rezistent (SNSR) și 20 de copii – cu glomerulonefrită cronică (GNC), forma mixtă.

Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în baza prezenței edemelor, proteinuriei masive ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ sau, a raportului proteină/creatinină urinară $>2,0 \text{ mg/mg}$) și hipoalbuminemiei ($<2,5 \text{ mg/dl}$) [10].

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) a fost stabilit la normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar – 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete [10].

Endothelin involvement in secretion of renal acidity may be of a particular importance in the management of chronic kidney disease (CKD). The increase of kidney acidity causes the production of ET-1, which in turn stimulates the proton secretion in the proximal and distal nephron; the blockage of the ET system affects the normal renal acid excretion [6, 7].

Endothelin plays an important role in the development of proteinuria, fibrosis and progression of CKD. ET-1 promotes cell proliferation, hypertrophy, inflammation and accumulation of extracellular matrix, all of these constitute important factors in the progression of CKD [8].

ET-1 production in the kidney increases the formation of oxygen free radicals in conditions associated with the progression of renal diseases such as diabetes, insulin resistance, obesity, immune system activation, dyslipidaemia, oxygen free radicals formation [8]. An important aspect of ET activity in pathophysiology constitutes the involvement of podocytes. Podocytes injury hallmark of proteinuric renal disease that precedes the development of glomerulosclerosis [9].

Thus, the endothelin system is actively involved in the pathogenetic mechanism of kidney disease. The interest in this system is constantly rising. These are the factors that caused us to conduct a study related to the particularities of ET-1 changes in urine of children with glomerulonephritis. The purpose of the research was to determine urinary concentrations of endothelin-1 in children with glomerulonephritis in different clinical evolutionary stages.

Material and methods

This prospective study and was performed in Department of Pediatrics, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (SUMPh), Mother and Child Institute, Nephrology Unit, and Biochemistry laboratory of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. The research protocol was approved by the Ethics Committee of Research of *Nicolae Testemitanu* SUMPh (favourable review 13.05.2015, official record no. 55, President of the committee – Professor Mihail Gavriluc).

Diagnostic algorithm of nephrotic syndrome (NS) was based on the guide KDIGO 2012.

Criteria for inclusion were children with NS with preserved renal function, whose parents have consented their participation in this study. Children with congenital or secondary NS and those with stage II-V chronic kidney disease (CKD) were excluded from the study. The control group was constituted by 20 practically healthy children.

The study included 60 children with primary glomerulonephritis, out of the total number – 25 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and 15 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 20 children with mixed form of chronic glomerulonephritis.

Nephrotic syndrome (NS) was diagnosed by the presence of edema, massive proteinuria ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ or the ratio of protein/urinary creatinine $>2.0 \text{ mg/mg}$) and hypoalbuminemia ($<2.5 \text{ mg/dL}$) [10].

Steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) was domi-

Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) a fost stabilit în cazul menținerii proteinuriei până la nivelul <3 g/dl pe parcursul a 8 săptămâni de tratament cu prednisolon (în doză de 2 mg/kg/zi) și efectuarea, ulterioară, a pulsterapiei cu prednisolon în doză de 20-30 mg/kg/zi timp de 3 zile (dar, cumulativ, nu mai mult de 1 g pe durata unei cure) [10].

O remisiune completă s-a constatat în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la 3,5 g/dl și reducerii proteinuriei cu <4 mg/m²/oră (100 mg/m²/zi) în 3 analize de urină consecutive [10].

Recăderea (recidiva) a fost definită drept o recurență a proteinuriei masive (>40 mg/m²/oră sau, a raportului proteină/creatinină urinară $>2,0$ mg/mg, sau albuminurie $\geq[2+]$ pe parcursul a 3 zile consecutive), de regulă, cu recurența edemelor [10].

Tratamentul SNSR a constat în administrarea prednisolonului în doză de 2 mg/kg/zi, timp de 6 săptămâni, apoi – câte 1,5 mg/kg/48 ore, timp de 2-5 luni, cu reducerea treptată a dozei. La necesitate, a fost asociat și tratament simptomatic.

Tratamentul SNSR a constat în administrarea puls-terapiei cu metilprednisolon, 20-30 mg/kg în perfuzare intravenoasă, repetat timp de trei zile (dar nu mai mult de 1 g per cură, cumulativ), imunosupresoare (leukeran, 0,2 mg/kg/zi sau ciclofosamidă, 2,5 mg/kg/zi), timp de 8-12 săptămâni, puls-terapie cu ciclofosamidă (12-15 mg/kg), în asociere cu prednisolon (1,5 mg/kg/48 ore). Tratamentul simptomatic a inclus: diuretice, administrare intravenoasă de albumină de 15-20%, inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA), anticoagulante, dezagregante, preparate de calciu, vitamina D, antacide.

Dozarea endotelinei urinare s-a efectuat prin metoda ELISA, cu ajutorul kiturilor firmei DRG Diagnostics (Marburg, Germania), conform instrucțiunilor producătorului.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul softului *StatsDirect*, versiunea 1.9.5 (*StatsDirect LTD*, Altrincham, Marea Britanie). Pragul de semnificație statistică a fost considerat o valoare $p<0,05$.

Rezultate

Vârsta medie a debutului SN a fost de $6,4\pm 0,50$ ani; pentru glomerulonefrita cronică, forma mixtă – $9,1\pm 1,0$ ani, iar durata bolii a fost de $2,9\pm 0,47$ ani.

Manifestările clinice ale SN au fost dominate de edeme (92,5%), anasarcă (60,0%), micții rare (48,8%), cefalee (22,5%), dispnee (1,3%), sindrom algic abdominal (8,8%).

Examinările paraclinice efectuate au determinat o hipoproteinemie până la $52,9\pm 0,91$ g/l, (albuminele serice atinând $34,03\pm 2,82$ g/l), o majorare a lipidelor totale ($9,53\pm 0,98$ mmol/l), colesterolului ($8,48\pm 0,35$ mmol/l), β lipoproteidelor ($99,4\pm 2,75$ UA). Ureea serică a avut o valoare medie (\pm SD) de $6,2\pm 0,53$ mmol/l, creatinina – de $0,060\pm 0,04$ mmol/l. Proteinuria a atins valori de până la $5,5\pm 0,66$ g/l.

Rezultatele, expuse în Tabelul 1, relevă creșterea de 1,6 ori a nivelului ET-1 în urină în glomerulonefrita acută (SNSR) în perioada manifestărilor clinice și de 1,8 ori – în grupul copiilor cu SNSR, comparativ cu grupul de control. În același timp,

notată prin normalizarea analizei de urină în termen de 4 săptămâni după administrarea de glucocorticoizi și instalarea remisiunii complete [10].

Steroid-rezistent nephrotic syndrome (SRNS) was established in cases of maintaining of the level of proteinuria to <3 g/dL over the 8 weeks of treatment with prednisolone at a dose of 2 mg/kg/24h and subsequently carrying out pulse therapy with prednisolone 20-30 mg/kg/24h, for 3 days consecutively (not more than 1 g during a course) [10].

Complete remission has been found in the case of resolution of edema, normalization of serum albumin up to 3.5 g/dl and reduction of proteinuria up to <4 mg/m²/h (100 mg/m²/24h) in three consecutive urine analysis [10].

Relapse (recurrence) was defined as a recurrence of massive proteinuria (>40 mg/m²/h or the ratio of protein / urinary creatinine >2.0 mg/mg or albuminuria $\geq 2+$ within 3 consecutive days, usually with recurrence edema [10].

The treatment in SSNS included the administration of prednisolone at a dose of 2 mg/kg/24h for 6 weeks, then 1.5 mg/kg/48h for 2-5 months with gradual dose reduction and symptomatic treatment. The treatment in SRNS included the administration of pulse therapy with methylprednisolone 20-30 mg/kg i.v. perfusion, for 3 days consecutively (but no more than 1g per cure), immunosuppressants (leukeran 0.2 mg/kg/24h or cyclophosphamide 2.5 mg/kg/24h) for 8-12 weeks and pulse therapy with cyclophosphamide 12-15 mg/kg. Symptomatic therapy included albumin infusions, diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE), anticoagulants, disaggregating, calcium medications, vitamin D, and antacid.

Dosage of urinary endothelin was counted through ELISA method using the DRG Diagnostics kit (Marburg, Germany) according to the attached instructions.

Statistical analysis was performed using the *StatsDirect* software, 1.9.5 version (*StatsDirect LTD*, Altrincham, Great Britain). Statistical significance threshold was considered $p<0.05$.

Results

The average age of the onset of NS was 6.4 ± 0.50 years; for the mixed form of chronic glomerulonephritis (CGN) 9.1 ± 0.99 years and its disease duration was 2.9 ± 0.47 years.

The clinical manifestations of NS were represented by edema (92.5%), anasarca (60.0%), rare urination (48.8%), headache (22.5%), dyspnea (1.3%) and algic syndrome (8.8%).

Paraclinical examinations have determined a hypoproteinemia up to 52.9 ± 0.91 g/l (serum albumins – 24.03 ± 2.82 g/l), total lipids increased (9.53 ± 0.98 mmol/l), increase of cholesterol (8.48 ± 0.35 mmol/l), increase of β -lipoproteins (99.4 ± 2.75 arbitrary units). Serum urea had mean values of 6.2 ± 0.53 mmol/l, creatinine – 0.060 ± 0.040 mmol/l, proteinuria up to 5.5 ± 0.66 g/l.

The results from Table 1 show an 1.6 fold increase of the concentration of ET-1 in the urine in the group of children with acute glomerulonephritis SSNS during relapse and a 1.8 fold increase in the group of children with SRNS compared

schimbări esențiale ale concentrației ET-1 în urină, la compararea grupurilor de pacienți cu GNA (SNSS) și GNA (SNSR), atât în perioada de acutizare, cât și în remisie, nu au fost depistate. În perioada remisiei, s-a înregistrat reducerea importantă a valorilor ET-1 în urină, constatându-se, în același timp, nu doar revenirea în cadru normal, dar și diminuarea acestui indice cu 12-20%, însă fără relevanță statistică. Totodată, a fost indentificată o creștere marcată, de 16,9 ori, a concentrației ET-1 în urină în grupul pacienților cu GNC, forma mixtă, în perioada acutizării, comparativ cu grupul de control și care depășea de 10 ori nivelul grupului de pacienți cu GNA, sindrom nefrotic.

Tabelul 1. Nivelul endotelinei urinare (ng/ml) la copii cu glomerulonefrită.

Grupul de pacienți	faza de acutizare	remisie
Control (n=20)	82,50±6,72	
Glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic (n=40)	139,10±12,08**	71,00±5,08 p ₁ <0,001
Glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic steroid-sensibil (n=25)	130,40±7,35** p ₂ >0,05	66,10±5,41 p ₁ <0,001
Glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic steroid-rezistent (n=15)	147,60±16,65* p ₂ >0,05	75,90±4,71 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Glomerulonefrită cronică, forma mixtă (n=20)	1391,60±241,95*** p ₃ <0,001	670,10±54,74*** p ₁ <0,05, p ₃ <0,01

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; p₁ – autenticitatea în comparație cu indicele respectiv, înregistrat la etapa de acutizare; p₂ – autenticitatea la compararea SNSR cu SNSS; p₃ – autenticitatea la compararea GNC cu GNA SN.

În perioada remisiei, a avut loc o diminuare notabilă, aproape dublă, a ET-1 la pacienții cu formă mixtă a GNC, dar care a rămas crescută, depășind de 8,1 ori nivelul grupului martor și de 9,4 ori – valorile indicatorului dat, comparativ cu GNA, sindrom nefrotic.

Discuții

În acest studiu, au fost constatate nivele semnificativ sporite ale ET-1 în urină la copiii cu diferite forme ale GN, atât în perioada de acutizare, cât și remisiune, cele mai înalte valori fiind înregistrate la copiii cu GNC, forma nefrotică.

Creșterea nivelului ET-1 în urină la copiii cu glomerulonefrită indică la activarea sintezei acestei peptide de către elementele structurale renale. Sinteza renală a ET-1 poate fi stimulată de citokine, factori de creștere, chemokine, factori vasoactivi, hormoni, specii reactive ale oxigenului, colesterol și alte substanțe. Însuși excesul de proteine alimentare, supraîncărcarea cu proteine, stimulează producția de ET-1 de către tubii proximali renali, fapt ce poate fi de importanță critică în progresarea bolilor renale. În plus, ET-1 poate induce reducerea nefrinei de către podocite, leziunea cărora se consideră principala cauză a proteinuriei [11].

După cum s-a menționat anterior, vasoconstricția renală puternică ar putea contribui la scăderea fluxului sanguin și a ratei de filtrare glomerulară. De asemenea, ET-1 reflectă stresul oxidativ și inflamația în rinichi.

to the control group. At the same, time significant changes in the concentration of ET-1 in urine when comparing groups of patients with AGN SS nephrotic syndrome and SR nephrotic syndrome in the relapse and remission period have not been detected. During remission it was recorded a significant drop of ET-1 values. At the same time, it was established that this index not only returned to normal but also it decreased by 12-20%, all these without statistical relevancy. There has been identified a marked 16.9 fold increase of ET-1 concentrations in urine of patients with CGN mixed form during relapse compared to the control group, which exceeded by 10 times the group of patients with AGN nephrotic syndrome.

Table 1. Urine endothelin levels (ng/ml) in children with glomerulonephritis.

Group of patients	relapse	remission
Control (n=20)	82.50±6.72	
Acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome (n=40)	139.10±12.08**	71.00±5.08 p ₁ <0.001
Acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid-sensitive (n=25)	130.40±7.35** p ₂ >0.05	66.10±5.41 p ₁ <0.001
Acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid-resistant (n=15)	147.60±16.65* p ₂ >0.05	75.90±4.71 p ₁ <0.01 p ₂ >0.05
Chronic glomerulonephritis, mixed form (n=20)	1391.60±241.95*** p ₃ <0.001	670.10±54.74*** p ₁ <0.05, p ₃ <0.01

Note: statistically significant difference comparing to values of control group: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; p₁ – authenticity compared to the respective index, registered in the relapse period; p₂ – authenticity when comparing SRNS with SSNS; p₃ – authenticity when comparing NS in AGN and CGN.

During remission a significant, almost double decrease of ET-1 level has been noted in patients with mixed form of CGN, but it remained high exceeding by 8.1 times the control group and by 9.4 times the values of this index compared with AGN nephrotic syndrome.

Discussions

In this study, we have obtained significantly increased levels of ET-1 concentrations in the urine of children with various forms of GN during relapse and remission, the highest values being recorded in children with mixed form CGN.

Increase of the level of ET-1 in urine of children with glomerulonephritis indicates the activation of the synthesis of this peptide by structural elements of kidneys. Renal synthesis of ET-1 can be stimulated by cytokines, growth factors, chemokines, vasoactive factors, hormones, reactive oxygen species, cholesterol and other substances. Excess protein from food and overload with protein stimulate the production of ET-1 by the renal proximal tubules, which can be critical in the progression of renal diseases. In addition the ET-1 can induce the reduction of podocytes that are considered to be the main cause of proteinuria [11].

Studiile din ultimii ani au adus tot mai multe dovezi experimentale și clinice, precum că ET-1, acționând primar prin receptorii endotelinei, poate juca un rol important în dezvoltarea proteinuriei, leziunilor glomerulare, fibrozei și inflamației, iar folosirea antagoniștilor receptorilor ET poate încetini progresia bolii renale, în primul rând, prin reducerea tensiunii arteriale și a proteinuriei [12].

Într-un studiu preclinic recent, Tobe S. *et al.* (2015), aduce dovezi consistente privind utilizarea antagoniștilor ET pentru tratamentul maladiilor renale, în general, și a nefropatiei diabetice, în particular [13]. Alte studii preclinice au demonstrat regresia injuriei glomerulare și podocitare în modelele de BCR, care este mediată de receptorii ETA – efecte, care sunt însoțite de ameliorarea proteinuriei [14].

Nivelele de ET-1 în urină, mai scăzute în SSNS și SNSR în remisie, comparativ cu perioada de acutizare, cu reducerea indicilor clinico-paraclinici (rezoluția edemelor, proteinuriei, normalizarea albuminemiei), constatate în cercetările noastre, se datorează tratamentului cu steroizi, imunosupresoare și administrarea IECA. Rezultatele obținute confirmă rezultatele prezentate de alți cercetători. Astfel, Barton M. (2008), a stabilit că mai multe medicamente antiproteinurice, incluzând IECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei, statine și anumite blocante ale canalelor de calciu, inhibă formarea endotelinei-1 [8]. Studii clinice au demonstrat ca inhibitorii ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) sau blocanții receptorilor angiotensinei (BRA), încetinesc progresia BCR. Prin mecanisme, în special, independente de presiune, aceste medicamente nu numai că întârzie progresia injuriei glomerulare, dar pot chiar inversa proteinuria la pacienții cu maladii cronice proteinurice [8].

În GNC, în perioada remisiei, în rezultatul tratamentului aplicat, a fost observată o diminuare notabilă a nivelelor de endotelină, care n-au atins, totuși, valorile grupului de control, ceea ce sugerează că remisiunea este, până la urmă, incompletă. Cura de tratament, doar partial, contribuie la reducerea nivelului ET-1.

Pe de altă parte, studiile preclinice au demonstrat că antagoniștii receptorilor endotelinei pot inversa boala proteinurică renală și glomeruloscleroza, iar studiile preliminare, efectuate la persoanele suferinde de boli renale, au demonstrat că aceste medicamente au efecte antiproteinurice remarcabile, care sunt aditive celor produse de terapia antiproteinurică standard [8].

Aceste rezultate vin să susțină, odată în plus, rolul ET-1 în patogenia glomerulonefritei și justifică necesitatea utilizării antagoniștilor ET-1 ca o nouă opțiune terapeutică în patologia dată. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a întări aceste observații și pentru a obține o abordare terapeutică eficientă și, eventual, diferențiată, la pacienții cu glomerulonefrită.

As mentioned above, marked renal vasoconstriction, may contribute to the decrease of blood flow and glomerular filtration rate (GFR), also, ET-1 increases oxidative stress and inflammation in kidneys.

In recent years studies in this domain have brought increasing evidence of experimental and clinical character that ET-1 primary acts through endothelin receptor may play important role in the development of proteinuria, glomerular damage, fibrosis and inflammation. Use of receptor antagonists ET are able to slow down the progression of kidney diseases primarily by reducing blood pressure and proteinuria [12].

In a recent preclinical study Tobe S. *et al.* (2015) bring substantial evidence on the use of ET antagonists in the treatment of kidney disease in general and diabetic nephropathy in particular [13]. Other preclinical studies have repeatedly shown the regression of glomerular and podocyte injuries in CRD models, which is carried out by ETA receptors, effects that are accompanied by proteinuria amelioration [14].

Levels of ET-1 in urine are lower in SSNS and SRNS remission period, compared to the relapse period, they manifest with decrease of clinical and laboratory indices (resolution of edema, proteinuria, and normalization of albumin). These indices were established due to the treatment which included steroids, immunosuppressants and administration of ACE inhibitors. These data are in compliance with the results of the research study. Thus, Barton M. (2008), have determined that several antiproteinuric drugs such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins and certain calcium channel blockers inhibit the formation of endothelin-1 [8]. Clinical studies have shown that inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) such as inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) or the angiotensin receptor blockers (ARB) slow down the progression of CRD. Especially through mechanisms independent of pressure, these drugs not only delay the progression of glomerular injury, but may even reverse proteinuria level in patients with chronic proteinuric diseases [8].

In remission period of CGN, as a result of the treatment, we noticed diminution of endothelin levels that did not reach levels of the control group, suggesting that recovery is incomplete. The course of treatment, only partially, helps to eliminate disturbances ET-1 level.

On the other hand, pre-clinical studies have demonstrated that antagonists of endothelin receptors can reverse the CKD and glomerulosclerosis. Preliminary studies in humans with renal disease have shown that these drugs have remarkable antiproteinuric effects, that are additive in standard antiproteinuric therapy [8].

These results further support the role of ET-1 in the pathogenesis of glomerulonephritis and justify the need for ET -1 antagonists as a new therapeutic option in GN nephrotic syndrome. Further clinical studies are needed to reinforce these observations for to obtain a differentiated and potentially effective therapeutic approach in patients with GN.

Concluzii

Determinarea ET-1 în urină poate fi un marker important, noninvaziv, pentru aprecierea injuriei renale în glomerulonefrită la copii, diferențierea diagnostică noninvazivă a diferitor variante ale maladii, monitorizarea evoluției și elaborarea strategiilor de tratament renoprotector.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa oricăror potențiale conflicte de interese.

Conclusions

Determination of ET-1 in urine may be an important marker for non-invasive assessment of renal injury in glomerulonephritis in children, non-invasive diagnostic differentiation of several variants of the disease, monitorization of the evolution and development of new kidney protective treatment strategies.

Declaration of conflict of interests

The author declares absence of any potential conflict of interest.

Referințe / references

- Barton M, Kohan D. Endothelin in renal physiology and disease. *Contrib. Nephrol. Basel. Karger*, 2011; 172: 35-49.
- Kohan D. Introduction: basic biology of the renal endothelin system. *Semin. Nephrol.*, 2015; 35: 121-124.
- Anguiano L., Riera M., Pascual J., Soler M. Endothelin blockade in diabetic kidney disease. *J. Clin. Med.*, 2015; 4 (6): 1171-92.
- Barton M., Sorokin A. Endothelin and the glomerulus in chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.*, 2015; (2): 156-67.
- Maguire J., Davenport A. Endothelin receptors and their antagonists. *Semin. Nephrol.*, 2015; 35 (2): 125-136.
- Pallini A., Hulter H., Muser J. *et al.* Role of endothelin-1 in renal regulation of acid-base equilibrium in acidotic humans. *Am. J. Physiol. Renal Physiology*, 2012; 303: F 991-9.
- Kohan D., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2014; 86 (5): 896-904.
- Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2008; 4 (9): 490-501.
- Daehn I., Casalena G., Zhang T., Shi S., Fenninger F., Barasch N. *et al.* Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental glomerulosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2014; 124 (4): 1608-21.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney*, 2012; (Int. suppl. 2): 139-274.
- Barton M., Tharaux P.-L. Endothelin and the podocyte. *Clin. Kidney J.*, 2012; 5 (1): 17-27.
- Culshaw G., MacIntyre I., Dhaun N., Webb D. Endothelin in non-diabetic chronic kidney disease: preclinical and clinical studies. *Semin. Nephrol.*, 2015; 35 (2): 176-87.
- Tobe S., Kohan D., Singarayer R. Endothelin receptor antagonists: new hope for renal protection? *Curr. Hypertens. Rep.*, 2015; 17 (7): 57.
- Komers R., Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2016; 310 (10): R877-R884.

ARTICOL DE CERCETARE

Modificările indicatorilor dopplerografici la pacienții cu tromboza axului venos spleno-portal: studiu prospectiv, descriptiv, consecutiv

Carolina Țâmbală^{1*}

¹Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Carolina Țâmbală, doctorand

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: caroli@bk.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rămâne neelucidat rolul dereglărilor hemodinamice în instalarea trombozei venoase în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice. De asemenea, nu au fost elucidate markerii dopplerografici care reflectă progresia procesului patologic și rolul lor predictiv în evoluția trombozei pe axul venos spleno-portal, în ciroza hepatică.

Ipoteza de cercetare

Indicatorii dopplerografici suferă modificări semnificative în cazul trombozei axului venos spleno-portal cu divers grad de manifestare. Acești indicatori ar putea fi utilizați în scop predictiv pentru tromboza axului venos spleno-portal.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost constatat că indicele hipertensiunii portale (IHTP) peste 2,1 are o sensibilitate diagnostică de 91%, o specificitate de 74% și o AUC (ROC) de 0,808.

Rezumat

Introducere. Tromboza portală, odată apărută, include diverse implicații clinice, cum ar fi agravarea hipertensiunii portale, instalarea ascitei rebele tratamentului cu diuretice, creșterea incidenței encefalopatiei portale și a sindromului hepatorenal. Este dovedit faptul că dereglările circulației hepatice, secundare modificărilor morfologice avansate din ciroza hepatică, crează premise pentru apariția trombozelor venoase pe axul spleno-portal. Sunt necesare metode imagistice accesibile de evaluare a modificărilor hemodinamice asociate

RESEARCH ARTICLE

Dopplerography modifications in patients with thrombosis of the spleno-portal venous axe: prospective, descriptive, consecutive study

Carolina Tambala^{1*}

¹Chair of radiology and imagistics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Carolina Tambala, PhD fellow

Chair of radiology and imagistics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: caroli@bk.ru

What is not known yet, about the topic

It is still unknown the role of hemodynamic disorders in venous thrombosis in patients with portal hypertension due to liver cirrhosis. Also, dopplerography markers that reflect the progress of the pathological progress and their predictive role in the evolution of thrombosis in the spleno-portal venous axe in patients with liver cirrhosis have not been elucidated.

Research hypothesis

Dopplerography indicators suffer significant modifications in cases of thrombosis of the spleno-portal venous axe of different degree. These indicators could be used for predictive purposes of spleno-portal venous axe thrombosis.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been established, that the portal hypertension index (PHTI) greater than 2.1 has a diagnostic sensibility of 91%, specificity of 74% and AUC (ROC) of 0.808.

Abstract

Introduction. Once appeared, portal thrombosis includes several clinical implications, such as: worsening of portal hypertension, installation of non-responsive to diuretics ascites, elevation of portal encephalopathy and hepato-renal syndrome. It is a proven fact that, disturbances of liver circulation secondary to advanced morphological modifications from liver cirrhosis creates premises for thrombosis of the spleno-portal venous axe. Accessible imagistic methods are necessary to evaluate hemodynamic modifications associated to liver cir-

cirozei hepatice. Studiul prezent a avut drept scop indentificarea indicatorilor hemodinamici dopplerografici cu valoare predictivă importantă pentru evoluția complicațiilor trombotice asociate hipertensiunii portale cirogene.

Material și metode. Grupul de cercetare a inclus 111 pacienți, diagnosticați clinico-biologic și imagistic cu ciroză hepatică. Au fost evaluate sindroamele citolitic, colestatic, hepatopriv. Morfologia hepatică, inclusiv, personalizarea arborelui vascular, a fost evaluată prin ecografie convențională și doppler duplex color. La prelucrarea datelor au fost utilizate module de analiză statistică variațională, calculul indicatorilor de sensibilitate și specificitate.

Rezultate. Viteza medie ponderată în timp în vena portă a fost semnificativ redusă la pacienții cirofici cu tromboze în diferite segmente ale axului spleno-portal: $11,00 \pm 0,73$ cm/sec, comparativ cu cazurile, în care sistemul venos a fost permeabil: $13,60 \pm 0,22$ cm/sec ($p < 0,001$). A fost constatat că indicele vascular portal a diminuat important $-7,00 \pm 0,71$, iar indicele hipertensiunii portale a crescut $-2,90 \pm 0,23$ ($p < 0,001$), tromboza portală a fost mai frecvent stabilită la indicele hipertensiunii portale $> 2,1$ (RP +3,5).

Concluzii. Evaluarea indicatorilor hemodinamici prin ecografie doppler duplex color a permis identificarea parametrilor cu valoare de pronostic în evoluția trombozelor portale, asociate cirozei hepatice.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, indicatori hemodinamici, tromboză portală, ecografie doppler duplex color.

Introducere

Ciroza hepatică, pe parcursul multor decenii, a avut un statut de maladie hipocoagulantă, asociată cu un deficit de sinteză hepatică a factorilor de coagulare (protrombina) și prezența trombocitopeniei. Studiile actuale au demonstrat că în ciroză, concomitent, există și un deficit de sinteză de factori anticoagulanți, așa ca proteina C, S, antitrombina și o majorare de factori procoagulanți: factorul VIII, factorul Willebrand. În normă, acești factori sunt într-un echilibru, situație care este grav compromisă în maladia hepatica cronică și, astfel, determină evoluția unei stări procoagulante. Aceasta explică rezultatele studiilor epidemiologice recente referitor la sporirea incidenței trombozelor în ciroza hepatică, care oscilează între 7,4 și 19,0% [1, 2].

Dereglările severe ale circulației hepatice, cauzate de modificări morfologice avansate crează, în rezultat, premise pentru tromboze la diferite nivele pe axul spleno-portal, care alterează și mai grav funcția hepatică. Tromboza portală servește drept indicator al unui stadiu avansat de depresie hepatică și necesită un diagnostic și tratament prompt. Utilizarea de rutină a ecografiei Doppler color în monitorizarea pacienților cu ciroză hepatică a crescut proporția diagnosticului de tromboză a venei porte la acești pacienți [3]. Istoria naturală a trombozei portale în ciroză și impactul acesteia asupra evoluției bolii este studiat insuficient, dar este clar că ar putea crește morbiditatea și mortalitatea asociată [4].

Merită menționat și faptul că, în prezent, nu există o opi-

rhosis. The present study had the aim to identify dopplerography hemodynamic indicators with predictive value, important for evolution of thrombotic complications associated to portal hypertension in cirrhosis.

Material and methods. The research group included 111 patients, diagnosed clinically, biologically and via imagistic methods with liver cirrhosis. The following syndromes have been evaluated: cytolytic, cholestatic, and hepatoprive. Liver morphology, personalization of the vascular tree inclusive, was evaluated using conventional echography and colour duplex Doppler. Data process was made using variational statistics analyse modules, and calculating indicators of sensibility and specificity.

Results. Mean portal velocity was significantly reduced in cirrhotic patients with thrombosis in different segments of the hepato-portal venous axe: 11.0 ± 0.73 cm/sec comparing to cases where the venous system was permeable 13.6 ± 0.22 cm/sec ($p < 0.001$), it was established that the portal venous index was significantly diminished -7.00 ± 0.71 , and portal hypertension index was elevated -2.90 ± 0.23 ($p < 0.001$), portal thrombosis was seen more often at portal hypertension index greater than 2.1 (RP +3.5).

Conclusions. Evaluation of hemodynamic indicators by means of duplex colour Doppler echography offered the possibility to identify parameters with prognostic value in the evolution of portal thrombosis associated to liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, hemodynamic indicators, portal thrombosis, duplex colour Doppler echography.

Introduction

For many decades, liver cirrhosis had a status of a hypocoagulation disease, associated with a deficit of liver synthesis of coagulation factors (prothrombin, thrombin time) and presence of thrombocytopenia. Actual studies proved that in liver cirrhosis there is also found a synthesis deficit of anticoagulation factors such as protein C, S, antithrombin and an elevation of coagulation factors such as factor VII, Willebrand factor. In healthy subjects, these factors are in equilibrium, situation that is compromised in chronic liver disease, fact which determines the evolution of a procoagulation status. This explains the results of recent epidemiological studies regarding the rise in thrombosis incidence in liver cirrhosis, varying between 7.4 and 19.0% [1, 2].

Severe liver circulatory disturbances, caused by advanced morphological changes leads to premises for thrombosis at different levels of the spleno-portal venous axe, which results in worsening of the liver function. Portal thrombosis serves as an indicator for an advanced stage of liver depression and needs prompt diagnosis and treatment. Routine use of color Doppler echography in patient increased the rate of portal thrombosis diagnosis in these patients [3]. Natural history of portal thrombosis in liver cirrhosis and its impact on the disease evolution is insufficiently studied, but it is obvious that it could increase associated morbidity and mortality [4].

It is worth to mention that today, there is no unique opin-

nie unică despre caracteristicile modificării fluxului sanguin la pacienții cu complicații trombotice [5, 6]. Aceste date impun analiza minuțioasă a aspectelor imagistice, deosebit de importante în ceea ce privește predicția pe termen scurt și mediu a evoluției pacientului cirotic.

Urmând aceste premize, cercetarea de față și-a propus să evalueze statutul hemodinamic hepatic, utilizând ecografia Doppler duplex color, din punctul de vedere al impactului acesteia asupra evoluției trombozelor portale în hipertensiunea portală, asociată cirozei hepatice, scopul fiind de a identifica parametrii dopplerografici predictivi complicațiilor trombotice.

Material și metode

În perioada anilor 2012-2014, în Departamentul de hepatologie al Spitalului Clinic Republican, au fost cercetați 111 pacienți, diagnosticați cu ciroză hepatică de etiologii diverse (preponderent, virală). A fost efectuat un studiu clinic prospectiv, consecutiv, descriptiv.

Aprobarea etică

Menținerea prospectivă a bazei de date a pacienților cu ciroză hepatică, cât și posibilitatea analizei datelor colectate, a fost aprobată de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, în cadrul proiectului de cercetare în doctorat la data de 18.02.2013 (președintele CEC – Mihail Gavriliuc).

Parametrii înregistrați

Pacienții au avut un bilanț clinico-biologic desfășurat. Au fost evaluate sindroamele citolitic, colestatic, hepatopriv. Evaluarea severității dereglărilor hemodinamice a fost studiată prin ecografie Doppler duplex color, care a inclus caracteristicile fluxurilor arteriale și venoase în bazinul hepato-lienal, cu aprecierea indicilor de impendanță, de congestie, spleno-portal, vascular portal, indicelui hipertensiunii portale. În cadrul studierii hemodinamicii vasculare, au fost utilizați următorii indicatori pentru estimarea hipertensiunii portale cirogene:

- IC (indicele de congestie) = PR^2 / viteza medie vena portă (cm/s);
- ISP (indicele spleno-portal) = viteză flux v. lienală / viteză flux v. portă × 100%;
- IHTP (indicele hipertensiunii portale) = RI a. hepatică × 0,69 × RI a. lienală × 0,87 / viteza medie v. portă;
- IVP (indicele vascular portal) = VMPT (viteza medie ponderată în timp) în vena portă / PI (indicele de pulsabilitate) a. hepatică.

Imaginile au fost achiziționate cu aparatul de ecografie *Logiq E9, Voluson E8*. În cadrul studiului a fost construită curba ROC pentru IHTP >2,1 pentru prognozarea complicațiilor trombotice. Teste statistice aplicate: pentru parametrii cu date continui – analiza varianței (ANOVA), pentru compararea proporțiilor – testul comparărilor multiple Dunns.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților selectați a fost de 48,4 de ani. Din punct de vedere al distribuției pe sexe: bărbați – 46 (41%), fe-

ion regarding the characteristics of blood flow modifications in patients with thrombotic complications [5, 6]. These data sustain the need of a meticulous analysis of imagistic aspects of great importance in predicting on short and medium term prognosis in cirrhotic patients.

Following these premises, this study's aim was to evaluate the hemodynamic liver status using duplex color Doppler echography, from the perspective of its impact on the evolution of portal thrombosis in portal hypertension associated with liver cirrhosis, the main scope was to identify Doppler parameters that can predict thrombotic complications.

Material and methods

During 2012-2014, in the Department of hepatology of the Republican Clinical Hospital, 111 patients with liver cirrhosis (of different etiology, most of them – viral) were studied. A prospective, consecutive, descriptive clinical study was made.

Ethical approval

Maintenance of a prospective database of patients with liver cirrhosis and the possibility to analyze collected data was approved by the Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, during the doctorate research from 18.02.2013, president of the Research Ethics Committee – Mihail Gavriliuc.

Registered parameters

Patients had a detailed clinical and biological balance. Cytolytic, cholestatic and hepatoprive syndromes have been evaluated. The severity of hemodynamic modifications was evaluated via color duplex Doppler echography that included characteristics of the arterial and venous blood flow in the basin of spleno-hepatic vessels, with appreciation of impedance index, congestion index, spleno-portal index, vascular portal index, and portal hypertension index. During vascular hemodynamic study the following indicators were used in order to estimate the cirrhotic portal hypertension:

- CI (congestion index) = PR^2 / mean speed in portal vein (cm/s);
- SPI (spleno-portal index) = Flow speed of splenic vein / flow speed of portal vein × 100%;
- PHTI (portal hypertension index) = RI hepatic artery × 0.69 × RI splenic artery × 0.87 / mean portal venous flow;
- PVI (portal vascular index) = PVV (mean portal vein velocity) / PI (pulsatility index) of hepatic artery.

Images were obtained with the echography device *Logiq E9, Voluson E8*. During the study, the ROC curve was calculated for PHTI >2.1 in order to forecast thrombotic complications. Applied statistical tests: for parameters with continuous data – variation analysis (ANOVA), for proportion comparison – Dunn's multiple comparison test.

Results

Mean age of selected patients was 48.4 years. Gender distribution was: 46 males (41%) and 65 females (58%). In this study, 11 cases (11.8%) from the integral group had thrombotic complications. Out of them, only one patient had complete thrombosis (0.9%), partial thrombosis – 8 patients

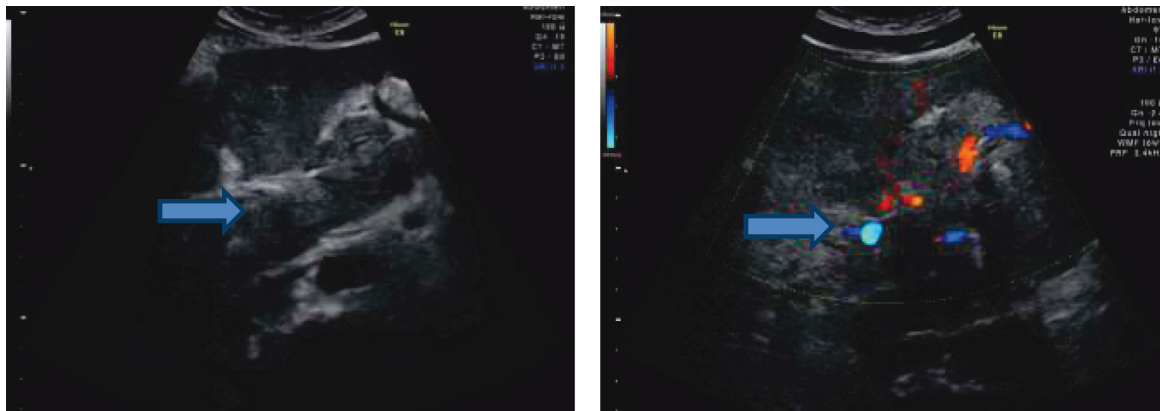


Fig. 1 Tromboză completă a venei porte și ramurilor ei. Aspect ecografic. Săgețile indică la mase trombotice în lumenul vascular.
Fig. 1 Complete thrombosis in portal vein and its branches – echographic aspect. Arrow shows thrombotic masses in vessel lumen.

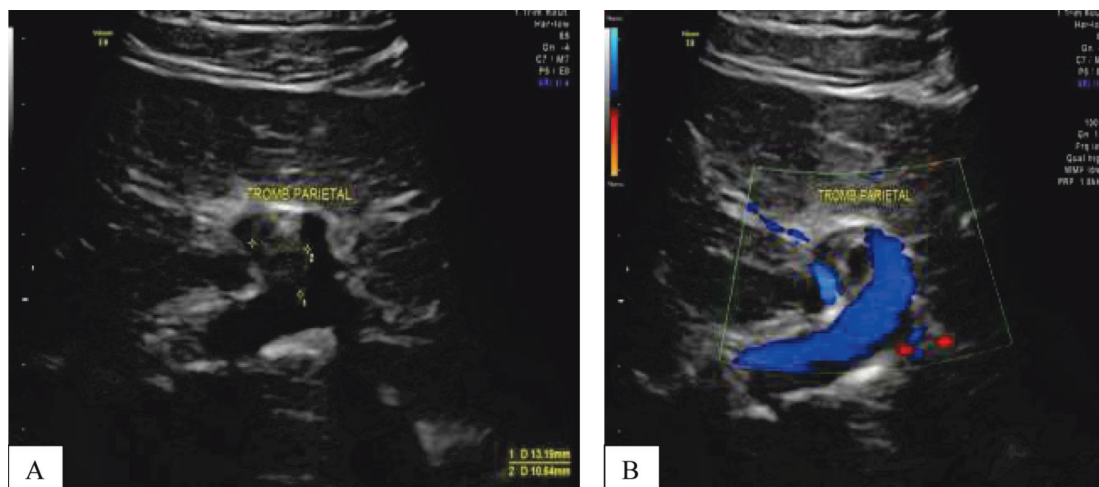


Fig. 2 Un tromb parietal, re-canalizat după tratament. PVI – 10; PHTI – 2,0. (A) – mase trombotice în lumenul vascular; (B) – defect de umplere în Doppler color.

Fig. 2 Parietal thrombus with re-canalization after treatment. PVI – 10, PHTI – 2.0. (A) – thrombotic mass in vessel lumen; (B) – filling defect in color Doppler.

mei – 65 (58%). În cadrul acestui studiu, în 11 cazuri (11,8%) din lotul integru, au fost evidențiate complicații trombotice. Dintre acestea, tromboză completă a fost prezentă într-un caz (0,9%), parțială – în 8 cazuri (7,2%), modificări post-trombotice reziduale – în 2 cazuri (1,8%). O imagine tipică ecografică pentru tromboza completă este prezentată în Figura 1. Re-canalizarea, după tratament, este prezentată în Figura 2. Între clasele Child-Pugh, pacienții au fost distribuiți, practic, la egalitate: 4 cazuri – clasa A, 4 – clasa B și 3 – clasa C.

Tromboza în sistemul portal este una din complicațiile vasculare, care dereglează progresiv hemodinamica deja compromisă în cadrul cirozei hepatice. În studiu, am confruntat parametrii dopplerografici, care descriu mai complex particularitățile circulatorii pe versantul arterial și cel venos, pentru a evidenția indicatorii cu predicție mai importantă pentru trombozele portale (Tabelul 1).

Viteza medie ponderată în timp în vena portă a fost semnificativ redusă la pacienții cirofici cu tromboze parțiale în diferite segmente ale axului spleno-portal. Atestăm faptul

(7,2%), residual post-trombotic modifications in 2 patients (1,8%). A typical echographic image for complete thrombosis is shown in Figure 1. Re-canalization after treatment is shown in Figure 2. According to Child-Pugh classification, patients were distributed almost equally: 4 cases – from class A, 4 cases – from class B and 3 cases – from class C.

Thrombosis in the portal system is one of the vascular complications that passively disturbs the already compromised hemodynamics in liver cirrhosis. During the study dopplerography parameters were faced that describe best the circulatory peculiarities on the arterial and venous plexus in order to distinguish indicators with the highest prediction for portal thrombosis (Table 1).

Mean portal vein velocity was significantly reduced in cirrhotic patients with partial thrombosis in different segments of the spleno-portal axis. We attest the fact that the congestion index had a two fold increase in the group of patients with thrombotic complications. A relevant aspect was a hyper dynamic splenic circulation associated with redirection

că indicele de congestie a fost majorat de două ori în grupul cu complicații trombotice. Un aspect relevant a constituit prezența circulației hiperdinamice splenice, asociată cu redirectionarea fluxului sangvin, demonstrat în studiul nostru prin majorarea importantă a indicelui splenoportal (60%). Valori diferite ale IVP și IHTP, statistic semnificative, comparativ între grupul de pacienți care nu au suportat tromboze portale și cei cu tromboze parțiale, au fost înregistrate în urma calculării indicatorilor dopplerografici. Astfel, a fost constatat că IVP a diminuat semnificativ, iar IHTP a crescut progresiv în cazurile cu complicații trombotice (Tabelul 1).

Tabelul 1. Corelarea dintre indicatorii dopplerografici în funcție de gradul de tromboză a axului venos spleno-portal.

Indicator	Tromboză absentă (n=100)	Tromboză parțială (n=8)	Schimbări reziduale post-trombotice (n=2)	p
PVV* în vena portă, cm/sec	13,60±0,22	11,00±0,73	13,00±1,00	<0,001
CI†	0,10±0,00	0,20±0,03	0,10±0,00	<0,001
SPI‡, %	50±0,01	60±0,08	30±0,00	<0,001
PVI§	9,80±0,25	7,00±0,71	8,0±0,00	<0,001
PHTI#	2,10±0,06	2,90±0,23	2,00±0,00	<0,001

Notă: * – viteza medie în vena portă; † – indicele de congestie; ‡ – indicele spleno-portal; § – indexul vascular portal; # – indexul de hipertensiune portală. Teste statistice aplicate: pentru parametrii cu date continue ANOVA; pentru compararea proporțiilor – testul comparărilor multiple Dunn.

Toți pacienții diagnosticați cu tromboze au urmat mai multe evaluări imagistice succesive prin intermediul eco-dopplerografiei. O hemodinamică ameliorată semnificativ au prezentat pacienții examinați după un tratament anticoagulant, cu o recanalizare suficientă a fluxului sanguin. Astfel, s-a constatat majorarea VMPT în vena portă (13,0±1,0 cm/s), îmbunătățirea circulației hepatopetale, exprimată prin diminuarea ISP (30%). Analiza IVP și IHTP la pacienții cu modificări post-trombotice reflectă o îmbunătățire a acestor parametri după recanalizarea sistemului venos (Figura 2), dar, în unele cazuri, nu a fost atestată (3 pacienți – 27%) o ameliorare semnificativă a parametrilor hemodinamici, comparativ cu cei, care nu au avut această complicație (Tabelul 1).

Majoritatea cazurilor cu IVP<9,6 și IHTP>2,1 au fost asociate cu modificări trombotice. Astfel, indicatorii respectivi prezintă o predicție acceptabilă pentru aceste complicații (Tabelul 2).

Tabelul 2. Valoarea diagnostică a indicilor hemodinamici dopplerografici.

Parametri	Se, %	Sp, %	VPP, %	VPN, %	PR+	PR-
PVI<9,6	91	60	22	98	2,2	0,15
PHTI>2,1	91	74	30	98	3,5	0,12

Acești indicatori patologici au avut o sensibilitate de 91%

of the blood flow, proven in our study by an important elevation of the spleno-portal index (60%). Different values of PVI and PHTI, significant statistically, were registered between patients without portal thrombosis and patients with partial thrombosis after calculating dopplerography indicators; this was it was established that PVI was importantly diminished and PHTI elevated progressively in cases of thrombotic complications (Table 1).

Table 1. Correlation between dopplerography indicators with thrombosis in the spleno-portal venous axe.

Indicator	Absent thrombosis (n=100)	Partial thrombosis (n=8)	Residual post-thrombotic modifications (n=2)	P
PVV* in portal vein, cm/sec	13.60±0.22	11.00±0.73	13.00±1.00	<0.001
CI†	0.10±0.00	0.20±0.03	0.10±0.00	<0.001
SPI‡, %	50±0.01	60±0.08	30±0.00	<0.001
PVI§	9.80±0.25	7.00±0.71	8.0±0.00	<0.001
PHTI#	2.10±0.06	2.90±0.23	2.00±0.00	<0.001

Note: * – mean portal vein velocity; † – congestive index; ‡ – spleno-portal index; § – portal vascular index; # – portal hypertension index. Applied statistical tests: for parameters with continuous data – variation analysis (ANOVA), for proportion comparison – Dunn's multiple comparison test.

All patients diagnosed with thrombosis followed multiple successive imagistic evaluations via Doppler echography. A significant hemodynamic amelioration was seen in patients examined after anticoagulation treatment, with sufficient recanalization of the blood flow. In this way, it was attested an increase in PVV 13.0±1.0 cm/s, improvement of hepatopetal circulation expressed by a decrease in SPI (30%). Analysis of PVI and PHTI in patients with post-thrombotic modifications reflects improvement of these parameters after re-canalization of the venous system (Figure 2), but in some cases, significant improvement of hemodynamic parameters was not attested (3 patients – 27%) comparing with patients that did not have this complication (Table 1).

The majority of cases with PVI<9.6 and PHTI>2.1 were associated with thrombotic modifications. Thus, these indicators have an acceptable predictive value for these complications (Table 2).

Table 2. Diagnostic value of dopplerography hemodynamic indexes.

Parameters	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	PR+	PR-
PVI<9.6	91	60	22	98	2.2	0.15
PHTI>2.1	91	74	30	98	3.5	0.12

These pathological indicators has a sensibility of 91% and specificity of 74% for PHTI and a 91% sensibility and 60%

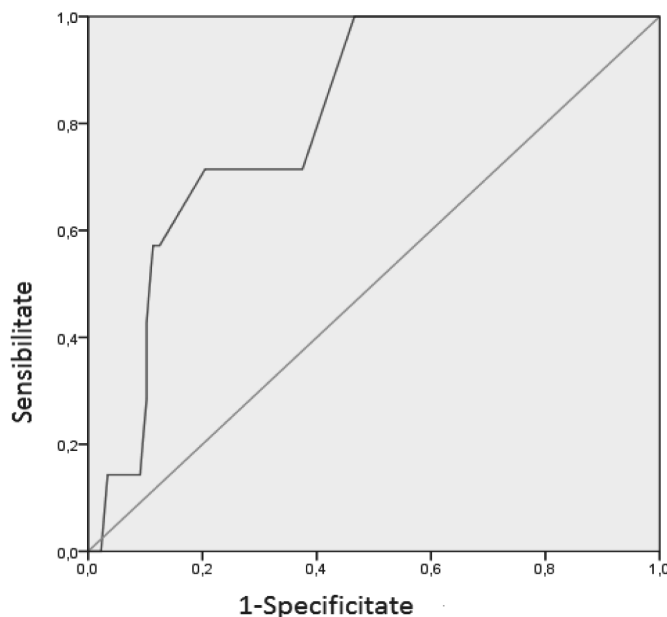


Fig. 3 Curba ROC pentru predicția trombozei portale, construite pentru PHTI >2,1.

Fig. 3 ROC curve for prediction of portal thrombosis, built for PHTI >2.1.

și o specificitate de 74% pentru IHTP; o sensibilitate de 91% și o specificitate de 60% – pentru IVP. A fost stabilit că raportul de probabilitate pentru apariția trombozei portale este de 3,5 ori mai mare (RP +3,5) în caz de IHTP>2,1 și, corespunzător, de 2,2 ori mai mare (RP +2,2) în cazul când IVP<9,6. Curba ROC, care reprezintă sensibilitatea și specificitatea pentru IHTP>2,1 este prezentată în Figura 3.

Duscuții

Complexitatea dereglărilor circulatorii în cadrul cirozei hepatice și riscul potențial de a dezvolta complicații trombotice pe parcursul evoluției maladiei, a îndreptățit selectarea atentă a cazurilor cu risc major pentru apariția trombozelor pe axul spleno-portal, asociat cu modificări hematologice importante, ce compromit și mai mult starea pacientului tarat hepatic. Parikh (2010), confirmă că diminuarea progresivă a fluxului portal este unul din factorii hemodinamici predictivi trombozei [2]. Rezultate similare au fost determinate și în studiul nostru: la diminuarea progresivă a vitezei medii în vena portă, pacienții dezvoltă, pe parcurs, tromboze pe axul spleno-portal [7]. În așa mod, e posibil de selectat pacienții cu risc sporit pentru această complicație. Compromiterea severă a circulației, atât pe versantul venos, cât și pe cel arterial, exprimată prin agravarea IHTP și IVP, a fost asociată într-un număr mare de cazuri cu tromboze portale, fapt ce a permis evidențierea parametrilor cu valoare de pronostic pentru apariția acestor complicații. Prin urmare, hemodinamica compromisă în ciroza hepatică, reflectată prin acești parametri, poate servi drept un test important pentru screeningul acestor complicații și, mai puțin, drept un test specific.

Congestia venoasă progresivă a parenchimului hepatic, exprimată prin dereglări hematologice avansate și circulație

specificitate pentru PVI. It was established that the probability ratio for portal thrombosis is 3.5 fold increased (PR +3.5) in case of PHTI>2.1 and 2.2 fold increased (PR +2.2) in cases when PVI<9.6. ROC curve, which represents sensibility and specificity for PHTI>2.1 is presented in Figure 3.

Discussions

The complexity of circulatory disturbances in cases of liver cirrhosis and the potential risk of developing of thrombotic complications during the evolution of the disease straightened the careful selection of cases with major risk for thrombosis in the spleno-portal axe associated with hematological complications that compromise even more the liver dragged patient. Parikh (2010), confirms that the progressive reduction of the portal flow is one of the hemodynamic predictive factors for thrombosis [2]. Similar results were determined in our study as well: at progressive reduction of the mean flow in the portal vein, patients developed in time thrombosis in the spleno-portal venous axe [7]. Thereby, it is possible to select patients with high risk for this complication. Severe compromise of circulation both in the arterial and venous basins, expressed through worsening of PHTI and PVI was associated in a bigger number of cases with portal thrombosis, fact that allowed to highlight the parameters with a predictive value for these complications. Thus, we can conclude that compromised hemodynamics in liver cirrhosis reflected by these parameters can serve as an important test for screening of these complications and less as a specific test.

Progressive venous congestion of the hepatic parenchyma expressed by advanced hematological disturbances and hyperdynamic circulation led to elevation of CI. Evaluation during treatment allowed to establish an improvement in liver

hiperdinamică, a avut expresie prin sporirea IC. Evaluarea, pe parcursul tratamentului, a permis constatarea unei circulații hepatice ameliorate, atât pe versantul arterial, cât și pe cel venos. Reversibilitatea și compensarea circulației hepato-lienale în complicațiile trombotice a fost constatată sub acțiunea unui tratament prompt. Selectarea pacienților cu ciroză hepatică ce prezintă risc sporit pentru decompensare și complicații severe, este esențială pentru beneficiul curativ și speranța lor de viață.

Concluzii

- 1) Indicatorii dopplerografici prezintă valori semnificativ diferite la pacienții cu divers grad de trombozare a axului venos spleno-portal, comparativ cu pacienții cirofici fără tromboză.
- 2) IHTP>2,1 are o Se de 91% și o Sp de 74%, o valoare a AUC (ROC) de 0,808, fapt ce confirmă posibilitatea utilizării lui drept parametru predictiv pentru tromboza portală.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Nusrat S., Khan M., Fazili J., Madhoun M. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20 (18): 5442-5460.
2. Parikh S., Shah R., Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am. J. Med.*, 2010; 123 (2): 111-119.
3. Cazacov V., Hotineanu V., Darii E., Țămbală C., Nacu N. Tromboza de venă portă postsplenectomie – posibilități actuale de diagnostic și tratament. Congresul al XII al Asociației Chirurgilor “Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. *Arta medica*, 2015; 3 (56): 20-21.
4. Seijo S., García-Criado A., Darnell A., García-Pagán J. Diagnosis and

circulation, both in the venous and arterial basins. Reversibility and compensation of the spleno-hepatic circulation in thrombotic complications was observed under prompt treatment. Selection of patients with liver cirrhosis with high risk for decompensation and sever complications is essential for the curative benefits and life expectancy of these patients.

Conclusions

- 1) Dopplerography indicators have different values in patients with different degrees of thrombosis of the spleno-portal venous axe compared to cirrhotic patients without thrombosis.
- 2) PHTI>2.1 has a sensibility of 91% and specificity of 74%, AUC (ROC) value of 0.808, fact that confirms its usage as a predictive parameter for portal thrombosis.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 35 (9): 660-666.

5. Țămbală C. Acuratețea indicilor hemodinamici dopplerografici în predicția complicațiilor hipertensiunii portale. A XVIII Conferință Națională a societății române de ultrasonografie în medicină și biologie. Constanța. *Carte de rezumate*, 2015: 56.
6. Anghelici Gh. Tromboza portală și evoluția complicațiilor hipertensiunii portale cirogene. În: *Arta Medica*, 2007; 1 (22): 9-13.
7. Tambala C., Spinei L. Duplex ultrasonography in evaluation of complications of portal hypertension in liver cirrhosis. *Curierul medical*, 2015; 58(5): 15-19.

ARTICOL DE CERCETARE

Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică: studiu cross-secțional

Eugeniu Gavriliuc^{1,2*}

¹Laboratorul de genetică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Internațional Medpark.

Autor corespondent:

Eugeniu Gavriliuc

Spitalul Internațional Medpark

str. Andrei Doga, 24, Chișinău, Republica Moldova, MD-2024

e-mail: gavriliuc83@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: a cross-sectional study

Eugeniu Gavriliuc^{1,2*}

¹Laboratory of Genetics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova;

²Medpark International Hospital.

Corresponding author:

Eugeniu Gavriliuc

Medpark International Hospital

24, Andrei Doga str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2024

e-mail: gavriliuc83@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu se cunosc, deocamdată, particularitățile tipice clinice și paraclinice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), care pot avea doar simptome senzitive, fără slăbiciune musculară, sau deficit motor asimetric. Datele epidemiologice recente nu prezintă clar procentajul cazurilor cu PDIC atipică din numărul total de PDIC. Sunt necesare identificarea unor noi modalități de diagnostic, deoarece examenul electrofiziologic al conducerii nervoase, standardul de aur pentru diagnosticul polineuropatiilor demielinizante, are o sensibilitate redusă în depistarea formelor atipice de PDIC.

Ipoteza de cercetare

Formele atipice pot fi clasificate, conform prezentării clinice, în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică, distală, a mușchilor. Potențialele evocate somatosenzitive (PESS), puncția lombară și biopsia nervoasă sunt investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului de PDIC atipică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ de 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC. Identificarea unui număr atât de mare de forme atipice a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic. Conform rezultatelor clinice și paraclinice obținute în studiul nostru, s-a elaborat algoritmul de diagnostic al formelor atipice de PDIC.

What is not known yet, about the topic

There are still not yet known typical clinical and laboratory peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), ranging from only sensitive symptoms without weakness to asymmetric motor deficit. Recent epidemiological data do not clearly elucidate the percentage of cases with atypical CIDP from total CIDP types. Electrophysiological examination of nerve conduction, the gold standard in diagnosing demyelinating polyneuropathies has low sensitivity for atypical forms of CIDP, that's why it's necessary to identify new ways of diagnosis.

Research hypothesis

Atypical forms can be classified according to the clinical presentation in 4 major groups: pure motor, pure sensory, distal symmetric polyneuropathy and multifocal muscle damage. Somatosensory evoked potentials (SSPE), lumbar puncture and nerve biopsy investigations should be performed to establish the diagnosis of atypical CIDP.

Article's added novelty on this scientific topic

Atypical forms of CIDP have a significant percentage, approximately 50% of all clinical cases of CIDP. Identification of a large number of atypical forms was possible through the application of additional diagnostic methods. A diagnostic algorithm of atypical CIDP was developed according to results of the clinical and laboratory findings.

Rezumat

Introducere. Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o afecțiune dobândită a nervilor periferici și rădăcinilor nervoase. Forma clinică tipică de PDIC este afectarea simetrică a nervilor periferici, cu implicarea mai mult a fibrelor motorii, decât a celor senzitive. În ghidul Federației Europene de Neurologie, revizuit în anul 2010, sunt descrise formele atipice de PDIC, care sunt mai dificil de identificat din cauza lipsei unor criterii de diagnostic unificate. Spre deosebire de polineuropatiile demielinizante, majoritatea polineuropatiilor axonale nu sunt tratabile. Deseori, tabloul clinic al unei PDIC atipice mimează o polineuropatie axonală idiopatică, astfel, fiind omisă oportunitatea instalării unui tratament imunomodulator, cu rezoluția ulterioară a simptomelor. Scopul studiului dat a fost stabilirea criteriilor clinice și paraclinice de diagnostic ale formelor atipice de PDIC, pentru instituirea unui tratament imunomodulator precoce.

Material și metode. În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu PDIC atipică și 30 de pacienți cu PDIC tipică. Tuturor pacienților li s-a efectuat examenul de stimulodetecție pe nervi, biochimia desfășurată sangvină, electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. S-a efectuat biopsia de nerv fibular la 9 pacienți (4 – cu PDIC atipic și 5 – cu PDIC tipic). S-a utilizat chestionarul *Overall Neuropathy Limitation Scale* (ONLS) pentru aprecierea dizabilității funcționale a pacienților.

Rezultate. Valoarea medie ONLS în PDIC atipice a fost de $2,43 \pm 0,29$ puncte, mai mică în comparație cu PDIC tipice ($4,17 \pm 0,24$ puncte). Gamapatiile monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce prezintă 22% dintre bolnavii cu PDIC. Criteriul demielinizant cel mai frecvent observat în studiul biopsatului a fost micșorarea numărului de fibre mielinizate groase.

Concluzii. Examenul de stimulodetecție nu reprezintă un test de elecție pentru diagnosticul PDIC senzitive. Conform scalei ONLS, PDIC atipice sunt mai puțin invalidizante, comparativ cu PDIC tipice. Biopsia de nerv fibular, în cadrul PDIC, se efectuează doar atunci când studiile electrofiziologice nu prezintă criterii de demielinizare.

Cuvinte cheie: polineuropatie demielinizantă atipică, biopsie, criterii de diagnostic.

Introducere

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) a fost descrisă, pentru prima dată, în 1958 de către Austin [1]. Datele epidemiologice recente arată o prevalență a PDIC egală cu 2,84 la 100.000 de populație în Regatul Unit [2] și de 1,9 la 100.000 de populație în Japonia (McLeod și coaut., 1999) [3]. În studiul englez, s-a demonstrat că, mai frecvent, suferă pacienții de genul masculin, prevalența specifică de vârstă atinând maximum de 6,7 la 100.000 de populație în grupul cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Incidența maladiei este de 0,15 la 100.000 de populație [2]. S-a constatat că vârsta medie de debut a maladiei este de 57,7 ani. Într-un studiu retrospectiv, efectuat în cazurile de neuropatii cu sechele dizabilitante la persoanele vârstnice, PDIC a ocupat locul determinant secundar, constituind 14% din toate neuropatiile dizabilitante în

Abstract

Introduction. CIDP is an acquired disorder of the peripheral nerves and nerve roots. Typical clinical form of CIDP is symmetrical peripheral nerve damage involving motor fibers more than the sensitive ones. Atypical forms of CIDP, described in the European Federation of Neurology guideline (2010) are more difficult to be identified because of the lack of unified diagnostic criteria. Most axonal polyneuropathies are not treatable in contrast with demyelinating polyneuropathies. Often the clinical picture of an atypical CIDP can simulate idiopathic axonal polyneuropathy, losing opportunity of proper immunomodulation treatment with subsequent resolution of symptoms. The purpose of this study was determining the criteria for clinical and laboratory diagnosis of atypical CIDP towards an early immunomodulation.

Material and methods. The study included 30 patients with atypical CIDP and 30 patients with typical CIDP. All patients underwent nerves conduction studies (NCS), blood was drawn for biochemical tests, also electrophoresis and serum protein immunofixation. Peroneal nerve biopsy was performed in 9 patients (4 – with atypical CIDP and 5 patients with typical CIDP). Overall Neuropathy Limitation Scale questionnaire (ONLS) was used for the assessment of functional disability in all patients.

Results. The mean value ONLS within atypical CIDP was 2.43 ± 0.29 points, lower compared to typical CIDP (4.17 ± 0.24 points). Monoclonal gammopathies were found in 13 patients, representing 22% of patients with CIDP. Demyelinating criteria most frequently observed in the biopsy material is decreased number of myelinated thick fibres.

Conclusions. NCS is not a gold standard for diagnosis atypical sensory CIDP. According to ONLS scale, atypical CIDP are less disabling compared with typical CIDP. Peroneal nerve biopsy within CIDP is performed only when electrophysiological studies do not elucidate demyelination criteria.

Key words: atypical demyelinating polyneuropathy, biopsy, diagnostic criteria.

Introduction

CIDP have been described for the first time in 1958 by Austin [1]. Recent epidemiological data show a prevalence of CIDP equal to 2.84 per 100.000 population in the UK [2] and 1.9 per 100.000 population in Japan (McLeod *et al.*, 1999) [3]. In the English study was demonstrated that CIDP predominantly affect males with specific prevalence reaching the maximum 6.7 per 100.000 population aged between 70 and 79 years. The incidence of the disease represents 0.15 per 100.000 population [2]. In a retrospective study involving elder subjects with neuropathy, associated with disability, CIDP ranked second, constituting 14% of all disabling neuropathies in this age group [4]. The same low prevalence is probably erroneous because atypical forms of CIDP are difficult to diagnose, therefore the actual prevalence should be twice as high.

această categorie de vârstă [4]. Această prevalență mică este, probabil, eronată din cauză că formele atipice de PDIC sunt dificil de diagnosticat, de aceea, prevalența reală ar trebui să fie de două ori mai mare.

Tabloul clinic obișnuit al PDIC reprezintă un deficit motor simetric la nivelul tuturor membrelor, predominant asupra porțiunilor proximale, asociate cu un deficit senzitiv cu aceeași distribuție, cu o diminuare sau abolire de reflexe osteo-tendinoase, cu o evoluție de cel puțin 2 luni [5]. Afectarea senzitivă predomină asupra sensibilității proprioceptive (reflectă implicarea fibrelor nervoase de tip A, cu diametru larg), ceea ce provoacă parestezii și dereglări de echilibru de tip ataxie. Afectiunea nervilor cranieni (mai frecvent, nervul facial, mai rar, nervul oculomotor), are loc, preponderent, în formele clinice de PDIC cu evoluție în pusee [6].

În practica medicală, tabloul clinic al PDIC variază mult de la un pacient la altul, leziunile demielinizante apar aleatoriu (dar, cu predilecție pentru segmentele proximale și distale ale nervilor periferici), subliniind similitudinea PDIC cu scleroza multiplă – boală demielinizantă a sistemului nervos central [7].

Conform criteriilor Federației Europene de Neurologie, *EFNS/PNS Guideline revised 2010*, PDIC poate fi clasificată în 2 forme clinice: PDIC tipică și PDIC atipică [8]. Formele atipice pot fi clasificate conform prezentării clinice în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică distală a membrelor superioare și inferioare.

Sindromul Lewis-Sumner – pentru prima dată menționat de Lewis și Sumner în 1982, cu descrierea la 5 pacienți a unui tablou clinic multifocal, preponderent cu afectarea inițială a membrelor superioare, cu simptome senzoriale și motorii. Rajabally Ya, într-un studiu realizat în 2009, a concluzionat că sindromul Lewis-Sumner este caracterizat de prezența blocurilor de conducere la nivelul nervilor antebrățului în 90% din cazuri, iar implicarea în procesul demielinizant al nervilor membrelor inferioare are loc în 40% din cazuri [9, 10].

DADS – polineuropatie localizată, de obicei, simetric pe porțiunea distală a membrelor superioare și inferioare, fără afectarea trunchiului și nervilor cranieni. Tabloul clinic progresează mai lent decât în PDIC tipică, este frecvent asociat cu prezența în sânge a paraproteinei M – decelată în urma efectuării electroforezei [9]. Parametrii electrofiziologici la acești pacienți sunt, practic, normali, cu o excepție: latența răspunsului motor distal este mărită considerabil; în pofida potențialului de acțiune motor compus normal, rar se evidențiază blocuri de conducere [14, 15].

PDIC senzitivă. În 5-10% cazuri de PDIC sunt prezente doar simptomele senzitive, în pofida evidențelor electrofiziologice de demielinizare la nivelul nervilor motorii [11]. Această apreciere epidemiologică este subestimată din cauză că prezentarea lor clinică inițială mimează o polineuropatie axonală idiopatică, iar examenul de stimulodectecție poate fi absolut normal, fără semne de demielinizare. Este necesară efectuarea testelor adăugătoare pentru a stabili diagnosticul corect de PDIC: puncție lombară, potențiale evocate somato-senzoriale (PESS), rezonanță magnetică nucleară a porțiunilor proximale ale plexurilor cervico-brahiale și lombo-sacral, la necesitate, biopsie de nerv sural sau superficial peroneal.

The typical clinical manifestations of CIDP include a motor deficit symmetrically in all limbs, predominantly the proximal portion, associated with a sensory deficiency with the same distribution, with a reduction or abolition of tendon reflexes, duration for at least two months [5].

Sensory impairment prevails over proprioceptive sensitivity (that highlights the involvement of the large nerve fibres type A) which causes numbness and balance disorders ataxia type. Cranial nerves affection (commonly the facial nerve, oculomotor nerve rarely) occurs mainly in the clinical forms of CIDP with relapsing evolution [6].

In practice, clinical picture of CIDP varies greatly from one patient to another, demyelinating lesions occur randomly (but concentrate on proximal and distal segments within peripheral nerves), highlighting the similarity between CIDP and multiple sclerosis – demyelinating disease of the central nervous system [7].

According to the European Federation of Neurology guideline (*EFNS/PNS Guideline revised in 2010*) CIDP can be classified in two clinical forms: typical CIDP and atypical CIDP [8]. Atypical forms can be classified according to the clinical manifestations in 4 major groups: pure motor, pure sensory, multifocal and distal symmetrical impairment of upper and lower limbs.

Lewis-Sumner syndrome. In 1982, Lewis and Summer described five patients with a multifocal clinical picture, mainly affecting of upper limbs first, with sensory and motor symptoms. Rajabally Ya in a study conducted in 2009 concluded that the syndrome Lewis-Sumner is characterized by the presence of conduction blocks in median or ulnar nerves in 90% cases, and demyelination of lower limbs nerves occurs in 40% of cases [9, 10].

DADS – represents a polyneuropathy usually located symmetrically on the distal portions of upper and lower limbs without damaging the trunk and cranial nerves. The clinical course is slower than in typical CIDP, is commonly associated with the presence in the blood of paraprotein M – detected after performing electrophoresis of serum proteins [9]. Electrophysiological parameters in these patients are basically normal with one exception: distal motor latency is considerably increased despite normal compound motor action potentials, conduction blocks are rarely present [14, 15].

Sensory CIDP. In 5-10% of CIDP patients only sensory symptoms are present, despite the electrophysiological evidence of demyelination in the motor nerves [11]. This epidemiological assessment is understated because pure sensory CIDP initial clinical presentation mimics idiopathic axonal polyneuropathy and electrophysiological exam can be absolutely normal with no signs of demyelination. It's necessary to perform additional investigations to determine the correct diagnosis of sensory CIDP: lumbar puncture, somatosensory evoked potentials (SSEP), nuclear magnetic resonance of cervical-brachial and lumbar-sacral plexus and if necessary sural or fibular nerves biopsy.

There are no specific serum antibodies associated with CIDP compared to other chronic autoimmune neuropathies:

Nu există auto-anticorpi serici specifici asociați cu PDIC, comparativ cu alte neuropatii dizimunitare cronice: anticorpi anti ganglioside GM1 tipul IgM, în neuropatii multifocale motorii, anticorpi anti glicoproteină asociată mielinei (MAG), în polineuropatii demielinizante cronice, asociate cu paraproteină tip IgM [16].

Criteriile electrofiziologice sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului de PDIC [28]. Principalii 4 parametri care ne indică prezența unui proces demielinizant sunt: scăderea vitezei nervoase de conducere motorii (VCM), o mărire a latenței distale motorii (LD), creșterea latenței sau dispariția undelor tardive (unde F) și prezența blocurilor de conducere (BC). Acestea din urmă, deși nu sunt specifice doar pentru PDIC, sunt sugestive pentru diagnosticul de PDIC (Tabelul 1).

Tabelul 1. Valori demielinizante ale examenului de stimulodectecție pe nervii motori.

Nervii	Latența distală motorie	Viteza de conducere motorie	Latența sau viteza undei F	Durata distală a potențialului de acțiune motor compus
Median	5,6 ms	33 m/s	39 ms sau 34 m/s	6,6 ms
Ulnar	4,6 ms	33 m/s	39 ms sau 34 m/s	6,7 ms
Peronier	7,6 ms	29 m/s	66 ms sau 34 m/s	7,6 ms
Tibial	8,3 ms	29 m/s	66 ms sau 34 m/s	8,8 ms

Structural, imunoglobuline normale (Ig) sunt compuse din unități mai mici, numite lanțuri ușoare și lanțuri grele, care formează complexul imunoglobulinei. Există cinci tipuri de lanțuri grele, fiecare lanț corespunde unei anumite litere. Aceste cinci tipuri sunt abreviate ca IgG, IgA, IgM, IgD, și IgE. Există două tipuri de lanțuri ușoare, denumite kappa și lambda [17].

Gamapatia monoclonală rezultă dintr-o supraproducție de o singură clonă anormală a unui plasmocit sau a unui limfocit B. Imunoglobulina monoclonală este recunoscută ca o bandă de migrare restricționată, din contul gamaglobulinelor, în urma procesului de electroforeză a serului, așa numita M-proteină [18].

Este important de notat că multe gamapatii monoclonale, identificate prin electroforeza serului, sunt benigne: acestea sunt așa-numitele gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (MGUS) [19]. Landgren și colaboratorii au examinat mostre de ser de la 71 de pacienți care au fost diagnosticați cu MGUS și au descoperit că în termen de la 2 la 8 ani, toți pacienții cu MGUS au dezvoltat mielom multiplu [20].

Material și metode

S-a efectuat un studiu cross-sectiional bicentric, unde au fost analizați prospectiv și retrospectiv 30 de pacienți cu PDIC atipică și 30 de pacienți cu PDIC tipică, internați în perioada 2010-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova și în Departamentul de Neuropatii Periferice Dizimunitare, spitalul Pitié-Salpêtrière, Paris.

Examinarea clinică a pacienților a inclus următoarele teste

IgM anti ganglioside GM1 antibodies in multifocal motor neuropathies or antibodies to glycoprotein associated with myelin (MAG) in chronic demyelinating polyneuropathies associated with IgM paraprotein [16].

Electrophysiological criteria are essential for diagnosis of CIDP [28]. The main four parameters that indicate the presence of a demyelinating process are: decreased motor conduction velocity (MCV), delayed distal motor latency (DML), delayed latency or disappearance of F waves and presence of conduction blocks (CB). These features, although not unique to CIDP, are suggestive of the diagnosis of CIDP (Table 1).

Table 1. Demyelinating values of nerves conduction study in motor nerves

Nerves	Distal motor latency	Motor conduction velocity	F wave latency	Distal compound motor action potential duration
Median	5.6 ms	33 m/s	39 ms or 34 m/s	6.6 ms
Ulnar	4.6 ms	33 m/s	39 ms or 34 m/s	6.7 ms
Peroneal	7.6 ms	29 m/s	66 ms or 34 m/s	7.6 ms
Tibial	8.3 ms	29 m/s	66 ms or 34 m/s	8.8 ms

Structurally, normal immunoglobulins (Ig) are composed of smaller units called light chains and heavy chains, forming complex immunoglobulin. There are five types of heavy chains, each chain corresponds to a certain letter. These five types are abbreviated as IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE. There are two types of light chains, called kappa and lambda [17].

Gammopathies result from an overproduction of a single abnormal clone of a plasma cell or B lymphocytes. Monoclonal immunoglobulin, the so-called M-protein, is recognized as a restricted migration lane, derived from gamma globulins, in the process of serum electrophoresis [18].

It is important to note that many monoclonal gammopathies identified on serum electrophoresis are benign, so-called monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [19]. Landgren *et al.* examined serum samples of 71 patients that were diagnosed with MGUS and discovered, that in a period of time from 2 to 8 years, all patients with MGUS developed multiple myeloma [20].

Material and methods

A cross-sectional bicentric study was made, where patients were analysed prospectively and retrospectively. We examined medical records from the Centre of Peripheral Disimmunatory Polyneuropathies, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, and Institute of Neurology and Neurosurgery, Republic of Moldova in the period of time 2010-2015. Two groups of study were identified: 30 patients with typical CIDP and 30 patients with atypical CIDP.

Clinical examination included the following scales: muscular strength exam according to MRC scale (*Medical Research Council*), tendon reflexes according to NINDS scale (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), superficial and deep sensibility exam according to INCAT scale. Disability was

neurologice: examenul forței musculare, conform scalei MRC (l. engl. *Medical Research Council*), examinarea reflexelor osteotendinoase conform scalei de gradare NINDS (l. engl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), examenul sensibilității superficiale și profunde conform scalei INCAT. Aprecierea dizabilității s-a apreciat cu 3 teste funcționale: *9-hole peg test* (testul cu 9 piese și 9 orificii), testul de 10 metri și ONLS (l. engl. *Overall Neurological Limitations Scale* – Scala limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice).

Toți pacienții au efectuat examenul electrofiziologic de stimulodetecție.

Zece pacienți cu PDIC senzitivă și 10 pacienți cu PDIC tipică au efectuat examenul PESS.

S-au preluat de la pacienți tot spectrul de analize biochimice, examenul microscopic și macroscopic de lichid cefalorahidian (LCR). S-a efectuat electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. S-a cercetat prezența anticorpilor antimielinici și antiglicolipidici, care ar putea juca un rol important în patogenia maladiei.

Biopsiile de nerv fibular superficial au fost obținute la nivelul treimii inferioare a porțiunii laterale a gambei, cu anestezie locală. Biopsiile au fost efectuate la 5 pacienți cu PDIC tipică și la 4 pacienți cu PDIC atipică. Fragmentul de 5 centimetri de nerv fibular a fost împărțit în 3 fragmente: primul fragment, cu fixare în paraformaldehidă și colorat cu hematoxilin-eozină; al 2-lea fragment – cu fixare în glutaraldehidă și obținerea, ulterioră, a secțiunilor semifine, colorate în albastru de toluidină; al 3-lea fragment a fost înghețat în izopentan cu nitrogen lichid și păstrat la temperatura de -80°C pentru cercetări imunohistologice.

Secțiunile semifine reprezintă cea mai utilă preparare a fragmentelor de nerv pentru vizualizarea alterărilor demielinizante [22]. Doar secțiunile semifine permit cuantificarea corectă a markerilor demielinizării: prezența bulbilor de ceapă, scăderea numărului și densității fibrelor mielinizate mari și mici, micșorarea grosimii tecii de mielină. Infiltrarea epineurală cu limfocite se vizualizează la fixare în parafină și colorare cu hematoxilină-eozină sau în probele imunofluorescente, după înghețare în izopentan [23].

Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea testelor statistice Mann-Whitney și Fisher (SPSS statistics 20). Cazurile cu un $p \leq 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultate

Lotul I de studiu a inclus 30 de pacienți cu PDIC atipic, lotul II fiind reprezentat de 30 de pacienți cu PDIC tipic. Structura lotului I de pacienți conform formelor clinice de PDIC atipică: 10 pacienți cu sindromul Lewis-Sumner ce constituie 33% din pacienții lotului I, 6 pacienți cu DADS – 20% și 14 pacienți cu PDIC senzitivă – 47%.

Din cei 14 pacienți cu PDIC senzitive, 4 au corespuns criteriilor *EFNS/PNS Guideline revised 2010*, iar 10 pacienți au corespuns criteriilor formulate de Grupul Francez de Experti PDIC, în 2013 [24]. În cazul acestor 10 pacienți, la examenul de stimulodetecție, nu s-au evidențiat criterii de demieliniza-

assessed by 3 functional tests: *9-hole peg test*, 10 meters test and ONLS (*Overall Neurological Limitations Scale*)

Nerve conduction studies (NCS) were performed in all the patients.

SSEP tests were performed in 10 patients with typical CIDP and 10 patients with sensory CIDP.

A full routine biochemistry, cerebral spinal fluid (CSF) macroscopic/microscopic examination was made for all patients. Electrophoresis and immunofixation of serum proteins, all spectrum of anti-myelin and anti-ganglioside antibodies were performed.

Superficial fibular nerve biopsies were obtained under local anesthesia from the lateral and inferior part of the calf. Five patients with typical CIDP and 4 patients with atypical CIDP underwent superficial fibular nerve biopsies. The 5 centimetres long superficial peroneal nerve specimen was divided into three pieces: one piece was fixated in paraformaldehyde and stained with haematoxylin-eosin; 2nd piece was fixed in glutaraldehyde and the subsequent generation of semi-thin sections were stained with toluidine blue; 3rd piece was frozen in liquid nitrogen and stored at -80 degrees Celsius – for immunohistological research.

Semi-thin sections allow much greater resolution than those provided by specimens embedded in paraffin and allow accurate quantification of demyelination markers: the presence of onion bulbs, decreased number and density of large and small myelinated fibers, decreased thickness of the myelin sheath [22]. Epineural lymphocyte infiltration is seen with paraffin fixing, and haematoxylin-eosin staining, or by freezing in isopentane immunofluorescent samples [23].

Statistical analysis was performed using statistical methods Mann-Whitney and Fisher (SPSS statistics 20). Cases with $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results

First study group included 30 patients with atypical CIDP, the second group was represented by 30 patients with typical CIDP. The percentage of patients with atypical CIDP was the following: 10 patients with Lewis-Sumner syndrome represent 33% of patients with atypical CIDP, 6 patients with DADS – 20% of patients and 14 patients with sensitive CIDP – 47% of patients with atypical CIDP.

From the group of 14 patients with sensitive CIDP – 4 patients fulfilled the *EFNS/PNS Guideline 2010* criteria, 10 patients fulfilled the criteria of the French Group of CIDP Experts 2013 [24]. NCS show no evidence of demyelinating criteria for these 10 patients with sensory CIDP, but these patients show clinical examination abnormalities that are not typical for chronic axonal polyneuropathies like: ataxia, generalized areflexia, distal hypoesthesia progressing toward the proximal portions of the limbs.

According to the sex ratio in the group of patients with atypical CIDP, there were 22 men (73%) and 8 women (27%), with no statistical difference with typical CIDP group: 20 men (67%) versus 10 women (33%) ($p > 0.05$).

re; în schimb, examenul clinic a relevat anomalii care nu sunt caracteristice polineuropatiilor cronice axonale: ataxie, areflexie generalizată, hipoestezie distală, ce progresează spre porțiunile proximale ale membrilor.

Conform apartenenței de sex, în grupul pacienților cu PDIC atipic, s-a constatat predominarea sexului masculin – 22 de bărbați (73%) *versus* 8 femei (27%), fără diferență statistică cu lotul II de pacienți, în care au fost 20 de bărbați (67%) *versus* 10 femei (33%) ($p>0,05$).

Vârsta medie a pacienților cu PDIC atipic, incluși în studiu, a constituit $61,8\pm 2,2$ de ani (95%CI: 35,6 – 79,8; $p=0,27$). Majoritatea pacienților, 23 de persoane (76,7%), au avut vârsta între 40-70 de ani, 4 persoane (13,3%) au fost mai tinere de 40 de ani, iar 3 persoane (10,0%) au avut vârsta peste 70 de ani. Debutul maladiei s-a constatat, în mediu, la $53,6\pm 2,4$ de ani (95%CI: 25,5 – 71,5). Durata maladiei a constituit, în medie, $99,2\pm 10,9$ luni (95%CI: 12,5 – 228,1), adică, o medie de 9 ani ($p=0,12$).

Analiza grupului pacienților cu PDIC tipic, denotă faptul că vârsta medie a acestor pacienți a constituit $58,5\pm 2,3$ de ani (95%CI: 31,2 – 81,3). Majoritatea pacienților, 22 de persoane (73,4%), au fost între 40-70 de ani, 7 persoane (23,3%) – mai tineri de 40 de ani, 1 persoană (3,3%) a fost mai în vârstă de 70 de ani. Debutul maladiei în grupul cu PDIC tipic s-a constatat, în medie, la $51,2\pm 2,4$ de ani (95%CI: 20,3 – 75,6). Durata maladiei a variat de la 12 luni până la 324 de luni (27 de ani), media constituind $122,0\pm 13,9$ luni (95%CI: 12,2 – 324,2), ceea ce echivalează cu o durată medie de 10 ani.

Din numărul total de 60 de pacienți, gamapatiile monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce prezintă 22% din bolnavii cu PDIC. În lotul I, cu PDIC atipic, s-au identificat 5 cazuri cu gamapatii monoclonale, iar în lotul II – 8 pacienți ($p>0,05$).

Din numărul total de MGUS IgM, 6 cazuri au fost de IgM kappa și 3 cazuri – de IgM lambda. Din numărul total de MGUS IgG, 3 cazuri au fost de IgG kappa și 1 caz – de IgG lambda.

Analiza valorilor medii ONLS în cele 2 loturi de pacienți a arătat următoarele rezultate:

- ONLS la nivelul membrilor inferioare a fost de $1,17\pm 0,20$ puncte în PDIC atipic *versus* $2,23\pm 0,12$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,001$);
- ONLS la nivelul membrilor superioare a fost de $1,27\pm 0,18$ puncte în PDIC atipic *versus* $1,93\pm 0,17$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,11$);
- ONLS total în PDIC atipic a avut valoarea de $2,43\pm 0,28$ puncte *versus* $4,17\pm 0,24$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,001$).

Relația dintre scorul ONLS în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică tipică, cea atipică și gamapatiile monoclonale este prezentat în Tabelul 2.

Rezultatele din Tabelul 2 demonstrează asocierea dintre prezența unei gamapatii monoclonale IgM și o dizabilitate mai pronunțată, comparativ cu valoarea medie a ONLS total din lotul II, iar pacienții din lotul I, cu gamapatii monoclonale IgM, nu se deosebesc după gravitatea dizabilității de restul lotului.

The average age of patients with atypical CIDP included in the study was 61.8 ± 2.2 years (95% CI: 35.6 to 79.8; $p=0.27$). Most patients, 23 (76.7%) persons were between 40-70 years old, 4 persons (13.3%) were younger than 40 years, 3 persons (10%) aged over 70 years. The medium age of onset of symptoms was 53.6 ± 2.4 years (95% CI: 25.5 to 71.5) for patients with atypical CIDP. Disease duration for patients with atypical CIDP was 99.2 ± 10.9 months (95% CI: 12.5 to 228.1) which is equivalent to an average 9 years ($p=0.12$).

Typical CIDP patients' analysis shows the average age of these patients was 58.5 ± 2.3 years (95% CI: 31.2 to 81.3). Most patients, 22 (73.4%) people were between 40-70 years old, 7 persons (23.3%) were younger than 40 years, one person (3.3%) aged over 70 years. The medium age of onset of disease in typical CIDP group was on average to 51.2 ± 2.4 years (95% CI: 20.3 to 75.6). Disease duration ranged from 12 months (1 year) to 324 months (27 years), the average being 122 ± 13.9 months (95% CI: 12.2 to 324.2) which is equivalent to an average 10 years.

From a total number of 60 patients, monoclonal gammopathies were found in 13 patients, which represent 22% of patients with CIDP. In the study group of patients with atypical CIDP, 5 cases of monoclonal gammopathies were found, and 8 cases – in the group of typical CIDP ($p>0.05$).

From the total number of MGUS IgM, 6 cases were of IgM kappa and 3 cases of IgM lambda. Out of the total number of MGUS IgG, 3 cases were of IgG kappa and one case of IgG lambda.

Average values of ONLS in the 2 groups showed the following results:

- average ONLS in lower limbs is 1.17 ± 0.20 points in atypical CIDP *versus* 2.23 ± 0.12 points in typical CIDP ($p<0.001$);
- average ONLS in upper limbs is 1.27 ± 0.18 points in atypical CIDP *versus* 1.93 ± 0.17 points in typical CIDP ($p<0.11$);
- total ONLS in atypical CIDP has a value of 2.43 ± 0.28 points *versus* 4.17 ± 0.24 points in typical CIDP ($p<0.001$).

The results presented in Table 2 demonstrates the association between the presence of IgM monoclonal gammopathy and higher level of disability, compared to average value of total ONSL from the second group; patients from the first group, with IgM monoclonal gammopathies do not differ in levels of disability from other patients from the same group.

Analysing ONLS results of the 2 study groups, we observe that atypical CIDP are less disabling and offer a more independent life style, while typical CIDP forces every 3rd patient (10 out of 30) to walk with crutches.

According to NCS results presented in Table 3 distal motor latencies, motor conduction velocities, proximal CMAP amplitudes, F wave's latencies of median, ulnar, peroneal and tibial nerves are more preserved in atypical CIDP than in typical CIDP, data that suggest a less demyelinating and degenerative process in atypical CIDP patients compared with typical cases of CIDP.

Table 2. Relația dintre ONLS[†] în PDIC[‡] tipică și PDIC atipică și gamapatiile monoclonale.

Pacient	Diagnostic	IgM kappa, g/l	IgM lambda, g/l	IgG kappa, g/l	IgG lambda, g/l	ONLS total (MS ^{&} +MI [*])
1	Lewis-Sumner	1,2				(1+0)=2
2	Lewis-Sumner		2,0			(2+2)=4
3	DADS [#]	1,0				(2+0)=2
4	PDIC senzitiv	1,0				(0+2)=2
5	PDIC senzitiv			5,0		(3+2)=5
6	PDIC tipic		2,2			(2+2)=4
7	PDIC tipic	0,8				(3+3)=6
8	PDIC tipic	0,8		0,7		(3+3)=6
9	PDIC tipic	2,9				(2+2)=4
10	PDIC tipic				9,4	(0+2)=2
11	PDIC tipic		10,6			(2+3)=5
12	PDIC tipic			1,0		(2+2)=4

Notă: [†]- chestionarul Overall Neuropathy Limitation Scale; [‡]- polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică; [&]- membrul superior; ^{*}- membrul inferior; [#]- polineuropatia demielinizantă simetrică distală achiziționată (l. engl. distal acquired demyelinating symmetric neuropathy).

Anlizând rezultatele ONLS în cele 2 loturi de pacienți, observăm că PDIC atipice sunt mult mai puțin invalidizante și permit un mod de viață autonom, pe când în cazul pacienților cu PDIC tipic, practic fiecare al treilea pacient (10 din 30) se deplasa doar cu ajutorul cârjei.

Conform rezultatelor examenului de stimulodectecție, prezentate în Tabelul 3, vitezele de conducere și amplitudinile distale motorii pe nervii median, ulnar și peroneal, au fost cu mult mai mari în lotul PDIC atipic vs. PDIC tipic, fapt ce denotă un proces demielinizant și degenerativ mai puțin intens decât în PDIC tipice.

Latențele distale motorii medii în PDIC tipic au fost următoarele: nervul median – 5,94±0,52 ms; nervul ulnar – 4,55±0,25 ms; nervul peroneus – 6,80±0,46 ms.

Latențele distale motorii medii la examenul de stimulodectecție la 6 pacienți cu DADS au fost: nervul median – 8,32±0,63 ms (p<0,001); nervul ulnar – 5,45±0,35 ms (p<0,05); nervul peroneus – 7,36±0,45 ms (p<0,05). S-a observat o majorare semnificativă uniformă a latenței distale motorii la pacienții cu DADS pe toți nervii studiați, în special, pe nervul median, ceea ce este o caracteristică patognomonică electrofiziologică pentru diagnosticul de DADS [25].

Amplitudinea potențialului de acțiune senzitiv la nivel de nerv sural a fost absolut normală la 7 pacienți din cei 14 cu PDIC senzitivă (50%). Dintre acești 7 pacienți, la 6 dintre ei (47%) s-a observat așa-numitul raport inversat: amplitudinea senzorie a nervului sural este mai mare ca amplitudinea senzorie a nervului median, ceea ce reprezintă un criteriu suportiv important pentru diagnosticul de PDIC [28].

Rezultatele examenului stimulodectecției în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici la pacienții cu PDIC tipic, în comparație cu PDIC atipic, sunt prezentate în Tabelul 3.

Table 2. Relation between ONLS[†] in typical and atypical CIDP[‡] and monoclonal gamopathies.

Patient	Diagnosis	IgM kappa, g/l	IgM lambda, g/l	IgG kappa, g/l	IgG lambda, g/l	Total ONLS (MS ^{&} +MI [*])
1	Lewis-Sumner	1.2				(1+0)=2
2	Lewis-Sumner		2.0			(2+2)=4
3	DADS [#]	1.0				(2+0)=2
4	CIDP senzitiv	1.0				(0+2)=2
5	CIDP senzitiv			5.0		(3+2)=5
6	CIDP tipic		2.2			(2+2)=4
7	CIDP tipic	0.8				(3+3)=6
8	CIDP tipic	0.8		0.7		(3+3)=6
9	CIDP tipic	2.9				(2+2)=4
10	CIDP tipic				9.4	(0+2)=2
11	CIDP tipic		10.6			(2+3)=5
12	CIDP tipic			1.0		(2+2)=4

Note: [†]- Overall Neuropathy Limitation Scale; [‡]- chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; [&]-upper limb; ^{*}- lower limb; [#]- distal acquired demyelinating symmetric neuropathy.

In typical CIDP cases the average values of distal motor latencies are: median nerve – 5.94±0.52 ms; ulnar nerve – 4.55±0.25 ms; peroneal nerve – 6.8±0.46 ms.

Average values of distal motor latencies in DADS patients are: median nerve – 8.32±0.63 ms (p<0.001); ulnar nerve – 5.45±0.35 ms (p<0.05); peroneal nerve – 7.36±0.45 ms (p<0.05). There is a significant increase in distal motor latencies at patients with DADS in all studied nerves, especially on the median nerve, which is a pathognomonic electrophysiological feature for DADS polyneuropathies [25].

The amplitudes of the sensory nerve actions potentials in sural nerves are absolutely normal in 7 patients of 14 with sensory CIDP (50%). From these 7 patients, 6 of them (47%) have so-called inverse ratio-amplitude of the sural nerve SNAP is greater than the amplitude of median nerve SNAP, which is an important supportive criteria for diagnosis of CIDP [28].

SSEP examination were done to 10 patients diagnosed with sensory CIDP but with no signs of demyelination on NCS and compared with SSEP results of 10 patients with typical CIDP. Six patients with sensory CIDP had prolonged radicular conduction time in at least 1 limb compared to 7 patients in typical CIDP (p>0.05), and 7 had abnormal/delayed N9/N18 potentials and/or absent spinal potential in at least 1 limb compared to 8 patients with typical CIDP (p>0.05).

Antibodies anti-GM1 and anti-GM2 were detected positive only in 1 case of Lewis-Sumner syndrome in first group of patients. In the second group, results are the following: in one patient were detected both anti-GM1 and anti-GD1B antibodies, and in another patient anti-GM2 and anti-GD1B antibodies were positive.

In group I we found the following results from examining the levels of protein in CSF: sensory CIDP – 0.63 g/l (71%

Tablelul 3. Examenul stimulodectecției în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici la pacienții cu PDIC tipic, în comparație cu PDIC atipic.

Parametrul	Lot PDIC tipic (n=30)	Lot PDIC atipic (n=30)	p
<i>Nervul median</i>			
Latența distală, ms	5,94±0,52	4,91±0,49	0,09
Amplitudinea distală, mV	4,71±0,46	7,25±0,59	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	2,99±0,40	6,27±0,61	<0,001
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	31,84±1,83	40,40±2,13	0,002
Latența undei F, ms	44,11±2,45	35,27±1,73	0,003
<i>Nervul ulnaris</i>			
Latența distală, ms	4,55±0,25	3,61±0,27	0,004
Amplitudinea distală, mV	4,95±0,56	8,18±0,43	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	3,04±0,38	6,73±0,47	<0,001
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	31,37±1,88	45,29±2,31	<0,001
Latența undei F, ms	42,31±2,04	34,72±1,14	>0,05
<i>Nervul peroneu</i>			
Latența distală, ms	6,8±0,46	5,11±0,25	0,008
Amplitudinea distală, mV	2,21±0,43	4,09±0,67	0,017
Amplitudinea proximală, mV	1,66±0,41	3,25±0,58	0,022
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	28,55±1,70	36,89±1,64	<0,001
Latența undei F, ms	62,84±2,76	50,06±2,20	<0,001
<i>Nervul tibial</i>			
Latența distală, ms	7,64±0,36	5,97±0,35	<0,001
Amplitudinea distală, mV	1,65±0,41	5,73±0,79	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	1,52±0,43	5,41±0,76	<0,001
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	29,00±1,52	39,11±1,26	<0,001
Latența undei F, ms	65,96±2,07	51,85±2,52	<0,001

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard.

S-au comparat rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC senzitivă cu rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC tipică. S-a observat că 6 pacienți cu PDIC senzitivă au avut un timp prelungit de conducere radicular, comparativ cu 7 pacienți din lotul cu PDIC tipic ($p>0,05$) în, cel puțin, 1 membru, iar 7 pacienți cu PDIC senzitivă au avut întârziate potențialele spinale N9 / N18 în, cel puțin, 2 nervi, comparativ cu 8 pacienți din lotul cu PDIC tipică ($p>0,05$).

Anticorpii anti-GM1 și anti-GM2 au fost depistați pozitivi doar într-un caz de Lewis-Sumner în lotul I de pacienți. În lotul II, rezultatele au fost următoarele: la unul și același pacient, s-au depistat anticorpi IgM anti-GM1 și anti-GD1B, iar la alt pacient – anticorpi IgM anti-GM2 și anti-GD1B.

În cadrul lotului I, au fost următoarele rezultate la examinarea nivelului de proteină în LCR: PDIC senzitiv – 0,63 g/l (la 4 pacienți din 14 – proteinorahia normală, adică, 71% din numărul total de pacienți cu PDIC senzitiv, au avut nivelul pro-

Table 3. Results of NCS in motor and sensitive fibers of peripheral nerves in patients with typical versus atypical CIDP

Parameter	Typical CDIP group (n=30)	Atypical CDIP group (n=30)	p
<i>Median nerve</i>			
Motor distal latency, ms	5.94±0.52	4.91±0.49	0.09
CMAP distal amplitude, mV	4.71±0.46	7.25±0.59	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	2.99±0.40	6.27±0.61	<0.001
Motor conduction velocity (fore-arm), m/s	31.84±1.83	40.40±2.13	0.002
F wave latency, ms	44.11±2.45	35.27±1.73	0.003
<i>Ulnar nerve</i>			
Motor distal latency, ms	4.55±0.25	3.61±0.27	0.004
CMAP distal amplitude, mV	4.95±0.56	8.18±0.43	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	3.04±0.38	6.73±0.47	<0.001
Motor conduction velocity, m/s	31.37±1.88	45.29±2.31	<0.001
Motor distal latency, ms	42.31±2.04	34.72±1.14	>0.05
<i>Peroneal nerve</i>			
Motor distal latency, ms	6.8±0.46	5.11±0.25	0.008
CMAP distal amplitude, mV	2.21±0.43	4.09±0.67	0.017
CMAP proximal amplitude, mV	1.66±0.41	3.25±0.58	0.022
Motor conduction velocity, m/s	28.55±1.70	36.89±1.64	<0.001
Motor distal latency, ms	62.84±2.76	50.06±2.20	<0.001
<i>Tibial nerve</i>			
Motor distal latency, ms	7.64±0.36	5.97±0.35	<0.001
CMAP distal amplitude, mV	1.65±0.41	5.73±0.79	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	1.52±0.43	5.41±0.76	<0.001
Motor conduction velocity, (calf) m/s	29.00±1.52	39.11±1.26	<0.001
Motor distal latency, ms	65.96±2.07	51.85±2.52	<0.001

Note: Data are presented as mean values and standard error.

(4 out of 14 patients with normal CSF protein level) of all patients with sensory CIDP have elevated protein levels in CSF), Lewis Sumner syndrome – 0.904 g/l, DADS – 1.25 g/l.

In our study, we obtained the following results of the analysis of nerve biopsy (peroneal superficial): endoneural infiltrations with mononuclear cells (44%), onion bulb formations (55%), reduced density of myelinated fibres (100%) and demyelination with increased g value (100%). Normal values of the g value (axonal diameter / total diameter of the nerve fiber) is ≤ 0.7 for small fibers and ≤ 0.5 – for large fibers. Typical aspects of these modifications are presented in Figures 1 and 2.

Discussions

Types of gammopathies described in our study were the following: IgM – 9 cases (70% of gammopathies) and IgG – 4 cases (30% of gammopathies). The obtained results in our study correspond to data registered by La Rue *et al.* in 2010, where 32 out of 146 patients with CIDP (22%) had mono-

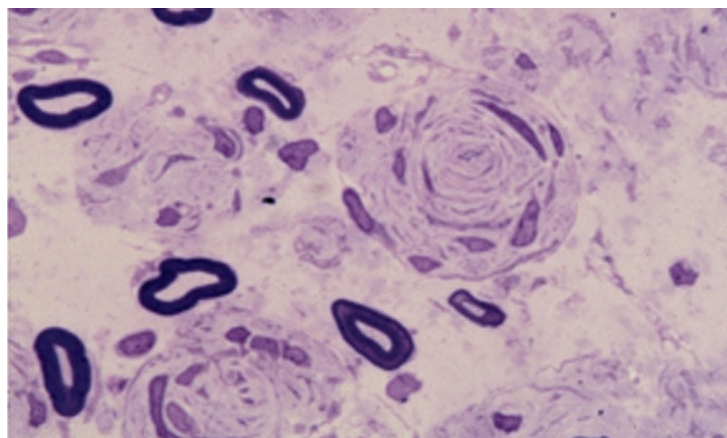


Fig. 1 Secțiune semifină de nerv peroneus superficial ce prezintă formațiune în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC, formă sensibilă. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spitalul Pitié-Sapêtrière, Paris.

Fig. 1 Semi thin section of the peroneal superficial nerve that shows „onion bulb” formation in a patient with sensitive CIDP. Laboratory of neuro-muscular biopsy, Pitié-Salpêtrière hospital, Paris.

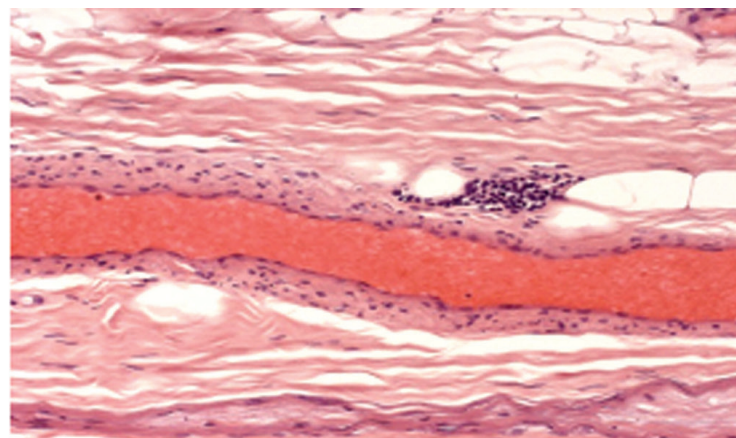


Fig. 2. Secțiune fixată în parafină, colorată cu hematoxină-eozină, de nerv fibular superficial ce prezintă infiltrație cu celule mononucleare. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spitalul Pitié-Salpêtrière, Paris.

Fig. 2 Paraffin fixed section, haematoxylin-eosin staining of the peroneal superficial nerve that shows mononuclear cells. Laboratory of neuro-muscular biopsy, Pitié-Salpêtrière hospital, Paris.

teinei crescute în LCR); în cazul sindromului Lewis Sumner – 0,904 g/l, DADS – 1,25 g/l.

În studiul nostru, am obținut următoarele rezultate la analiza biopsiilor de nerv superficial fibular: infiltrate endoneurale cu celule mononucleare (44%), formațiuni în „bulb de ceapă” (55%), reducerea în densitate a fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea cu valoarea g crescută (100%). În normă, valoarea g (diametru axonal / diametru total al fibrei nervoase) este de $\leq 0,7$ pentru fibrele mici și de $\leq 0,5$ – pentru fibrele mari. Aspectele tipice ale acestor modificări sunt prezentate în Figurile 1 și 2.

Discuții

Tipul gamapatiilor, descrise în studiul nostru, au fost următoarele: IgM – 9 cazuri (70% din gamapatii) și IgG – 4 cazuri (30% din gamapatii). Rezultatele obținute în studiu corespund cu datele înregistrate de La Rue *et al.* în 2010, unde 32 din 146 de pacienți cu PDIC (22%) aveau gamapatie monoclonală decelată la imunoelectroforeză, dintre care predominau IgM gamapatiile (19 IgM vs. 13 IgG gamapatii) [15].

Datele din cadrul studiului nostru au fost comparate cu rezultatele studiului francez [26]. Nivelul proteinei în LCR era majorat la 16 din 22 pacienți cu PDIC sensibil (73% dintre pacienții studiați), comparativ cu 71% din studiul nostru.

Analizând rezultatele obținute, am elaborat un algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC, prezentate în Tabelul 4.

Kulkani *et al.*, în 2010, au analizat biopsiile de nerv fibular la 46 de pacienți cu PDIC [27]. Ei au prezentat următoarele rezultate: reducere în densitate a fibrelor mielinizate (93,5%), demielinizare cu valoarea g crescută (82,8%), infiltrate inflamatorii endoneurale sau epineurale (58,7%) și formațiuni în „bulb de ceapă” (28,3%). Astfel, reducerea densității fibrelor mielinizate și însăși demielinizarea sunt cel mai des întâlniți

clonal gammopathy detected via immune electrophoresis, where IgM prevailed among all gammopathies (19 IgM vs. 13 IgG) [15].

Data from our study were compared to the results of the French study [26]. The protein level in CSF was elevated in 16 out of 22 patients with sensitive CIDP (73% of the studied patients), comparative with 71% from our study.

Analysing obtained results, we elaborated a diagnostic algorithm for typical and atypical CIDP, presented in Table 4.

Kulkani *et al.* in 2010, analysed peroneal nerve biopsies of 46 patients with CIDP [27]. They presented the following results: density reduction of the myelinated fibres (93.5%), demyelination with an elevated g value (82.8%), endoneural or epineural inflammatory infiltrations (58.7%) or onion bulb formations (28.3%). Thereby, density reduction of the myelinated fibres and demyelination itself are the most common markers of demyelination in peroneal nerve biopsies in patients with CIDP.

Conclusions

NCS is the most important test used to diagnose demyelinating polyneuropathies. However, in cases of atypical CIDP, especially in sensitive types, it has a reduced informative and sensibility value. SSEP must be carried out in all cases of atypical sensitive polyneuropathy (accompanied by ataxia, areflexia) to demonstrate the proximal demyelination (at pre or

In our study, all patients with sensitive CIDP had proven for proximal demyelination at SSEP examination, without any significant statistical differences between patients with sensitive CIDP and patients with typical CIDP. These results prove that 10 cases of sensitive CIDP, that do not meet *EFNS/PNS guideline revised in 2010* electrophysiological criteria of demyelination, may be considered for sure as CIDP and treated with immunomodulatory medication. Peroneal nerve biopsy should

Tabelul 4. Algoritm de diagnostic al polineuropatiilor demielinizante inflamatorii cronice tipice și atipice.**SITUAȚIA A****PDIC tipică****I. Deficit senzitivo-motor simetric la 4 membre**

- Deficit motor, la nivelul membrelor, predominant suferă porțiunea proximală a membrelor;
- Deficit senzitiv predominant proprioceptiv;
- Hipo sau areflexie difuză;
- Implicarea, uneori, a perechilor de nervi cranieni (predominant, III, VI, VII);
- Evoluție clinică a simptomelor, în pusee sau progresivă;
- Evoluția simptomelor >2 luni;

II. Semnele electrofiziologice de demielinizare (prezente pe 3 nervi diferiți)

- Prezența unui bloc de conducere sau a dispersiei temporale, înafara regiunilor de compresie anatomică a nervilor;
- Mărirea latenței undeii F;
- Diminuarea vitezei de conducere motorii;
- Alungirea latențelor motorii distale.

SITUAȚIA B**Tabloul clinic nu corespunde unei PDIC clasice, dar corespunde unor forme atipice, conform EFNS/PNS guideline revised 2010:**

- Afectarea doar distală a membrelor superioare și inferioare;
- Forme motorii pure;
- Forme senzitive pure;
- Polineuropatii distale cu parestezii la nivelul membrelor de tip amortire, hipoestezie, senzație de nisip sub picioare, senzație de compresie;
- Forme asimetrice, multitrunculare, monomelice, plexice;
- Forme subacute (4-8 săptămâni);
- Forme cu afectarea sistemului nervos central;
- Este necesar examenul licvorian pentru constatarea unei concentrații proteice crescute;
- Criteriile electrofiziologice sunt identice celor descrise în situația A.

SITUAȚIA C**Tabloul clinic și electrofiziologic corespunde cu PDIC, dar probele de laborator și evoluția ulterioară a simptomelor sunt atipice:**

- Semne generale (alterarea stării generale a organismului, pierderea masei corporale, adenopatii etc.);
- Anomalii biologice sau imunologice (prezența unei concentrații serice crescute de IgM, IgG, constatate prin teste de imunofixare);
- Pierdere axonală severă, precoce, la examenul electrofiziologic;
- Rezistența la tratamentul imunomodulator.

Sunt necesare investigații suplimentare pentru a exclude alte diagnostice:

- *Hemopatii:* limfoame (este necesară efectuarea unei biopsii osteomedulare), sindrom POEMS (polineuropatie periferică, organomegalie, endocrinopatie, disglobunemie monoclonală (IgG lambda), schimbări cutanate);
- Sarcoidoză;
- Neoplasm.

Se recomandă efectuarea unei biopsii neuro-musculare la nivel de nerv fibular cu scopul excluderii unui diagnostic de limfom, sarcoidoză, amiloză.

SITUAȚIA D

Tabloul clinic este evocator sau compatibil cu o PDIC clasică, dar studiul electrofiziologic nu permite confirmarea diagnosticului de PDIC, deoarece nu corespunde criteriilor EFNS/PNS guideline 2010. Diagnosticul de PDIC trebuie confirmat, de preferință, prin următoarele două criterii, date de examene de laborator:

- Creșterea concentrației proteice în LCR;
- Anomalie specifică la examenul electrofiziologic (Tabelul 5);
- Prezența anomaliilor proximale senzitive la PESS, cu condiția că la examenul electrofiziologic sunt păstrate amplitudinile senzitive distale, în pofida simptomelor senzitive importante (parestezii, hiposensibilitate, ataxie etc.);
- Prezența hipertrofiilor sau acumularea de gadolinium la examenul RMN al plexurilor sau rădăcinilor nervoase.

SITUAȚIA E

- Situația E este cea mai dificilă de diagnosticat și prezintă un tablou clinic predominant distal, care nu este evocator pentru PDIC, iar rezultatele examenului electrofiziologic nu corespund criteriilor EFNS/PNS guideline 2010.
- Se recomandă, în acest caz, întreg setul de teste de laborator pentru evidențierea cauzelor unei polineuropatii axonale cronice. Dacă rezultatul de laborator este negativ, atunci se va căuta prezența, cel puțin, a unei atipii la examenul de stimulodectecție (Tabelul 5) și a unei atipii clinice (Tabelul 6).
- Similar situației D, se efectuează următoarele investigații (LCR, PESS, RMN a plexurilor brahiale și lombo-sacrale); biopsia nervoasă este obligatorie, cu studierea ulterioară a secțiunilor de nerv la microscopul optic, în secțiuni semifine sau, cel puțin, aplicarea uneia dintre tehnicile următoare: teasing sau microscopie electronică.

Tabelul 5. Elementele examenului electrofiziologic de stimulodectecție, evocatoare pentru o PDIC atipică.

- Amplitudinea distală motorie păstrată sau ușor diminuată într-un teritoriu cu deficit motor sever;
- Alterarea parametrilor de conducere proximală (unda F – creșterea latenței, reducerea vitezei de conducere), în raport cu vitezele de conducere intermediare sau distale, normale;
- Raport inversat: amplitudinile senzitive mult mai diminuate la nivelul membrelor superioare, comparativ cu membrele inferioare;
- Amplitudinile potențialelor de acțiune senzitive normale sau ușor diminuate, comparativ cu simptomele senzitive importante (parestezii, hiposensibilitate tactilă și proprioceptivă, ataxie etc.)
- Diminuarea vitezelor de conducere senzitive.

Table 4. Diagnostic algorithm of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (typical and atypical).**SITUATION A****Typical CIDP****I. Symetric sensorimotor deficit in all four limbs**

- Motor deficit in all four limbs, proximal regions more affected compared to distal regions;
- Predominantly proprioceptive sensory deficit;
- Generalised hypo- or diffuse areflexia;
- Associated involvement of cranial nerves (predominantly III, VI, VII);
- Relapsing-remiting or progressive course of the disease;
- Evolution of symptoms >2 months;

II. Electrophysiological signs of demyelination (must be present in 3 different nerves)

- Presence of a conduction block and temporal dispersion outside anatomical regions where nerves are usually compressed;
- Prolonged motor distal latency;
- Reduced nerve conduction velocity in motor nerves;
- Prolonged F wave latency.

SITUATION B**Clinical presentation does not fit with classical CIDP, but with some atypical variants of CIDP according to EFNS/PNS guideline revised 2010:**

- Distal motor and sensory deficit in upper and lower limbs;
- Pure motor deficit;
- Pure sensitive deficit;
- Distal polyneuropathies in upper and lower limbs with distal limb paresthesia like numbness, hypoesthesia, sensation of sand under the feet, tightness;
- Asymmetric sensorimotor deficit, with predominantly upper limb involvement (Lewis-Summer syndrome), or focal, or with involvement of the lumbo-sacral plexus;
- Subacute forms (4-8 weeks);
- Affectation of some cranial nerves;
- It is necessary to perform lumbar puncture and CSF examination demonstrates an elevated protein level;
- Electrophysiological signs remain the same as in situation A.

SITUATION C**Clinical presentation and electrophysiological study is suggestive for CIDP, but laboratory tests and evolution of symptoms are atypical.**

- General signs (worsening of body general state, weight loss, adenopathies etc.);
- Biological or immunological disorders (high concentrations of IgM, IgG, detected by immunofixation tests);
- Severe, rapid axonal loss found at electrophysiological exam;
- Resistent to immunomodulatory treatment.

Complementary investigations are necessary in order to exclude other diagnosis.

- *Hemopathies*: lymphoma (osteomedular biopsy is necessary), POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy (IgG lambda) and skin changes).
- Sarcoidosis;
- Neoplasm.

It is recommended to perform neuro-muscular biopsy of the peroneal nerve in order to exclude the diagnosis of limphoma, sarcoidosis or amyloidosis.

SITUATION D**Clinical presentation is suggestive or compatible with classical CIDP, but the electrophysiological criteria does not allow to confirm the diagnosis of CIDP, because it does not fit the EFNS/PNS guideline criteria 2010. The CIDP diagnosis must be confirmed, preferable, by the following 2 laboratory criteria:**

- Elevation of protein level in CSF;
- Specific anomaly at the electrophysiological exam (Table 5);
- Proximal alterations on somatosensory evoked potentials while sensory nerve action potentials are preserved despite important symptoms (paresthesia, hypoesthesia, ataxia);
- Enhancement of gadolinium or hypertrophy of plexus or roots at MRI images.

SITUATION E

- Situation E is the most difficult to diagnose and has a predominantly distal clinical picture, which is not specific for CIDP, and electrophysiological examination results do not fit the criteria of EFNS/PNS guideline 2010.
- It is recommended in this case, to perform the entire set of laboratory tests in order to find the cause for chronic axonal polyneuropathy. If laboratory tests are negative, then atypical signs at electrophysiological testing (Table 5) and atypical clinical presentation (Table 6) are to be looked for.
- As in situation D, the following investigations are carried out: CSF examination, SSEP, MRI of the brachial and lumbar-sacral plexus; nerve biopsy is mandatory with subsequent examination of the nerve under the optical microscope, in semi thin sections, or at least using one of the following techniques: teasing of electronic microscopy.

Table 5. Elements of NCS suggesting the diagnosis of atypical CIDP.

- Distal motor amplitude is normal or slightly diminished on a territory with severe motor deficit;
- Alteration of proximal velocity parameters (F wave latency increased, proximal velocities reduced), in relation to normal intermediate or distal velocities;
- Inversed ratio of sensory nerve action potentials being more altered in the upper limbs than in lower limbs;
- Asensory nerve action potentials are normal or slightly diminished compared to important sensitive symptoms (paresthesia, tactile and proprioceptive hypo-sensitivity, ataxia etc.);
- Reduced sensory conduction velocity.

Tabelul 6. Elementele examenului clinic, evocatoare pentru o PDIC atipică.

- Afectarea senzitivă și motorie a membrilor superioare (MS), simultan sau într-o perioadă scurtă de timp (<6 luni) după afectarea membrilor inferioare (MI);
- Afectarea proximală a MS sau MI într-o perioadă scurtă de timp (<6 luni) după afectarea porțiunii distale a MS sau MI;
- Debutul simptomelor senzitive sau motorii la nivelul MS;
- Afectarea nervilor cranieni asociați;
- Lipsa generalizată a reflexelor osteo-tendinoase;
- Ataxie propriocceptivă;
- Deficit motor predominant, comparativ cu cel senzitiv, la nivelul membrilor;
- Evoluție clinică în pusee sau remitent-recurentă;
- Vârsta tânără de debut (<45 ani).

markeri de demielinizare în cadrul biopsiilor de nerv fibular la pacienții cu PDIC.

Concluzii

Examenul de stimulodetecție este cel mai important test utilizat în diagnosticarea caracterului demielinizant al polineuropatiilor. Totuși, în cazul PDIC atipice, în special, al formelor senzitive, are o valoare informativă și o sensibilitate redusă. PESS trebuie efectuate în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice (însoțite de ataxie, areflexie) pentru demonstrarea demielinizării proximale (la nivel pre sau post-ganglionar), nivele, care nu sunt accesibile pentru examenul de stimulodetecție.

În studiul nostru, toți pacienții cu PDIC senzitiv au prezentat dovezi de demielinizare proximală la efectuarea PESS, fără o diferență statistic semnificativă între lotul pacienților cu PDIC senzitiv și cei cu PDIC tipică. Aceste rezultate demonstrează că 10 cazuri de PDIC senzitive, care nu întrunesc criteriile electrofiziologice de demielinizare *EFNS/PNS guideline revised in 2010*, pot fi considerate, cu siguranță, PDIC și tratate cu medicamente imunomodulatoare. Biopsia de nerv fibular se realizează doar în cazul polineuropatiilor cu examen de stimulodetecție, fără argumente de demielinizare, dar cu un tablou clinic progresiv, invalidizant. În cazul polineuropatiilor demielinizante, întotdeauna trebuie efectuată electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. În cazul depistării unei MGUS, trebuie să excludem asocierea acestei gamapatii monoclonale cu un mielom sau limfom.

Conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Mulțumiri

Autorul este recunoscător profesorului J. M. Leger, șeful Departamentului de Neuropatii periferice dizimunitare, spitalul Pitié-Sapletrière, Paris și profesorului V. Lisnic, Catedra de neurologie, Universitatea de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, pentru suportul acordat în realizarea lucrării date.

Table 6. Elements of the clinical exam, suggestive for atypical CDIP.

- Sensory and motor involvement of the upper limbs (UL), simultaneously or in a short period of time (<6 months) after affectation of the lower limbs (LL);
- Involvement of proximal segments of UL or LL in a short period of time (<6 months) after affectation of distal segments of UL or LL;
- Sensitive or motor symptoms start in UL;
- Involvement of associated cranial nerves;
- Generalised areflexia;
- Proprioceptive ataxia;
- More prominent motor than sensory deficit;
- Progressive or relapsing-remitting clinical evolution;
- Young age at onset (<45 years).

be done only in patients with polyneuropathies with SSEP examination, without signs of demyelination; electrophoresis with serum protein immunofixation should be always done. In case if MGUS is found, we have to exclude the association of this monoclonal gammopathy with myeloma or lymphoma.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Acknowledgments

The author is grateful to Professor J. M. Leger, head of the Department of Peripheral autoimmune neuropathies at hospital Pitié-Sapletrière, Paris and to Professor V. Lisnic, Department of Neurology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy for their enormous support.

Referințe / references

1. Austin J. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain*, 1958; 81-92.
2. Mahdi-Rogers M., Hughes R. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur. J. Neurol.*, 2014; 21 (1): 28-33.
3. Iijima M. *et al.* Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 1040-1043.
4. Van den Bergh P., Rajabally Y. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.*, 2013; 42 (6 Pt 2): 203-215.
5. Léger J., Bombelli F., Tran-Thanh H., Chassande B., Maisonobe T., Viala K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical heterogeneity and therapeutic perspectives. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2010; 194 (4-5): 764-765.
6. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2014; 19 (1): 2-13.
7. De Sousa E., Chin R., Sander H., Ltob N. Demyelinating findings in typical and atypical CIDP: sensitivity and specificity. *J. Clin. Neuromusc. Dis.*, 2009; 10:163-169.
8. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (First Revision). *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2010; 15 (1): 1-9.
9. Rajabally Y., Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve*, 2009; 39: 206.
10. Viala K., Renié L., Maisonobe T., Behin A., Neil J., Léger J., Bouche P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain*, 2004; 127: 2010-17.
11. Camdessanche J.-Ph., Jousserand G., Ferraud K., Vial C. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*, 2009; 132: 1723-1733.
12. Sinnreich M., Klein C., Daube J. *et al.* Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology*, 2004; 63: 1662-1669.
13. Merkies I., Schmitz P., Van Der Mechè F., Van Doorn P. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology*, 2000; 54: 943-949.
14. Katz J., Saperstein D., Gronseth G., Aamato A., Barohn R. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*, 2000; 54: 615-620.
15. Larue S., Bombelli F., Viala K., Neil J., Maisonobe T., Bouche P. *et al.* Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18 (6): 899-905.
16. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2014; 19 (1): 2-13.
17. Leger J., Bombelli F., Chassande B., Maisonobe T., Viala K. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2009; 193: 1099-1111.
18. Van de Donk N., Palumbo A., Johnsen H., Engelhardt M., Gay F. *et al.* The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: Recommendations from the European Myeloma Network. *Hematologica*, 2014; 99 (6): 984-996.
19. Bida J., Kyle R., Therneau T., Melton L., Plevak M., Larson D. *et al.* Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2009; 84 (8): 685-693.
20. Kyle R., Therneau T., Rajkumar S. *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346 (8): 564-569.
21. Yiannikas C., Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*, 2008; 38: 1447-1454.
22. Bosboom W., van den Berg L., Franssen H., Giesbergen P., Flach H., van Putten A., Veldman H., Wokke J. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.*, 2001; 124 (Pt 12): 2427-2438.
23. Vallat J., Tabaraud F., Magy L., Couratier P. Importance of the nerve biopsy for the diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis: 8 cases. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2003; 187 (2): 387-399.
24. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy The French CIDP Study Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 115-118.
25. Eftimov F., van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr. Opin. Neurol.*, 2013; 26 (5): 496-502.
26. Ayrignac X., Viala K., Morizot Koutlidis R., Taieb G., Stojkovic T., Musset L. *et al.* Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve*, 2013; 48: 727-732.
27. Kulkarni G., Mahadevan A., Taly A., Nalini A., Shankar S. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: are supportive pathologic criteria useful in diagnosis? *Neurol. India*, 2010; 58 (4): 542-548.
28. Viala K., Maisonobe T., Stojkovic T., Koutlidis R., Ayrignac X., Musset L. *et al.* A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2010; 15: 50-56.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Patologia hipotiroidiană asociată cu afectarea aparatului locomotor: revistă de literatură cu prezentare de caz clinic

Liliana Groppa^{1*}, Lorina Vudu², Iuliana Radu¹

¹Deprtamentul de medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Liliana Groppa, șef catedră, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Deprtamentul de medicină internă, Disciplina reumatologie și nefrologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: lgroppa@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Patologia primară a tiroidei, asociată secundar cu patologia reumatică, este prezentată în literatură preponderent sub formă de cazuri clinice. Lipsește o sinteză a literaturii referitor la subiectul dat.

Ipoteza de cercetare

Sinteză narativă a literaturii, cu sistematizarea manifestărilor clinice, epidemiologiei, etiopatogeniei, diagnosticului și tratamentului afecțiunii secundare a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-au sistematizat datele referitoare la clinica, epidemiologia, etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul afecțiunii secundare a aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară, care erau raportate, anterior, doar drept cazuri clinice.

Rezumat

Introducere. Numărul de persoane care suferă de hipotiroidie este semnificativ și continuă să crească din an în an. Una dintre comorbiditățile hipotiroidiei este afectarea aparatului locomotor. Cu toate acestea, studiile complexe în acest domeniu sunt rare.

Material și metode. În studiu au fost incluse 75 de publicații științifice, selectate prin cuvintele cheie: „hipotiroidie”, „aparat locomotor”, „artrită reumatoidă” în baza de date PubMed a Bibliotecii Naționale a SUA și a Institutului Național al Sănătății. Au fost selectate articolele ce abordează patologia

REVIEW ARTICLE

Hypothyroid pathology associated with locomotor apparatus affection: literature review with clinical case report

Liliana Groppa^{1*}, Lorina Vudu², Iuliana Radu¹

¹Department of internal medicine, Chair of rheumatology and nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Liliana Groppa, MD, PhD, chairperson, assoc. prof.
Department of internal medicine, Discipline of rheumatology and nephrology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: lgroppa@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Primary pathology of the thyroid, associated secondary with rheumatological pathology, is described in literature most commonly as clinical cases. There is no literature synthesis regarding this subject.

Research hypothesis

Narrative literature synthesis, with systematization of clinical manifestations, epidemiology, etiopathology, diagnosis and treatment of secondary affection of locomotor apparatus in patients with primary hypothyroidism.

Article's added novelty on this scientific topic

Clinical, epidemiology, etiopathology, diagnostic and treatment data of secondary affection of the locomotor apparatus in patients with primary hypothyroidism that has been previously presented only as clinical cases has been systematized.

Abstract

Introduction. The number of patients that suffer from hypothyroidism is significant and continues to grow each year. One of the hypothyroidism comorbidities is affection of the locomotor apparatus. However, complex studies regarding this subject are rare.

Material and methods. In this study, 75 publications have been included, selected by key words “hypothyroidism”, “locomotor apparatus”, “rheumatoid arthritis” in PubMed data base of the US National Library of Medicine and National Institute of Health. Articles regarding hypothyroidism associated with

hipotiroidiană, asociată cu afectarea aparatului locomotor. Datele obținute au fost ulterior sistematizate și analizate. În contextul dat, este prezentat și un caz clinic de hipotiroidie primară, asociat cu artrită reumatoidă secundară.

Rezultate. Spectrul afectărilor osteoarticulare la pacienții cu hipotiroidie primară este divers. Clinic, se pot manifesta prin poliartralgi, lipsă de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor, sindrom de canal carpian sau tarsian, artropatie degenerativă sau de tip acut, capsulită a umărului, rigiditate generalizată, miopatie hipotiroidiană, osteoartroză secundară, contractură Dupuytren. De asemenea, hipotiroidia primară se poate asocia și cu bolile autoimune reumatice (artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia sistemică).

Concluzii. Asocierea dintre hipotiroidie și bolile reumatice este semnificativă, iar manifestările sunt diverse. Cunoașterea spectrului de manifestări clinice extraglandulare (inclusiv, manifestările osteoarticulare), constituie un element important în managementul pacienților cu hipotiroidie. Rezultatele studiului susțin ipoteza precum că tabloul clinic și cel paraclic pot servi drept indicatori pentru diagnosticul de artrită reumatoidă la pacienții cu hipotiroidie primară, cât și pentru diferențierea artritei reumatoide de alte poliartropatii.

Cuvinte cheie: hipotiroidie, aparat locomotor, artrită reumatoidă.

Introducere

Hipotiroidia primară reprezintă una dintre cele mai răspândite patologii ale sistemului endocrin [1]. Conform Vudu L. (2014), 2-6% din populație suferă de hipotiroidie [2], care este mai frecventă la femei decât la bărbați [3]. Studiile epidemiologice au demonstrat că prevalența globală a hipotiroidiei manifeste constituie 0,2-2,0% din populația generală, iar cea a formelor ei subclinice – de 7-10% în rândul femeilor și de 2,3% – în rândul bărbaților. În grupul femeilor de vârstă înaintată, prevalența tuturor formelor de hipotiroidie poate atinge 12% și mai mult [4]. Estimările studiului NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) raportează o prevalență a hipotiroidismului de 4,6% (0,3% – forma clinică și 4,3% – cea subclinică) în populația SUA. Prevalența crește odată cu vârsta și poate constitui 20% din populația feminină practic sănătoasă, aflată în perioada postmenopauzală [5]. Potrivit rezultatelor unui studiu similar, realizat în Norvegia, prevalența hipotiroidismului diagnosticat constituie 4,8% la femei și 0,9% – la bărbați [6]. Tiroidita autoimună este cauza principală a hipotiroidiei primare [7].

În Republica Moldova, patologia tiroidiană se plasează pe locul doi ca și frecvență printre afectările endocrine, cedând doar diabetului zaharat. Comparativ cu anul 2000, către anul 2006, numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană s-a dublat [8].

Datorită influențelor pe care hormonii tiroidieni le au asupra metabolismului osului, al structurilor articulare și al țesuturilor vecine, hipotiroidia primară se asociază frecvent cu simptomatologie osteoarticulară, caracteristică maladiilor reumatismale [9-11].

afectation of locomotor apparatus have been selected. Obtained data has been then systematized and analyzed. In this context, a clinical case of primary hypothyroidism associated with secondary rheumatoid arthritis is presented.

Results. The spectrum of bone and joint affection in patients with primary hypothyroidism is diverse. Clinically, it is presented as: polyarthralgia, lack of fine motor skills, carpal tunnel syndrome, tarsal tunnel syndrome, degenerative or acute arthropathy, shoulder capsulitis, generalized rigidity, hypothyroidian myopathy, secondary osteoarthritis, Dupuytren's contracture. Also, primary hypothyroidism can be associated with rheumatologic autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma).

Conclusions. Association between hypothyroidism and rheumatic diseases is significant, and manifestations are diverse. Knowing the spectrum of extra glandular clinical manifestations (bone and joint manifestations inclusive) is an important element in the management of patients with hypothyroidism. The results of the study sustain the hypothesis that the clinical and paraclinical picture can serve as indicators for the diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with primary hypothyroidism, as well as for differential diagnosis between rheumatoid arthritis and other polyarthropathies.

Key words: hypothyroidism, locomotor apparatus, rheumatoid arthritis.

Introduction

Primary hypothyroidism represents one of the most common pathologies of the endocrine system [1]. According to Vudu L. (2014), 2-6% of the population suffer from hypothyroidism [2], and is more frequent in women than in men [3]. Epidemiological studies proved that global prevalence of evident hypothyroidism is 0.2-2.0% of general population, prevalence of subclinical hypothyroidism in women is 7-10% and among men is 2.3%. Prevalence of all forms of hypothyroidism among women of elderly women can reach 12% and more [4]. Estimations of NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) report a prevalence of hypothyroidism of 4.6% (0.3% clinical form and 4.3% subclinical form) among USA population. Prevalence grows with age and may reach 20% of almost healthy female population in the post menopause period [5]. According to results of a similar study held in Norway, prevalence of diagnosed hypothyroidism constitutes 4.8% in women and 0.9% in men [6]. Autoimmune is the main cause of primary hypothyroidism.

In the Republic of Moldova thyroid pathology ranks on second place among endocrine diseases, being out-ranked only by diabetes mellitus. Comparing to 2000, in 2006 the number of patients with thyroid pathology has doubled [8].

Because thyroid hormones affect the metabolism of the bones, joint structures and adjacent structures, primary hypothyroidism is frequently associated with bone and joint symptomatology characteristic for rheumatoid diseases [9-11].

Also, it is worth to mention the possible role of high levels of

Îndeosebi, este menționat rolul posibil al nivelului ridicat de TSH (hormonul stimulant al tiroidei) în patogeneza artritei, în contextul hipotiroidiei, deoarece terapia de substituție cu hormoni tiroidieni scade nivelul de TSH la valori normale și conduce la regresia artritei [12-14]. Studiile de concordanță pe gemeni, efectuate de Weetman A. (2009), au demonstrat că bolile tiroidiene autoimune (AITD) sunt mai raspândite la rudele pacienților afectați [15]. Rolul exact al genei care reduce toleranța imunitară și generarea de autoimunitate, rămâne, deocamdată, neclară [16].

Studiul efectuat de Oliva F. și coaut. (2013), a demonstrat că nivelul mărit al receptorilor nucleari izoformi $TR\alpha/\beta$, prezenți în banta tendoanelor sănătoase și patologice, nu este influențat de afecțiunile tiroidei. Însă, concentrațiile sporite de triiodotironină (T_3) și tiroxină (T_4), induc creșterea tenocitelor *in vitro* și blochează apoptoza în tenocitele sănătoase, izolate din tendon. Rămâne de clarificat rolul exact al hormonilor glandei tiroide pentru țesuturile tendoanelor și implicarea lor în rupturile de tendon, tendinopatii sau în procesele lor de cicatrizare. Dacă această asociere va fi confirmată definitiv, atunci evaluarea și tratamentul pacienților cu afecțiuni ale tendoanelor ar putea fi revizuită [17].

În mai multe studii, a fost demonstrată asocierea dintre AITD și tulburările autoimune non-organ-specifice, în special, artrita reumatoidă (RA), lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul Sjögren. A fost documentată o prevalență mai mare de autoanticorpi non-organ-specifci, în special, de anticorpi antinucleari (ANA) la pacienții cu AITD, care a variat de la 9% la 37% [18, 19]. Totodată, semnificația clinică a anticorpilor non-organ-specifci rămâne incertă [20-22].

Material și metode

În studiu au fost incluse 75 de articole științifice la temă, publicate în perioada 1961-2016 și selectate din baza de date *PubMed* (Serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului de Național de Sănătate al Statelor Unite; l. engl. *US National Library of Medicine, National Institute of Health*). Publicațiile au fost selectate în baza cuvintelor cheie: „hipotiroidie”, „aparat locomotor”, „artrită reumatoidă”. Pentru selecție avansată, au fost folosite următoarele filtre: lucrări publicate în ultimii 10 ani în limbile engleză, rusă, română. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni sau particularități clinice, diagnostice și terapeutice, au fost consultate surse adiționale de informație. După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate cele care conțineau informații relevante despre hipotiroidia primară cu afectarea aparatului locomotor. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate.

Rezultate

Manifestările clinice reumatologice, produse în hipotiroidie sunt diverse și includ: poliartralgii („reumatism hipotiroidian”), lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor [23], sindromul de canal carpian (mai rar, tarsian), artropatia degenerativă sau de tip acut (guta, condrocalcinosa), capsulita umărului, rigiditatea generalizată, miopatia hipotiroidiană [24, 25], osteoartroza deformantă secundară

TSH in the patho-genesis of arthritis in the context of hypothyroidism, because substitution therapy with thyroid hormones lead to a normalization in levels of the TSH and regression of arthritis [12-14]. Twin concordance studies held by Weetman A. (2009) proved that thyroid autoimmune disease (AITD) are more common among relatives of affected patients [15]. The exact role of the gene that reduces immune tolerance and generation of auto-immunity, remains so far unknown [16].

Oliva F. *et al.* (2013) proved that an elevated level of $TR\alpha/\beta$ isoform nuclear receptors, present in healthy and pathological tendons, is not influenced by thyroid diseases. However, elevated concentrations of triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) induce growth of tenocytes *in vitro* and block apoptosis in healthy tenocytes, isolated from tendons. It still has to be established the exact role of thyroid hormones for tendons and their implication in tendon ruptures, tendinopathies and processes of their cicatrization. If this association will be confirmed definitively, evaluation and treatment of patients with tendon diseases could be reviewed [17].

In several studies, the association between AITD and non-organ specific auto-immune diseases was demonstrated, especially rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren syndrome. A higher prevalence of non-organ specific auto-antibodies was documented, especially of anti-nuclear antibodies (ANA) in patients with AITD that varied between 9% and 37% [18, 19]. Meanwhile, clinical significance of non-organ specific auto-antibodies remains unknown [20-22].

Material and methods

In this study, 75 scientific articles regarding this subject were included, published between 1961 and 2016 and selected from *PubMed* data base (*US National Library of Medicine, National Institute of Health*). Publications were selected using the following key words: “hypothyroidism”, “locomotor apparatus”, “rheumatoid arthritis”. For advanced selection, following filters were used: information published during the last 10 years din English, Russian and Romanian languages. When needed, additional sources of information were used for consultation, for specification of entities or clinical, therapeutic, diagnostic peculiarities. After examining the titles of the obtained articles, articles that contained relevant information regarding primary hypothyroidism with affectation of locomotor apparatus were selected. Further, obtained data was systematized.

Results

Clinical rheumatologic manifestations, cause by hypothyroidism are diverse and include: polyarthralgia (“hypothyroid rheumatism”), lack of fine motion skills [23], carpal tunnel syndrome (rarely tarsal tunnel syndrome), degenerative arthropathy, hypothyroid myopathy [24, 25], secondary deforming osteoarthritis [26], Dupuytren’s contracture, spring fingers (stenosing tenosynovitis) [27], as well as association with auto-immune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, SLE, active chronic hepatitis, systemic scleroder-

[26], contractura Dupuytren, degetul „in resort” (tenosinovita stenoizantă a degetelor) [27], cât și asocierea hipotiroidiei cu bolile autoimune (artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, LES, hepatita cronică activă, sclerodermia sistemică, vitiligo), care pot domina tabloul clinic și servesc drept singura manifestare sau simptom al bolii [28]. S-a constatat faptul că persoanele de sex feminin care neglijează tratamentul antihipotiroidian dezvoltă de 3 ori mai frecvent artrită reumatoidă [29]

Conform Nasonova V. și coaut. (1997), unii pacienți cu hipotiroidie pot dezvolta slăbiciune a aparatului ligamentos al genunchiului și formarea chistului Baker [30]. Artropatia se întâlnește la 20-25% din pacienții cu mixidem [31] și se manifestă prin rigiditate, tumefierea articulațiilor, uneori apariția de efuziune în cavitatea articulară non-inflamatorie [30]. Manifestările reumatismale pot apărea chiar și la pacienții cu eutiroidie, dar, mai frecvent, la pacienții în hipotiroidie, în comparație cu persoanele fără afectări ale glandei tiroide [25].

Sindromul de tunel carpian

Conform Atroschi I. și coaut. (1999), prevalența sindromului de tunel carpian în populația generală este de 3,8% [32]. Totodată, Cakir M. și coaut. (2003), raportează cifra de 9,5% dintre pacienții cu boli tiroidiene, la care a fost constatat sindromul de tunel carpian, acest fenomen fiind mai frecvent întâlnit în rândul pacienților cu hipotiroidie (30,4%) [27]. Conform altor studii, sindromul de tunel carpian se întâlnește în aproximativ 30% dintre pacienții cu hipotiroidie [33, 34], femeile fiind afectate mai frecvent [35]. Conform Sabeen A. și coaut. (2010), sindromul de tunel carpian constă în comprimarea tendoanelor flexoare și a nervului median, care se deplasează prin tunelul carpian; pacienții prezintă, de obicei, durere, arsuri sau parestezii în aria de distribuție a nervului median (primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea). Aceste simptome se agravează, mai ales, pe timp de noapte sau la flexia încheieturii mâinii. În cazuri de efort fizic prelungit, pot apărea slăbiciuni sau atrofie a mușchiului tenar [36].

Sindromul de tunel tarsian

Conform studiilor efectuate de Parasca I. (2008), afectarea nervului medioplantar la pacienții cu hipotiroidie este observată mai rar [24]. În aceste cazuri, pacientul acuză dureri sub formă de arsuri și parestezii la nivelul halucelui, zonei plantare. De regulă, durerile sunt nocturne și pot iradia pe fața posterioară a gambei. Durerile se pot ameliora la mers [37]. Mecanismul compresiei constă în acumulările de glicozaminoglicani în țesuturile înconjurătoare [24, 38].

Contractura Dupuytren

O altă afecțiune reumatismală, observată de unii cercetători, este contractura Dupuytren, care se manifestă prin îngroșarea marcată a aponevrozei palmare, ratatinarea pielii, contracturi în flexie a degetelor inelar și cel mic, fără dureri [37, 39]. Conform Cakir M. și coaut. (2003), contractura Dupuytren apare la circa 21,7% dintre pacienți [27]. Bărbații sunt afectați de 7 ori mai frecvent decât femeile, mai cu seamă, cei cu vârsta peste 40 de ani [37].

Degetul în „resort”

Apare la circa 10% dintre pacienții cu hipotiroidism subclinic și corelează cu titrul anticorpilor anti-tireoperoxidază po-

ma, vitiligo) that can dominate the clinical picture and serve as the only manifestation of symptom of the disease [28]. It has been established that females that neglect their anti-hypothyroidism treatment develop 3 times more frequently rheumatoid arthritis [29].

According to Nasonova V et al. (1997), some patients with hypothyroidism may develop weakening of the ligamentary apparatus of the knee and Baker cyst formation [30]. Arthropathy is seen in 20-25% in patients with myxedema [31] that manifests through rigidity, joint tumefaction, and sometimes effusion in the non-inflammatory joint cavity [30]. Rheumatic manifestations may appear even in patients with euthyroidism, but most frequently in patients with hypothyroidism, compared with patients without thyroid affection [25].

Carpal tunnel syndrome

According to Atroschi I. et al (1999), the prevalence of carpal tunnel syndrome among general population is 3.8% [32]. At the same time, Cakir M. et al. (2003), reports a number of 9.5% among patients with thyroid disease, which have carpal tunnel syndrome, more often seen in patients with hypothyroidism (30.4%) [27]. According to other studies, carpal tunnel syndrome is seen in approximately 30% of patients with hypothyroidism [33, 34], women being affected more frequently [35]. Sabeen A. et al. (2010) states that the carpal tunnel syndrome consists of compressing of flexor tendons and median nerve, that go through the carpal tunnel; patients complain of pain, burning sensation and paresthesia in the distribution zone of the median nerve (first two fingers and the median side of the third finger). These symptoms worsen during night or during flexion of the hand joint. In cases of prolonged physical effort, sensation of weakness and atrophy of the thenar muscle may appear [36].

Tarsal tunnel syndrome

According to Parasca I. (2008), affection of the medioplantar nerve in patients with hypothyroidism is rarely seen [24]. In these cases, the patient complains of burning pain and paresthesia at the level of hallux and plantar zone. As a rule, pain occurs during the night and may irradiate to the posterior side of the calf. Pain may improve during walking [37]. The compression mechanism consists of accumulation of glycosaminoglycans in the surrounding tissue [24, 38].

Dupuytren's contracture

Another rheumatic pathology observed by some researches is Dupuytren's contracture, that clinically manifests through a thickening of the palmar aponeurosis, skin ratatination (wrinkle), flexion contracture of the 4th and 5th fingers, without pain [37, 39]. According Cakir M. et al. (2003), Dupuytren's contracture appears in approximately 21.7% of patients [27]. Males are affected 7 times more frequently than females, especially after the age of 40 [37].

Spring finger (stenosing tenosynovitis)

This pathology appears in 10% of patients with subclinical hypothyroidism and correlates with the titer of Anti-TPO (anti thyroperoxidase antibodies) [27]. According to Rezus E. (2014), it is the most frequent cause of pain and disability at the level of hand. In this pathology, most often, tendons of the

zitivi (Anti-TPO) [27]. Conform Rezuș E. (2014), este cea mai frecventă cauză de durere și dizabilitate la nivelul mâinii. În această patologie, mai frecvent, sunt afectate tendoanele flexorilor degetelor II-V și flexorul lung al policelui. Se produce o tenosinovită, urmată de fibroză și constricția primului inel fibros care acoperă articulația metacarpo-falangiană. Alune-carea compromisă a tendonului determină durere și blocarea degetului în flexie, mai ales, dimineața. La mobilizare, se pot auzi crepitații [37].

Capsulita umărului

Conform Ionescu R. și coaut. (2006), Rezuș E. (2014), această afecțiune se caracterizează prin restricția dureroasă a mișcărilor în toate planurile, în absența modificărilor articulare. Progresia bolii include trei faze: faza dureroasă – debutul gradual al durerii difuze de umăr la mobilizare, iradiată, mai ales, la nivelul mușchiului trapez; faza adezivă – durerea devine mai puțin severă, nu mai apare în repaus sau în cursul nopții, dar persistă disconfortul și durerea la finalul mișcării; faza rezolutivă – durerea este mai puțin intensă, simptomul dominant este limitarea mișcărilor umărului.

Un indicator clinic util al prezenței afectării reumatismale la pacienții cu hipotiroidie este capsulita umărului, care se manifestă prin dureri la rotația externă pasivă a umărului [35, 37].

Conform datelor prezentate de Dorward B. și Schumacher H. (1975), suferințele articulare se manifestă, mai frecvent, prin redoare articulară matinală și eventuale epanșamente de tip degenerativ. Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor din alte motive, în unele cazuri, pretează la confuzie cu artrita reumatoidă [40]. Rareori, artropatia este monoarticulară sau erozivă, interesând articulațiile interfalangiene, care imită o artroză severă [41, 42]. În unele cazuri, în lichidul sinovial al pacientului cu hipotiroidie se evidențiază cristale de pirofosfat de calciu dihidrat, însă, asocierea condrocalkinozei și manifestărilor ei acute (pseudoguta) nu este atât de frecventă, în comparație cu hiperparatiroidismul și hemocromatoza [43].

Există dispute asupra naturii întâmplătoare sau nu a asocierii dintre hipotiroidie și condrocalkinoză [40, 44, 45]. Conform McCarty D. (1988), prezența cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat în articulații se asociază, cel mai frecvent, hipotiroidiei și doar apoi hiperparatiroidismului, hemocromatozei, și, respectiv, hipofosfataziei [46]. S-a constatat că în hipotiroidia primară, în comparație cu populația generală, există, într-adevăr, o creștere atât a frecvenței hiperuricemiei, cât și a gutei. În hipotiroidie este afectat pool-ul renal, prin scăderea eliminării acidului uric. Hipotiroidia a fost suspectată și ca factor declanșator al atacului gutos [47], simptomatologia fiind atenuată datorită deprimării neutrofilelor [48].

După Bland J. și coaut. (1979), în hipotiroidie, de obicei, se afectează genunchii, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, cât și metatarsofalangiene și talocrurale, fără prezența sinovitei inflamatorii [49]. La pacienții cu hipotiroidie, aceste afectări depind de hormonul de stimulare tiroidiană (TSH), care induce sinteza de acid hialuronic și proteoglicani [31, 49]. Cele mai multe cazuri de schimbări artropatice în hipotiroidie, la adult, implică genunchii și mâi-

flexors of the II-IV fingers and of the flexor pollicis longum. Tenosynovitis appears, followed by fibrosis and constriction of the first fibrous ring that covers the metacarpophalangeal (MCP) joint. Compromised sliding of the tendon determines pain and blocks the finger in flexion, especially in the morning. During mobilization, crepitations may be heard [37].

Shoulder capsulitis

According to Ionescu R. *et al.* (2006), Rezuș E. (2014), this pathology is characterized by painful restriction of movements in all planes, without joint modifications. Disease progression includes 3 phases: painful phase – gradual onset of diffuse pain in the shoulder during mobilization, irradiates, especially to the trapezium muscle; adhesive phase – pain becomes less severe, doesn't appear at rest or during night, but discomfort persists and pain at the end of the movement; resolving phase – pain is less intense, the dominant symptom is limitation in shoulder movement.

An useful clinical indicator of rheumatic affectation in patients with hypothyroidism is shoulder capsulitis that manifests through pain at passive external rotation of the shoulder [35, 37].

According to data presented by Dorward B and Schumacher H. (1975), joint sufferings are presented most often through morning stiffness and eventual degenerative effusions. Elevation of erythrocytes sedimentation rate caused by other reasons, in some cases, leads to confusion in rheumatoid arthritis [40]. Rarely, arthropathy affects only one joint or is erosive, usually affects interphalangeal joints, imitating severe arthrosis [41, 42]. In some cases, synovial liquid of the patient with hypothyroidism contains crystals of dehydrated calcium pyrophosphate, but, association of chondrocalcinosis and its acute manifestations (pseudo goiter) is rare compared with association between hyperparathyroidism with hemochromatosis [43].

Disputes exist regarding the accidental nature of the association between hypothyroidism and chondrocalcinosis [40, 44, 45]. According to McCarty D. (1988), presence of crystals of dehydrated calcium pyrophosphate, is associated most often with hypothyroidism and then with hyperparathyroidism, hemochromatosis and hypophosphatemia [46]. It has been established, that in primary hypothyroidism (compared to general population) there is indeed an elevation in the frequency of hyperuricemia and goiter as well. In hypothyroidism the renal pool is affected by decrease in elimination of uric acid. Hypothyroidism was suspected as a trigger factor of goiter attack [47], symptomatology being attenuated by neutrophils depression [48].

Bland J. *et al.* (1979) communicate that in hypothyroidism, usually the following joints are affected: knees, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal, metatarsophalangeal and talocrural, without signs of inflammatory synovitis [49]. In patients with hypothyroidism, these signs depend on TSH that induces synthesis of hyaluronic acid and proteoglycans [31, 49]. Most of cases of arthropatic changes in hypothyroidism in adults imply knees and hands, in children – coxofemoral joint is more often affected [50]. Usually, in hypothyroidism,

nile; la copii este mai frecventă implicarea articulației șoldului și a epifizei capului femural [50]. De obicei, în hipotiroidie, palparea articulațiilor nu este dureroasă. Mai frecvent, are loc afectarea simetrică a genunchilor, articulațiilor radiocarpene, articulațiilor mici ale mâinilor (IFP și MCF) și articulațiilor metatarsofalangiene. În unele cazuri, a fost descrisă o artropatie distructivă cu localizare, în principal, în articulațiile interfalangiene proximale și, mai puțin, în articulațiile interfalangiene distale [30].

În osteoartrita secundară, pacienții prezintă durere de tip „mecanic”, redoare de inactivitate, limitarea mobilității, instabilitate articulară, crepitații și cracmente, evidențiate prin palparea sau audibile [26]. Durerea articulară la adulții cu hipotiroidie poate dezvălui o necroză osoasă aseptică. Rubinstein H. și Brooks M. (1977), au descris cinci pacienți cu hipotiroidie, evaluați pe o perioadă de timp de la 1 până la 16 ani, care au prezentat dureri articulare și care, mai târziu, au fost diagnosticați radiologic și histologic cu necroză osoasă aseptică. La trei pacienți au fost implicate oasele colului femural uni- sau bilateral și la doi – oasele carpiene (osul semilunar) [50]. O altă formă de manifestare a afectării reumatice în hipotiroidie este mixedemul pretibial, care se prezintă sub forma unor noduli nedureroși roz sau roșu deschis, de dimensiuni variabile, situați pe suprafața pretibială și care pot avea un aspect asemănător eritemului nodos [35].

Miopatia musculară (hipotiroidiană)

Conform Cruz M. și coaut. (1996), în această afecțiune, simptomele cele mai frecvente raportate de către pacienți sunt: dureri, crampe, rigiditate, fatigabilitate ușoară și slăbiciune musculară. La examenul fizic pot fi observate hipertrofie musculară, slăbiciune musculară proximală, întârzierea fazei de relaxare profundă a tendonului [51]. La momentul examinării inițiale, se observă o creștere a masei musculare a mai multor grupuri de mușchi, inclusiv trapez, deltoid, rectus capitis și gastrocnemian [28]. Rigiditatea sau slăbiciunea musculară în miopatie sunt difuze [52, 53]. Mialgiile generalizate, atunci când sunt însoțite de punctele trigger dureroase, pot sugera diagnosticul de fibromialgie, dar aceste simptome nespecifice pot prezenta, de asemenea, faza inițială a hipotiroidiei [54, 55]. Durerile musculare și senzația de „înțepenire” a mușchilor sunt frecvente și agravate de expunerea la frig [56]. O tulburare clinică rară de miopatie în hipotiroidia severă este sindromul Hoffman, care se manifestă prin rigiditate musculară severă, creșterea masei musculare (pseudohipertrofie), slăbiciune musculară variabilă, însoțite de niveluri ridicate ale creatinkinazei (CK) [57]. Conform rezultatelor studiilor realizate de Sabeen A. (2010), Hartl E. și coaut. (2001), miopatia musculară proximală (miopatia hipotiroidiană) se întâlnește în 25-79% de cazuri la pacienții adulți cu hipotiroidie primară [36, 58].

Diagnosticul

Conform rezultatelor raportate de Pojarov I. (2011), la pacienții cu hipotiroidie, în lipsa tratamentului, sunt detectate dereglări ale metabolismului calciului și anume, tendința de reducere a nivelului de calciu în sânge și excreția lui în urină.

joint palpation is not painful. In most of the cases joint affection is symmetrical and implies knees, radiocarpal joint, small joints of the hand (proximal interphalangeal – PIP, and metacarpophalangeal – MCP) and metatarsophalangeal. In some cases, destructive arthropathy with predominant localization in the proximal interphalangeal joints and less in distal interphalangeal joints [30].

In secondary osteoarthritis, patients complain of “mechanical” pain, inactivity stiffness, mobility limitation, joint instability, crepitations and crackles, seen at palpation or even audible [26]. Joint pain in adults with hypothyroidism can develop into aseptic bone necrosis. Rubinstein H. and Brook M. (1977) described 5 patients with hypothyroidism, evaluated for a period from 1 to 16 years that presented with joint pain and later, were radiologically and histologically diagnosed with aseptic bone necrosis. Three patients had affected uni- or bilateral femoral neck and two patients – carpal bones affected (semilunar bone) [50]. Another form of manifestation of rheumatic affection in hypothyroidism is pretibial myxedema that present as non-painful pink or light red nodules, of variable dimensions, situated on the pretibial surface that can have a similar aspect with erythematous nodule [35].

Muscular myopathy (hypothyroidian)

According to Cruz M. *et al.* (1996), in this pathology, frequently reported symptoms are: pain, cramps, rigidity, light fatigue and muscle weakness. Physical exam can reveal muscular hypertrophy, muscular proximal weakness, and delay in profound relaxation phase of the tendon [51]. At the moment of initial examination, a raise in muscular weight of several muscle group is noted, including trapezius, deltoid, rectus capitis and gastrocnemius muscles [28]. Muscular rigidity and weakness in myopathy are diffuse [52, 53]. Generalized myalgia, when accompanied by painful trigger points, can suggest the diagnosis of fibromyalgia, but these non-specific symptoms can be due to the initial phase of hypothyroidism [54, 55]. Muscular pain and the sensation of stiffness of muscles are frequent and get worse at cold exposure [56]. A rare clinical disorder of myopathy in severe hypothyroidism is Hoffman syndrome that manifests through severe muscular rigidity, increase in muscle weight (pseudo hypertrophy), and variable muscle weakness, accompanied by elevated levels of creatine kinase (CK) [57]. Research results of Sabeen A. (2010), Hartl E. *et al.* (2001), show that proximal muscular myopathy (hypothyroidism myopathy) is seen in 25-79% of cases in adult patients with primary hypothyroidism [36, 58].

Diagnosis

Pojarov I. (2011) noted that in patients with hypothyroidism without treatment, calcium metabolism is disturbed, namely hypocalcaemia and its excretion in urine. Meanwhile, elevated levels of parathormone and 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ [10]. Although some provocation tests for carpal tunnel syndrome is considered to be Tinel test (paresthesia in the first 2 fingers and on the median side of the third finger after percussion of the carpal tunnel) and paresthesia during Phalen test (flexion of the closed fist for at least 60 seconds) [37, 59].

Totodată, au fost constatate niveluri crescute ale parathormonului și $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-vitaminei D}_3$ [10]. Deși testele de provocare a simptomatologiei sindromului de canal carpian sunt considerate a fi testul Tinel (parestezii în primele două degete și pe latura mediană a celui de al treilea, după percutare asupra canalului carpian) și paresteziile la efectuarea testului Phalen (flectarea pumnului închis timp de cel puțin 60 de secunde) [37, 59]. Totuși, după părerea Chisholm J. (1981) și Kececi H., Degirmenci Y. (2006), standardul de aur pentru diagnosticare sunt studiile electrofiziologice [60, 61]. Se consideră că orice pacient cu sindrom de tunel carpian trebuie investigat pentru hipotiroidism [48, 62]. În sindromul de tunel tarsian, testul Tinel (percuția posterior de maleola internă determină apariția simptoamelor) poate fi pozitiv [35, 37].

În capsulita umărului, diagnosticul este, de obicei, clinic, puține anomalii de acest gen fiind descoperite la investigațiile imagistice. În aceste cazuri, radiografia este utilă pentru excluderea modificărilor artrozice avansate, tendinitei calcifiante sau neoplaziilor, iar prin ultrasonografie pot fi evidențiate: tenosinovita bicepsului, restricția mișcărilor și impingementul subacromial, secundar retracției capsulare [37]. În rezultatul unor cercetări recente, Groppa L. și coaut. (2014), au constatat că radiografia simplă este cel mai util mijloc imagistic în osteoartroză, atât pentru diagnostic cât și pentru urmărirea evoluției [26]. Lichidul sinovial este, de obicei, de tip neinflamator și extrem de vâscos, cu test Ropes negativ (nivel crescut de acid hialuronic și, uneori, cu cristale de pirofosfat de calciu) și celularitate săracă [35, 40].

La pacienții cu miopatie hipotiroidiană, de regulă, sunt crescute valorile enzimelor musculare serice (CK, mioglobina, lactat dehidrogenaza), fapt constatat la până la 90% dintre pacienții asimptomatici [63-65]. Deși, această creștere este, de obicei, ușoară (CK<1000 UI/L), în publicații deseori sunt raportate cazuri de polimiozită sau rabdomioliză, cu elevări dramatice ale CK [66, 67]. S-a constatat o corelație pozitivă dintre valorile crescute ale CK și nivelurile de TSH, însă această legătură nu a fost asociată cu gradul de slăbiciune musculară [33, 68]. Deși, electromiografia (EMG) este frecvent normală, totuși, ea prezintă un mijloc de diferențiere a miopatiei hipotiroidiene de alte miopatii. Trăsăturile caracteristice includ unde repetitive pozitive, activitate de inserție crescută și fibrilații [69, 70]. În biopsia musculară se observă atrofia fibrelor musculare de tip II, cu hipertrofie relativă a fibrelor musculare de tip I. Alte rezultate nespecifice includ: creșterea procentuală a fibrelor de tip I, prezența nucleelor internalizate și structuri asemănătoare celor nucleare [51, 71-73]. Reflexograma ahiliană este alungită (mai mult de 300 ms) în cazul încetinirii reflexelor tendinoase. Absorbțiomtria cu fascicul dual de raze X (DEXA) poate identifica prezența osteopeniei sau osteoporozei [74].

Tratamentul

Conform Chisholm J. (1981) și Kececi H., Degirmenci Y. (2006), în sindromul de tunel carpian, tratamentul poate include opțiuni atât terapeutice cât și chirurgicale, cum ar fi injectarea de corticosteroizi sau decompresia canalului carpian

however, Chisholm J. (1981), Kececi H., Degirmenci Y. (2006) state that the golden standard for diagnosis are electrophysiological examination [60, 61]. It is considered that any patient with carpal tunnel syndrome must be investigated for hypothyroidism [48, 62]. In patients with tarsal tunnel syndrome the Tinel test might be positive (percussion posterior of the internal malleoli triggers symptoms) [35, 37].

In shoulder capsulitis, the diagnosis is usually clinic, and few abnormalities of this kind are discovered during imaging investigations. In these cases, X-ray is useful in order to exclude advanced joint modifications, calcifying tendinitis or neoplasia; ultrasound can show tenosynovitis of the biceps muscle, movement restriction and subacromial impingement, secondary to capsular retraction [37]. In recent studies, Groppa L. *et al.* (2014) established that simple X-ray is the most useful diagnostic investigation in osteoarthrosis, for diagnostic and for evolution monitoring purposes [26]. Synovial liquid is non-inflammatory in most of the cases and is extremely viscous, with negative Ropes test (elevated levels of hyaluronic acid, sometimes with crystals of calcium pyrophosphate) and poor cellularity [35, 40].

In patients with hypothyroidism myopathy, seric muscular enzymes are usually elevated (CK, myoglobin, lactate dehydrogenase), fact found in up to 90% of asymptomatic patients [63-65]. Although this elevation is slight (CK<1000 U/l), in literature, there are cases published of polymyositis or rhabdomyolysis, with dramatic elevations of CK [66, 67]. A positive correlation was established between high values of CK and TSH levels, but this correlation was not associated with the degree of muscular weakness [33, 68]. Even if the EMG (electromyography) is usually normal, it represents a way to differentiate the hypothyroidisms myopathy from other myopathies. Characteristic features include positive repetitive waves, elevated insertion activity and fibrillations [69, 70]. In muscular biopsy there can be noted atrophy of type II muscular fibers, a relative hypertrophy of type I muscle fibers. Other non-specific results include: percentage elevation of type I fibers, presence of internalized nuclei and structures nuclei-alike [51, 71-73]. Achilles reflexogenity is elongated (more than 300 msec) in cases of slowdown of tendinous reflexes. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) may identify presence of osteopenia or osteoporosis [74].

Treatment

According to Chisholm J. (1981) and Kececi H., Degirmenci Y. (2006), treatment of carpal tunnel syndrome may include both therapeutic and surgical options like corticosteroid injection or decompression of carpal tunnel by synovectomies in severe cases. The authors state that treatment of hypothyroidism ameliorated the evolution of the carpal tunnel syndrome in most of the cases [60, 61]. At the same time, Palumbo C. *et al.* (2000) reported clinical and electrophysiological manifestations in hypothyroidism that persisted even when patients came back to euthyroidism [75].

In tarsal tunnel syndrome there are options to include in the treatment local glucocorticosteroids in local infiltrations,

prin tenosinoviectomie, în cazurile severe. Conform autorilor menționați, tratamentul hipotiroidismului a ameliorat evoluția sindromului de tunel carpian în majoritatea cazurilor [60, 61]. Totodată, Palumbo C. și coaut. (2000), au raportat manifestări clinice și electrofiziologice în hipotiroidie care au persistat și după revenirea pacienților în stare de eutiroidie [75].

În sindromul de tunel tarsian, există încercări de a include complexul de tratament cu infiltrații locale cu glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), orteze, însă fără eficiență semnificativă. Tratamentul chirurgical cu decompresia canalului tarsian conduce la rezultate mai bune. În stadiile precoce ale capsulitei umărului, tratamentul include AINS pentru combaterea durerii și a restricțiilor de mișcare. Injecția intraarticulară de corticosteroizi este utilizată frecvent; durerea se reduce pe o perioadă de până la trei luni, dar nu are beneficii pe termen lung. În cazurile rezistente la tratamentul conservator, este recomandată capsulotomia artroscopică. În tratamentul contracturii Dupuytren, cazurile ușoare, rezultate bune au fost obținute prin proceduri cu căldură locală și utilizarea de mănuși protective, iar la pacienți cu forme dure-roase – proceduri, infiltrații intralezionale cu corticosteroizi. Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile cu deformări sau afectare funcțională.

În tratamentul tenosinovitei stenozante, au fost obținute rezultate pozitive prin aplicații locale calde și tratament antiinflamator. Totodată, ortezele care mențin în extensie degetul afectat în timpul nopții, previn blocarea matinală a acestuia [37].

În miopatia hipotiroidiană, rezultate bune au fost obținute prin tratament cu L-tiroxină peste aproximativ 6 luni [33, 65].

Prezentarea de caz

Pacienta E., 23 de ani, internată pe 26.10.15 în Secția de Artrologie a Spitalul Clinic Republican cu următoarele acuze: artralgie (frecvent ziua) în articulațiile mici ale mâinilor, în umeri (disconfort și durere la finalul mișcării) – bilateral, simetric; tumefacția articulațiilor IFP, MCF; redoare matinală ≥ 2 ore; fatigabilitate; lipsa de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor; edemul buzelor, pleoapelor; intoleranță la frig; creșterea în volum a glandei tiroide, cu precădere în ultimii doi ani; dereglarea ciclului menstrual. Intensitatea durerii, apreciată cu ajutorul scorului vizual-analogic, a fost cotate la 80-90 mm.

Din *istoricul bolii*: pacienta suferă de hipotiroidie de la vârsta de 14 ani, până recent – în evoluție naturală a bolii; nu a urmat tratament decât în ultimele 5 luni (tab. L-tiroxină, 50 μ g/zi, duphaston, AINS). Manifestările articulare au apărut la un an de la debutul hipotiroidiei, cu localizare în articulațiile mici ale mâinii (IFP) și articulațiile coxofemorale, bilateral.

Antecedentele heredo-colaterale: mama, bunica de pe mamă suferă de hipotiroidie.

Examenul clinic: piele rece și uscată, păr uscat și fragil, unghii hipertrofice, hipotermie (36,1°C). Glanda tiroidă, palpator, după OMS, gradul I (Figura 1). Numărul de articulații tumefiate – 5. Numărul de articulații dureroase – 8. Numărul de articulații cu sinovită – 2 (Figura 2).

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), orthosis, but without significant efficiency. Surgical treatment with decompression of the tarsal tunnel leads to better results. In incipient stages of shoulder capsulitis, the treatment includes NSAIDs for pain relief and to fight movement restriction. Intra-articular injection of corticosteroids is frequently used; pain may be ameliorated for up to 3 months, but doesn't work for long term. In cases resistant to conservative treatment, arthroscopic capsulotomy is recommended. Good treatment results of mild cases of Dupuytren's contracture were obtained after local heat and use of protective gloves; and in severe cases – procedures, intralesional infiltrations with corticosteroids were used. Surgical treatment is indicated only in cases with deformities and functional limitations.

Stenosing tenosynovitis treatment obtained good results after warm local applications and anti-inflammatory treatment. At the same time, orthosis that maintain in extension the affected finger during the night have proven to prevent its morning blocking [37].

In hypothyroidism myopathy, good results were obtained after approximately 6 months of L-thyroxine [33, 65].

Case report

Patient E., aged 23, admitted on 26.10.15 in Department of Arthrology of the Republican Clinical Hospital with the following complaints: arthralgia (mostly during the day) in small joints of the hand, shoulder pain (discomfort and pain at the end of the movement) – bilateral, symmetric; joint tumefaction in PIP and MCP joints; morning stiffness ≥ 2 h; fatigue; recent lack of fine motor skills; edema of the lips, eye lids; cold intolerance; enlargement of the thyroid gland; menstrual cycle disturbances. Pain intensity, appreciated with the visual-analogical scale rated 80-90 mm.

Medical history: patient suffers from hypothyroidism since the age of 14, with natural history of the disease until now; she did not take medication except the last 5 months (L-thyroxine tablets 50 μ g/day, duphaston, NSAIDs). Joint manifestations have appeared one year after hypothyroidism, affecting small joints of the hand (PIP joints), and bilateral coxofemoral joints.

Family medical history: mother, and grandmother on maternal line suffer from hypothyroidism.

Clinical examination: cold and dry skin, dry and fragile hair, hypertrophic nails, hypothermia (36.1°C). Thyroid gland – grade 1 at palpation according to WHO (Figure 1). Number of joints with tumefaction – 5. Number of painful joints – 8. Number of joints with synovitis – 2 (Figure 2).

Laboratory tests: relevant at the moment of admission were the following: Free T₄ – 23.93 pmol/L, TSH – 0.045 μ UI/mL (normal values 0.270-4.2 μ UI/mL), anti-TPO – 9.95 IU/mL, hemoglobine – 112 g/L, ESR – 15 mm/h, CRP – 11.29 mg/L, rheumatoid factor – 21.7 IU/mL, fibrinogen 5.6 mg/dL, anti-CCP antibodies >200 U/mL.

Hand X-ray show advanced juxta-articular osteoporosis, thinning of subchondral plaques, cystic formations in epiphyses of metacarpal bones, narrowing of space in carpal-radial

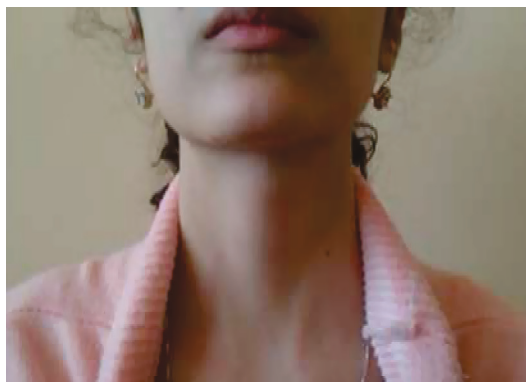


Fig. 1 Glanda tiroidă.

Fig. 1 Thyroid gland.



Fig. 2 Sinovită acută a articulațiilor IFP II a mâinii drepte și a IFP III a mâinii stângi.

Fig. 2 Acute synovitis of the II PIP joints of the right hand and III PIP joints of the left hand.



Fig. 3 Radiografia mâinilor.

Fig. 3 Hand X-ray.



Fig. 4 Radiografia plantelor.

Fig. 4 Leg X-ray.

Testele de laborator relevante la momentul internării au fost următoarele: FT₄ (tiroxina liberă) – 23,93 pmol/L, TSH – 0,045 μUI/mL (valori normale 0,270-4,20 μUI/mL), anti-TPO – 9,95 IU/mL, hemoglobina – 112 g/L, VSH – 15 mm/oră, PCR – 11,29 mg/L, factorul reumatoid 21,7 IU/mL, fibrinogenul – 5,6 mg/dL, anticorpi anti CCP >200 U/mL.

Radiografia mâinilor denotă osteoporoză juxta-articulară exprimată, subțierea plăcilor subcondrale, formațiuni chistice în epifizele metacarpianelor, îngustarea spațiilor în articulațiile carpo-radiale (Figura 3). Radiografia plantelor denotă osteoporoză exprimată a oaselor plantare (Figura 4). Osteodensitometria DEXA a regiunii lombare oferă un T-Score de [-2,3].

Diagnosticul. Hipotiroidie primară, cauzată de tiroidită autoimună gradul I. Artrită reumatoidă, poliartrită seropozitivă, evoluție lent-progresivă, gradul de activitate III, conform Disease Activity Score, DAS 28 – 4,95 puncte). Stadiul radiologic II, IFA II.

joints (Figure 3). Leg X-ray shows evident osteoporosis of the plantar bones (Figure 4). Osteodensitometry (DEXA) of the lumbar region shows a T-score of [-2.3].

Diagnosis. Primary hypothyroidism, caused by autoimmune thyroiditis grade I, rheumatoid arthritis, sero-positive polyarthritis, slow progressive evolution, IIIrd grade of activity according to Disease Activity Score, DAS 28-4.95 points). Radiological stage II, IFA II.

Treatment: leflunomide – 20 mg (basic DMARDs treatment), NSAIDs, glucocorticosteroids, small doses and hormonal substitution therapy – L-thyroxine, meanwhile, liver protective drugs (heptal) and gastro protection (famotidine).

After 7 days of treatment, evolution was favorable, with diminution of rheumatic symptoms (joint pain), mentioned upon admission. At discharge, morning stiffness was still present, but with following decrease.

Tratamentul: tablete leflunomide 20 mg (tratamentul de fond cu DMARDs), AINS, glucocorticoizi, doze mici, și tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni – L-tiroxină, totodată – hepatoprotectoare (heptral) și gastroprotectoare (famotidină).

După 7 zile de tratament, evoluția a fost favorabilă, cu diminuarea simptomatologiei reumatice (artralgilor), menționate la internare. La externare, se menținea redoarea matinală, însă, ulterior, cu evoluție în descreștere.

Discuții

Hipotiroidia este asociată, de multe ori, cu afectarea aparatului locomotor, inclusiv, cu artrita reumatoidă. Cunoașterea atât a alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie, cât și a semnelor și simptomelor clinice caracteristice alterărilor reumatice specifice, este importantă și necesară. Redoarea matinală cu durată minim de 1 oră, artrita a 3 sau mai multe arii articulare, artrita simetrică, artrita articulațiilor mâinilor, în special, a articulațiilor IFP, MCF sau radiocarpene, cu păstrarea celor IFD în RA la pacienții cu hipotiroidie, cât și rezultatul investigațiilor paraclinice (factorul reumatoid în serul sangvin, Ac- anti-CCP, PCR, VSH), modificările radiologice (osteoporoză și/sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate), orientează spre stabilirea unui diagnostic corect. Tratamentul cu DMARDs conduce la ameliorarea durerii, controlul inflamației, păstrarea și îmbunătățirea activității zilnice și previne distrucția progresivă a articulațiilor. În rezultat, se ameliorează semnificativ calitatea vieții pacientului. Totodată, reieșind din incidența înaltă și polimorfismul clinic al alterărilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, sunt necesare studii complexe, atât în scopul stabilirii diagnosticului exact al patologiei reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară, cât și în scopul optimizării tratamentelor disponibile.

Concluzii

- 1) Relația dintre hipotiroidie și modificările aparatului locomotor este semnificativă și are o importanță esențială în diagnosticul și tratamentul pacienților cu hipotiroidie.
- 2) Frecvența ridicată a asocierii hipotiroidiei cu diverse manifestări osteoarticulare sugerează necesitatea investigațiilor suplimentare de laborator (PCR, factorul reumatoid în serul sangvin, anticorpii anti-CCP, acidul uric în ser, 1,25-(OH)₂-vitamina D₃, calciul în ser, fosfataza alcalină), instrumentale (radiografia și ultrasonografia articulațiilor afectate, absorbtimetria cu fascicul dual de raze X, DEXA), pentru excluderea bolilor reumatice la pacienții cu hipotiroidie.
- 3) Se recomandă căutarea sistematică a patologiei glandei tiroide, în special – a hipotiroidiei, la pacienții cu modificări osteoarticulare.
- 4) Rezultatele studiului susțin ipoteza că tabloul clinic și cel paraclinic oferă indicatori importanți pentru diagnosticarea artritei reumatoide la pacienții cu hipotiroidie, precum și pentru diferențierea RA de alte poliartropatii. Acești indicatori sunt: redoarea matinală cu durată minim de 1 oră, artrita a 3 sau mai multe arii articulare, ar-

Discussions

Hypothyroidism is associated many times with locomotor apparatus affection, including rheumatoid arthritis. It is important and useful to know rheumatic alterations in patients with hypothyroidism, as well as characteristic clinical signs and symptoms of specific rheumatic alterations. Morning stiffness of a minimum one hour duration, arthritis of 3 or more joints, symmetrical arthritis, arthritis of hand joints (especially of PIP, MCP or radio-carpal joints) respecting distal interphalangeal joints in RA in patients with hypothyroidism, as well as paraclinical results (seric rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, PCR, ESR), radiological modifications (osteoporosis and/or erosions at the level of affected joints), guides to a correct diagnosis. Treatment with DMARDs leads to pain relief, inflammation control, keeping and improving of daily activities and prevent progressive destruction of the joints. As a results, patient quality of life improves. At the same time, taking in consideration the high incidence and high clinical polymorphism or rheumatic alterations in patients with primary hypothyroidism, complex studies are required in order to set the correct diagnosis of the rheumatic pathology in patients with primary hypothyroidism, as well as to optimize available treatment.

Conclusions

- 1) Relation between hypothyroidism and locomotor apparatus modifications is significant and has an essential importance in diagnostics and treatment of patients with hypothyroidism.
- 2) High frequency of the association between hypothyroidism with different osteo-articular manifestations suggests the need of supplementary laboratory investigations (PCR, seric rheumatoid factor, anti-CCP antibodies, seric uric acid, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃, serum calcium, alkaline phosphatase), instrumental investigations (X-ray and ultrasound of the affected joints, dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA), in order to exclude rheumatic diseases in patients with hypothyroidism.
- 3) It is recommended to search systematically for thyroid pathology, especially of hypothyroidism, in patients with osteo-articular modifications.
- 4) The results of the study sustain the hypothesis that the clinical and paraclinical presentation offer important indicators for diagnostication of the rheumatoid arthritis in patients with hypothyroidism, as well as differentiation of RA from other poly-arthropathies. These indicators are: morning stiffness of a minimum one hour duration, arthritis of 3 or more joints, symmetrical arthritis, and arthritis of hand joints (especially of PIP, MCP or radio-carpal joints) respecting distal interphalangeal joints.

trita simetrică, artrita articulațiilor mâinilor, în special, a articulațiilor IFP, MCF sau radiocarpene, cu păstrarea celor IFD.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

Authors' contribution

Authors have contributed equally in elaboration and writing of the article.

Referințe / references

- Abrams J, Grundy S. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.*, 1981; 22 (2): 323-38.
- Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 197.
- Abrams J, Grundy S. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.*, 1981; 22 (2): 323-38.
- Muraviova G., Devlicamova F. Neuromuscular complications of thyroid diseases. *Practical Medicine*, 2013 (publicație online) <http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabol-evaniyax-shhitovidnoj-zhelezy>
- Hollowell J., Staehling N., Flanders W. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 489-99.
- Bjoro T, Holmen J., Kruger O. *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 143: 639-47.
- Surks M., Ortiz E., Daniels G. *et al.* Subclinical Thyroid Disease. *JAMA*, 2004; 291 (2): 228-38.
- Anestiadi Z. Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova. *Arta Medica. Ediție specială*, 2007; 263-64.
- Jacobs-Kosmin D., DeHoratius R. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005; 17 (1): 64-9.
- Pojarov I. The defeat of the musculoskeletal system in diseases of the thyroid gland. *Med-Info. World News Health.*, 2011; <http://med-info.ru/content/view/444>.
- Alakes K., Rammohan R., Dalia C. Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism. *Indian Journal of Rheumatology*, 2013; 8 (1): 8-13.
- Gillan M., Scofield R., Harley J. Hashimoto's thyroiditis presenting as bilateral knee arthropathy. *J. Okla. State Med. Assoc.*, 2002; 95: 323-5.
- Longato L., Tarocco R., Anania A. *et al.* Arthropathies and thyroid diseases. *Minerva Endocrinol.*, 2004; 29: 55-62.
- Chaabouni L., Ben Hadj Y., Frini S. *et al.* Rheumatologic manifestations of hypothyroidism. *Tunis Med.*, 2004; 82 (6): 479-83.
- Weetman A. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm. Metab. Res.*, 2009; 41: 421-5.
- Cho J., Gregersen P. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365 (17): 1612-23.
- Oliva F, Berardi A., Misiti S. *et al.* Thyroid hormones enhance growth and counteract apoptosis in human tenocytes isolated from rotator cuff tendons. *Cell Death and Disease*, 2013; 4: 705.
- Soy M., Guldiken S., Arikan E. *et al.* Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol. Int.*, 2007; 27: 575-7.
- Atzeni F, Doria A., Ghirardello A. *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity*, 2008; 41: 111-5.
- Tektonidou M., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P. *et al.* Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1159-61.
- Lazúrová I, Benhatchi K., Rovenský J. *et al.* Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two sided analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009; 1173: 211-6.
- Biró E., Szekanez Z., Czirják L. *et al.* Association of systemic and thyroid autoimmune disease. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25: 240-5.
- Zbranca E., Mogoș V., Găleşanu C. *et al.* Endocrinologie clinică. *Editura Cutia Pandorei* 1997; 81.
- Parasca I. Manifestări reumatologice în bolile tiroidei. *Revista Română de Reumatologie*, 2008; <https://www.emcb.ro/article.php?story=20080630153417977>
- Tagoe C., Zeron A., Khattri S. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: the other autoimmune disease. *J. Rheumatol.*, 2012; 39 (6): 1125-29.
- Groppa L., Rotaru L., Agachi S. *et al.* Reumatologie și Nefrologie. Chișinău, *Centrul Editorial-Poligrafic Medicina*, 2014; 133: 143-147.
- Cakir M., Samanci N., Balci N. *et al.* Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003; 59 (2): 162-7.
- Irwin K., Levey G. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 1984; 144: 123-8.
- Tretiac S., Hriseanovici V. Modern methods of treatment of hypothyroidism. Minsk: *Belarusian State Medical University*, 2011.
- Nasonova V., Bunciuc N. Rheumatic diseases. Guidelines for doctors. *Medicine*, 1997; 520 p.
- Kudrevatseva I., Dolgaleva A. Rheumatic mask endocrine pathology. Accessed on: <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/endocr.htm>.
- Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. *et al.* Prevalence of carpal

- tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 1999; 282 (2): 153-8.
33. Duyff R., Van den Bosch J., Laman D. *et al.* Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*, 2000; 68 (6): 750-5.
 34. Eslamian F., Bahrami A., Aghamohammadzadeh N. *et al.* Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2011; 28 (3): 323-8.
 35. Ionescu R., Abobului M., Bălănescu A. *et al.* Esențialul în reumatologie. *Editura Medicală Amaltea*, 2006; pp. 566-567, 623.
 36. Sabeen A., Allan G. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Rheumatic Disease Clinic*, 2010; 36 (4): 637-646.
 37. Rezuș E. Reumatologie. *Editura „Gr. T. Popa”*, UMF Iași, 2014; pp. 259, 260, 263-264, 269.
 38. Purnell D., Daly D., Lipscomb P. Carpal-tunnel syndrome associated with myxedema. *Arch. Intern. Med.*, 1961; 108: 751-756.
 39. Rotaru L., Groppa L., Deseatnicova E. Cercetarea aparatului musculoscheletar. *Indicație metodică*, Chișinău, 2010; p. 19.
 40. Dorwart B., Schumacher H. Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study. *Am. J. Med.*, 1975; 59 (6): 780-790.
 41. Gerster J., Valceschini P. Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases. *J. Rheumatol.*, 1992; 19: 637-641.
 42. Shiroky J. Destructive arthropathy of primary hypothyroidism. *J. Rheumatol.*, 1993; 20: 1629-1630.
 43. Waltuck J. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Bull. Rheum. Dis.*, 2001; 49: 11.
 44. Alexander G., Dieppe P., Doherty M. *et al.* Pyrophosphate arthropathy. A study of metabolic associations and laboratory data. *Ann. Rheum. Dis.*, 1982; 41: 377-381.
 45. Job-Deslandre C., Menkes C., Guinot M. *et al.* Does hypothyroidism increase the prevalence of chondrocalcinosis? *Br. J. Rheumatol.*, 1993; 32 (3): 197-198.
 46. McCarty D. Crystal identification in human synovial fluids. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 1988; 14: 253-267.
 47. Gregoline P., Peshoff M., Terepal M. Gout and hypothyroidism. *Am. Podiat. Med. Assn.*, 1997; 87: 394-396.
 48. Igwe R., Kleerekoper M. Bone and joint abnormalities in thyroid disorders. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M. eds. *Rheumatology. Mosby*, 2003; 1973-1975.
 49. Bland J., Frymoyer J., Newberg A. *et al.* Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1979; 9: 23-65.
 50. Rubinstein H., Brooks M. Aseptic necrosis of bone in myxedema. *Ann. Int. Med.*, 1977; 87: 580-581.
 51. Cruz M., Tendrich M., Vaisman M. *et al.* Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 1996; 54 (1): 12-8.
 52. Astrom K., Kugelberg E., Muller R. Hypothyroid myopathy. *Arch. Neurol.*, 1961; 5: 472-482.
 53. Fessel W. Myopathy of hypothyroidism. *Ann. Rheum. Dis.*, 1968; 27: 590-596.
 54. Wilke W., Sheeler L., Makarowski W. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J. Rheum.*, 1981; 8: 626-631.
 55. Carette S., Lefrancois L. Fibrositis and Primal' Hypothyroidism. *J. Rheumatol.*, 1988; 15: 1418-1421.
 56. Grigorie D. Endocrinologia clinică. Ediția a II-a revizuită și adăugită. *Editura universitară „Carol Davila”, București*, 2008; 119 p.
 57. Klein I., Parker M., Shebert R. *et al.* Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am. J. Med.*, 1981; 70 (4): 891-4.
 58. Hartl E., Finsterer J., Grossegger C. *et al.* Relationship between thyroid function and skeletal muscle in subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrinologist*, 2001; 11: 217-21.
 59. Katz J., Larson M., Sabra A. *et al.* The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112 (5): 321-7.
 60. Chisholm J. Hypothyroidism: a rare cause of the bilateral carpal tunnel syndrome – a case report and a review of the literature. *J. Natl. Med. Assoc.*, 1981; 73 (11): 1082-5.
 61. Kececi H., Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol. Clin.*, 2006; 36 (2): 79-83.
 62. Sergent J. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Ruddy S., Harris E., Sledge C., editors. *Kelleys Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Company*, 2001; 1581-1583.
 63. Graig F., Ross G. Serum creatine-phosphokinase in thyroid disease. *Metabolism*, 1963; 12: 57-9.
 64. Griffiths P. Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. *J. Clin. Pathol.*, 1965; 18 (5): 660-3.
 65. Giampietro O., Clerico A., Buzzigoli G. *et al.* Detection of hypothyroid myopathy by measurement of various serum muscle markers – myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and their isoenzymes. Correlations with thyroid hormone levels (free and total) and clinical usefulness. *Horm. Res.*, 1984; 19 (4): 232-42.
 66. Madariaga M. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid*, 2002; 12 (4): 331-6.
 67. Scott K., Simmons Z., Boyer P. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve*, 2002; 26 (1): 141-4.
 68. McKeran R., Ward P., Slavin G. *et al.* Central nuclear counts in muscle fibres before and during treatment in hypothyroid myopathy. *J. Clin. Pathol.*, 1979; 32 (3): 229-33.
 69. Scarpalezos S., Lygidakis C., Papageorgiou C. *et al.* Neural and muscular manifestations of hypothyroidism. *Arch. Neurol.*, 1973; 29 (3): 140-4.
 70. Norris F., Panner B. Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical, and ultrastructural observations. *Arch. Neurol.*, 1966; 14 (6): 574-89.
 71. Khaleeli A., Griffith D., Edwards R. The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1983; 19 (3): 365-76.
 72. Evans R., Watanabe I., Singer P. Central changes in hypothyroid myopathy: a case report. *Muscle Nerve*, 1990; 13 (10): 952-6.
 73. Ono S., Inouye K., Mannen T. Myopathology of hypothyroid myopathy. Some new observations. *J. Neurol. Sci.*, 1987; 77 (2-3): 237-48.
 74. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. *et al.* Hipotiroidia. Protocol clinic național. Chișinău, 2010; p. 4, 19.
 75. Palumbo C., Szabo R., Olmsted S. The effects of hypothyroidism and thyroid replacement on the development of carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg. Am.* 2000; 25 (4): 734-9.

NOTĂ TEHNICĂ

Model matematic de determinare a ariei de hiperalgezie la copii

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Departamentul de anesteziologie și terapie intensivă, Universitatea Națională de Medicină „N. I. Pirogov”, Vinnitsa, Ucraina.

Autor corespondent:

Dmytro Dmytriiev, dr. șt. med., conf. univ.,
Departamentul de anesteziologie și terapie intensivă
Universitatea Națională de Medicină „N. I. Pirogov”
str. Pirogov, 56, or. Vinnitsa, Ucraina, cod poștal 21032
e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Estimarea manuală a suprafeței hiperalgeziei mecanice din jurul inciziei chirurgicale necesită relativ mult timp pentru o utilizare la scară largă, la patul pacientului. Elaborarea unor metode, bazate pe tehnologiile informaționale și pe utilizarea algoritmilor de tratare a imaginilor grafice ar putea oferi o soluție tehnică de perspectivă, în acest sens.

Ipoteza de cercetare

Utilizarea proprietăților curbelor Bézier permite trasarea unui contur complex al imaginilor digitalizate, achiziționate de pe suprafețe anatomice, cu posibilitatea estimării exacte a ariei din interiorul conturului descris.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost propusă o metodă matematică originală, bazată pe proprietățile curbelor Bézier, de stabilire și trasare a unui contur complex al imaginilor achiziționate și de estimare a suprafeței lor, cu importante perspective de aplicare în practica clinică cotidiană.

Rezumat

Introducere. Articolul cercetează algoritmul de aproximare al datelor discrete folosind valori parametrice, cum ar fi curba Bézier. Ipoteza presupune posibilitatea utilizării curbelor Bézier pentru aprecierea suprafeței ariei funcționale de hiperalgezie.

Material și metode. În studiu au fost incluși 28 de copii (cu vârsta de $12,2 \pm 2,6$ ani) care au suportat intervenții chirurgicale pentru tumori ale cavității abdominale.

Rezultate. A fost demonstrat că reacția motorie a apărut în ziua a II-a – a V-a la toți pacienții în momentul aplicării unei forțe de presiune de 8 sau 10 g, și corespunde în totalitate cu evaluarea pe Scala Comportamentală a Durerii (BPS), având o

TECHNICAL NOTE

Mathematic model of determination of hyperalgesia area in children

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Department of anesthesiology and intensive care, National Medical University „N. I. Pirogov”, Vinnitsa, Ukraine.

Corresponding author:

Dmytro Dmytriiev, MD, PhD, associate professor
Department of anesthesiology and intensive care
National Medical University “N. I. Pirogov”
56, Pirogov str., Vinnitsa, Ukraine, postal index 21032
e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Manual estimation of mechanical area of hyperalgesia around the surgical incision requires a relative long period of time for routine use at the patient’s bed. Method elaboration based on informational technology and graphic image algorithms could offer a technical solution as perspective in this matter.

Research hypothesis

Using Bézier curves’ properties allows us to make a complex contour of digital images, acquired from anatomical surfaces, with the possibility of exact estimation of their surface from the inside of the described contour.

Article’s added novelty on this scientific topic

An original mathematical method was presented, based on the properties of the Bézier curves of establishing and drawing of complex contours of acquired images and their surface estimation, with important future implementation in routine clinical practice.

Abstract

Introduction. The article deals with algorithm of approximation of discrete data using parametric spline such as Bézier curve. The hypothesis consists of the possibility of using of Bézier curves in the recognition tasks of area of functional zone of hyperalgesia.

Methods. The study included 28 children (aged 12.2 ± 2.6 years) which underwent surgeries for tumors of the abdominal cavity.

Results. It is proved that the motor reaction appeared between days 2-5 in all patients when applying a pressure force of 8 or 10 g, and totally correspond to the evaluation on a Behavioral Pain Scale (BPS) and amounted to more than 4

valoare mai mare de 4 puncte ($5,6 \pm 0,4$, puncte), ce a indicat reducerea pragului dureros la pacienți în perioada postoperatorie precoce și a permis determinarea ariei funcționale de hiperalgezie în regiunea plăgii postoperatorii.

Concluzii. Proprietățile curbelor Bézier permit determinarea cu exactitate a ariei de hiperalgezie la copii în perioada postoperatorie precoce.

Cuvinte cheie: hiperalgezie, copii, perioada postoperatorie, estimarea ariei, curbe Bézier.

Introducere

Hiperalgezia reprezintă o durere crescută la un stimul nociceptiv. Ea exprimă o durere sporită la o stimulare suprapragală. Hiperalgezia poate rezulta, inclusiv, din stimularea nociceptivă intensă, sau poate fi indusă de analgezicele opioide [1, 2]. Hiperalgezia secundară este inițiată, apoi – întreținută la nivel spinal și este asociată cu o creștere a intensității durerii. Drept urmare, se amplifică răspunsul de stres la durere, urmat de creșterea riscului de cronicizare a durerii. Un rol facilitator, în acest sens, îl are fenomenul de toleranță la opioide, care impune utilizarea unor doze mai mari [3, 4]. Tehnica standardizată, utilizată pentru diagnosticarea hiperalgeziei mecanice, constă în determinarea pragului durerii la marginea plăgii postoperatorii cu ajutorul monofilamentelor von Frey; acestea se aplică în ordinea crescătoare a calibrelor, până la obținerea celei mai mici forțe de presiune, care este percepută și interpretată de pacient drept durere [3, 5].

Având în vedere că suprafața hiperalgeziei mecanice din jurul plăgii postoperatorii corelează cu probabilitatea de persistenței durerii la 6 luni după intervenție, o estimare exactă a ariei este importantă. Deoarece contururile ariei de hiperalgezie sunt complicate, ceea ce face dificilă marcarea și estimarea exactă a suprafeței prin calcul manual, în ajutor vin tehnologiile informaționale contemporane. Metodele de analiză structurală a conturilor este bazată pe utilizarea punctelor de control, care sunt marcate pe linia întreruptă, ce delimitează obiectul grafic. Marcajele date constau din puncte și linii alternative, verticale și orizontale [6]. În plus, informatica medicală modernă nu poate exista fără utilizarea imaginilor vizuale, astfel încât perspectivele de dezvoltare ale tehnologiilor informaționale în medicină sunt determinate de eficacitatea metodelor și mijloacelor de prelucrare a informației vizuale [7, 8, 9]. Analiza structurală a conturilor imaginii, ca și secvențe de segmente de linii și arcuri de curbe, este una dintre sarcinile de procesare a imaginii cu scopul interpretării acesteia în sistemele de inteligență artificială. În cele mai multe cazuri, imaginea poate fi considerată drept parte a unui plan, care este împărțit în regiuni, cu parametri constanți sau variabili. Proprietățile intrinseci ale fiecăreia dintre aceste regiuni sunt limitele ei proprii, adică o secvență, asociată conturului, care este formată din segmente de linii și arcuri de curbe [10]. Prelucrarea automată a imaginilor presupune potrivirea dintre contururile lor formale cu scop de a identifica diferite procese și obiecte. Soluția acestei probleme, utilizând aranjamentului statistic al imaginilor vizuale, este complica-

points (5.6 ± 0.4 , points), which indicated a threshold pain reduction in patients in early postoperative period and allowed to determine functional zone of hyperalgesia around the area of postoperative wound.

Conclusions. Properties of Bézier curves allow us to accurately determine the surface of the hyperalgesia in children in early postoperative period.

Key words: hyperalgesia, children, postoperative period, surface estimation, Bézier curves.

Introduction

Hyperalgesia is a state of increased sensitivity to pain. It represents increased pain at suprathreshold stimulation. Hyperalgesia may also result from intensive nociceptive stimulation or may be induced by opioid analgesics [1, 2]. Secondary hyperalgesia is initiated mainly at the level of spinal cord and is associated with an increase in pain intensity and, therefore, the development of stress response to pain, an increased risk of chronicization of pain, development of the tolerance to opioids and requirement for increasing doses [3, 4]. The diagnostic of hyperalgesia consists in the determination of the pain threshold in the zone of postoperative wound by using von Frey's monofilaments; monofilaments are applied in ascending order until the slightest pressure force, that patient perceives as pain [3, 5].

Taking into consideration that the area of mechanical hyperalgesia around the postoperative wound correlates with the probability of pain persistence at 6 months after the surgery, it is important to have an exact estimation of the area. Because the contour of the hyperalgesia areas are complicated (which make it difficult to mark and calculate exactly the surface), modern informational technologies come to help us. Structural analysis methods are based on using control points that are marked with an interrupted line, which points out the graphic object. These marks consist of alternative, vertical and horizontal, points and lines [6]. In addition, modern medical informatics cannot exist without using of visual images, so the perspectives of development of information technologies in medicine is determined by the effectiveness of means and methods of processing of visual information [7, 8, 9]. Structural analysis of image contours as well as sequences of line segments and the arcs of curves is one of the of the image processing tasks with the purpose of their interpretation in artificial intelligence systems. In most cases, the image may be considered as a part of the plane, which is divided into regions with constant or variable parameters. Inherent properties of each of this regions is its limit, i.e. contour-one associated sequence, which is consisted of line segments and the arcs of curves [10]. Automated processing of images involves matching of their formal contours to identify different processes and objects. The solution of this problem by the means of statistical arrangement of visual images is complicated by the fact that each of the pictures may differ by the scale of the level of interference and the number of measurements. To overcome this problem, the neural network recog-

tă prin faptul că fiecare dintre imagini este diferită, în funcție de amploarea nivelului de interferență și numărul de măsurări. Pentru a depăși această problemă, se utilizează metoda rețelei neuronale de a recunoaște contururile imaginilor prin intermediul curbelor Bézier, care permit invarianța descrierii acestora referitor la poziția lor în câmpul de vedere, scală și rotație [11].

În această ordine de idei, am propus descrierea unor noi modele matematice de determinare a suprafeței obiectelor funcționale și anatomice, folosind identificarea fotoanalitică a parametrilor geometrici ai ariei de hiperalgezie la copii.

Material și metode

După obținerea acordului informat, în studiu au fost înrolați 28 de copii, internați în Departamentul de Oncohematologie în perioada anilor 2013-2016. Dintre acestea, 18 copii au fost diagnosticați cu tumori ale cavității abdominale, iar 10 copii – cu tumori ale spațiului retroperitoneal. Vârsta pacienților a variat de la 2 luni până la 16 ani. Printre ei, au fost 20 de băieți (71,5%) și 8 fete (28,5%).

Cercetarea a fost realizată în următoarele etape: I etapă – 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală, etapa a II-a – prima zi postoperatoriu, etapa a III-a – ziua 3 postoperatoriu și etapa a IV-a – ziua 5 postoperatoriu.

Estimarea suprafeței obiectului grafic

Estimarea ariei obiectului grafic constituit a fost efectuată în două etape. În prima etapă, a fost creat un sistem de semne de informare, sensibile față de imagine, dar nu și la transformarea ei afină. În a doua etapă, au fost stabilite reguli decizionale, prin intermediul cărora calculatorul clasifica imaginile ariei de hiperalgezie propuse pentru recunoaștere.

Pentru realizarea obiectivului dat, a fost aplicată o formă de abstractizare matematică de recunoaștere a obiectelor vizuale, cum ar fi curba Bézier, cu un sistem de caracteristici interactive, bazate pe coordonatele punctelor de control ale curbelor Bézier. În cazurile de configurație complicată a suprafeței obiectului anatomic sau funcțional, imaginea vizuală a fost, mai întâi, segmentată în părți separate ale conturului; fiecare parte, la rândul ei, a fost reprezentată prin curba Bézier [7, 8].

Alegerea metodei curbei Bézier s-a datorat proprietăților ei, care sunt: continuitatea umplerii segmentului între punctele de început și de sfârșit; curba este întotdeauna în interiorul figurii, formată, din linii care unesc punctele de control; curba Bézier este simetrică, adică schimbarea punctelor de început și de sfârșit nu afectează forma curbei; scalarea și proporția de schimbare a curbei Bézier nu perturbază stabilitatea ei, deoarece din punct de vedere matematic, este „afin invariabil”; modificarea coordonatelor cel puțin ale unuia dintre puncte, duce la schimbarea formei întregii curbe Bézier; orice porțiune dintr-un segment al curbei Bézier este o curbă Bézier [9].

Perimetrul pragului minim al durerii în jurul plăgii postoperatorii a fost determinat în perioada postoperatorie precoce (prima zi, zilele a III-a și a V-a). Proiecția liniilor plăgii postoperatorii a fost împărțită, convențional, în două segmente

nițion method of image contours by means of Bézier curves is used, which allows for invariance of describing of images contours relative to its position in the field of view, scale and rotation [11].

In this order of ideas, we proposed ourselves to describe new mathematic models of determining of the area of functional and anatomical objects by using photo-analytical identification of geometrical parameters of the area of hyperalgesia in children.

Material and methods

After obtaining the informed consent, 28 children were enrolled in the study, patients treated at the Department of Oncohematology during 2013-2016. Out of the total number of children, 18 children had tumors of the abdominal cavity, 10 children with tumors of the retroperitoneal space. The age of the patients ranged from 2 to 16 years old. Among them 20 were boys (71.5%) and 8 – girls (28.5%).

The research was conducted in the following stages: 1st stage – 24 hours before surgery, 2nd stage – 1st day after surgery, 3rd stage – 3rd day after surgery and 4th stage – 5th day after surgery.

Graphic object area estimation

Identification of area of the reset object consisted of two stages. On the first stage, a system of information signs was created, that were sensitive to the image, but were not sensitive to the affine transformation of the visual image. On the second stage, decisive rules were built, according to which computer classified images proposed for the hyperalgesia area recognition.

In order to resolve this objective we used a form of recognition of visual objects of mathematical abstraction such as Bézier curve, with a system of interactive features that were based on the coordinates of the control points on the Bézier curves. Herewith, in cases of complicated configuration of anatomical or functional object, visual image was previously segmented on the separate parts of contour, which in turn were represented by Bézier curve [1].

The choice of Bézier curve was due to its properties, which are: continuity of filling of the segment between the start and end points; the curve is always inside the figure, which is formed by lines that connects control points; the Bézier curve is symmetrical, i.e. swapping the start and end points do not affect the shape of the curve; scaling and proportion change of the Bézier curve doesn't violates it stability, because from the mathematical point of view it is "affine invariant"; change of coordinates at least of one of the points leads to the change of the form of whole Bézier curve; any portion of Bézier curve segment is a Bézier curve [9].

The perimeter of the minimal pain threshold around postoperative wound was determined in early postoperative period (1st, 3rd, 5th day). The projection of lines of postoperative wound was conventionally divided into two equal segments by three points, through which in 16 vector directions were conducted lines, with 45° angle between them.

egale, prin intermediul la trei puncte, prin care, au fost trasate linii în 16 direcții vectoriale, cu un unghi de 45° între ele.

Determinarea pragului durerii și ariei de hiperalgezie

Cu ajutorul setului de 10 monofilamente calibrate von Frey (VFMs), s-a aplicat presiune asupra pielii, cu o forță crescândă de la 4 g (39,216 mN) la 300g (2941,176 mN) (Producător: *Touch-Test Sensory Evaluators*, North Coast Medical Inc., CA, Statele Unite ale Americii). Monofilamentele au fost aplicate pe suprafața pielii cu o forță care să le îndoaie, într-o ordine crescătoare a calibrului, sub un unghi de 90°. Durata aplicării fiecărui stimul – 1,0-1,5 secunde. Între aplicări, s-a menținut un interval adaptiv de 10 secunde. Pragul de durere mecanică a fost definit drept cea mai mică forță de presiune, care a provocat un răspuns pragal (4 sau mai multe puncte) la pacient pe Scorul Comportamental al Durerii (l. engl. – *Behavioral Pain Scale, BPS*), Tabelul 1. În acest mod, pragul durerii a fost apreciat pe perimetrul suprafeței din jurul plăgii postoperatorii.

Tabelul 1. Scorul Comportamental al Durerii (BPS).

Item	Caracteristici	Puncte
Mimică	Zâmbet	0
	Calm	1
	Grimasă	2
Emoții	Râs	0
	Calm	1
	Geamăt	2
	Strigăt neliniștit	3
Motilitate	Obișnuită	0
	Fără tensiune	1
	Contractie periodică	2
	Contractie continuă implicând ambele membre	3

Notă: Valorile celor trei itemi se sumează. Scor minim – 0 puncte; scor maxim – 8 puncte. Un scor ≥3 constată prezența durerii cu o sensibilitate a metodei de 95%.

Limita pragului de durere din jurul plăgii postoperatorii (adică, aria de hiperalgezie mecanică), a fost însemnată prin 16 puncte cu un marker color; aceste puncte au fost conectate între ele, iar imaginea suprafeței, astfel delimitată, a fost fixată fotografic (Figura 1). La etapa fotofixării, în apropierea suprafeței delimitate, cu scop de scalare, a fost plasat un marcaj de hârtie de 1 cm². Imaginea finală obținută a fost digitalizată cu ajutorul unui software specializat (licență nr. AG-12-00651), iar prin intermediul curbelor Bézier, a fost estimată suprafața imaginii digitalizate.

Zona studiată are, de obicei, parametri geometrice neregulați; dublarea conturului s-a efectuat prin utilizarea curbei Bézier, care este în totalitate situată în poligonul convex, definit de punctele ei de control. Curba Bézier este o curbă parametrică, dată de expresia:

$$B(t) = \sum_{i=0}^n P_i b_{i,n}(t), \quad 0 \leq t \leq 1 \tag{1}$$

unde P_i – funcție, care face parte din vectorii punctelor de

Determination of the pain threshold and the hyperalgesia surface

Using the set of 10 calibrated von Frey’s monofilaments (VFMs), pressure on skin was performed with an increasing force from 4g (39.216 mN) to 300g (2941.176 mN) (*Touch-Test Sensory Evaluators*, North Coast Medical Inc., CA, USA). Monofilaments were applied in an increasing order to the surface of skin under the angle of 90°, while the last doesn’t bend for 1-1.5 sec. In between researches an adaptive interval of 10 seconds was kept. Mechanical pain threshold was defined as the smallest pressure force, which caused pain reaction in the patient (4 or more points on the *Behavioral Pain Scale, BPS*), Table 1. Pain threshold was measured on the surface around postoperative wound.

Table 1. Behavioral Pain Scale (BPS).

Items	Characteristics	Points
Mimics	Smile	0
	Calm	1
	Grimace	2
Emotions	Laugh	0
	Calm	1
	Whimper	2
	Indomitable shout	3
Motility / Movement	Usual	0
	Without tension	1
	Periodic excitation	2
	Continuous excitation involving both limbs	3

Notă: Values of all 3 items are summed up. Minimal score – 0 points; maximal score – 8 points. A score value ≥3 means presence of pain with sensibility of the method of 95%.

The skin was marked with each of 16 defined points by a color marker, and were connected in between each other with minimal pain threshold around the postoperative wound and photofixation with area of hyperalgesia (Figure 1). On the stage of photofixation, near the functional and anatomical object, with the purpose of scaling, paper marker with an area of 1cm² was placed. The result of image is integrated into software environment (license № AG-12-00651), where using graphical curves, the area of the object was determined.

The studied area has usually irregular geometrical parameters; duplication of contour was implemented by using Bézier curves, which is totally lying in the convex hull of its checkpoints. Bézier curve – parametric curve, which is given by the expression:

$$B(t) = \sum_{i=0}^n P_i b_{i,n}(t), \quad 0 \leq t \leq 1 \tag{1}$$

where P_i – function, which is a component of vectors of checkpoints, and $b_{i,n}(t)$ – basis functions of Bézier curves, which are also called the Bernstein polynomials.

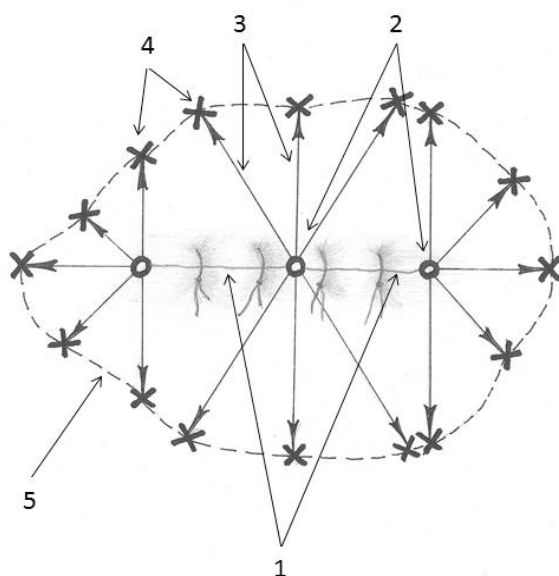


Fig. 1 Punctele de control de pe linia de contur al suprafeței de hiperalgezie mecanică identificată. (1) linia care reprezintă incizia chirurgicală; (2) puncte condiționale, de referință, distribuite de-a lungul imaginii digitalizate a inciziei chirurgicale; (3) direcția vectorilor de măsurare; (4) puncte de control; (5) perimetrul definit al obiectului grafic digital (aria de hiperalgezie mecanică).

Fig. 1 Checkpoints of the contour line of the mechanical hyperalgesia area identified. (1) line that represents the surgical incision; (2) reference points, distributed alongside the digital image of the surgical incision; (3) direction of the measurement vector; (4) checkpoints; (5) defined perimeter of the digital graphic object (area of mechanical hyperalgesia).

control, și $\mathbf{b}_{i,n}(t)$ – funcțiile de bază ale curbei Bézier, numite și polinoamele Bernstein.

$$\mathbf{b}_{i,n}(t) = \binom{n}{i} t^i (1-t)^{n-i} \quad (2)$$

unde $\binom{n}{i} = \frac{n!}{i!(n-i)!}$ – numerele n și i ; n – gradul polinomului, i – numărul ordinal al punctului de control.

După reproducerea conturului suprafeței obiectelor funcționale sau anatomice cu curbele Bézier, aria acestora a fost obținută, folosind aplicația „Calculează” din soft.

A fost efectuată, de asemenea, dozarea nivelului de cortizol în plasmă, precum și celui al glucozei, pentru a dispune de reflectarea stresului chirurgical. Au fost înregistrați și parametrii clinici ai trezirii din anestezie.

Analiza statistică

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul softului „Statistica 5.5” (Statistica, Tulsa, Oklahoma, SUA), licența de utilizare: AXXR910A374605FA (deținător – Universitatea Națională de Medicină „M. I. Pirogov” din Vinnitsa). Au fost calculate valorile medii cu devierile standard și erorile standard. Pentru datele de tip continuu și distribuție normală, a fost aplicat testul t -Student. Pentru datele neparametrice, a fost aplicat testul exact Fisher. Un $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

$$\mathbf{b}_{i,n}(t) = \binom{n}{i} t^i (1-t)^{n-i}, \quad (2)$$

where $\binom{n}{i} = \frac{n!}{i!(n-i)!}$ – number n and i , n – polynomial degree, i – ordinal number of the checkpoint.

After reproduction of the contour spline of Bézier curves of the perimeter zone of functional or anatomical object, using the built-in module “Calculate” we determine the size of the received zone.

In addition the indicators of the efficiency of anesthesia in early postoperative period were studied: level of cortisol and glucose in plasma. Clinical signs of waking up from anesthesia were also recorded.

Statistical analysis

The statistical analysis of the data was performed by using methods of variation using the software “Statistica 5.5” (Statistica, Tulsa, Oklahoma, USA), license usage number: AXXR910A374605FA (owner – National Medical University “N. I. Pirogov” from Vinnitsa). The mean values were evaluated as well as standard deviations and average error. For data of continuous and distribution type, t -Student test was applied. For non-parametrical data, exact Fisher’s test was applied. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Rezultate

În studiu au fost incluși 28 de copii (12,2±2,6 ani), operați pentru tumori ale cavității abdominale (20 de pacienți, 86%), tumori renale (2 copii, 7%), tumori ovariene (2 copii, 7%).

Toți pacienții au beneficiat de tratament în condiții de unitate de terapie intensivă, cu terapie de perfuzie și transfuzie, cu suport respirator (ventilatoare pulmonare „Hamilton C2”, Hamilton Medical AG, Bonaduz, Elveția), regim de ventilare – ASV, cu parametrii (F_iO₂ 30%, PEEP 2 cmH₂O, PIP 15-20 cmH₂O).

Analgezia în perioada postoperatorie, la toți pacienții, a fost realizată prin perfuzie continuă cu fentanil. Doza de fentanil a variat între 3 și 10 μg/kg/zi, iar media zilnică a fost de 5,4±0,8 μg/kg/zi.

Media scorului BPS, care reflectă intensitatea durerii pacienților, a fost semnificativ mai mare la toate etapele studiului din perioada postoperatorie precoce, comparativ cu etapa preoperatorie.

Dinamica nivelului de cortizol și glucoză, în zilele a III-a și a V-a ale studiului, indică o posibilă asociere între dezvoltarea hiperalgeziei la copii în zilele 1-5 postoperatorii și boala principală, sau între intervenția și/sau analgezia insuficientă, după operație. La toți pacienții au apărut reacții motorii în a III-a – a V-a zi după intervenția chirurgicală, la o forță de presiune cuprinsă între 8 g și 10 g, și care au fost în deplină concordanță cu scorurile ridicate ale BPS. fiind mai mult de 4 puncte, Scorul BPS, care a indicat la diminuarea pragului de durere la pacienți în perioada postoperatorie precoce, a avut o valoare mai mare de 4 puncte (5,6±0,4) (Tabelul 2).

Tabelul 2. Pragul de durere, aria hiperalgeziei mecanice și evaluarea clinică a anesteziei curente la copii.

Indicatorii	Etapile studiului			
	I	II	III	IV
Scor BPS, puncte	0	5,4±0,4*	5,2±0,5*	5,3±0,6*
Cortizol plasmatic, μg/dl	5,5±1,4	17,0±1,4*	28,2±2,4*	28,4±3,0*
Glicemia, mmol/l	4,3±1,4	6,4±1,2*	7,1±1,3*	6,8±1,3*
Pragul durerii, estimat cu filamentele von-Frey, g/mm ²	196,1±20,4	98,8±19,2*	86,2±18,6*†	82,2±12,2*†
Aria hiperalgeziei mecanice în jurul inciziei chirurgicale, cm ²	–	60,4 ±20,2	122,4 ±42,4†	108,2 ±26,1†

Notă: * – p<0,05, comparativ cu prima etapă a studiului; † – p<0,05, comparativ cu etapa precedentă a studiului. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Discuții

Prezentare de caz clinic

Copilul Z., în vârstă de 7 luni, fișa nr. 9859, a fost internat pe data de 19.08.2014 pentru tratament în cadrul Departamentului de Pediatrie Oncohematologică, cu diagnosticul: „Nefroblastom bilateral. Sindrom genetic nespecific. Cardiopatie CI2A (insuficiență cardiacă)“.

A fost efectuat tratament chirurgical: laparotomie pe flancul drept, heminefrectomie, pielostomie pe flancul drept.

Results

The study included 28 children (12.2±2.6 years) who were operated for tumors of the abdominal cavity (20 patients, 86%), kidneys tumors (2 children, 7%), ovarian tumors (2 children, 7%).

All patients underwent combined intensive care treatment with infusion and transfusion therapy, with respiratory support (“Hamilton C2” ventilating machine, Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland), in the regime ASV, with the following parameters: FiO₂ 30%, PEEP 2 cmH₂O, PIP 15-20 cmH₂O).

Analgesia in postoperative period in all patients was performed by continuous infusion of fentanyl. The dose of fentanyl ranged from 3 to 10 μg/kg/day, and the average dose per day was 5.4±0.8 μg/kg/day.

The average sum of points that characterized the intensity of pain in the early postoperative period at all stages of the study (by Behavioral Pain Scale) in patients was significantly higher (p<0.05) values before the surgery.

Dynamics of levels of cortisol and glucose on the 3rd and 5th days of study indicates to possible connection between the development of hyperalgesia in children during 1-5 days after surgery and main disease or operation and/or insufficient anesthesia after operation. In all patients motor reaction on the 3-5 day after surgery appeared at the pressure force of 8 and 10 g, and was fully consistent with high scores of Behavioral Pain Scale (BPS) which was more than 4 points (5.6±0.4, points), which indicated on the reduced pain threshold in patients in early postoperative period (Table 2).

Table 2. Pain threshold, mechanical hyperalgesia area and clinical evaluation of anesthesia in children.

Indicators	Study stages			
	I	II	III	IV
BPS score, points	0	5.4±0.4*	5.2±0.5*	5.3±0.6*
Plasmatic cortisol, μg/dl	5.5±1.4	17.0±1.4*	28.2±2.4*	28.4±3.0*
Glucose, mmol/l	4.3±1.4	6.4±1.2*	7.1±1.3*	6.8±1.3*
Pain threshold, estimated by von Frey filaments, g/mm ²	196.1±20.4	98.8±19.2*	86.2±18.6*†	82.2±12.2*†
Mechanical hyperalgesia area around the surgical incision, cm ²	–	60.4 ±20.2	122.4 ±42.4†	108.2 ±26.1†

Note: * – p<0.05, compared to the first stage of the study; † – p<0.05, compared with the previous stage of the study. Data are presented in mean values and standard deviations.

Discussions

Clinical case presentations

Child Z., aged 7 months, chart number 9859, was hospitalized for treatment in the Department of Pediatric Oncohematology on August 19, 2014, with the diagnosis: “Bilateral nephroblastoma. Non-specific genetic syndrome. Cardiopathy CI2A (cardiac insufficiency)”. The performed surgical treatment: right-sided laparotomy, heminephrectomy, right-sided pyelostomia.

In the first day of the postoperative period, with the use of

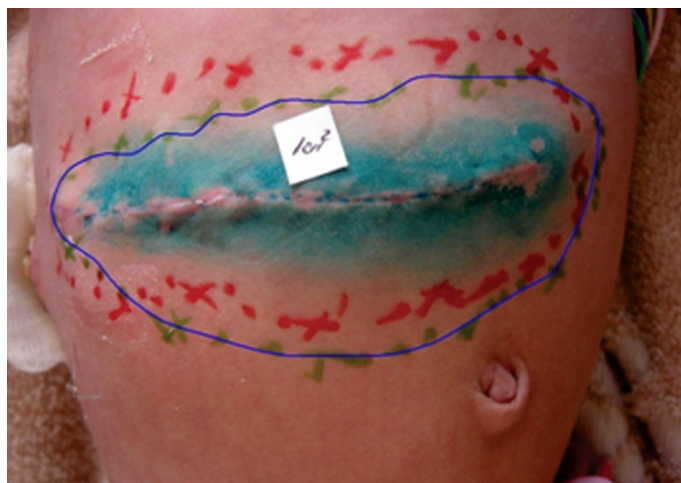


Fig. 2 Stabilirea conturului ariei de hiperalgezie mecanică în perioada postoperatorie (etapa de fotofixare).

Fig. 2 Determination of the perimeter area of hyperalgesia in postoperative period (photofixation stage).

În prima zi a perioadei postoperatorii, cu ajutorul setului din 10 monofilamente calibrate von Frey (VFM), a fost măsurat, cu fotofixare corespunzătoare, perimetrul pragului minim al durerii în jurul plăgii postoperatorii (Figura 2). Apoi, rezultatul imaginii a fost integrat în softul Kompas 3DV13, pentru a determina, automat, suprafața hiperalgeziei, care a fost, în cazul dat, de 22,5 cm² (Figura 3).

Perspective de cercetare ulterioară

Deoarece există o corelare strânsă dintre suprafața hiperalgeziei mecanice și persistența în timp a durerii postoperatorii, o estimare cât mai exactă a ariei date capătă o importanță clinică deosebită. Optimizarea metodelor de achiziție și digitalizare a imaginii, precum și crearea unor dispozitive electronice miniaturizate, sau a softurilor integrate în telefoanele mobile inteligente, capabile să estimeze rapid suprafața hiperalgeziei mecanice la patul pacientului, oferă un câmp vast pentru cercetare, testare clinică și validare a metodei.

În mod logic, urmează adaptarea metodelor și protocoalelor de analgezie postoperatorie, a dozelor și combinațiilor de analgezice, coanalgezice și paraanalgezice, care să fie prescrise, inclusiv, cu luarea în considerație a suprafeței de hiperalgezie mecanică în jurul plăgii chirurgicale.

Concluzii

Hiperalgezia secundară se induce frecvent în jurul plăgii chirurgicale, într-un răstimp foarte precoce postoperatoriu, inclusiv la copiii care au fost operați pentru tumori ale cavității abdominale. Proprietatea curbelor Bézier permite controlul intuitiv al parametrilor de curbura ale imaginilor digitalizate în interfața programului Kompas 3DV13 și, în mod semnificativ, simplifică construirea și estimarea configurațiilor geometrice complexe. Metoda dată permite estimarea cu precizie a suprafeței hiperalgeziei mecanice la copii în perioada postoperatorie precoce.



Fig. 3 Determinarea suprafeței obiectului funcțional (aria hiperalgeziei mecanice) cu ajutorul softului Kompas 3DV13.

Fig. 3 Determination of the area of functional object (area of hyperalgesia) in program environment Kompas 3DV13.

the set of 10 calibrated von Frey's monofilaments (VFM) the perimeter of the minimal pain threshold around the postoperative wound with appropriate photofixation was measured (Figure 2). Then, the result of the image was integrated into the program environment Kompas3DV13 in order to determine the area of the zone of hyperalgesia, which amounted to 22.5 cm² (Figure 3).

Prospects for further research

The prospects for further research are to implement adequate methods of anesthesia in early postoperative period and creation of opportunities for accurate topical assessment of zone of hyperalgesia during dynamic observation and treatment. Optimization of methods of image acquiring, as well as creation of electronic mini-devices or integrated softs in smart phones, capable of rapid estimation of the mechanical hyperalgesia area near the patient's bed, offer a vast field for research, clinical testing and method validation.

Logically, method adaptation is to follow, as well as analgesia protocols in the postoperative period, establishing doses and combination of analgetics, co-analgetics and para-analgetics that are to be prescribed, taking in consideration the area of mechanical hyperalgesia around the surgical wound.

Conclusions

Secondary hyperalgesia is frequently induced around the surgical wound, in a very short period of time after the surgery, inclusively in children operated for tumors in the abdominal cavity. Property of the Bézier curves allows to perform intuitive way to control of curve parameters in the interface of program environment Kompas 3DV13 and significantly simplifies the construction of complicated geometric configurations based on their spline. This technique helps to clearly determine the area of the zone of hyperalgesia in children in early postoperative period.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Kalmykov V. Analysis of the contours of objects in binary images. *Mathematical machines and systems.*, 1997; 2: 68-71.
2. Nagornov Y. Application of genetic algorithm to optimize shape of the model of the erythrocyte. *Basic Research*, 2013; 4 (1): 75 – 80.
3. Chernukhin N. Mathematical and software of X-ray medical image processing, 2014; p. 23.
4. Mestetsky L. Continuous morphology of the binary image: shapes, skeletons, circulars. *M. FIZHMLIT*, 2009; p. 288.
5. Vishnevsky V. Structural analysis of digital circuits image as a sequence of line segments and arcs of curves. *Boxed intelekt*, 2004; 3: 479-488.
6. Vishnevsky V., Kalmykov V., Romanenko T. Approximation of experimental data by Bézier curves. *International Jour-*

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

7. Vishnevsky V., Trot I., Volzheva M. The iterative algorithm for constructing a Bézier curve by the given point. *Matematichni MACHINES*, 2004; 4: 108-16.
8. Kussul M. Coding circuits submission Bézier curves, problems in the neural network classification. *Matematichni MACHINES*, 2004; 3: 17-30.
9. Rogers D., John D. Mathematical Foundations of Computer Graphics. *Mir*, 2001; 604.
10. Angst M., Clark J. Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology*, 2006; 104: 570-87.
11. Celerier E., Gonzalez, J., Maldonado R. *et al.* Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*, 2006; 104 (3): 546-55.

PREZENTARE DE CAZ

Cromoblastomicoza cauzată de *Cladosporium carrionii*: prezentare de caz

Zineb Tlamcani¹, Sara Figuigui¹, Amal Taghouti¹, Sara El Loudi², Fatima Zahra Mernissi²

¹Laboratorul de parazitologie, Centrul Spitalicesc Universitar Hassan II de Fes, Maroc;

²Departamentul de dermatologie, Centrul Spitalicesc Universitar Hassan II de Fes, Maroc.

Autor corespondent:

Prof. Zineb Tlamcani
Facultatea de Medicină
Universitatea Fes, Maroc
e-mail: tzineb@hotmail.fr

Rezumat

Se prezintă un caz clinic de cromoblastomicoză, cauzată de *Cladosporium carrionii*, înregistrat în nordul Marocului, la o femeie de 56 de ani, din mediul rural. Pacienta a prezentat o leziune cutanată cronică, cu o localizare neobișnuită, și anume – regiunea axilară. Diagnosticul a fost confirmat prin cultură fungică. Tratamentul cromoblastomicozei, care este o maladie fungică cronică a țesuturilor moi, este extrem de dificil și poate dura ani în șir.

Cuvinte cheie: Cromoblastomicoză, *Cladosporium carrionii*.

Introducere

Cromoblastomicoza este o infecție fungică cronică a pielii cauzată de fungi din familia *Dematiaceae* [1]. Maladia poate fi întâlnită pe tot globul, dar prevalența este mai mare la populația rurală din țările cu climă tropicală sau subtropicală, cum ar fi Madagascar, în Africa și Brazilia, în America de Sud [2]. Cei mai frecvenți agenți patogeni ai cromoblastomicozei sunt următoarele specii: *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* și *Cladosporium carrionii*. *Rhinochadiella aquaspersa* și *Dermatitidis exophiala* sunt mai rar raportate [3, 4]. *Cladosporium*, agent netipic al cromoblastomicozei, este considerat a doua specie, după frecvență, prima fiind *Fonsecaea pedrosoi* [5]. Este important de a recunoaște că, unele specii rare, cum ar fi *Cladosporium carrionii*, au un prognostic prost [6, 7]. Noi vom raporta un caz de cromoblastomicoză, cauzat de *Cladosporium carrionii*.

CASE REPORT

Chromoblastomycosis due to *Cladosporium carrionii*: case report

Zineb Tlamcani^{1*}, Sara Figuigui¹, Amal Taghouti¹, Sara El Loudi², Fatima Zahra Mernissi²

¹Laboratory of parasitology, University Hospital Center Hassan II of Fes, Morocco;

²Department of dermatology, University Hospital Center Hassan II of Fes, Morocco.

Corresponding author:

Prof. Zineb Tlamcani
Faculty of Medicine
University of Fes, Morocco
e-mail: tzineb@hotmail.fr

Abstract

We report a case of chromoblastomycosis due to *Cladosporium carrionii* in north of Morocco, in women of 56 years living in rural region. The patient presented a chronic cutaneous lesion in uncommon localization – axillary region. The diagnosis was confirmed by mycology culture. Treatment of chromoblastomycosis, which is a chronic fungal infection of the soft tissues, is extremely difficult and may last for years.

Key words: Chromoblastomycosis, *Cladosporium carrionii*.

Introduction

Chromoblastomycosis is a chronic fungal skin infection caused by a fungus belonging to the family of *Dematiaceae* [1]. The disease has been reported worldwide, but the prevalence is higher in rural populations in countries with tropical or subtropical climate, like Madagascar in Africa and Brazil in South America [2]. The most common causative agents of chromoblastomycosis are the following species: *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa* and *Cladosporium carrionii*, *Rhinochadiella aquaspersa* and *Dermatitidis Exophiala* are less frequently reported [3, 4]. *Cladosporium* – uncommon agent of chromoblastomycosis is considered the second species in frequency after *Fonsecaea pedrosoi* [5]. It is important to recognize some rare species such as *Cladosporium carrionii* which have a poor prognosis [6, 7]. We will report a case of chromoblastomycosis due to *Cladosporium carrionii*.

Prezentare de caz

Femeie de 56 de ani, din mediul rural, regiunea de nord a Marocului, cu diabet zaharat, fără leziuni traumatice în trecut. Acuza: o leziune cutanată cronică, de 11 ani, în regiunea axilară dreaptă, tumefiere care a evoluat în noduli verucoși și care, în cele din urmă, au fistulizat (evoluție gomoasă).

Examenul fizic a relevat o cicatrice bine delimitată, punctată de găuri mici, cu puroi și sânge, asociată cu durere și prurit la nivelul leziunii. Pacienta nu a prezentat alte leziuni ale pielii sau limfadenopatie. Pacienta nu a primit, pe parcurs, niciun tratament special.

Date de laborator. A fost efectuată o biopsie cutanată pentru studiul histopatologic, fungic și bacteriologic. Examinarea directă în KOH de 10% a fost neconcludentă. Au fost preparate culturi pe diferite medii: Sabouraud dextroză-agar, Sabouraud dextroză-agar, suplimentat cu cloramfenicol și Sabouraud dextroză-agar, suplimentat cu cicloheximidă (Actidione), care au fost, apoi, incubate la 27°C și 37°C. După o perioadă de 12 zile, au crescut colonii netede, măslinii-negre, pliate cu revere negre (Figura 1). Colorarea cu lactofenol albastru a arătat *Cladospores* pigmentate, septate, maro, cu filamente maro, separate de conidiofore laterale și terminale, de dimensiuni variabile, purtând conidiile ovoidale de culoare închisă și formând un lanț ramificat (*Cladosporium* de tip sporulare, Figura 2). Astfel, ciuperca a fost identificată drept *Cladosporium carrionii*.

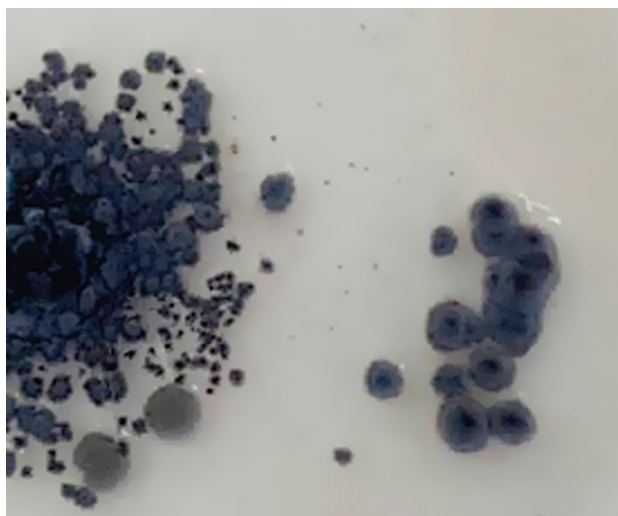


Fig. 1 Colonii de *Cladosporium* în cultură.
Fig. 1 Colonies of *Cladosporium* after culture.

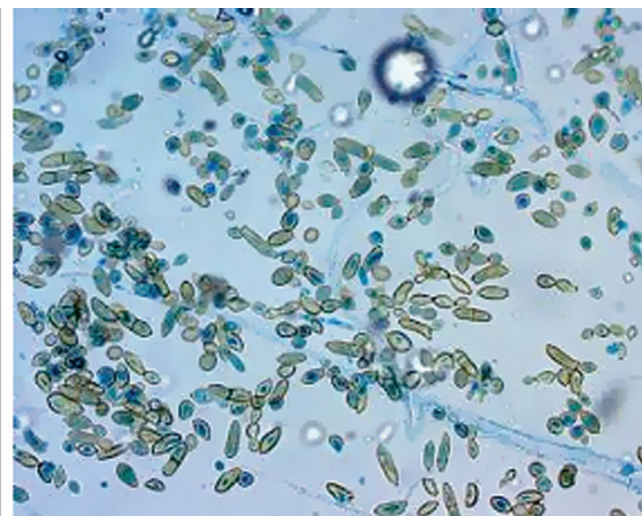


Fig. 2 Examinare microscopică după colorație cu albastru de lactofenol: *Cladosporium carrionii* (×40).
Fig. 2 Microscopic examination after blue lactophenol staining: *Cladosporium carrionii* (×40).

Examinarea histologică a prelevatului a determinat reacții inflamatorii polimorfe, asemănătoare cu cele infecțioase (infiltrat inflamator de macrofagi, neutrofile, eozinofile și câteva celule gigante).

Histology examination of the specimen revealed inflammatory polymorphic reactions, likely infectious (an inflammatory infiltrate of macrophages, neutrophils, eosinophils and some giant cells).

Discuții

Cromoblastomicoza este cunoscută ca o micoză subcutanată cronică, cauzată de o ciupercă răspândită peste tot în sol, pe spini vegetativi în descompunere și pe lemn putred, care pătrunde în țesut prin inoculare traumatică [8]. Boala este răspândită, mai ales, în regiunile calde și umede tropicale și subtropicale din Asia și America de Sud. Distribuția speciilor depinde de vegetație și clima locală. Astfel, în sudul Madagascarului, în statul Falcon din Venezuela, în statul Queensland din Australia, unde vegetația xerofită (aloe și agave, în Madagascar) este adaptată la clima semi-deșertică, toate cazurile sunt cauzate de *Cladosporium carrionii* [5].

Cromoblastomicoza cu *Cladosporium carrionii* este rar întâlnită în Africa de Nord; doar două cazuri au fost înregistrate în Maroc, în perioada 1989-2010. Alte nouă cazuri au fost produse de *Fonsecaea pedrosoi*. Șapte cazuri au fost raportate în Algeria și două în Tunisia [9, 10, 11]. Încă două cazuri au fost înregistrate, recent, în Maroc: unul, în sudul Regatului (Laayoune), la un pacient de 50 de ani, având localizare intercostală [12], iar celălalt caz – la un pacient de 70 de ani, care a prezentat infecție cu *Fonsecaea pedrosoi*, localizată la nivelul membrelor superioare [13]. Tratamentul a fost bazat pe terbinafină și evoluția a fost marcată de dispariția leziunilor după câteva luni de tratament.

Boala este mai frecventă la persoanele din mediul rural, care lucrează ca fermieri, cu picioarele goale. Mai frecvent, sunt afectate membrele inferioare, în special, picioarele, brațele și fețele, care sunt foarte expuse la traume [6, 14]. Uneori, sunt descrise și leziuni localizate pe urechi, cornee, gât, față, piept, stomac [15, 16-18].

Pacienta din cazul prezentat a locuit într-o zonă rurală, a participat la lucrări agricole și nu a avut în anamneză nicio leziune traumatică. Localizarea axilară reprezintă o regiune neobișnuită; doar două cazuri similare au fost descrise de către Krishna S. și coaut. (2016), fără leziuni traumatice [19]. Alegerea tratamentului depinde de agentul cauzal, mărimea, gradul de afectare și localizarea leziunii. Prezența complicațiilor este un factor important care determină evoluția bolii [20, 21]. Tratamentul cromoblastomicozei este dificil, deoarece necesită, adesea, luni sau chiar ani de terapie antifungică; în plus, ciuperca poate fi refractară la tratamentul medicamentos. Pacienta noastră a fost tratată cu terbinafină *per os*, 500 mg pe zi, cu o evoluție bună.

Concluzie

Cu toate că cromoblastomicoza este cunoscută de mai bine de o sută de ani, ea rămâne infecția fungică profundă cel mai dificil de eradicat. Mai multe întrebări, referitoare la agenții etiologici, prezența lor în mediul înconjurător, distribuția geografică și patogenitate, trebuie să fie abordate. Pare neobișnuită apariția *Cladosporium carrionii* într-o zonă atipică (Maroc), cu o localizare neobișnuită (nivelul axilar), în cazul nostru.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Discussion

Chromoblastomycosis is known as a chronic subcutaneous mycosis resulting from a fungus existing everywhere in soil, on vegetation decaying spines and on rotten wood, he wins the tissue by traumatic inoculation [8]. The disease is particularly prevalent in the hot and humid tropical and subtropical regions of Asia and South America. Species distribution depends on the vegetation and local climate. Thus in southern Madagascar, in the State of Falcon in Venezuela as in the Australian Queensland, where xerophytic vegetation (aloes and agaves to Madagascar) is adapted to the climate semi-desert, all cases are caused by *Cladosporium carrionii* [5].

Chromoblastomycosis caused by *Cladosporium carrionii*, is uncommon in North Africa; just two cases were claimed in Morocco from 1989 to 2010, nine of which were related to *Fonsecaea pedrosoi*. Seven cases have been reported in Algeria and two in Tunisia [9, 10, 11]. Other 2 cases were recently reported in Morocco, one in the South of Morocco (Laayoune) in a patient of 50 years with intercostal localization [12], and another case of 70 years old patient who presented infection with *Fonsecaea pedrosoi* localized in the upper limbs [13]. Treatment was based on terbinafine and the evolution was marked by the disappearance of lesions after a few months of treatment.

The disease is more common in rural persons that work barefoot as farmer. That is why it generally attains the lower limbs which are very exposed to trauma especially the feet, arms and buttocks [6, 14]. The lesions on the ears, cornea, neck, face, chest, and stomach are sometimes described [15, 16-18]. Our patient lived in a rural area, participated in farming work and did not have traumatic injury in her history. The axillary localization was an unusual site, two cases was reported by Krishna S. *et al.* (2016) without trauma injury [19]. The choice of treatment depends on the causative agent, the size, degree and location of the lesion. The presence of complications is an important factor affecting the evolution of the disease [20, 21]. The treatment of chromoblastomycosis is difficult because it often requires months or years of antifungal therapy and can be refractory to medical treatment. Our patient was treated with terbinafine orally at 500 mg per day with good evolution.

Conclusion

Although chromoblastomycosis are known for 100 years, the disease remains one of deep fungal infections more difficult to eradicate. In addition, many questions about the etiologic agents, their appearance in the environment, geographical distribution and pathogenicity must be addressed. The question arises on the emergence of *Cladosporium carrionii* in an atypical area (Morocco) with an unusual location (the axillary level) in our case.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Contribuția autorilor

Toți autorii au participat în mod egal în elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Authors' contribution

All authors participated equally in the elaboration and writing of the manuscript. The final version of the manuscript has been read and approved by all authors.

Referințe /references

- Rubin H., Bruce S., Rosen T., McBride M. Evidence for percutaneous inoculation as the mode of transmission for chromoblastomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991; 25 (5): 951-4.
- Krzysciak P., Piaszczyńska M., Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Post. Ep. Derm. Alergol.*, 2014; 31 (5): 310-321.
- Arango M., Jaramillo C., Cortés A. et al. Auricular chromoblastomycosis caused by *Rhinochrysiella aquaspersa*. *Medical Mycology*, 1998; 36: 43-5.
- Badali H., Bonifaz A., Barrón-Tapia T. et al. *Rhinochrysiella aquaspersa*, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis. *Med. Mycol.*, 2010; 48: 696-703.
- Esterre P., Chabasse D. Chromomycose. *Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses. Editions Scientifiques et Médicales, Elsevier SAS, Paris*, 2003; 8-605-A-10, p. 6.
- Fukushiro R. Chromoblastomycosis in Japan. *Int. J. Dermatol.*, 1983; 22: 221-9.
- Diaz A., Pascal J., Monnin L., Bousquet C., Amat C., Michault A. Cerebral chromoblastomycosis. *Neurochirurgie*, 1996; 42: 95-9.
- Yasmin A., Raghuvanshi S., Lanjewar D. Cutaneous Chromoblastomycosis. *Bombay Hosp. J.* 2008; 50: 299-301.
- Queiroz-Telles F., Esterre P., Perez-Blanco M., Vitale R., Salgado C., Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med. Mycol.*, 2009; 47 (1): 3-15.
- Levang J., Muller P., Marreel A., Nicolas M., Puzenat E., Aubin F., Humbert P. Chromomycosis in Guadeloupe. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2008; 135 (2): 111-5.
- Radouane N., Hali F., Khadir K., Soussi M., Ouakadi A, Marouane S., Zamiati S., Benchikhi H. Generalized chromomycosis caused by *Phialophora verrucosa*. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2013; 140 (3): 197-201.
- Lassir A., Chiheb S., Azzouzi S., Benchikhi H. Chromomycoses intercostale. In *Congrès Maghrébin de Dermatologie*, 3-4 November 2006. Tunis.
- Kawtar, Inani, Salim, Gallouj, Mariame, Meziane, Fatima zahra, Mernissi, Imane, Tlamceni, Salma, Benjelloun, Imane, El Hassani, Mohamed, Errami. Sporotrichoid chromomycosis *Dermatology Online Journal*, 2013; 19 (11): 3.
- Rippon J. Chromoblastomycosis. The pathogenic fungi and pathogenic Actinomycetes. *Medical Mycology (3rd ed): Philadelphia: WB Saunders Company*; 1988; 276-96.
- Minotto R., Bernardi C., Mallmann L. et al. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 44: 585-92.
- Bittencourt A., Londero A., Andrade J. Chromoblastomycose auriculaire. Relato de um caso. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 1994; 36: 181-3.
- França K., Villa R., de Azevedo Bastos V. et al. Auricular chromoblastomycosis: a case report and review of published literature. *Mycopathologia*, 2011; 172: 69-72.
- Hofling-Lima A., Guarro J., Freitas D. et al. Clinical treatment of corneal infection due to *Fonsecaea pedrosoi*. Case report. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2005; 68: 270-2.
- Krishna S., Shenoy M., Pinto M., Saxena V. Two cases of axillary chromoblastomycosis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2016; 82 (4): 455-456.
- Ameen M. Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009; 34: 849-54.
- Esterre P., Queiroz-Telles F. Management of chromoblastomycosis: novel perspectives. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2006; 19: 148-52.

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Afectare tegumentară severă în context medicamentos

**Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschi^{1*},
Mircea Bețiu²**

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Dr. Victoria Brocovschi

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: victoria.brocovschi@usmf.md

Pacienta G. în vârstă de 19 ani, administrează tratament cu anticonvulsivante pentru crize comițiale. De câteva luni, pacienta a abandonat tratamentul și au reapărut crizele convulsive. La a 5-a zi de la reinițierea tratamentului cu carbamazepină, au apărut leziuni cutanate dureroase și ușor pruriginoase (față, scalp, urechi, torace anterior și posterior, abdomen, membre superioare și inferioare), prezentate în Figura 1. Pacienta mai prezenta conjunctivită și leziuni la nivelul mucoaselor (bucale și genitale), astenie marcată, deglutiție dureroasă și febră 39-40°C. În zilele ulterioare leziunile au confluat și au acoperit arii importante de suprafață tegumentară. Au apărut elemente veziculo-buloase, cu un conținut citrin, dureroase, ulterior cu denudare tegumentară (la nivelul abdomenului, regiunii posterioare a toracelui, membrelor inferioare și superioare), decolările tegumentare interesând circa 6-7% din suprafața tegumentară. Au apărut și bule în regiunea calcanee, foarte dureroase la mers. S-au constatat secreții oculare purulente, micțiuni dureroase, ulceratii la nivelul mucoasei bucale cu sindrom algic pronunțat. Biologic: leucopenie ușoară ($3 \times 10^9/l$) la debut, urmată de leucocitoză ($18 \times 10^9/l$) cu neutrofilie și VSH accelerat; IgE totală majorată ($\times 3$ ori limita superioară a normei); sindrom citolitic moderat (transaminazele majorate $\times 3$ ori limita superioară a normei), explicat prin hepatita acută toxică; leucociturie din leziunile mucoasei uretrale.

Întrebări:

- 1) Descrieți leziunile tegumentare prezentate în Figura 1 A, B, C, D, E, F.
- 2) Care este diagnosticul probabil?
- 3) Numiți cauzele leziunilor tegumentare prezentate?
- 4) Care este substratul morfologic al leziunilor cutaneo-mucoase?
- 5) Cu ce entități patologice se impune diagnosticul diferențial?
- 6) Care este tratamentul indicat?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Drug induced severe skin injury

**Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschi^{1*},
Mircea Bețiu²**

¹Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of dermatology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Dr. Victoria Brocovschi

Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: victoria.brocovschi@usmf.md

A 19 year old woman, known with idiopathic seizures disorder, had committed a several months break from her anticonvulsant medication. Due to the reappearance of seizures she restarted administration of carbamazepine and on the 5th day she experienced painful and slightly itchy skin rash on her face, scalp, ears, chest, and limbs (Figure 1). Additionally at hospital admission she presented mouth and genitals mucosa lesions, conjunctivitis, painful swallowing, fever (39-40°C) and asthenia. During the next days, merging and considerable extension of the skin injuries were observed. Subsequently, there were developed vesiculo-bullous lesions with citrine secretion and epidermal denudation (up to 6-7% of body surface – mainly on abdomen, posterior thoracic surface and limbs). Later on, patient's complains included also painful mouth ulcers, sharply painful bullae on the calcaneal zone, purulent eye discharge and painful urination. Her blood tests detected mild leucopenia ($3 \times 10^9/l$) with later shift to leukocytosis ($18 \times 10^9/l$) and neutrophilia, increased ESR and total IgE ($\times 3$ folds increment), as well as high transaminases level ($\times 3$ folds elevation). Transaminase increment were explained by acute toxic hepatitis and leucocyturia by urethral mucosa lesions.

Questions:

- 1) Describe the skin lesions presented in Figure 1 A, B, C, D, E, F.
- 2) What is the most probable diagnosis in this case?
- 3) Which are the potential causes of the presented skin lesions?
- 4) What morphological abnormalities do correspond to the skin lesions presented in Figure 1?
- 5) What is the list of differential diagnosis for the presented lesions?
- 6) What treatment interventions are required?

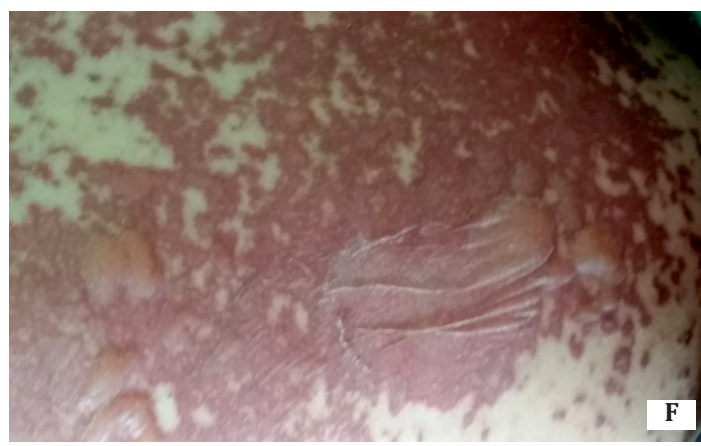


Fig 1. Leziunile tegumentare prezentate la internare.
Fig 1. Skin lesions presented at hospital admission.

Răspunsuri

1) Erupecia polimorfă eritemato-papulo-veziculo-buloasă extinsă pe o suprafață tegumentară considerabilă (A, B, D, E, F), cu modificări erozive și cruste pe buze și ulceratii la nivelul mucoasei bucale (A). Bule flasce la nivelul tegumentelor membrilor superioare și abdomenului (B, C, F). Denudări eroziv-ulcerose tegumentare cu decolări marginale la nivelul regiunii posterioare a toracelui și abdomenului (D, E).

2) Leziunile cutanate sub formă de exantem polimorf eritemato-papulo-veziculo-bulos, dar și afectarea mucoaselor (oculare, urogenitale, bucale), însoțite de denudări tegumentare $\leq 10\%$, se încadrează în sindromul Stevens-Johnson (SSJ), sinonim – ectodermoză erozivă pluriorificială. În caz dacă leziunile eroziv-ulcerose depășesc 30% din suprafața tegumentară, se constată sindromul Lyell, sau necroliza epidermică toxică (NET).

3) Cauzele pot fi diverse, de la infecții bacteriene sau virale, la cauze medicamentoase. Peste 100 de medicamente pot avea ca și reacții adverse manifestări severe cutanate, până la SSJ/NET [1]. Medicamentele frecvent incriminate sunt: allopurinolul, anticonvulsivantele (carbamazepina, lamotrigina, fenitoina), antibacterienele sulfonamide, aminopenicilinele, nevirapina, oxicamii, AINS, sulfasalazina [2]. La copii, medicamentele cel mai frecvent asociate cu SSJ/NET sunt sulfonamidele, fenobarbitalul, carbamazepina, lamotrigina, dar au fost raportate și asocierile cu acetaminofenul [3]. Infecțiile cel mai frecvent incriminate sunt cele cu *Mycoplasma pneumoniae* sau citomegalovirus, mai frecvent, la copii. Ca și cauze rare au fost menționate vaccinurile, bolile de sistem, substanțele de contrast, expunerea la substanțe chimice, unele produse din medicina naturistă sau alimentele. Cazuri de SSJ au fost raportate și după transplant de măduvă osoasă [4-6].

4) Substratul leziunilor cutanate este reprezentat de degenerescența vacuolară (edem intracelular) a keratinocitelor stratului bazal, denumită și dermatită de interfață, care conduce la necroză tegumentară și aspect tipic de „piele opărită”. Mecanismul citotoxic este cauzat de o reacție de hipersensibilizare celulară sistemică.

5) Diagnosticul diferențial se impune cu infecția stafilococică severă, eritemul polimorf (predominant, postherpetic), DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), iradiere, fotodermatită, traumatisme, eritrodermia ihtiosiformă buloasă congenitală, porfirie cutanată, epidermoliza buloasă, boala cu IgA lineare, pemfigus autoimun, pemfigoid bulos, epidermoliza buloasă dobândită, lupus eritematos sistemic bulos, conjunctivita cu *Corynebacterium diphtheriae*, conjunctivita adenovirală, carcinom sebaceu, epiteliom intraepitelial, pustuloza exantematică acută generalizată [4-7].

6) Sistarea tratamentului cu medicamentele incriminate este esențială. Tratamentul este de susținere, internarea în spital este obligatorie, principiile fiind similare ca și în arsuri. În cazurile severe, cu comorbidități, cu decolări tegumentare importante, pacientul trebuie internat într-o unitate de terapie intensivă pentru arși, ceea ce le poate ameliora semnificativ prognosticul. Tratamentul include îngrijire, fluide și electroliți, suport nutrițional, managementul temperaturii și controlul durerii.

Answers

1) Extended maculo-papular erythematous exanthema (A, B, D, E, F), with crusts and desquamation on lips (A). Flaccid bullae on the skin of the superior limbs and abdomen (B, C, F). Epidermal detachment on chest and abdomen (D, E).

2) Skin lesions represented by maculo-papular erythematous exanthema, associated with mucosa lesions that involve two or more distinct sites (ocular, genital, oral), as well as epidermis detachment on less than 10% of the skin surface define Stevens-Johnson Syndrome (SJS). Synonyms for SJS are: erythema multiforme bullosum, erythema multiforme exudativum, erythema multiforme major.

3) Causes may be different ranging from infections (bacterial or viral) to drugs. More than 100 drugs have been reported to have as side effects severe cutaneous manifestations like SJS/TEN [1]. Most frequently SJS/TEN associated drugs are: allopurinol, anticonvulsants (carbamazepine, lamotrigine, phenytoin), antibacterial sulfonamides, aminopenicillins, nevirapine, oxicams, NSAID, sulfasalazine [2]. In children SJS/TEN most often are caused by sulfonamide, antimicrobials, phenobarbital, carbamazepine, and lamotrigine. An association with acetaminophen administration has also been reported [3]. Most commonly incriminated infectious triggers in children are *Mycoplasma pneumoniae* and cytomegalovirus. Among rare causes of SJS/TEN are listed vaccines, systemic diseases, contrast media, chemical exposure, herbal medicines, food and bone marrow transplantation [4-6].

4) Histological appearance of “scalded skin” lesion is given by significant apoptotic destructions of keratinocytes. The lesion mainly involved basal keratinocytes layer characterized by intracellular edema, also described as interface dermatitis that leads to skin necrosis. Systemic allergic cell reaction is responsible for the cytotoxic mechanisms of the disease.

5) Differential diagnosis includes: Staphylococcal scalded skin syndrome, erythema multiforme, erythroderma and erythematous drug eruptions, acute generalized exanthematous pustulosis, irradiation, phototoxic eruptions, trauma, progressive systemic sclerosis, erythroderma ichthyosiform congenita, porphyria cutanea, epidermolysis bullosa, linear IgA bullous dermatosis, paraneoplastic pemphigus, bullous systemic lupus erythematosus, *Corynebacterium diphtheriae* conjunctivitis, adenoviral conjunctivitis, sebaceous cell carcinoma, intraepithelial epithelioma [4-7].

6) Avoidance of the involved drug is extremely important. Treatment is mainly supportive and hospital admission is mandatory. Basic treatment principles are similar to those in burns injuries. In case of severe disease, presence of comorbidities or extended skin detachment, patient should be admitted to burn intensive care unit that is associated with a significantly better prognosis. Treatment includes wound care, fluid and electrolytes replacement, nutritional support, pain and temperature control.



Fig 2. La 14 zile de la internare. Leziuni secundare eroziv-crustoase pe față și semimucoasa buzelor pe un fundal ușor eritematos.

Fig 2. On 14th day after admission. Secondary lesions, erosions and crusts on face and lips.



Fig 3. La 5 luni de la externare. Leziuni secundare maculoase discromice, preponderent hiperpigmentate; pe față, un fundal ușor eritemato-edematos. La nivelul ochiului stâng – entropion al pleoapei inferioare cu eroziune corneană și ptoza pleoapei superioare.

Fig 3. At the 5th month from hospital discharges. Secondary hyper pigmented macules. Left eyelid entropion with upper eyelid ptosis and corneal erosion.

Discuții

Sindromul Stevens-Johnson și Necroliza Epidermică Toxică sunt afecțiuni cutaneo-mucoase severe, acute, rare și condiționate de administrarea de medicamente, în cea mai mare parte a cazurilor. Se consideră că sindromul Stevens-Johnson (decolări tegumentare $\leq 10\%$) și Necroliza Epidermică Toxică (decolări tegumentare $\geq 30\%$), sunt manifestări diferite ale aceleiași boli. SSJ este o formă minoră a NET. Pot exista

Discussions

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are severe, commonly drug induced, acute, quite rare muco-cutaneous disorders. It is considered that SJS (epidermal detachment $\leq 10\%$) and TEN (epidermal detachment $\geq 30\%$) are different manifestations of the same disease. So far SJS is a minor form of TEN. Also, an overlap type of SJS/TEN disease (detachment between 10-30%) has been de-

și forme mixte SSJ/NET – detașarea a 10-30% din suprafața tegumentară. Afectarea mucoaselor apare în peste 90% dintre cazuri, cu două sau mai multe localizări (oculară, bucală, genitală). Diagnosticul este clinic, anemia și limfopenia sunt frecvente, eozinofilia se întâlnește rar, neutropenia sugerează un prognostic prost [6, 7]. Printre factorii de risc, au fost menționați infecția HIV, factorii genetici (HLA-B*1502 și HLA-A*31:01), patologii imune concomitente, procesele maligne sau unii factori fizici (lumina cu raze ultraviolete sau radioterapia). Semnul Nikolski este un semn clinic dermatologic, caracteristic procesului histologic de acantoliză; este pozitiv când la apăsarea sau frecarea ușoară a stratului superficial al epidermului se obține decolarea marginală a acestuia. Este pozitiv în leziunile produse prin epidermoliză (SSJ/NET) și acantoliză (*pemfigus vulgaris*) [1, 7, 8].

La pacienții cu SSJ/NET, septicemia rămâne o importantă cauză de deces. Deși tratamentul antibacterian profilactic nu este unanim recomandat, îngrijirea plăgilor, îngrijirea oculară și tratamentul suprainfecțiilor este esențial. Dincolo de îngrijirile de susținere, nu există tratamente stabilite pentru SSJ și NET. În practica clinică, se utilizează medicamente imunosupresive sau imunomodulatoare (corticosteroizi sistemici, imunoglobulină i/v, ciclosporină, plasmafereză sau anticorpi monoclonali anti TNF) [4, 5].

Deși utilizarea steroizilor sistemici rămâne controversată, părerile sunt împărțite. Unii autori consideră că aceștia favorizează suprainfecțiile și creează dificultăți de diagnostic diferențial între SSJ și NET, alții susțin că administrarea corticosteroizilor sistemici se asociază cu o rată mai mare a complicațiilor [9]. Există părerea că sunt beneficii în stadiile inițiale, dacă sunt administrați în doze moderate-mari (prednison 1-2 mg/kg corp) pentru 3-5 zile, și că administrarea lor ameliorează manifestările oculare. Imunoglobulinele umane cu administrare intravenoasă au fost descrise ca fiind utile atât ca tratament, cât și în profilaxie [4, 5, 10, 11]. Conform studiului european EuroSCAR, conceput pentru a evalua eficacitatea diferitelor tratamente pentru pacienții cu SSJ și NET, nu s-au găsit suficiente dovezi pentru niciunul dintre tratamentele aplicate [6, 12].

SSJ/NET sunt potențial fatale. Faza acută a SSJ/NET durează între 8 și 12 zile. Se caracterizează prin febră persistentă, afectarea severă a membranei cutaneo-mucoasă și descuamarea epidermei, rezultând zone întinse de nudare tegumentară foarte dureroasă. Re-epitelizarea poate începe peste câteva zile și necesită 2-4 săptămâni. Evoluția este, însă, imprevizibilă, astfel, identificarea agentului cauzal și înlăturarea lui este esențială pentru ameliorarea prognosticului.

Mortalitatea depinde foarte mult de suprafața tegumentară detașată. La denudări tegumentare sub 10%, riscul de mortalitate este de 5-15%. Detașarea a mai mult de 30% din suprafața tegumentului crește rata mortalității la 25-35%. Pentru evaluarea riscului de mortalitate, se utilizează SCORTEN, un scor care cuprinde: vârsta >40 ani, malignități, frecvența cardiacă >120 bpm, procentul inițial de detașare epidermică >10%, nivelul ureei serice >10 mmol/l, glucoza serică >14 mmol/l, bicarbonatul <20 mmol/l. Pacienții cu implicare cuta-

scribed. Mucous membranes are affected in over 90% of patients, involving two or more distinct sites (ocular, oral, and genital). The diagnosis relies on clinical signs. Lymphopenia and anemia are common, eosinophilia is rare, neutropenia suggest a poor prognosis. Risk factors associated with SJS/TEN are: HIV infection, genetic factors (HLA-B*1502 and HLA-A*31:01), underlying immunologic disorders, malignancy and physical factors (UV and radioterapy) [4-7].

Nikolski sign is a dermatological clinical sign, depicting histological acantholysis. The sign is present when slight rubbing of the skin results in exfoliation of the outermost layer. Nikolsky's sign is almost always present in toxic epidermal necrolysis and is associated with pemphigus vulgaris.

Sepsis remains an important cause of death in SJS/TEN patients. Although prophylactic antibacterial treatment is not universally recommended, wound and eye care as well as treatment of associated infection are crucial. Beyond supportive care, there are no accepted treatments for SJS and TEN. In clinical practice immunosuppressive or immunomodulatory medications are applied (systemic steroids, i.v. immunoglobulin, cyclosporine, plasmapheresis or anti-TNF monoclonal antibodies) [4, 5].

Use of systemic steroids remains controversial. Some authors consider that steroids increase risk of superinfections or other complications and create difficulties in differentiation diagnosis SJS and TEN. At the same time administration of systemic steroids is associated with an increase rate of complications. Other data suggests that systemic steroids, in moderate-high doses (prednisone 1-2 mg/kg) for 3-5 days, are beneficial in the early stages and improves ocular manifestations. Administration of intravenous human immunoglobulin has been reported as being helpful in therapy and prophylaxis. EuroSCAR study analyzing efficacy of various treatments for patients with SJS and TEN, did not find sufficient evidence for any of the evaluated treatments [4, 5, 8-11].

SJS/TEN clinical course is unpredictable and are potentially fatal. Identification and removal of the causative agent is essential for a better prognosis. The acute phase of SJS/TEN lasts 8-12 days. It is characterized by persistent fever, severe mucosa injuries and very painful epidermal detachment. Re-epithelialization may start in a few days and requires 2-4 weeks. Mortality depends of the extension of skin detachment. In patients with skin detachment less than 10% – mortality risk range between 5-15%. When epidermal detachment exceeds 30% mortality rate increase up to 25-35%. For the assessment of mortality risk SCORTEN score can be used. That assess the following factors: age >40 years, malignancies, heart rate >120 bpm, the percentage of initial epidermal detachment >10%, serum urea >10 mmol/l, serum glucose >14 mmol/l and bicarbonate <20 mmol/l. Patients with limited skin lesions and SCORTEN score of 0-1, can be treated in unspecialized departments, patients with SCORTEN score ≥2 should be treated in burn intensive care units, if is available. The most common causes of death are sepsis, acute respiratory distress and multiple organ dysfunction [4, 5, 7].

Acute complications includes: water-electrolyte imbalance,

nată limitată, cu SCORTEN 0-1, pot fi tratați și în secții nespecializate; însă, pacienții cu SCORTEN ≥ 2 , trebuie tratați în unități de terapie intensivă pentru arși, dacă sunt disponibile [4, 5, 7]. Cele mai frecvente cauze de deces sunt sepsisul, detresa respiratorie acută și disfuncția multiplă de organe [5, 6].

Complicațiile fazei acute sunt dezechilibrele hidroelectrolitice, șocul hipovolemic cu insuficiență renală, septicemia și șocul septic, rezistența la insulină, disfuncțiile multiple de organe, complicațiile pulmonare (pneumonie, pneumopatie interstițială, sindrom de detresă respiratorie, insuficiența respiratorie), complicațiile gastro-intestinale (necroza epitelială a esofagului, intestinului subțire sau colonului).

Sechelele pe termen lung pot fi cutanate (pigmentări, nevi, anomalii ale unghiilor, alopecie sau cicatrici), oculare (ochi uscat, fotofobie, trichiază, neovascularizarea corneei, keratită, entropion, simblefaron sau cicatrici corneene), mucoase (disconfort bucal, xerostomie, inflamații gingivale, carii și boli parodontale, anomalii de creștere a dinților la copii; sechele genitale sau urinare la femei), pulmonare (bronșiolită, bronșiolită obliterantă, bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare, bronșiectazii și disfuncții obstructive – inclusiv, la pacienții asimptomatici) [5]. Recidivele sunt posibile la expunerea repetată la medicamentele incriminate.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Botelho L. *et al.* Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. *Int. J. Dermatol.*, 2016; 55 (4): e198-203.
2. Mockenhaupt M. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128 (1): 35-44.
3. Levi N. *et al.* Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*, 2009; 123 (2): e297.
4. Nirken M., High W., Roujeau J.-C. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. www.uptodate.com, 2016.
5. Nirken M., High W., Roujeau J.-C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae. www.uptodate.com, 2016.
6. Creamer D. *et al.* U. K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults, 2016. *Br. J. Dermatol.*, 2016; 174 (6): 1194-227.
7. French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.*, 2006; 55 (1): 9-16.
8. Genin E. *et al.* HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.*, 2014; 14 (3): 281-8.
9. Koh M., Tay Y. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 62 (1): 5
10. Sotozono C., Ueta M. Systemic and local management at the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Am. J. Ophthalmol.*, 2010; 149 (2): 354.
11. Khoo A., Foo C. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns*, 1996; 22 (4): 275-8.
12. Schneck J., Sekula P. *et al.* Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58 (1): 33-40.

hypovolemic shock, renal failure, sepsis and septic shock, insulin resistance, multiple organ failure and pulmonary complications (pneumonia, interstitial pneumonitis, respiratory distress syndrome, respiratory failure), gastrointestinal complications (epithelial necrosis of the esophagus, small intestine or colon).

Long-term sequelae could be cutaneous (irregular pigmentation, eruptive nevi, abnormal regrowth of nails, and alopecia), ocular (dry eye, photophobia, trichiasis, neovascularization of the cornea, keratitis, symblepharon, corneal scarring, rarely blindness), mucosal (mouth discomfort, xerostomia, gingival inflammation and synechiae, caries, and periodontal disease), pulmonary complications (bronchiolitis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, bronchiectasis, obstructive disorders – also in asymptomatic patients) [5]. Relapses can occur at the repeated exposure to the causative drug.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemași au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemași au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilieră autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descrie în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicații pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redată concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosiți numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

Material and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreă organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială conceperii, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

autor (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;

- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

ratețea sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legende și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be place under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and place in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ *Journal article reference*

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belfi A., Cobăletchi S., Casian V., Belfi N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

○ *Book reference*

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „***In press***” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belî A., Cobălețchi S., Casian V., Belî N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belî A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belî, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Redactor-șef

tel: +373 79579474

e-mail: editor.mjhs@usmf.md

For more details, please contact:

Adrian Belî, PhD, university professor

Editor-in-chief

tel: +373 79579474

e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

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

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Locul și data: _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

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

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Conceptia și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

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

Categoria 3

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

_____;

_____.

Mulțumiri:

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

_____.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

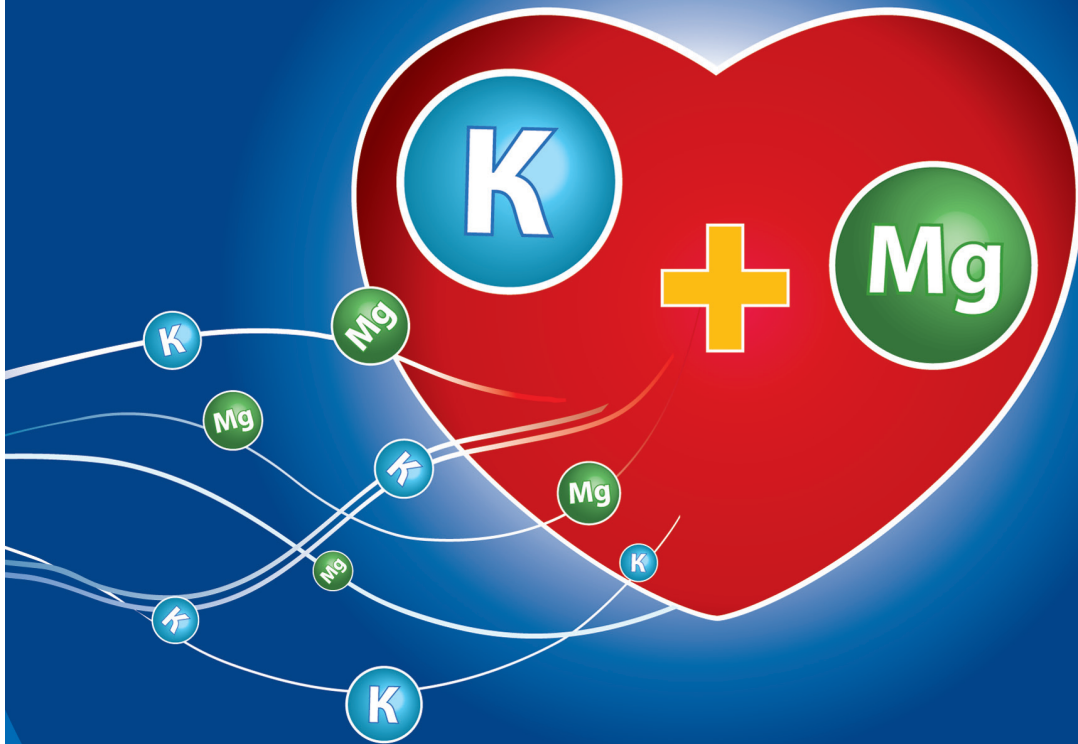
Semnătura autorului

Data

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

PANANGIN®

Vital pentru inimă!



- Aportul regulat de magneziu reduce riscul atacului de cord de 2 ori. ¹
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. ²
- Panangin conține magneziu și potasiu

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501

2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



GEDEON RICHTER

Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Nr. 13490 din 23.10.2008

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului



GEDEON RICHTER

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1; Tel./Fax: 22-14-49; 22-26-71;
www.gedeonrichter.md