



NICOLAE TESTEMITANU
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MJHS

Moldovan
Journal of
Health
Sciences

REVISTA DE ȘTIINȚE ALE SĂNĂȚĂII DIN MOLDOVA

Vol. 11
1/2017

Categoria C

CONTENT HIGHLIGHTS:

Rodica Ignat *et al.*

The characteristic of conventional cardiovascular risk factors in young people from the Republic of Moldova: cross-sectional study

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



ISSN 2345-1467

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		EDITORIAL	
Gabriel M. Gurman Comunicarea cu pacientul	5	Gabriel M. Gurman Communication with the patient	
ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES	
Tatiana Raba, Constantin Spînu Pacovirina în tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii: studiu clinic prospectiv, comparativ	8	Tatiana Raba, Constantin Spînu Treatment of chronic hepatitis type B and C in children with pacovirine: a clinical prospective comparative study	
Dumitru Romaniuc Metoda reflexo-bruxism reglatorie: eficiența în funcție de nivelul stresului emoțional	20	Dumitru Romaniuc Reflex-bruxism-regulatory method: efficiency in relation to the level of emotional stress	
Rodica Ignat, Svetlana Gavriliuc, Lilia Lupu, Diana Chiosa, Anastasia Buza, Cristina Butovscaia, Alexei Levitchi, Ghenadie Curocichin Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova: studiu transversal	33	Rodica Ignat, Svetlana Gavriliuc, Lilia Lupu, Diana Chiosa, Anastasia Buza, Cristina Butovscaia, Alexei Levitchi, Ghenadie Curocichin The characteristic of conventional cardiovascular risk factors in young people from the Republic of Moldova: cross-sectional study	
Diana Spătaru, Viorel Prisacari Antibioticorezistența microbiană în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie: studiu epidemiologic, descriptiv, transversal	44	Diana Spataru, Viorel Prisacari Microbial antibiotic resistance in septic-purulent nosocomial infections of orthopedic and traumatic origin: epidemiological, descriptive, transversal study	
Eugeniu Darii Analiza și evaluarea efectului intervenției chirurgicale asupra calității vieții pacientului cu ciroză hepatică: studiu descriptiv, bidirecțional	58	Eugeniu Darii Analysis and evaluation of the effect of surgery on the quality of life of the patients with liver cirrhosis: descriptive, bidirectional study	
Sergiu Ungureanu, Natalia Șipitco, Corneliu Lepadatu, Doina Fosa Tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian: studiu retrospectiv, pe serie de cazuri	69	Sergiu Ungureanu, Natalia Șipitco, Corneliu Lepadatu, Doina Fosa Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease: case series, retrospective study	
Evelina Lesnic, Lilia Todoriko, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Igor Semianiv, Inga Eremenchuk, Ghenadie Curocichin Evaluarea comparativă a cazurilor de tuberculoză pulmonară din orașul Chișinău (Moldova) și regiunea Cernăuți (Ucraina): studiu retrospectiv, descriptiv	78	Evelina Lesnic, Lilia Todoriko, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Igor Semianiv, Inga Eremenchuk, Ghenadie Curocichin Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chisinau city (Moldova) and Chernivtsy region (Ukraine): a retrospective, descriptive study	
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ		IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE	
Victor Botnaru, Victoria Brocovschi, Mircea Bețiu, Vladislav Gogu, Andrei Munteanu, Irina Caraivanova Pemfigusul vulgar – o provocare pentru medicii interniști	89	Victor Botnaru, Victoria Brocovschi, Mircea Bețiu, Vladislav Gogu, Andrei Munteanu, Irina Caraivanova Pemfigus vulgaris – a challenge for internal medicine specialist	

RECENZII DE CARTE		BOOK REVIEWS
Georgeta-Liliana Foia Aurelia Spinei. Caria dentară la copiii cu dizabilități (monografie)	95	Georgeta-Liliana Foia Aurelia Spinei. Dental caries in children with disabilities (monograph)
Emil Ceban Vitalii Ghicavii. Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvaziv (monografie)	99	Emil Ceban Vitalii Ghicavii. Infravesical obstruction: diagnosis and minimally invasive endoscopic treatment (monograph)
Ghidul autorului	103	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	112	Cover letter
Declarația autorilor	113	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
Iana Burmistr, 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

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

Iana Burmistr, 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, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 350 ex.

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

Categoria C (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015)
Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 2015

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)

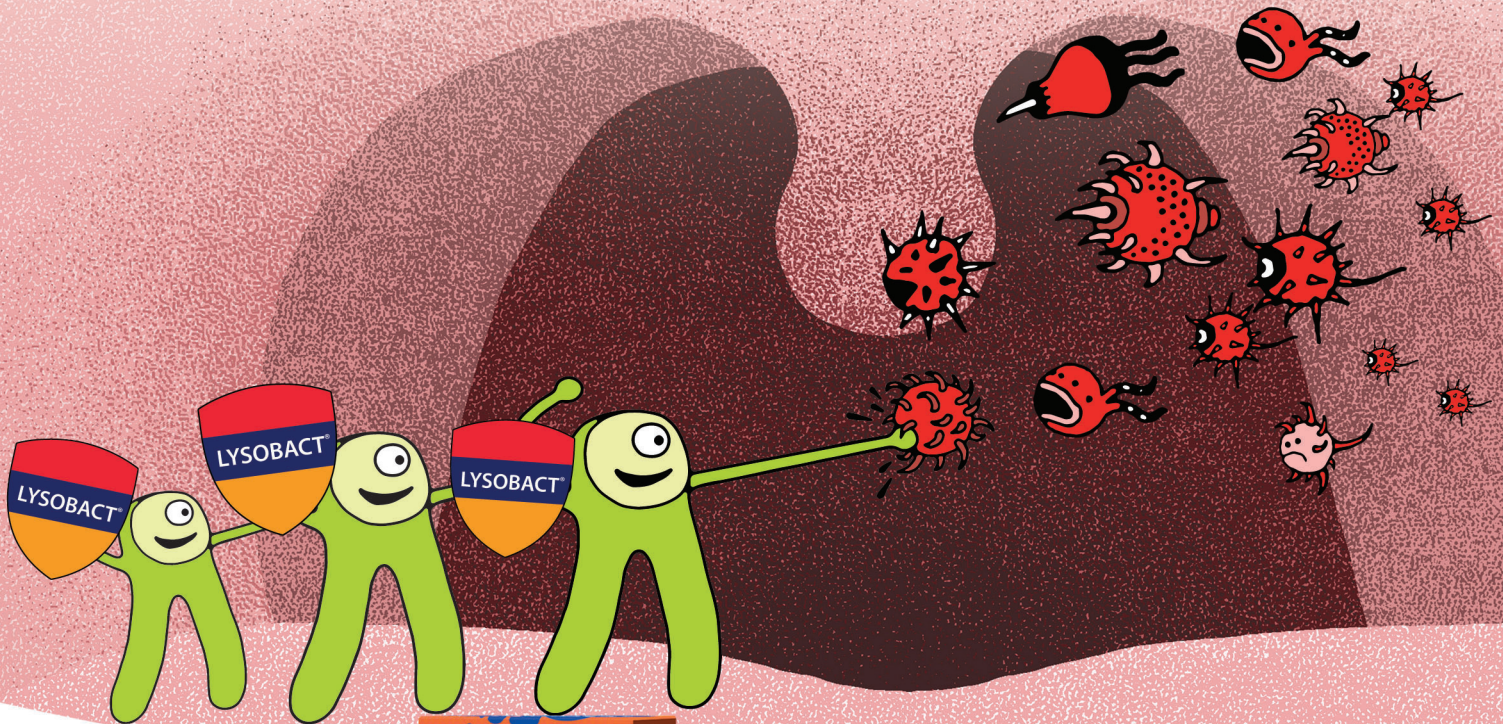
Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

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®

ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



ТЕПЕРЬ И В НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМАХ - ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ LYSOBACT DUO® И ДВУХ ФОРМАХ СПРЭЙЕВ.



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ (БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ)

- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*

* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72. Это лекарство. Прочитайте внимательно инструкцию. В случае возникновения побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту.

EDITORIAL

Comunicarea cu pacientul

Motto:

„Discuția cu pacientul e necesară pentru a oferi acestuia posibilitatea de a participa la procesul de selecție a modalității terapeutice optime. Când pacientul e implicat în mod activ în acest proces, crește proporția rezultatelor favorabile și, în același timp, scade costul tratamentului”.

(Robert M. Kaplan)

În ultimele decenii, se simte o acerbă nevoie de a aminti medicului (și celor care îl ajută în îndeplinirea obligațiilor sale profesionale) faptul că în fața sa se află o ființă umană care are nevoie de înțelegere și de sprijin, iar aceste două elemente nu pot veni din partea unui robot, ci numai de la o altă ființă umană. Iar ceea ce ne deosebește, printre altele, de roboți, este capacitatea de comunicare verbală cu cei de o seamă cu noi. Și, pentru că suntem ființe umane, obligația e de a ne comporta ca atare. Numai zeii nu conversează, doar comandă.

Din păcate, aceste adevăruri sunt de multe ori uitate. Aș mai aminti și acea situație în care, după ce medicul a consultat toate datele apărute pe calculator (nu pe pacient!) și a adăugat câteva noi despre situația actuală, l-a programat pentru investigații suplimentare și i-a prescris rețetele de rigoare, dar nu i-a mai rămas timp pentru a discuta cu pacientul, pentru a răspunde la întrebările în legătură cu deciziile ce au fost sau trebuie luate. Aceeași nepăsare – voită sau nu – față de nevoia de a comunica cu semenul aflat în suferință se simte și la patul pacientului internat. Un distins profesor de neurologie israelian, recent decedat, a publicat în urmă cu ani o scrisoare în care descria modul în care s-a desfășurat vizita medicului-șef al secției în care tocmai fusese internat: discuția la patul său s-a purtat doar între medic și asistenta-șefă, cei doi au schimbat date despre situația acestuia și au luat hotărârile de rigoare privind continuarea tratamentului fără a arunca măcar o privire celui aflat în patul din fața lor.

În lunga mea carieră am asistat, nu o dată, la situații în care medicul, incapabil să înțeleagă neliniștea sufletească în care se afla pacientul, îi comunica vești cruciale pentru viitorul său într-o manieră care, realmente, aducea cu aceea folosită de un robot. Discuții pe coridor, uneori răspunzând unei întrebări cu spatele la interlocutor, în timp ce medicul se îndepărta cu pași repezi de necăjitul pacient, iată imagini care nu mă părăsesc nici în ziua de azi. În recenta mea colecție de glume despre medici și medicină, apărută nu demult la editura UMF Tg. Mureș, și-au făcut loc câteva povestioare cu haz, având ca subiect așa-zisa comunicare

EDITORIAL

Communication with the patient

Motto:

“Discussion with the patient is necessary for giving him the opportunity to participate in the process of selecting the optimal therapeutic way. When the patient is actively involved in this process, the proportion of favorable outcomes increases and, at the same time, reduces the cost of treatment”.

(Robert M. Kaplan)

In recent decades, it feels needlessly to remind to the doctor (and those who help him in fulfilling his professional obligations) that, in front of him, there is a human being that needs support and understanding, and these two elements can not be given by a robot, than by another human being. And what distinguishes us, by the way, from robots, is the ability of verbal communication with our fellows. And because we are human beings, our duty is to match this behaviour. Only the gods do not talk, they just order.

Unfortunately, this truth is often forgotten. I also recall to the situation when, after the doctor had consulted all the data on the computer (not the patient!) and added a few more about the current situation, he scheduled him for the further investigations and prescribed recipes, but there was no time left, to discuss with the patient, to answer questions about the decisions that have been or have to be taken. The same indifference – willing or not – to the need in communication with the suffering fellow is also felt at the bed of the hospitalized patient. A distinguished Israeli neurologist, who recently died, published a letter, a few years ago, where he describes how was the visit of the physician chief, in the department where he had just been hospitalized: the discussion at his bed was only between the doctor and the nurse, they changed with each other data about his situation and took the rigorous decisions about the further treatment, without even taking a look at the person in the bed in front of them.

In my long career, I have assisted, not once, the situations in which the physician, unable to understand the patient anxiety, communicated to him crucial news about his future in a manner that, actually, could be done by a robot. Discussions on the corridor, sometimes answering a question sitting back to the interlocutor, while the doctor walked away from the suffering patient with the hurrying steps, these are the images that don't leave me today. In my recent collection of jokes about doctors and medicine, which appeared not a long time ago at

dintre medic și pacient. Adevărul este că, în spatele multor anecdote despre medici, se află un trist adevăr.

Nu aş dori să enumăr aici toate motivele „clasice” pentru care e nevoie de o comunicare eficientă și permanentă între echipa medicală și pacient. Ele sunt prea bine cunoscute și se referă la aspectul etic și deontologic ale acestei relații. Mai mult, nu sunt foarte convins că pacientul, aflat în pragul unei decizii importante, va fi atras întotdeauna spre acel medic care i se adresează cu tact, cu răbdare, și va renunța la serviciile unui prea cunoscut specialist în domeniu. Dar nu am niciun dubiu despre faptul că o discuție purtată omenește, în care medicul e condus de dorința de a se face înțeles și de a pricepe plângerile pacientului, va fi înregistrată de acesta și „depozitată” în memoria sa timp îndelungat.

Mă întreb câți dintre cititori nu-și vor râde pe sub mustață, realizând faptul că aceste rânduri sunt scrise de un medic ATI, care, prin definiție, nu prea are ocazia de a sta de vorbă pe îndelete cu pacientul său. Pentru mulți confrați, contactul nostru, al medicilor anesteziști, cu viitorul pacient e în cel mai bun caz frugal, uneori (în cazul unei urgențe maxime sau al unei cezariene ce trebuie efectuată fără întârziere) întâlnirea dintre medicul ATI și pacientul său se petrece când acesta din urmă se află deja pe masa de operație, sub influența unui drog preanestezic. Doar că, în prezent, lucrurile au căpătat un aspect complet diferit. În fiecare spital modern există un cabinet de examen preanestezic, spre care e trimis fiecare pacient chirurgical cu zile și chiar săptămâni înaintea datei planificate pentru operație. În acest cabinet pacientul are ocazia nu numai să fie examinat de un specialist în domeniu, apt a decela problemele medicale care necesită o atenție deosebită, dar și a pune întrebări și a primi răspunsuri precise care îi vor permite să-și înțeleagă mai bine situația.

În ultimii ani am asistat, în Israel, la un fenomen interesant. Medici gastroenterologi, conștienți de creșterea numărului de pacienți în vârstă și posesori ai unei comorbidități semnificative, inițiază un examen preanestezic atent care să precizeze nu numai riscul legat de administrarea sedației pentru o colonoscopie sau o gastroscopie, dar și opinia medicului anestezișt în legătură cu pregătirea pacientului înainte de investigația planificată.

Studii recente despre modul de comunicare dintre pacient și medicul ATI au raportat aspecte foarte interesante legate de pregătirea psihologică a pacientului chirurgical. Voi oferi aici doar două exemple. Primul se referă la influența anxietății preoperatorii asupra nivelului durerii postoperatorii. Se pare că unii pacienți, mai ales cei cu tendințe depresive, beneficiază în mod clar de pe urma unei discuții preanestezice cu medicul ATI, în care acesta încearcă să depisteze „candidatul” la hiperalgie postoperatorie și-l pregătește pentru perioada de după intervenție, oferind amănunte despre modul în care e prevenită durerea chirurgicală și convingându-l de eficacitatea metodelor de analgezie ce-i stau la dispoziție pentru a evita suferințe inutile. Dar și mai interesant e rezultatul unui studiu care analizează influența modului de comunicare asupra comportării psihologice a pacientului chirurgical. Studiul indică efectul negativ al frazei următoare, care se dorește a fi liniștitoare pentru pacient, dar în realitate va avea un efect contrar: „*Acum*

UMF Tg. Mureș, there are some funny stories, having as subject the so-called communication between the doctor and the patient. The truth is that, behind many anecdotes about doctors, there is a sad truth.

I would not like to list here all the “classic” reasons for the need for effective and permanent communication between the medical team and the patient. They are too well known and is referring to the ethical and deontological aspect of this relationship. Moreover, I am not very convinced that the patient, who is on the verge of an important decision, will always be attracted to the physician, who behaves him with patience, and will give up the services of a well-known specialist in this field. But I have no doubt that a human-led conversation, in which the doctor is lead by the desire to be understood and to perceive the patient complaints, will be recorded by him and „stored” in his memory for a long time.

I wonder how many of the readers will not laugh, «under the mustache», realizing that these rows are written by an ATI physician who, by the way, has a few chances to communicate with his patient. For many colleagues, our contact that is between anesthetists and the future patient, is in the best case – poor, sometimes (in the case of an extreme urgency or cesarean, that should be done without any delay), the appointment of an AICU doctor and his patient occurs when he or she is already on the operating table, under the influence of a preanesthetic drug. Currently, the things have got a totally different look. In every modern hospital there is a preanesthetic exam cabinet, to which is sent every surgical patient, with days and even weeks before the scheduled date for surgery. In this cabinet, the patient has the opportunity to be examined not only by an expert in this field, capable to identify medical problems that require particular attention, but also to ask questions and receive concrete answers, that will allow him to understand better his situation.

Recent years, I have assisted, in Israel an interesting phenomenon. Gastroenterologists, aware of the increasing number of elderly patients and who have significant co-morbidities, initiates a careful preanesthetic examination, that not only mentions the risk associated with sedation for a colonoscopy or gastroscopy, but also the anesthesist’s opinion about patient training before the planned investigation.

Recent studies on communication between the patient and the AICU doctor, have reported very interesting aspects about the psychological training of the surgical patient. I will just give you two examples here. The first is the influence of preoperative anxiety on the level of postoperative pain. It seems that some patients, especially those with depressive tendencies, benefit from a preanesthetic discussion with the AICU doctor, in which he tries to find out the “candidate” to postoperative hyperalgesia and prepares it for the post-intervention period, giving him the details on how to prevent surgical pain and convincing him about the effectiveness of the analgesia methods, available to him in order to avoid unnecessary suffering. But even more interesting is the result of a study, that examines the influence of the way of communication on the psychological behavior of the surgical patient. The study indicates the negative effect of the next sentence, which is intended to be

vă voi introduce un ac în venă, o înțepătură ca de țânțar, nimic mai mult!”. Această afirmație – susține studiul – va produce o senzație de disconfort, teamă, chiar anxietate exagerată. Alternativa propusă e simplă: „Prin acest ac introdus în venă vă vom injecta medicamente care vor produce anestezie, dar, chiar mai mult, vă vom putea trata și durerea de după operație”. Cu alte cuvinte, un mesaj pozitiv va avea un efect binefăcător!

Un alt aspect nu mai puțin important e cel al comunicării cu familia pacientului în cazul în care acesta se află într-o situație cognitivă care nu-i permite participarea la o discuție cu medicul curant. Această stare de lucruri e cunoscută tuturor celor care profesează în domeniul medicinei de urgență și necesită o experiență largă, care să permită identificarea acelor membri ai familiei, capabili de a înțelege explicațiile oferite, dar, mai ales, de a lua hotărâri în numele pacientului.

În Israel, soluția folosită pare a fi satisfăcătoare. În momentul în care s-a precizat situația gravă în care se află un pacient incapabil de a comunica cu medicii săi, serviciul de asistență socială al spitalului îndrumă familia spre tribunal, unde un judecător cu experiență hotărăște care membru al familiei va fi din acel moment răspunzător pentru legătura cu echipa terapeutică. Și alți aparținători vor putea participa la discuțiile zilnice cu medicii curanți, dar cel care va trebui să ia hotărâri și să accepte soluțiile propuse de echipa terapeutică e cel desemnat de instanța judecătorească.

Materialul de față nu poate (și nici nu și-a propus) să acopere gama de aspecte legate de comunicarea medic-pacient. De fapt, fiecare specialitate medicală își are specificitatea ei în acest domeniu. Modul în care i se comunică pacientului diagnosticul e diferit de la un domeniu medical la altul. Vestile cu caracter prognostic grav vor fi transmise complet altfel decât o știre îmbucurătoare.

Scopul acestor rânduri e de a provoca o discuție liberă privitoare la situația în care medicina contemporană se achită de importanta sarcină a comunicării cu pacientul. Mai mult, speranța semnatarului acestor rânduri e de a produce o revizie a modului în care studentul în medicină e educat în spiritul importanței comunicării cu pacientul. Pentru că se pare că numai un proces educativ început în sălile de cursuri poate da roade în ceea ce privește atitudinea tânărului medic față de bolnavul aflat în fața sa. Această îndoctrinare trebuie să înceapă din primii ani de studiu, înainte ca studentul să vină în contact cu primul pacient. Și iată întrebarea care se cere cu insistență: oare câte facultăți de medicină din lume aplică acest simplu, dar primordial principiu?

reassuring to the patient, but in fact it will have the opposite effect: “Now I will insert a needle into your vein, a mosquito sting, nothing more!” This statement - says the study - will produce a feeling of discomfort, fear, even exaggerated anxiety. The proposed alternative is simple: “With this needle inserted into the vein, we will inject drugs, that will produce anesthesia, but even more, we will treat your after surgery pain.” In other words, a positive message will have a beneficial effect!

Another not less important aspect, is communication with the patient’s family, if he is in a cognitive situation that does not allow him to participate in a discussion with the attending physician. This state of affairs is known to all those who practice in the field of emergency medicine and requires a broad experience to identify those family members who are able to understand the offered explanations, but especially to make decisions on behalf of the patient.

In Israel, the used solution seems to be satisfying. In the moment when appear the situation in what the patient is incapable to communicate with his physicians, the hospital’s social welfare service directs the family to the court, where an experienced judge decides which family member will be responsible in contacting the therapeutical team. Others from this family will be able also to participate in daily talks with physicians, but who will have to make decisions and accept the solutions proposed by the therapeutic team is the one designated by the court.

This material can not (and does not) cover the range of aspects of physician-patient communication. Of course, every medical speciality has its own specificity in this field. The way in what is told the diagnosis to the patient is different from one medical field to another. The predictions with serious prognosis will be transmitted completely different, than a good news.

The purpose of these rows is to provoke a free discussion of the situation in which contemporary medicine performs the important task of communicating with the patient. Moreover, the hope of the signatory of these lines is to produce a review of how the medical student is educated in the spirit of the importance of communicating with the patient. Because it seems that only an educational process started in classrooms can be fruitful in terms of the attitude of the young doctor towards the patient in front of him. This guidance must begin from the first years of study, before the student comes into contact with his first patient. And here is the question that is being asked with insistence: how many faculties of medicine in the world apply this simple but primordial principle?

Prof. dr. Gabriel M. GURMAN, Omer, Israel

gurman@bgu.ac.il

Preluat din Viața Medicală nr. 17 din aprilie 2017

Prof. dr. Gabriel M. GURMAN, Omer, Israel

gurman@bgu.ac.il

Taken from Viata Medicala (Medical Life) no. 17 of April 2017

ARTICOL DE CERCETARE

Pacovirina în tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii: studiu clinic prospectiv, comparativ

Tatiana Raba^{1*}, Constantin Spînu²

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

²Centrul Național de Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.11.2015

Data acceptării spre publicare: 24.02.2017

Autor corespondent:

Tatiana Raba, dr. șt. med., conf. univ.

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: tatiana.raba@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu a fost studiată, deocamdată, eficiența clinică a remedii fitoterapeutice autohton pacovirina în tratamentul hepatitelor virale cronice B și C la copii.

Ipoteza de cercetare

Tratamentul cu pacovirină a copiilor bolnavi de hepatita virală cronică B și C ameliorează simptomatologia clinică și reduce viremia.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrată activitatea antivirală moderată, indirectă, precum și cea imunomodulatorie a pacovirinei în tratamentul hepatitelor virale cronice B și C la copii.

Rezumat

Introducere. Tratamentele cu interferoni ale hepatitelor virale B și C cronice la copii au o eficiență redusă și sunt soldate cu numeroase efecte adverse. Analogii nucleotidici sunt remedii, în majoritate, inaccesibile, în special, din cauza costurilor înalte, dar și a limitei de vârstă de la care se pot utiliza la copii (>12 ani). De asemenea, noile medicamente antivirale, care sunt utilizate la adulți, nu sunt aplicabile, deocamdată, la copii. În aceste condiții, utilizarea remediilor de alternativă este, practic, inevitabilă. Testarea eficienței clinice a pacovirinei – un remediu de origine vegetală autohton – în tratamentul hepatitelor virale B și C cronice la copii deschide noi perspective terapeutice, precum și relevă un potențial de impact farmaco și socioeconomic enorm.

RESEARCH ARTICLE

Treatment of chronic hepatitis type B and C in children with pacovirine: a clinical prospective comparative study

Tatiana Raba^{1*}, Constantin Spînu²

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

²National Center of Public Health, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.11.2015

Accepted for publication on: 24.02.2017

Corresponding author:

Tatiana Raba, MD, PhD, assoc. prof.

Chair of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: tatiana.raba@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Clinical efficiency of the autochthon phyto-therapeutic remedy pacovirine in treating hepatitis B and C in children has not been studied.

Research hypothesis

Treatment with pacovirine in children with hepatitis B and C ameliorates clinical symptoms and reduces viral load.

Article's added novelty on this scientific topic

Moderate indirect anti-viral as well as immune-modulatory activity of pacovirine has been demonstrated in the treatment of chronic viral hepatitis B and C in children.

Abstract

Introduction. Interferon treatment of type B and C hepatitis in children have a reduced efficiency and result in many side effects. Nucleoside analogues are remedies that are, in most of the cases, not accessible due to high costs, and also because of age limitations from which treatment can be started (>12 years). Also, newer anti-viral drugs that are used in adults are not yet applied in treatment in children. Under these circumstances, it is unavoidable to use alternative medications. The efficiency testing of pacovirine (an autochthonous vegetal remedy) in the treatment of chronic hepatitis B and C in children opens new therapeutic perspectives and reveals a potential pharmacological and socio-economical impact as well.

Material și metode. În perioada 2009-2012, au fost înrolați 67 de copii (3-18 ani) cu HVBC și HVCC. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor EASL și ESPGHAN. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi: cei tratați cu pacovirină ($n=33$, dintre care, cu HVBC – 15 și HVCC – 18) și cei care nu au avut în schema de tratament pacovirină ($n=34$, dintre care, cu HVBC – 10 și HVCC – 24). Pacovirina a fost administrată timp de 6 luni de zile, câte 100 mg pe zi, în 2 prize. Pentru ambele loturi, a fost înregistrată dinamica semnelor clinice, viremiei și unor parametri biochimici, înainte și după tratament.

Rezultate. Manifestările clinice ale HVBC și HVCC au fost mai exprimate la pacienții din lotul celor tratați cu pacovirină. Simptomatologic, au predominat slăbiciunile generale (82%), durerea în hipocondrul drept (79%), hepatomegalia (70%), inapetența (55%), splenomegalia (30%). Icterul muco-cutanat a fost constatat doar în 3% din cazuri. Dintre copiii lotului tratați cu pacovirină, 55% au prezentat citoliză, 36% – colestază. Printre cei cu HVBC, o viremie înaltă (ADN VHB $>10^9$ - 10^{12} ul/ml) a fost constatată la 7 persoane. În lotul cu pacovirină, în 5 cazuri, HVBC a evoluat concomitent cu agentul delta (ARN VHD >200 ul/ml). Printre copiii cu HVCC din lotul cu pacovirină, în 56% dintre cazuri, procesul cronic infecțios a evoluat cu viremie înaltă (ARN VHC >600.000 ul/ml). Tratamentul cu pacovirină a favorizat ameliorarea clinică și paraclinică, a redus nivelul viremiei VHB cu 30% și a VHC cu 32%. În lotul copiilor tratați fără pacovirină, ameliorarea indicatorilor clinici și paraclinici a fost atinsă într-o proporție mai mică, iar nivelul de ADN VHB a diminuat doar cu 2%, iar cel de ARN VHC – cu 4%. Efecte adverse pe parcursul tratamentului cu pacovirină nu au fost constatate la niciun pacient.

Concluzii. Tratamentul cu pacovirină al hepatitelor virale B și C cronice la copii este o metodă de alternativă, eficientă, inofensivă, care ameliorează semnele clinice, paraclinice și reduce semnificativ nivelul viremiei VHB și VHC, comparativ cu tratamentele hepatoprotectoare tradiționale. Pacovirina are un potențial de impact farmacoeconomic și socioeconomic important.

Cuvinte cheie: hepatite virale cronice, copii, tratament, pacovirină.

Introducere

Conform estimărilor OMS, 360-400 mln (6%) din populația lumii este infectată cronic cu virusul hepatitei B (VHB), circa 170-200 mln – cu virusul hepatitei C (VHC), iar mai mult de 10 mln dintre cei cu infecție VHB cronică sunt infectați, concomitent, cu virusul hepatitei D (VHD) [1, 2]. Contractarea infecției cu VHB sau VHC la vârsta copilăriei are riscul major de cronicizare timpurie și a unei evoluții nefavorabile, cu invalidizare la o vârstă tânără, aptă de muncă [1, 3]. Riscul transmiterii VHB de la mama infectată la copilul nou-născut, în regiunile hiperendemice, poate ajunge peste 50% [4]. Infectarea cu VHB a nou-născuților pe cale materno-fetală sau perinatală, în 90% din cazuri, are riscul cronicizării la o vârstă fragedă [5].

Contaminarea copiilor cu VHC poate fi realizată atât prin transmitere materno-fetală sau perinatal, de la mama infectată cu viremie înaltă, cât și pe căi habituale (orizontal), sau prin

Material and methods. During 2009-2012, 67 pediatric patients (aged 3-18 years) with CVHB (chronic viral hepatitis type B) and CVHC (chronic viral hepatitis C) were enrolled. The diagnosis was established according to the EASL and ESPGHAN criteria. Patients were divided in 2 groups: the group treated with pacovirine ($n=33$, out of them 15 with CVHB and 18 with CVHC) and the group which did not have pacovirine in their treatment scheme ($n=34$, out of them 10 children had CVHB and 24 – CVHC). Pacovirine was administered 100 mg twice per day. Both groups had clinical signs, viral load, biochemical parameters recorded in dynamics, before and after the treatment.

Results. Clinical manifestations of CVHB and CVHC were more evident in patients from the group treated with pacovirine. Out of all symptoms, the following prevailed: fatigue (82%), pain in the upper right quadrant (79%), hepatomegaly (70%), loss of appetite (55%), splenomegaly (30%). Mucous and cutaneous jaundice was found in only 3% of cases. Children from the group treated with pacovirine had cytolysis in 55% of cases and cholestasis in 35% of cases. Out of the patients with CVHB, high values of viral load (HBV DNA $>10^9$ - 10^{12} ul/ml) were found in 7 cases. In 5 cases from the group of patients treated with pacovirine, CVHB evolved concomitantly with delta agent (HDV DNA >200 ul/ml). From the group of children with CVHC treated with pacovirine, 56% had high values of viral load (HCV DNA $>600,000$ ul/ml). Pacovirine treatment favoured clinical and paraclinical improvement, and reduced viral load of HBV with 30% and of HCV with 32%. Children from the group that weren't treated with pacovirine, achieved improvement of clinical and paraclinical parameters in smaller proportions, levels of HBV DNA diminished only with 2%, and HCV DNA with 4%. Pacovirine treatment's side effects were not registered in any single case.

Conclusions. Chronic hepatitis B and C treatment with pacovirine in children is an alternative, efficient, inoffensive method, which improves clinical and paraclinical signs and significantly reduces viral load of HBV and HCV, when compared with traditional treatment with hepato-protectors. Pacovirine has an important potential pharmaco-economical and socio-economical impact.

Key words: chronic viral hepatitis, children, treatment, pacovirine.

Introduction

According to WHO estimations, 360-400 mln (6%) of global population is chronically infected with hepatitis B virus (HBV), around 170-200 mln – with hepatitis C virus (HCV), and more than 10 mln of patients infected with HBV, are infected with hepatitis D virus at the same time [1, 2]. Contracting HBV or HCV in young age has major risk of chronicization, unfavourable evolution, causing disability to young patients able to work [1, 3]. The risk of passing the virus from the infected mother to the new-born child, in hyper-endemic regions, can reach 50% and higher [4]. Infection in new-borns via maternal or perinatal ways, has the risk of chronicization in young age in 90% of cases [5].

raporturi sexuale timpurii, neprotejate, la adolescenți [4, 6]. După Sokal E. (2011), HVC cronică (HVCC) la adulți provine din timpurile copilăriei, boala frecvent fiind diagnosticată la copiii mai mari de 12 ani [4, 7]. Mecanismele imunopatogenetice ale infecției cu VHB și VHC la copii sunt dependente de vârsta la care a fost produsă infectarea, precum și de starea imunității celulare și umorale [8]. Deseori, la copii, hepatita virală C cronică se dezvoltă primar, iar semnele clinice evidente, caracteristice hepatitei acute, sunt absente [9, 10].

Managementul terapeutic al hepatitelor virale B, C cronice la copii reprezintă o problemă dificilă și, deocamdată, nerezolvată în practica pediatrică [5, 11]. Replicarea virală în HVB cronică (HVBC) la copii poate fi suprimată prin administrarea interferonului pegilat sau a analogilor nucleozidici. La o mare parte dintre pacienții cu vârsta de 3-12 ani, tratați cu lamivudină, eficiența tratamentului este redusă, de doar 15-34%, existând riscul major de acidoză lactică, hiperamilazemie, pancreatită acută, sau a formării mutațiilor farmacorezistente, în timp. Cu toate acestea, tratamentul HVBC la copii rămâne limitat doar la interferon alfa 2 beta sau 2a (la cei mai mari de 5 ani), formă pegilată (monoterapie), sau combinată cu lamivudina, în cazul prezenței agentului delta. Utilizarea analogilor nucleozidici (adefovir, entecavir, tenofovir), aprobați în tratamentul HVBC la copii, în condițiile Republicii Moldova este puțin accesibilă. Există multiple controverse privind selectarea și eligibilitatea copiilor cu viremie înaltă VHB și ALAT, ASAT normale [5, 12]. Profilaxia infecției cu VHC la copii este dificilă, din motivul lipsei vaccinului anti-HVC în plan global, subestimării circulației genotipului VHC la copii, iar schemele terapeutice pediatrice sunt limitate la biterapia cu interferon pegilat, în combinație cu ribavirină, care au un cost înalt și o eficiență redusă în cazul genotipului 1 al VHC [13, 14].

Terapia antivirală în HVBC cu agent delta prevede administrarea unor doze mai înalte de alfa-interferoni, cu o durată de tratament de 48 de săptămâni, în combinație cu lamivudină [3].

Actualmente, prin studii clinice, se caută noi remedii antivirale și opțiuni terapeutice de alternativă, care ar avea o eficiență acceptabilă în eradicarea infecției cu VHB și VHC la copii [14].

În această ordine de idei, scopul studiului dat a fost evaluarea eficienței terapeutice (reducerea viremiei, ameliorarea semnelor clinice și datelor paraclinice) a pacovirinei – un remediu fitoterapeutic autohton – în tratamentul HVBC și HVCC cronice la copii.

Material și metode

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2009-2012 la Clinica de hepatologie pediatrică a Spitalului Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”. Protocolul de cercetare a obținut avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 2 din 21.09.2015). Toți participanții incluși în studiu și-au exprimat consimțământul informat înainte de înrolare.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- copii cu diagnostic de HVBC și HVCC, conform clasificării aprobate de EASL (Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului, l. engl. *European Association for the Study of the*

Contamination of children with HCV is possible via maternal of perinatal means, from an infected mother with high viral load, as well as via habitual means (horizontal), or through unprotected sexual contacts in teenagers [4, 6]. According to Sokal E. *et al* (2011), CVHC in adults has its roots from childhood, being diagnosed frequently after the age of 12 [4, 7]. Immuno-pathological mechanisms of hepatitis B and C in children are dependent on the age they got infected, as well as on humoral and cell-mediated immunity [8]. Frequently, chronic viral hepatitis C primary develops as chronic, and obvious clinical signs of acute hepatitis are absent [9, 10].

Therapeutic management of chronic hepatitis B and C in children is a difficult problem, and yet not solved in pediatric practice [5, 11]. Viral replication in CVHB in children can be suppressed by administering pegylated interferon or nucleoside analogues. In a big percentage of patients aged 3-12, treated with lamivudine, treatment efficiency is reduced (only 15-34%), and had major risks of lactic acidosis, hyperamylasemia, acute pancreatitis or forming of pharmacologically resistant mutations with time. Nevertheless, CVHB treatment in children is limited only to interferon alfa 2b or 2a (in children older than 5 years), pegylated (monotherapy), or combined with lamivudine if delta agent is present. In the republic of Moldova, use of nucleoside analogues (adefovir, entecavir, tenofovir), approved for CVHB treatment in children, is not quite accessible. Multiple controversies exist regarding selection and eligibility of children with high HBV load and normal values of ALAT, ASAT [5, 12]. Prophylaxis of HCV infection is difficult due to the absence of a vaccine anti-HCV on a global level, underestimation of genotype HCV infection among children and pediatric therapeutic schemes are limited dual therapy with pegylated interferon combined with ribavirine, which have high costs and reduced efficiency in cases of genotype 1 of HCV [13, 14].

Antiviral therapy in CVHB plus delta agent implies administration of high doses of alfa-interferon, for a 48 weeks period of time, combined with lamivudine [3].

Today, clinical research seeks new antiviral remedies and alternative therapeutic options that would have an acceptable efficiency in eradicating infection with HBV and HCV in children [14].

All this being said, the aim of the study was to evaluate the therapeutic efficiency (reducing viral load, improvement of clinical signs and paraclinical findings) of pacovirine – an autochthonous phyto-therapeutic remedy in treating CVHB and CVHC in children.

Material and methods

The study was made during 2009-2012, in the Department of pediatric hepatology from the Republican Clinical Hospital “*Emilian Cotaga*”. The research protocol was obtained from the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* SUMPH (minutes no. 2 dated 21.09.2015). All participants enrolled in the study have signed the informed consent before enrollment.

Inclusion criteria were:

- children with CVHB and CVHC, according to the EASL adopted classification (*European Association for the Stu-*

Liver) și ESPGHAN (Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, l. engl. *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*);

- vârsta 3-18 ani;
- viremie VHB sau VHC apreciată cantitativ;
- absența tratamentului antiviral cu alfa 2a sau 2b interferon în ultimii 2 ani;
- toleranța formei capsulate de pacovirină;
- acordul informat al familiei pacientului.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- lipsa acordului informat al familiei sau solicitarea de a ieși din studiu;
- absența markerilor caracteristici ai HVBC sau HVCC;
- viremie VHB sau VHC absentă;
- vârsta pacienților sub 3 ani;
- prezența tratamentului antiviral cu alfa 2a sau 2b-interferon în ultimii 2 ani;
- lipsa complianței la tratament;
- persoane cu forme mixte de HVBC și HVCC, sau infectate cu alte virusuri hepatotrope;
- maladii cronice ale ficatului sau alte comorbidități, ce puteau influența evoluția maladiei și rezultatele cercetării (maladii oncologice, boli sistemice, bolnavi cu insuficiență cardiovasculară și renală).

Design-ul cercetării este prezentat în Figura 1.

of the Liver) and ESPGHAN (*European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*);

- age between 3 and 18 y.o.;
- HBV and HCV viral load (quantity test);
- no previous treatment with 2a or 2b interferon in the last 2 years;
- patient being able to tolerate tablet form of pacovirine;
- signed informed consent of the family.

Exclusion criteria were:

- absence of the informed signed consent of the family or the request to drop off the study;
- absence of characteristic markers of CVHB or CVHC;
- absent HBV or HCV viral load;
- age under 3 years;
- previous treatment with 2a or 2b interferon in the last 2 years;
- non-compliance to treatment;
- patients with mixed forms of CVHB and CVHC, or infected with other hepatotropic viruses;
- chronic liver diseases or other comorbidities, that could influence the course of the disease and the results of the study (oncological diseases, systemic diseases, cardiac or renal insufficiency / failure).

The design of the study is presented in Figure 1.

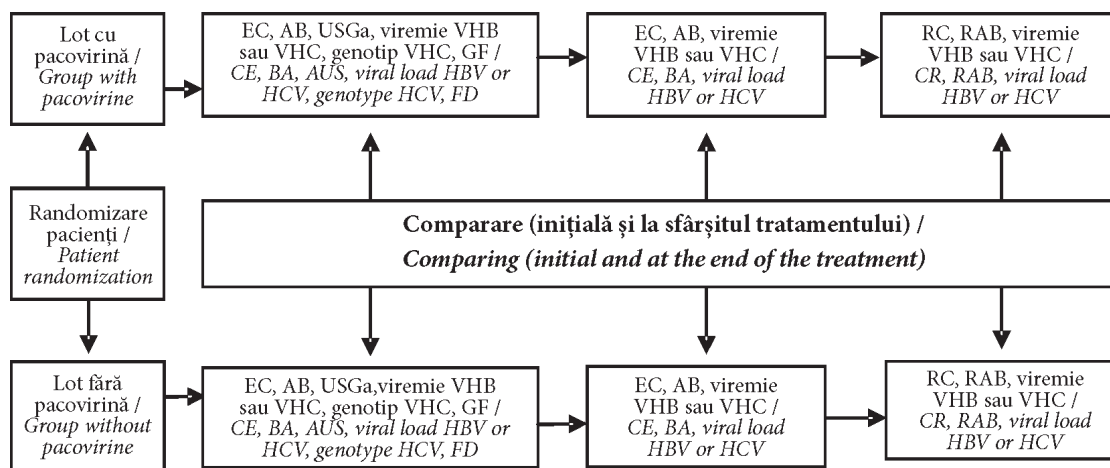


Fig. 1 Design-ul cercetării.

Notă: EC – examenul clinic (acuze, semne clinice, hepatomegalie, splenomegalie); AB – activitatea biochimică (Bilirubina, ALAT, ASAT, γ GTP); USGa – ecografia abdominală; GF – gradul de fibroză hepatică; RC – reexaminare clinică; RAB – reexaminarea activității biochimice.

Fig. 1 Design of the research.

Note: CE – clinical exam (complaints, clinical signs, hepatomegaly, splenomegaly); BA – biochemical activity (bilirubin, ALAT, ASAT, γ GTP); aUS – abdominal ultrasound; FD – liver fibrosis degree; CR – clinical re-examination; RBA – re-examination of biochemical activity.

Fiecărui pacient înrolat i-a fost efectuat screening-ul clinic și paraclinic (acuzele, anamnestical maladiei, anchetarea epidemiologică, examenul obiectiv, un set de teste biochimice, imuno-serologice, examinări instrumentale). Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor descrise în Ghidurile de Practică Clinică ale EASL și ESPGHAN.

Sindromul de citoliză a fost pus în baza ALAT și ASAT crescute ≥ 2 ori față de valorile normale. Marcherii VHB în HVBC

Every enrolled patient passed through clinical and paraclinical screening (complaints, medical history, epidemiological data, physical exam, a set of biochemical tests, instrumental and serological examinations). The diagnosis was established according to criteria described in the EASL and ESPGHAN Practice Guidelines.

Cytolysis syndrome was established based on ALAT and ASAT 2 fold increased levels from normal values. Tested mar-

testați au fost: HBsAg+, antiHBs negativ, antiHBcor sumar+, HBeAg+, antiVHD sumar. ADN-ul VHB, ARN-ul VHD, ARN-ul VHC au fost determinate prin metoda PCR Real Time, cu echipament *Corbett Rotor-GENE abbott 2000RT*. În cazul HVCC, markerul viral testat a fost antiVHC sumar, prin metoda imunoenzimatică ELISA. Testele de laborator s-au efectuat la Centrul Republican de Diagnosticare Medicală din Chișinău.

La toți pacienții incluși în studiu le-a fost efectuată ecografia abdominală. Gradul de fibroză hepatică a fost apreciat prin metoda elastometriei (FibroScan).

Mărimea eșantionului a fost calculat conform formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 – reușita tratamentului cu pacovirină la copiii cu HVBC și HVCC (nu se cunoaște, deoarece, deocamdată, nu a fost estimată). În consecință, $P_0=0,0$;

P_1 – proporția pacienților cu HVBC și HVCC în lotul de cercetare. Presupunem, că reușita tratamentului prin administrarea pacovirinei va fi de 25,0% ($P_1=0,25$);

$P=(P_0+P_1)/2=0,125$;

Z_{α} – valoare tabelară. Când „ α ” (pragul de semnificație) este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoare tabelară. Când „ β ” (puterea statistică a comparației bilaterale) este de 10,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=1,28$

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite; $f=10,0\%$ (0,1).

Așadar, pentru fiecare subplot, numărul necesar de pacienți pentru demonstrarea ipotezei a fost de:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96+1,28)^2 \times 0,125 \times 0,875}{(0,0-0,25)^2} = 41$$

de persoane.

După finalizarea tratamentului cu pacovirină, toți pacienții din ambele loturi au fost reexaminați clinic (dinamica acuzelor, a semnelor clinice, dimensiunilor ficatului și splinei) și paraclinic, cu reevaluarea funcțiilor hepatice (bilirubina totală și fracțiile ei, ALAT, ASAT, γ GT, ADN VHB, ARN VHC).

Pacovirina este un fitopreparat medicamentos autohton, cu acțiune antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, elaborat de echipa savanților Spînu C. și Chintea P. Structura moleculei de pacovirină include: *5 α -furostan-3 β .22.26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil (1 \rightarrow 4)- β -D-galacto-piranozil]-26-O- β -D- glucopiranozilid*). Remediul dat a fost aprobat pentru tratamentul hepatitelor virale la adulți și copii în baza ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 301 din 16.12.1997 și este utilizat în cadrul Programului de Stat „*Hepatitele și cirozele, profilaxie și metode avansate de tratament*”.

Pacovirina a fost administrată în doze de 100 mg/zi, în două prize, cu 30 minute înainte de mesele de dimineață și seară, timp de 6 luni. Concomitent, toți pacienții din ambele loturi au beneficiat de un regim igienico-dietetic și tratament simptomatic similare.

kers in HBV in CVHB were: HBsAg+, antiHbs negative, total+ antiHbcor, HBeAg+, total antiHDV. HBV DNA, HDV RNA, HCV DNA were determined using PCR Real Time, using *Corbett Rotor-GENE abbott 2000RT*. In cases of CVHC, the tested viral marker was total antiHCV, using ELISA method. Laboratory tests were made at the Republican Center of Medical Diagnostics from Chisinau.

All patients included in the study had abdominal ultrasound being made. The degree of liver fibrosis was estimated using the elastometry method (FibroScan).

The size of the group was calculated using the following formulae:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

where:

P_0 – treatment success with pacovirine in children with CVHB and CVHC (not known, as it has not been estimated yet). Therefore $P_0=0,0$;

P_1 – the proportion of patients with CVHB and CVHC in the study group. We suppose that treatment success of pacovirine will be 25.0% ($P_1=0.25$);

$P=(P_0+P_1)/2=0.125$

Z_{α} – table value. When “ α ” (significance threshold) is 5%, then $Z_{\alpha}=1.96$;

Z_{β} – table value. When “ β ” (statistical power of bilateral comparison) is 10%, then $Z_{\beta}=1.28$;

f – estimated proportion that will quit the study from various causes; $f=10.0\%$ (0.1).

Therefore, for every subgroup, the necessary number of patients required for demonstrating the hypothesis was:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96+1,28)^2 \times 0,125 \times 0,875}{(0,0-0,25)^2}$$

patients.

After completing the treatment with pacovirine, all patients from both groups were clinically and paraclinically re-examined (dynamics of complaints, of clinical signs, of liver and spleen sizes), re-evaluating liver functions (total bilirubin and its fractions, ALAT, ASAT, GT, HBV DNA, HCV RNA).

Pacovirine is an autochthonous phyto-remedy, with antiviral action, immuno-modulating, interferonogenous and antioxidant properties, that was elaborated by the group of scientists Spînu C. and Chintea P. The molecule structure of pacovirine includes: *5 α -furostan-3 β .22.26-triol-3-[O- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 4)- β -D-galacto-piranosil]-26-O- β -D- glucopiranoside*. The remedy was approved for treatment of viral hepatitis in adults and children based on the decree of the Ministry of Health of the Republic of Moldova no. 301 on 16.12.1997 and is used in the State Program “*Hepatitis and cirrhosis, prophylaxis and advanced treatment methods*”.

Pacovirine was administered in doses of 100 mg, twice per day, 30 minutes before meals, morning and evening, for 6 months.

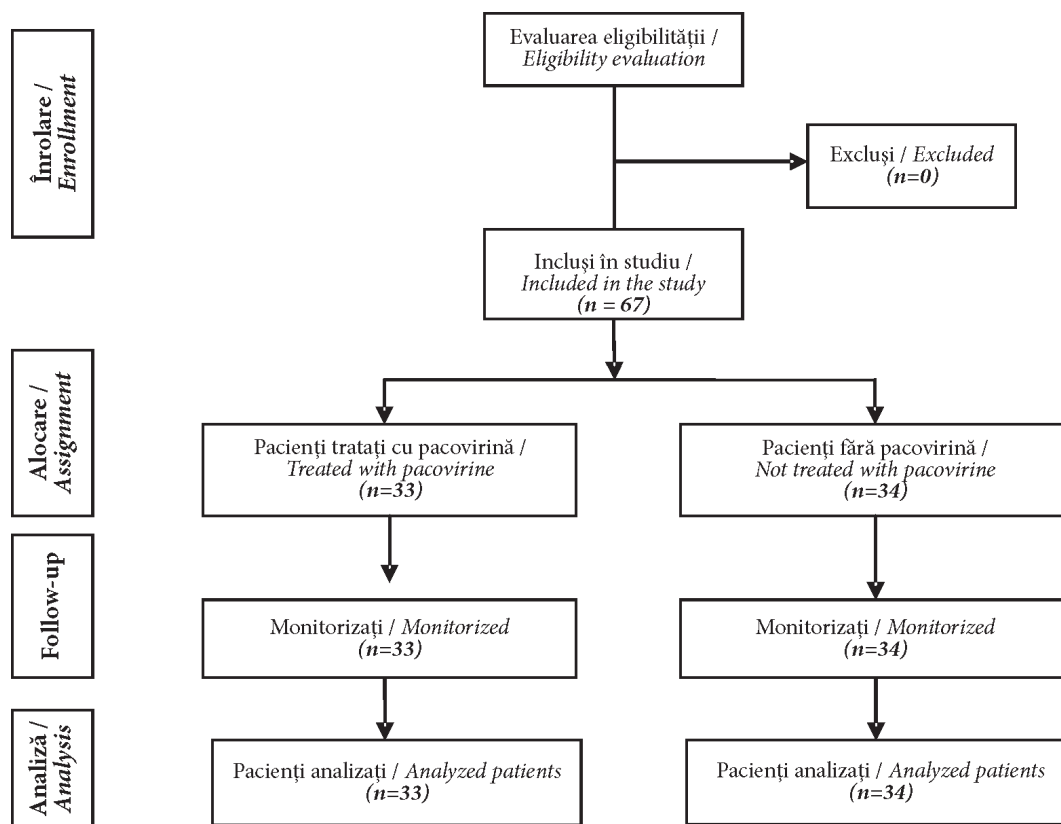


Fig. 2 Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

Fig. 2 CONSORT diagram of the patients' flow.

Analiza statistică a fost efectuată cu aplicarea *StatSoft-ul Statistica*, versiunea 6,0 rus. (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, SUA). Diferența statistică a fost calculată prin criteriul t-Student. Cazurile cu $p \leq 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultate

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, au fost înrolați în studiu 67 de pacienți cu HVBC și HVCC, cu vârsta cuprinsă între 3-18 ani. Diagrama de flux CONSORT a pacienților incluși în studiu este prezentată în Figura 2.

Aleatoriu, pacienții au fost repartizați în două loturi: 33 dintre ei au fost tratați cu pacovirină (cu HVBC – 15 persoane, cu HVCC – 18 persoane) și 34 – nu au primit pacovirină, ci doar hepatoprotectori.

Omogenitatea loturilor de studiu este prezentată în Tabelul 1.

Parametrii evaluați au avut valori comparabile, iar loturile au fost omogene. Dintre cei 33 de copii din lotul cu pacovirină, la 15 a fost diagnosticată HVBC, dintre care, la 5 a fost identificat și antiVHD, și ARN VHD, iar la 18 – HVCC (genotipul 1b – la 15 persoane, genotipul 3a – la 3 persoane). Vârsta medie a pacienților a fost de 12,5 ani, cu predominarea genului masculin (70%). Determinarea cantitativă a viremiei VHB a constatat la 7 pacienți faza de imunotoleranță, cu ADN VHB $>10^9$ - 10^{12} uI/ml, și la 8 pacienți – faza imunoactivă, cu ADN VHB $>2000 \times 10^9$ uI/ml.

At the same time, all patients from both groups had the same regimen and similar symptomatic treatment.

Statistical analysis was performed using *StatSoft Statistica*, 6.0 version rus. (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Statistic differences were calculated using t-Student criteria. Cases with $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results

After inclusion and exclusion criteria were applied, 67 patients with CVHB and CVHC were enrolled, with ages between 3 and 18 years. CONSORT flow diagram of the included patients is presented in Figure 2.

In a random way, patients were split into 2 groups: 33 of them were treated with pacovirine (15 patients with CVHB and 18 patients with CVHC) and 34 – did not receive pacovirine, but only hepatoprotective medication.

Homogeneity of the study groups is presented in Table 1.

Evaluated parameters have comparable values, and groups were homogenous. Out of those 33 patients from the pacovirine group, 15 were diagnosed with CVHB, 5 of them having antiHVD and RNA HVD; 18 were diagnosed with CVHC (genotype 1b – in 15 patients, genotype 3a – in 3 patients). Mean age of the patients was 12.5 years, predominantly males (70%). Quantitative determination of viral load of HBV revealed immunological tolerance phase in 7 patients, with HBV DNA $>10^9$ - 10^{12} uI/ml, immuno-active phase in 8 patients, with HBV DNA $>2000 \times 10^9$ uI/ml.

Tabelul 1. Caracteristica generală a loturilor de pacienți.
Table 1. General characteristics of patient groups.

Parametrii evaluați / Evaluated parameters	Lot cu pacovirină / Pacovirine group n=33	Lot fără pacovirină / Group without pacovirine n=34	p
Repartizarea pe sexe / Gender repartition:			
▪ Feminin / Females	10 (30%)	10 (29%)	P>0,05
▪ Masculin / Males	23 (70%)	24 (71%)	P>0,05
Vârsta medie, ani* / Mean age, years*	12,5±0,5	12,6±0,5	P<0,05
HVBC, total inclusiv / HVHB, total including:			
▪ fără agent delta / without delta agent	10 (67%)	6 (60%)	P>0,05
▪ cu agent delta / with delta agent	5 (33%)	4 (40%)	P>0,05
▪ cu AgHBe+ / with AgHBe+	15 (100%)	10 (100%)	P>0,05
▪ cu AgHBe- / with AgHBe-	0	0	P>0,05
▪ ADN VHB >10 ⁹ -10 ¹² uI/ml / DNA HBV >10 ⁹ -10 ¹² uI/ml	7 (47%)	2 (20%)	P>0,05
▪ ADN VHB >2000×10 ⁹ uI/ml / DNA HBV >2000×10 ⁹ uI/ml	8 (53%)	8 (80%)	P>0,05
▪ ARN VHD >200 uI/ml / RNA HDV >200 uI/ml	5 (33%)	4 (40%)	P>0,05
Grad de fibroză determinat, inclusiv / Determined fibrosis degree, including:			
▪ F0-F1	11 (92%)	9 (90%)	P>0,05
▪ F1-F2	1 (8%)	1 (10%)	P>0,05
▪ F2-F3	0	0	P>0,05
HVCC total, inclusiv / Total CVHC, including:			
▪ genotip1b / genotype 1b	15 (83%)	23 (95%)	P>0,05
▪ genotip3a / genotype 3a	3 (17%)	1 (5%)	P>0,05
▪ ARN VHC >600000 uI/ml / RNA HCV >600000 uI/ml	10 (56%)	10 (42%)	P>0,05
▪ ARN VHC <600000 uI/ml / RNA HCV <600000 uI/ml	8 (44%)	14 (58%)	P>0,05
Grad de fibroză determinat, inclusiv / Determined fibrosis degree, including:			
▪ F0-F1	14 (92%)	18 (90%)	P>0,05
▪ F1-F2	1 (8%)	2 (10%)	P>0,05
▪ F2-F3	0	0	P>0,05

Notă: * – media vârstei și devierea standard. Teste statistice aplicate: t-Student pentru datele de tip continuu; testul Fisher exact, pentru datele nominale.

Note: * – mean age and standard deviation. Applied statistical tests: t-Student for continuous type data; Fisher's exact test for nominal data.

Gradul de fibroză hepatică a fost determinat la 12 pacienți, dintre care 11 au prezentat fibroză hepatică ușoară (F0-F1), iar 1 pacient a prezentat gradul F1-F2.

Printre copiii cu HVCC, din lotul cu pacovirină, a predominat genotipul 1b (83%) și 3a (17%), precum și gradul înalt de viremie VHC, cu ARN VHC >600.000 uI/ml (56%) și fibroză hepatică ușoară, F0-F1 (92%).

În lotul pacienților tratați fără pacovirină (HVBC – 10; HVCC – 24), vârsta medie a fost de 12,6 ani, cu predominarea genului masculin (71%). În 4 cazuri, HVBC a evoluat cu antiVHD sumar pozitiv și ARN VHD pozitiv >200 uI/ml. HVBC a fost prezentată în formă de AgHBe pozitivă (100%); în fază imunoactivă, cu ADN VHB >2000×10⁹ uI/ml (80%) și a fibrozei ușoare (F0-F1), la majoritatea pacienților. În acest lot, printre copiii cu HVCC a fost identificat predominant genotipul 1b (95%); viremia a fost moderată – VHC cu ARN VHC <600 000 uI/ml, iar fibroza hepatică – ușoară, F0-F1 (90%).

Până la tratament, pacienții cu HVBC din lotul cu pacovirină au prezentat semne clinice mai expresive, comparativ cu cei din lotul fără pacovirină: slăbiciuni generale (82%), durere în hipocondrul drept (79%), inapetență (55%), hepatomegalie (85%), splenomegalie (30%) (Tabelul 2).

Fibrosis degree was determined in 12 patients, 11 of them had mild fibrosis (F0-F1), and one patient had F1-F2 degree.

Among children with CVHC, treated with pacovirine, genotype 1b (83%) and 3a (17%) prevailed, as well as high levels of viral load of HCV, with HCV RNA >600.000 uI/ml (56%) and mild liver fibrosis, F0-F1 (92%).

Among patients that did not receive pacovirine (CVHB – 10 patients, CVHC – 24 patients), the mean age was 12.6 years, predominantly males (71%). Four cases, CVHB evolved with positive total antiHDV and HDV RNA >200 uI/ml. CVHB presented with 100% positive rate of AgHBe; in immuno-active phase, with HBV DNA >2000×10⁹ uI/ml (80%) and mild fibrosis (F0-F1) in most of the patients. In this group, among children with CVHC genotype 1b was predominant (95%); viral load was moderate – HCV DNA <600.000 uI/ml, and liver fibrosis was mild, F0-F1 (90%).

Before treatment, patients with CVHB from the pacovirine group presented with more expressive clinical signs, comparatively with patients from the group that did not receive pacovirine: fatigue (82%), pain in the upper right quadrant (79%), loss of appetite (55%), hepatomegaly (85%), splenomegaly (30%) (Table 2).

Tabelul 2. Caracteristica clinică comparativă a pacienților cu HVBC și HVCC în loturile tratați cu pacovirină și fără pacovirină.
Table 2. Clinical comparative characteristics of patients with CVHB and CVHC in groups with and without pacovirine.

Parametrii clinici / Clinical parameters	Lotul cu pacovirină / Pacovirine group (n=33)				P ₁	Lotul fără pacovirină / Group without pacovirine (n=34)				P ₂	P ₃
	până la tratament / before treatment		după tratament / after treatment			până la tratament / before treatment		după tratament / after treatment			
	abs.	%	abs.	%		abs.	%	abs.	%		
slăbiciuni generale/ fatigue	27	82	13	39	<0,001	16	47	14	42	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
durere hipocondru drept / pain in upper right quadrant	26	79	14	42	<0,001	16	47	12	35	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
inapetență / loss of appetite	18	55	0	0	<0,001	16	47	14	42	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
icter muco-cutanat / jucocutaneous jaundice	1	3	0	0	>0,05	0	0	0	0	NA	p ₃ >0,05 p ₁ =p ₂
hepatomegalie / hepatomegaly	23	70	20	61	>0,05	34	100	34	100	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ =p ₂
splenomegalie / splenomegaly	10	30	2	6	>0,05	6	17	6	17	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ =p ₂

Notă: p₁ – semnificația statistică în lotul cu pacovirină, până la și după tratament; p₂ – semnificația statistică în lotul fără pacovirină, până la și după tratament; p₃ – semnificația statistică între loturi, până la și după tratament. Teste statistice aplicate: t-Student pentru datele de tip continuu; test Fisher exact, pentru date nominale.

Note: p₁ – statistical significance in the pacovirine group, before and after treatment; p₂ – statistical significance in the group without pacovirine, before and after treatment; p₃ – clinical significance between groups, before and after treatment. Applied statistical tests: t-Student test for continuous type data; Fisher's exact test for nominal data.

Tabelul 3. Proporția cazurilor cu parametri biochimici cu valori peste cele de referință în loturile cu și fără pacovirină, comparativ până la și după tratament.

Table 3. Proportion of cases with biochemical parameters exceeding reference levels, in groups of patients with and without pacovirine, comparatively before and after the treatment.

Parametrii biochimici (valori de referință) / Biochemical parameters (reference values)	Lotul cu pacovirină / Pacovirine group (n=33)		P ₁	Lotul fără pacovirină / Group without pacovirine (n=34)		P ₂	P ₃
	pâna la tratament / before treatment	după tratament / after treatment		n (%)	p ₂		
ALAT (0-41 mmol/l)	pâna la tratament / before treatment	18 (55%)	<0,001	pâna la tratament / before treatment	20 (59%)	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
	după tratament / after treatment	0 (0%)			14 (41%)		
ASAT (0-37 mmol/l)	pâna la tratament / before treatment	18 (55%)	<0,001	pâna la tratament / before treatment	20 (59%)	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
	după tratament / after treatment	0 (0%)			14 (41%)		
γGTP (<35 mmol/l)	pâna la tratament / before treatment	12 (36%)	<0,01	pâna la tratament / before treatment	10 (30%)	>0,05	p ₃ >0,05 p ₁ <p ₂
	după tratament / after treatment	0 (0%)			8 (24%)		

Notă: p₁ – semnificația statistică până la și după tratament, în lotul cu pacovirină; p₂ – semnificația statistică până la și după tratament, în lotul fără pacovirină; p₃ – semnificația statistică, comparativ, între loturi. Teste statistice aplicate: Fisher exact.

Note: p₁ – statistical significance before and after the treatment, in the pacovirine group; p₂ – statistical significance before and after the treatment, in the group without pacovirine; p₃ – statistical significance, compared between groups. Applied statistical tests: Fisher's exact test.

În lotul copiilor cu HVBC, tratați cu pacovirină, în 55% din cazuri boala a fost manifestată prin citoliză (55%) și sindrom de coleastăză (36%), cu γGTP majorată (Tabelul 3). O viremie înaltă a VHB, cu ADN VHB >10⁹-10¹² uI/ml înainte de trata-

In the group of patients with CVHB treated with pacovirine, 55% of cases evolved with cytolysis and cholestasis syndrome (36%), with elevated γGTP (Table 3). High viral load of HBV DNA >10⁹-10¹² uI/ml before treatment, in the group of patients trea-

ment, în lotul cu pacovirină, a fost constatată la 7 (47%) copii; la 8 (53%) copii, ADN VHB a fost între 2000-10⁹ ui/ml, exprimând faza imunoactivă a VHB. La 5 pacienți, evoluția HVBC a fost concomitentă cu agentul delta (ARN VHD >200 ui/ml). În cazul HVCC, la 10 (56%) copii s-a constatat o viremie înaltă, cu ARN VHC >600.000 ui/ml; la 8 (44%) copii, viremia a fost considerată joasă (ARN VHC <600.000 ui/ml).

Nivelul mediu al viremiei, până la și după tratament, precum și proporția reducerii încărcăturii virale este redată în Tabelul 4.

Tabelul 4. Nivelul mediu al viremiei până la și după tratament și proporția reducerii viremiei (Δ) la copiii cu HVBC și HVCC, tratați cu sau fără pacovirină.

Table 4. Mean values of viral load before and after treatment and the proportion of viral load reduction (Δ) in children with CVHB and CVHC, treated with or without pacovirine.

Viremia medie / Mean viral load	Lotul cu pacovirină / Pacovirine group (n=24)		Lotul fără pacovirină / Group without pacovirine (n=3)		p
	ADN VHB / DNA HBV (ui/ml) (n=8)	ARN VHC / RNA HCV (ui/ml) (n=16)	ADN VHB / DNA HBV (ui/ml) (n=2)	ARN VHC / RNA HCV (ui/ml) (n=1)	
până la tratament / before treatment	95.668.238	1.943.197	7.863.000	1.347.770	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
după tratament / after treatment	67.297.250	1.323.658	7.711.590	1.297.855	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Δ (%)	30	32	2	4	NA

Notă: p₁ – semnificația statistică pentru cazurile cu VHB, între loturi; p₂ – semnificația statistică pentru cazurile cu VHC, între loturi.

Note: p₁ – statistical significance for cases with HBV, between groups; p₂ – statistical significance for cases with HCV, between groups.

La sfârșitul tratamentului cu pacovirină, la 8 (24%) pacienți cu HVBC a fost constatată reducerea ADN VHB cu 30% (p₁<0,05); la 16 (48%) pacienți cu HVCC, reducerea ARN VHC a fost cu 32% (p₂<0,05). Printre copiii cu HVBC și agent delta, tratați cu pacovirină, doar în 2 cazuri a fost constatată o diminuare, dar și aceea neesențială, a ARN VHD.

Nivelul viremiei VHB la pacienții din lotul fără pacovirină a diminuat doar cu 2%, iar a VHC – cu 4% (Tabelul 4).

Discuții

Tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii rămâne o problemă actuală în plan global. Infectarea cu VHB sau VHC, începând cu vârsta copilăriei, cronicizarea infecției și persistența formelor active de boală, poate duce la forme severe de boală în următorii 10-20 de ani, uneori – la cancer hepatocelular, apărut la o vârstă tânără, aptă de muncă [2, 3].

Mecanismele etio-patogenetice de cronicizare ale infecției cu VHB sau VHC și severitatea formelor clinice evolutive de hepatită virală cronică la copii sunt direct proporționale cu virulența VHB sau VHC, dar și cu răspunsul imun al organismului la interacțiunea dintre virus și gazdă; acestea, însă, sunt invers proporționale cu vârsta contractării infecției [9, 14]. Este cunoscut, că imunitatea copilului la naștere este imperfectă, iar maturizarea sistemului imun are loc către vârsta de 6-10 ani. Copiii născuți de mame care suferă de HVBC sau HVCC în fază

ted with pacovirine, was found in 7 (47%) children; in 8 children (53%) viral load of HBV DNA ranged between 2000-10⁹ ui/ml, expressing the immuno-active phase of HBV. In 5 patients, evolution of CVHB was concomitant with delta agent (RNA HDV >200 ui/ml). Regarding CVHC, 10 children (56%) had high viral loads, with HDV RNA >600,000 ui/ml; 8 children (44%) had low viral loads (HCV RNA <600,000 ui/ml).

Mean values of viral load, before and after the treatment, as well as the proportional reduction of the viral load is shown in Table 4.

At the end of the treatment with pacovirine, in 8 patients (24%) with CVHB reduction by 30% of the viral load was attested (p₁<0.05); in 16 children (48%) with CVHC a 32% reduction in viral load was attested. Among children with CVHB and agent delta, treated with pacovirine, only 2 cases of insignificant viral load (HDV RNA) reduction was attested.

Viral load of HBV in patients that did not receive pacovirine diminished with 2%, and viral load of HCV – with 4% (Table 4).

Discussions

Treatment of chronic hepatitis of type B and C in children remains an actual problem on a global scale. Infection with HBV and HCV, beginning with young age, chronicization of the infection and persistence of active forms of the disease, can lead to severe forms of the disease in the following 10-20 years, sometimes – to hepatocellular cancer among young individuals, able to work [2, 3].

Etiopathological mechanisms of chronicization of HBV or HCV infection and the severity of evolutive clinical forms of chronic viral hepatitis in children and directly proportional with viral loads of HBV or HCV and with the immune response of the organism to the interaction between the host and the virus; thus, these are inversely proportional with the age of the infection contraction [9, 14]. It is known, that the child's immunity at birth is imperfect, and matura-

de viremie, au un risc major de a fi infectați cu VHB sau VHC în timpul travaliului sau după naștere, cronicizarea constituind 90% în cadrul infecției cu VHB [8, 10]. La copii, HVC în 70-80% din cazuri evoluează primar cronic, VHC având o capacitate înaltă de persistență în organism [10]. HVBC cu agent delta are un prognostic evolutiv și terapeutic mai sever și mai rezervat, decât cele fără agentul delta [4, 13].

Principiile tratamentului etio-patogenetic al hepatitelor virale B, C cronice la copii au unele particularități ce țin de vârstă și toxicitatea remediilor antivirale. Tratamentul cu interferon pegilat în HVBC la copii este recomandat în monoterapie pentru o perioadă de 24 de săptămâni, iar în HVCC, este combinat cu ribavirină (24 de săptămâni – în genotipul 2, 3 și 48 de săptămâni – în genotipul 1, 4), începând cu vârsta mai mare de 3 ani. Efectul antiviral al interferonului pegilat în HVBC și HVCC genotip 1 VHC la copii rămâne rezervat [6, 11]. Analogii nucleotidici, așa ca entecavirul, adefovirul dipivoxil, tenofovirul, au o accesibilitate limitată. Datele existente cu privire la tratamentul de alternativă al hepatitelor virale B și C cronice la copii sunt insuficiente și se referă la utilizarea fosfolipidelor esențiale, a acidului glicirizinic sau ursodeoxicolic, fosfoglivului, viusidului. Aceste remedii au doar efecte temporare și parțiale de ameliorare clinică și de diminuare ușoară a viremiei VHB sau VHC pentru un termen scurt, cu recăderi frecvente după terminarea curei de tratament [5, 14, 15].

Studiul dat a demonstrat că remediul fitoterapeutic autohton pacovirina, utilizat pentru prima dată la copii în tratamentul HVBC și HVCC în fază de viremie, este unul eficient, cu efecte antivirale indirecte, lente, imunomodulatoare și interferonogene. Semnele clinice ale HVBC și HVCC la copiii din lotul cu pacovirină, comparativ cu cele din lotul fără pacovirină, au fost mai expresive. Modificările paraclinice la pacienții cu HVBC și HVCC, tratați cu pacovirină, au fost determinate de citoliză (55%) și coleastăză (36%), comparativ cu cei tratați fără pacovirină – 59% și 30% respectiv.

Tratamentul cu pacovirină la copiii cu HVBC și HVCC a contribuit la ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice, cu diminuarea în 39% din cazuri, a slăbiciunilor generale, a durerilor în hipocondrul drept (42% din cazuri). Normalizarea ALAT și ASAT s-a produs în 55% din cazuri, iar ale γ GTP – în 36% din cazuri.

Monitorizarea dinamicii viremiei VHB și VHC la copiii din lotul cu pacovirină a constatat o reducere importantă a ADN VHB cu 30% și a ARN VHC cu 32%, ambele – semnificativ mai importante față de lotul fără pacovirină.

Toți pacienții incluși în studiu au suportat satisfăcător tratamentul cu pacovirină, iar fenomene adverse nu au fost constatate în niciun caz. Aceste rezultate preliminare ale utilizării pacovirinei în tratamentul HVBC și HVCC la copii, timp de 6 luni, par a fi promițătoare și necesită studii aprofundate în continuare.

Este important de menționat impactul social al efectelor terapeutice ale pacovirinei în tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii. Remediul dat contribuie la reducerea viremiei VHB și VHC, la recuperarea sănătății copiilor și la reincaadrarea mamelor lor în câmpul muncii.

Costul tratamentului cu pacovirină este mult mai mic decât cel al monoterapiei cu interferon pegilat sau, cu atât mai

tion of the immune system is reached at 6-10 years of age. Children born from mothers infected with HBV or HCV, in viral phases, have major risks of being infected with HBV or HCV during labour or after birth, chronicization reaching 90% in cases of HBV [8, 10]. In children, HCV evolves primarily chronically in 70-80% of cases, HCV having a high capacity of persistence in the organism [10]. CVHB with delta agent has a more severe and poorer evolutive and therapeutic prognosis when compared to cases without agent delta [4, 13].

Etiopathogenetic treatment principles of chronic hepatitis type B and C in children have peculiarities regarding their age and the toxicity of the antiviral remedies. Treatment with pegylated interferon in CVHB in children is recommended in single therapy for a period of 24 weeks, and in cases of CVHC, treatment is combined with ribavirine (24 weeks – in cases of genotypes 2, 3 and 48 weeks – for genotype 1, 4), from the age of 3 years. The antiviral effect of pegylated interferon in CVHB and CVHC genotype 1 in children remains reserved [6, 11]. Nucleoside analogues, such as entecavir, adefovir dipivoxil, tenofovir, have limited accessibility. Existing data regarding alternative treatment of chronic hepatitis B and C in children are insufficient and assess essential phospholipids, glycyrrhizinic acid or ursodeoxycholic acid, phosphogliv, viuside. These remedies have only temporary effects and of atrial clinical improvement with modest viral load reduction of HBV and HCV for short periods of time, with frequent relapses after the end of treatment [5, 14, 15].

This study proved that the autochthonous phyto-remedy pacovirine, used for the first time in children in the treatment of CVHB and CVHC in viral phases, is an efficient medication with slow indirect antiviral, immuno-modulating and interferonogenous action. Clinical signs of CVHB and CVHC in children from the pacovirine group were more expressed comparing to children from the group without pacovirine. Paraclinical modifications in patients with CVHB and CVHC, treated with pacovirine, were determined by cytolysis (55%) and cholestasis (36%), compared to patients treated without pacovirine – 59% and 30% respectively.

Treatment with pacovirine in children with CVHB and CVHC contributed to significant improvement of clinical manifestations, with 39% reduction of fatigue, pain in the right upper quadrant (42% of cases). Normalization of ALAT and ASAT levels occurred in 55% of cases, and of γ GTP – in 36% of cases.

Monitoring of viral load of HBV and HCV dynamics in children from the pacovirine group revealed an important reduction in HBV DNA with 30% and in HCV RNA with 32%, both being significantly more important when compared with the group that did not receive pacovirine.

All patients enrolled in the study handled the treatment with pacovirine very well, with no side effects registered. These preliminary data of pacovirine usage in treatment of CVHB and CVHC in children, during 6 months, seem to be promising and need further thorough research.

It is worth to mention the social impact of the therapeutic effects in the treatment of hepatitis B and C in children. This remedy helps to reduce viral load of HBV and HCV, contribu-

mult, ale tratamentelor combinate. Costul estimativ al curei de tratament cu interferon pegilat, combinat cu ribavirină timp de 48 de săptămâni, în HVCC genotip 1, pentru un copil, este de 76.000 lei, pe când costul curei de tratament cu pacovirină timp de 6 luni a fost estimat la 7.200 lei. Pacovirina, astfel, capătă o importanță socio-economică majoră, fiind inofensivă și ușor aplicabilă în tratamentul HVBC și HVCC la copii cu diapaazonul de vârstă 3-18 ani.

Concluzii

1) Tratamentul cu pacovirină al hepatitelor virale B și C cronice la copii este o metodă de alternativă, eficientă, inofensivă, care ameliorează semnele clinice, paraclinice și reduce semnificativ nivelul viremiei VHB și VHC, comparativ cu tratamentele hepatoprotectoare tradiționale.

2) Complanța față de tratamentul cu pacovirină a fost înaltă, indiferent de vârsta copiilor la care s-a utilizat, iar efectele clinice, în special, cele indirecte antivirale, au potențial de impact farmaco-economic și socio-economic important.

3) Deoarece studiul dat este unul preliminar, descoperirea întregului potențial farmacoterapeutic al pacovirinei în tratamentul HVBC și HVCC la copii necesită studii suplimentare multilaterale, pe eșantioane largi de pacienți pediatrici.

Contribuția autorilor

Ambii autori au participat în mod egal la elaborarea articolului.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Mulțumiri

TR este recunoscătoare dlui Constantin Spînu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Om Emerit și dlui Pavel Chintea, prof. univ., dr. hab. șt. med., pentru elaborarea remediei fitoterapeutice autohton „pacovirina”. Autorii își exprimă recunoștința întregii echipe a Laboratorului de Virusologie a Centrului Național de Sănătate Publică, or. Chișinău, Republica Moldova, pentru suportul oferit în realizarea acestui studiu. Lucrarea a fost elaborată în cadrul cercetării științifice „Contribuții în tratamentul hepatitelor virale și profilaxia cirozelor hepatice la copii prin utilizarea preparatului autohton pacovirina”, parte componentă a Programului de Stat „Hepatitele și cirozele, profilaxie și metode avansate de tratament” (coordonator – Constantin Spînu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Om Emerit).

Referințe / references

1. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2015; 63 (1):199-236.

tes to health improvement of children and allows mothers to return to work.

The cost of the treatment with pacovirine is much less than the cost of single therapy with pegylated interferon, more so than combined therapy. The estimative cost of the treatment course with pegylated interferon, combined with ribavirine, for 48 weeks, in CVHC genotype 1, for one child equals to 76,000 lei; whilst the cost of the treatment with pacovirine for 6 months has been estimated to 7,200 lei. Thus, pacovirine gains a major social and economical importance, being inoffensive and easily applicable in CVHB and CVHC treatment in children aged 3-18 years.

Conclusions

1) Treatment with pacovirine of chronic viral hepatitis B and C in children is an alternative, efficient, inoffensive method that improves clinical and paraclinical signs and significantly reduces viral load of HBV and HCV, when compared to traditional hepatoprotective treatments.

2) Compliance to pacovirine treatment was high, regardless of age it has been used, and clinical effects, especially the indirect antiviral effect, have a potential important pharmacoeconomic and socio-economic impact.

3) Because of the fact that this study is a preliminary one, discovery of the whole pharmaco-therapeutic potential of pacovirine in the treatment of CVHB and CVHC requires additional, multilateral studies on large groups of pediatric patients.

Authors' contribution

Both authors contributed equally in elaboration of the article.

Declaration of conflict of interests

Authors declare no financial or non-financial conflicts of interest for data, presented in article.

Acknowledgements

TR is thankful to Mr. Constantin Spînu, PhD, university professor; Honored Person, and to Mr. Pavel Chintea, PhD, university professor; for the elaboration of the autochthonous phyto-therapeutic remedy “pacovirine”. Authors express their gratitude to the entire team of the Virusology Laboratory from the National Center of Public Health, from Chisinau, Republic of Moldova, for the support offered during the research. This study was elaborated within the scientific research “Contributions in viral hepatitis treatment and prophylaxis of liver cirrhosis in children by using the autochthonous drug pacovirine”, part of the State Program “Hepatitis and cirrhosis, prophylaxis and advanced treatment methods” (coordinator – Constantin Spînu, university professor, PhD, Honored Person).

2. Bortolotti F, Iorio R., Nebbis G. *et al.* Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Digest. Liver Dis.*, 2005; 37: 336-341.

3. Dumbrava V-T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005; p. 334.
4. Kross M. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatology*, 2014; 60: 392-420.
5. Kelly D., Haber B., Gonzalez-Peralta R., Murray K., Jonas M., Mollleston J. *et al.* Sustained virologic response to interferon alfa-2b plus ribavirin predicts long-term clearance of HCV in pediatric patients at 5-year follow-up 2008 [oral presentation]. Presented at 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. April, 23-27. Milan, Italy, 2008.
6. McMahon B. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2009; 49: 45-55.
7. Moraru E. Hepatita cronică la copil. Iași, România, 1999; p. 511.
8. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Centrul Național de Management în Sănătate. Indicatorii preliminari privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2013-2014. Chișinău, 2015; p. 216.
9. Paganelli M., Stephenne X., Sokal E. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J. Hepatology*, 2012; 57: 885-896.
10. Sokal E., Paganelli M., Wirth S., Socha P., Vajro P., Laccaille F., Kelly D., Mieli-Vergani G. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Hepatology*, 2013; 59: 814-829.
11. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M., Bortolotti F. *et al.* High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J. Hepatology*, 2010; 52: 501-507.
12. WHO. Hepatitis C. Fact sheet N°164, July, 2012, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>. Accesat: septembrie, 2015.
13. Никитин В. Ю., Сухина И. А., Цыган В. Н. и др. Иммунологическая характеристика стадии хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев течения заболевания. Санкт-Петербург. *Журнал инфектологии*, 2009; 1 (1): 30.
14. Шабалов Н. П. Хронические болезни печени. Гл. 11 в: Детские болезни. Т.1, 6-е издание, СПб Питер, 2011; стр. 874-928.
15. Учайкин В. Ф., Чердниченко Т. В., Смирнов А. В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2012; стр. 640.

ARTICOL DE CERCETARE

Metoda reflexo-bruxism-reglatoare: eficiența în funcție de nivelul stresului emoțional

Dumitru Romaniuc^{1*}

¹*Catedra de stomatologie terapeutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 18.01.2017

Data acceptării spre publicare: 10.03.2017

Autor corespondent:

Dumitru Romaniuc, doctorand

Catedra de stomatologie terapeutică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: dima.romaniuc@icloud.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există mai multe metode de autoajutorare pentru diminuarea stresului emoțional și dereglărilor motorii la pacienții cu bruxism nocturn primar, însă acestea nu sunt utilizate pe larg din cauza eficienței nesatisfăcătoare și tehnicilor dificile de aplicare. O direcție nouă este stimularea zonelor reflexogene ale sistemului stomatognat cu scop de diminuare a stresului și dereglărilor motorii.

Ipoteza de cercetare

Sporirea eficienței corecției dereglărilor bruxismului nocturn primar, cu transformarea bruxismului stresopatogen în bruxism stresosanogen, ar putea fi realizată prin stimularea zonelor cutanate reflexogene ale sistemului stomatognat.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În premieră, s-a demonstrat posibilitatea de corecție a dereglărilor motorii nocturne bruxism- asociate prin stimularea zonelor reflexogene auriculare ale sistemului stomatognat.

Rezumat

Introducere. Bruxismul este o patologie răspândită – în jur de 85-90% din populația generală scrâșnește din dinți în anumite perioade ale vieții. În prezent, nu există un algoritm de tratament și autoajutorare pentru toate formele de bruxism care să permită remediarea consecințelor bruxismului la nivelul sistemului stomatognat și corecția dereglărilor asociate bruxismului. Reieșind din particularitățile etiopatogenetice ale bolii, tratamentul bruxismului necesită o abordare multidisciplinară. Scopul studiului a fost elaborarea unei metode în

RESEARCH ARTICLE

Reflex-bruxism-regulatory method: efficiency in relation to the level of emotional stress

Dumitru Romaniuc¹

¹*Chair of therapeutic dentistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 18.01.2017

Accepted for publication on: 10.03.2017

Corresponding author:

Dumitru Romaniuc, PhD fellow

Chair of therapeutic dentistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: dima.romaniuc@icloud.com

What is not known yet, about the topic

There are multiple self-help methods aimed at reducing the level of emotional stress and of the motor disturbances in patients with primary sleep bruxism, but these are not widely used because of their poor efficiency and due to difficulties in applying these techniques. A new direction is represented by the stimulation of the reflexogenic zones of the stomatognathic system with the purpose of diminishing levels of stress and motor disturbance.

Research hypothesis

The increase in efficiency of the correction methods used for primary sleep bruxism disorders with the conversion of the stress-pathogenic bruxism into a stress-sanogenous one can be achieved by the stimulation of the reflexogenic skin areas from the stomatognathic system.

Article's added novelty on the scientific topic

For the first time, there has been demonstrated the possibility of correcting motor disturbances associated with sleep bruxism by stimulating the reflexogenic auricular zones from the stomatognathic system.

Abstract

Introduction. Bruxism is a common pathology – about 85-90% of the general population grind their teeth at certain periods of their lifetime. Currently there is no universal algorithm of treatment or self-help techniques that may be used for all forms of bruxism that would allow mitigating the consequences of bruxism at the level of the stomatognathic system and that could correct the disorders associated with bruxism. Taking into account the etiopathogenetic particularities of the disease, treating bruxism would require a multidisciplinary

baza stimulării zonelor reflexogene, capabile să influențeze manifestările bruxismului nocturn primar în condiții de tensiune psihoemoțională (stres emoțional).

Material și metode. În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu bruxism nocturn primar și 30 de persoane sănătoase, cu vârsta de 18-50 de ani. Diagnosticul bruxismului nocturn primar s-a realizat conform criteriilor internaționale care includ: (1) anamneza; (2) aplicarea chestionarelor clinice; (3) examinarea clinică stomatologică (intraorală și extraorală); (4) examinarea electromiografică diurnă; (5) examinarea electromiografică nocturnă.

Rezultate. Există particularități importante ale manifestărilor bruxismului nocturn primar în funcție de nivelul stresului emoțional. Sub influența metodei reflexo-bruxism-reglatoare, s-a constatat o micșorare statistic semnificativă a numărului total de încheștări și a duratei lor totale, atât la pacienții cu nivel înalt de stres emoțional (respectiv, cu 52,4% și 63,2%), cât și la pacienții fără manifestări pronunțate ale stresului (respectiv, cu 61,2% și 67,9%). S-a demonstrat că și la persoanele sănătoase, aflate în stare de stres emoțional, sunt prezente încheștările nocturne ale maxilarelor, care diminuează considerabil datorită aplicării metodei date. Metoda reflexo-bruxism-reglatoare la pacienții cu bruxism nocturn primar și la persoanele sănătoase a permis ameliorarea considerabilă a calității somnului nocturn.

Concluzii. Metoda reflexo-bruxism-reglatoare este eficientă, simplă în realizare, nu provoacă efecte adverse și complicații, micșorează considerabil numărul de încheștări nocturne și durata totală a încheștărilor, ceea ce conduce la diminuarea severității episodului de bruxism și ameliorarea somnului.

Cuvinte cheie: bruxism nocturn primar, dereglări motorii, stres, zone reflexogene, autoajutorare.

Introducere

Actualmente, nu există un algoritm de tratament și autoajutorare valabil pentru toate formele de bruxism, care să permită remedierea consecințelor bruxismului la nivelul sistemului stomatognat și corecția dereglărilor asociate bruxismului. Reieșind din particularitățile etiopatogenetice ale bolii, tratamentul bruxismului necesită o abordare multidisciplinară. În managementul terapeutic al bruxismului nocturn (BN), pe lângă echilibrarea ocluzală și reabilitarea protetică, se pot evidenția următoarele componente: evitarea acțiunii cofactorilor bruxismului (alcool, cafeină, nicotină etc.), evitarea stresului și stărilor de tensionare psihoemoțională, realizarea psihoterapiei cognitive, respectarea unor indicatori comportamentali (igiena alimentației etc.), tratamentul farmacoterapeutic, tratamentul fizioterapeutic, tratamentul prin aplicarea metodelor alternative [1, 2]. Actualmente, cele mai multe investigații sunt consacrate metodelor de tratament complex al BN prin corecția comportamentală, cu aplicarea metodelor de *biofeedback*, aplicarea gutierelor, farmacoterapia locală și sistemică [3].

Echilibrarea ocluzală în tratamentul stomatologic complex al BN constituie o verigă esențială, care se poate realiza prin

approach. The purpose of the study was to develop a method based on the stimulation of the reflexogenic zones that may influence the degree of manifestations of primary sleep bruxism during psycho-emotional tension (emotional stress).

Material and methods. In the study, there were enrolled 30 patients with primary sleep bruxism and 30 healthy individuals, aged between 18-50 years. The diagnosis of primary sleep bruxism was established following international diagnostic criteria, namely: (1) anamnesis; (2) usage of clinical questionnaires; (3) clinical dental examination (intraoral and extraoral examination); (4) electromyographic examination during daytime; (5) electromyographic examination during nighttime.

Results. There were observed significant features of the manifestations of primary sleep bruxism depending on the level of the emotional stress. Under the influence of reflex-bruxism-regulatory method there was observed a statistically significant decrease in the total number of teeth clenches and of their total duration, both in patients with high levels of emotional stress (by 52.4% and respectively, by 63.2%), as well as in patients without profound manifestations of stress (by 61.2% and respectively, by 67.9%). It has been found that healthy individuals who are experiencing emotional stress, also clench their teeth during sleep, which significantly diminishes under the influence of the proposed method. The usage of the reflex-bruxism-regulatory method in patients with primary sleep bruxism and in healthy individuals has allowed obtaining considerable improvements in sleep quality.

Conclusions. Reflex-bruxism-regulatory method is a simple, yet effective method, does not cause any side effects and complications, it significantly reduces the total number of clenches and the total clenching duration during sleep, which leads to a decrease in the severity of the bruxism episodes and improves the sleep quality.

Key words: primary sleep bruxism, motor disorders, stress, reflexogenic zones, self-help technique.

Introduction

Currently there is no treatment algorithm or self-help techniques that can be used for all the forms of bruxism, which may allow mitigating the consequences of bruxism at the level of the stomatognathic system and that may correct the disorders that are associated with bruxism. Taking into account the etiopathogenetic peculiarities of the disease, the treatment of bruxism would require a multidisciplinary approach. In the therapeutic management of sleep bruxism (SB), besides the occlusal equilibration and prosthetic rehabilitation, there can be highlighted the following elements: avoiding known cofactors of bruxism (alcohol, caffeine, nicotine etc.); avoiding stressful or tense psycho-emotional situations; employing cognitive psychotherapy; monitoring of behavioral indices (food intake habits etc.), pharmacotherapy, physiotherapy, treatment based on methods of alternative medicine [1, 2]. Currently most of the research focuses on methods of complex treatment of SB via behavioral correction by means of biofeedback methods, by using splints, or using local and systemic pharmacotherapy [3].

aplicarea gutierelor. Scopul aplicării gutierelor ocluzale este diferit: restabilirea simetriei mușchilor maseter, diminuarea spasmului muscular, prevenirea pierderilor de țesuturi dure dentare, prevenirea traumelor ocluzale, echilibrarea preresaurativă, protejarea noilor restaurări protetice de parafuncții, crearea spațiului pentru restaurarea dinților anteriori abraziți, corectarea disfuncției articulației temporo-mandibulare, amendarea durerii artrogene, poziționarea condilului mandibular, modificarea propriocepției din ligamentul periodontal [4-7].

Sub influența aplicării gutierelor se atestă o ameliorare clinică la pacienții cu BN în 32-92,7% din cazuri [8]. Aplicarea gutierelor diminuează gradul asimetriei activității musculare, influențează pozitiv funcția ocluzală [7], diminuează esențial în 74% din cazuri durerile orofaciale [4]. În unele publicații, se atestă o ameliorare a bruxismului sub influența gutierelor, însă efectele obținute erau nestabile [9]. În alte investigații, rezultatele terapeutice au fost mai modeste [10]. Un studiu dedicat eficienței gutierelor a evidențiat că efectul terapeutic se manifestă mai pronunțat în primele nopți ale aplicării lor, însă diminuează esențial după 2-6 săptămâni [9]. La 20% dintre pacienții cu BN, gutierele, din contră, sporesc activitatea mușchilor masticatori în timpul somnului [11]. Până în prezent, nu sunt elaborate criteriile de aplicare a gutierelor – unii autori indică gutierele în baza manifestărilor clinice, alții – în baza modificării activității bioelectrice a mușchilor masticatori [12].

Se caută diferite posibilități de tratament farmacoterapeutic al BN. Aplicarea farmacoterapiei (antiinflamatoare, miorelaxante, benzodiazepine, beta-blocatori etc.) poate reduce frecvența episoadelor BN, însă indicațiile concrete pentru aceste remedii nu au fost, deocamdată, elaborate [3, 13].

Actualmente, se studiază posibilitățile nonfarmacologice de tratament și autoajutorare ale BN [14-17]. Rezultate pozitive au fost obținute prin aplicarea acupuncturii, care se recomandă la pacienții cu BN, în special, când predomină durerea și hiperactivitatea mușchilor masticatori [18, 19].

Se consideră că pentru BN este caracteristic mai mult o activitate parafuncțională decât o disfuncție musculară *per se*, ceea ce indică la o valoare mai mare a metodelor de tratament orientate la trainingul sistemului stomatognat prin aplicarea tehnicilor de tip *biofeedback*. Însă, aplicarea metodelor *biofeedback* nocturn poate conduce la întreruperea somnului, cu apariția somnolenței în timpul zilei [13]. La unii pacienți, se recomandă metodele de gnatotraining în tratamentul parafuncțiilor mușchilor masticatori sau miogimnastica bazată pe datele EMG [20, 21]. Metodele nonfarmacologice nu sunt noi, însă rolul lor în tratamentul complex al BN nu este clar.

Adeții teorii centrale a BN în tratamentul complex și sistemele de autoajutorare includ, în primul rând, metodele de influență asupra sistemului nervos central și consideră că, deoarece BN nu poate fi complet tratat, este necesar controlul manifestărilor bolii cu minimizarea efectelor nocive [22, 23].

Reieșind din cele relatate, scopul studiului a fost elaborarea unei metode de autoajutorare în baza stimulării zonelor reflexogene, capabile să influențeze manifestările bruxismului nocturn primar în condiții de tensionare psihoemoțională (stres emoțional).

Occlusal equilibration represents an essential part in the complex dental treatment of SB, which is based on using oral splints. The purpose of applying occlusal splints is different: restoration of the symmetry of the masseter muscles, muscle spasm reduction, preventing the loss of hard dental tissues, prevention of occlusal trauma, pre-restorative equilibration procedures, ensuring the protection of the new prosthetic restorations against parafunctions, creating enough space for the restoration of the worn anterior teeth, correction of the temporomandibular joint dysfunction, improving joint pain, repositioning of the mandibular condyle, modification of the periodontal ligament proprioception [4-7].

Under the influence of oral splint usage there has been observed a clinical improvement in patients with SB in 32-92.7% of cases [8]. The use of splints decreases the asymmetry degree of the muscle activity, has a positive effect on the occlusal function [7], in 74% cases it essentially diminishes orofacial pain [4]. In some publications there has been shown an improvement of bruxism under the influence of splints, however the obtained effects were unstable [9]. In other investigations, the observed therapeutic results were more modest [10]. The results of a study, focused on investigating splint efficiency, have emphasized that the therapeutic effect occurs in a more profound way usually during the first nights of usage, but essentially diminishes in 2-6 weeks [9]. In contrast to this, in 20% of patients with SB, the splints have increased the activity of the jaw muscles during sleep [11]. So far, there have not been developed any criteria for splint usage, some authors prescribe splints based on the observed clinical manifestations, others – in accordance with the modification of the bioelectric activity of the masticatory muscles [12].

There are being researched new pharmacotherapeutical solutions for SB. The application of pharmacotherapy (anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, benzodiazepines, beta-blockers etc.) can reduce the frequency of SB episodes, but specific indications for the usage of these remedies have not been developed yet [3, 13].

Currently, there are being studied the non-pharmacological ways of treatment and the self-help techniques for SB [14-17]. Some positive results have been obtained by using acupuncture, which is recommended for patients with SB, especially when symptoms as pain and masticatory muscle hyperactivity prevail [18, 19].

It is considered that SB is more of a parafunctional activity rather than a muscular dysfunction *per se*; this indicates a higher usefulness for the treatment approaches that employ the training of the stomatognathic system by applying biofeedback techniques. However, the use of nocturnal biofeedback methods can lead to the interruption of sleep, and consequently to drowsiness during daytime [13]. For some patients, the recommendations would include using gnathotraining methods in the treatment of the parafunctions of masticatory muscles or doing myogymnastics based on the EMG data [20, 21]. These non-pharmacological methods are not quite novel; however, their role in the complex treatment of the SB is still unclear.

The followers of central theory regarding SB etiology, would firstly include methods that may influence the central nervous system in the methods they select for the complex treatment and self-help system for SB, and they consider that

Material și metode

Planificarea cercetării s-a fundamentat pe materialele de examinare clinică a pacienților din Clinica Stomatologică „Fala Dental”, care au format loturile de studiu retrospectiv și prospectiv. Investigațiile și procesul de analiză multidimensională a informației a fost ghidat de Catedra de stomatologie terapeutică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Aprobarea etică pentru studiu a fost obținută de la Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (ședința din 04.05.2016)

Diagnosticul BN a fost realizat conform criteriilor internaționale, care includ: (1) anamneza; (2) aplicarea chestionarelor clinice; (3) examinarea clinică stomatologică (intraorală și extraorală); (4) examinarea EMG timp de câteva zile; (5) înregistrarea episoadelor nocturne ale BN timp de câteva nopți.

Criterii de includere în cercetare: (1) diagnosticul clinic pozitiv al bruxismului nocturn primar, confirmat prin înregistrarea obiectivă a episoadelor nocturne; (2) prezența tuturor dinților sau edentații parțiale (1-3 dinți); (3) vârsta pacienților 18-50 de ani; (4) prezența acordului pacientului pentru participare în cercetare; (5) pacienți cooperanți.

Criterii de excludere din cercetare: (1) vârsta în afara limitelor stabilite; (2) alte forme clinice ale bruxismului (afecțiuni ale sistemului nervos central, epilepsie etc.); (3) prezența anomaliilor și semnelor inflamatorii în sistemul stomatognat; (4) prezența semnelor de afectare organică cu decompensarea activității mușchilor masticatori (activitatea bioelectrică conform EMG în stare de relaxare mai mică de 30 μ V); (5) diferite maladii acute și cronice în perioada de acutizare, parazitoze; (6) alcoolism, narcomanie, toxicomanie, boli psihice; (7) tratament cu remedii psihotrope, anticonvulsante, miorelaxante; (8) lipsa acordului pacientului pentru participare în cercetare; (9) pacienții necooperanți.

În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu bruxism nocturn primar și 30 de persoane sănătoase, cu vârsta de 18-50 de ani, deoarece, conform datelor din literatură, anume în acest diapazon de vârstă bruxismul se manifestă mai puternic, progresează repede, cu apariția consecințelor (abraziune dentară, disfuncție temporomandibulară etc.) [20, 13]. Acest diapazon de vârstă necesită o atenție deosebită în aspect diagnostic și profilactic.

Pentru determinarea cantitativă a trăirilor subiective emoționale, a fost utilizată am scala vizuală analogică (VAS – l. engl. *visual analogue scale*). Au fost realizate studii, care au demonstrat validitatea acestei metode cu scop de diagnostic și monitorizare a dereglărilor psihoemoționale – sensibilitatea până la 76,9%, specificitatea până la 92,7%, valoarea predictivă pozitivă – până la 66% și valoarea predictivă negativă – până la 88% [24].

Pentru analiza somnului de noapte, a fost aplicat *chestionarul aprecierii calității somnului* cu divizarea pacienților conform rezultatelor: <19 puncte – patologie; 19-21 de puncte – dereglări limitrofe; 22-30 de puncte – valori normale [25].

Pentru înregistrarea cantitativă a episodului motor nocturn, a fost aplicat dispozitivul portabil *SleepGuard (SG5, USA)* (Figura 1). Dispozitivul a fost aplicat timp de 5 nopți conse-

since SB cannot be completely cured, it is necessary to control the manifestations of the disease and to minimize its harmful effects [22, 23].

Based on the aforementioned facts, the purpose of the study was to develop a self-help method based on the stimulation of the reflexogenic zones that is capable to influence the manifestations of primary sleep bruxism in conditions of psycho-emotional tension (emotional stress).

Material and methods

The research planning was based on the materials obtained during clinical examination of patients at the “Fala Dental” Dental Clinic, these patients have formed the retrospective and prospective study groups. The investigations and the process of multidimensional analysis of the information were guided by the Chair of therapeutic dentistry of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. Ethical approval for the study was obtained from the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (meeting of 04.05.2016)

A diagnosis of SB was established in accordance with the international criteria that include: (1) anamnesis; (2) usage of clinical questionnaires; (3) dental clinical examination (intraoral and extraoral examination); (4) EMG examination during several days; (5) registration of SB episodes during several nights.

Inclusion criteria used in the research: (1) positive clinical diagnosis of primary sleep bruxism, confirmed by the objective recording of nocturnal episodes; (2) the presence of all teeth or partial edentulism (up to 1-3 teeth); (3) patients aged from 18 to 50; (4) patient’s agreement to participate in the research; (5) cooperative patients.

Exclusion criteria used in the research: (1) age other than the limits set; (2) other clinical forms of bruxism (central nervous system disorders, epilepsy etc.); (3) the presence of inflammatory signs and abnormalities in the stomatognathic system; (4) the presence of signs of organic damage with decompensation of the masticatory muscle activity (a bioelectric activity less than 30 μ V during relaxation), recorded by EMG; (5) various acute and chronic diseases during exacerbation periods, presence of parasitosis; (6) alcoholism, drug addiction, substance abuse, mental illnesses; (7) individuals undergoing treatment with psychotropic drugs, anticonvulsants, muscle relaxants; (8) absence of the patient’s agreement to participate in the research; (9) uncooperative patients.

In the study there were included 30 patients with primary sleep bruxism and 30 healthy individuals aged from 18 to 50, based on the data from the scientific literature, which states that in this particular age group, bruxism manifests itself stronger, and it progresses quicker to its consequences (dental abrasion, temporomandibular dysfunction etc.) [20, 13]. This age group requires special consideration from a diagnostic and prophylactic view.

For the quantitative determination of the subjective emotional experiences, there was used a visual analogue scale (VAS). There are several studies that have demonstrated the validity of this method for the purpose of diagnosis and monitoring psycho-



Fig. 1 Dispozitivul portabil SleepGuard (SG5, Holistic Technologies LLC, USA), aplicat în stare de veghe și somn.

Fig. 1 The SleepGuard SG5 portable device (Holistic Technologies LLC, USA) used during the state of wakefulness and during sleep.

cutive, pentru a determina valorile medii ale numărului total de încheștări în timpul somnului nocturn (TCT – l. engl. *total clench time*) și perioadele totale de manifestare ale lor (TNC – l. engl. *total number of clenching*). Înregistrarea TCT și TNC s-a efectuat în mod automat, cu stocarea și prelucrarea datelor obținute.

În tratamentul complex al BN, a fost aplicată metoda *reflexo-bruxism-reglatoare*, bazată pe stimularea zonelor reflexogene auriculare ale sistemului stomatognat, în asociere cu activarea mușchilor masticatori – angrenarea forțată, ritmică, a maxilarelor [26]. Ritmul de angrenare a maxilarelor a fost stabilit, reieșind din rezultatele raportate în literatură și care au demonstrat posibilitatea de diminuare, prin această metodă, a intensității stresului emoțional [27].

Esența metodei constă în efectuarea a 3-6 cicluri de angrenări, unde fiecare ciclu include o angrenare maximală a maxilarelor timp de 5 secunde, urmată de un repaus de 5 secunde. Execuțiul se repetă timp de 3 minute. După exercițiu, timp de 1-2 minute, persoana se relaxează cu ochii închiși și cu gura semideschisă, respirând liniștit, iar în timpul angrenărilor maxilarelor, se presează lobulii auriculari și se tracționează în direcție inferioară și postero-inferioară (Figura 2).

Pentru evidențierea particularităților de acțiune a metodei elaborate (metoda RBR), pacienții cu BN și persoanele sănătoase au fost divizate în 4 loturi: BN cu stress emoțional, BN fără semne pronunțate de stres, persoane sănătoase cu stress emoțional, persoane sănătoase fără semne pronunțate de stres. Toți pacienții și persoanele sănătoase au fost investigate conform unui program identic (indici motori ale episodului nocturn al bruxismului, durata somnului, indicii stresului emoțional). Toate investigațiile au fost realizate înainte și după aplicarea metodei RBR.

Pentru aprecierea eficienței tratamentului aplicat, am determinat coeficientul eficacității (β):

$$\beta = 1 - \frac{(F - N)}{(I - N)} \times 100\%$$

unde: I – valoarea parametrilor până la tratament; F – parametrii finali, după tratament; N – parametrii la persoane sănătoase.

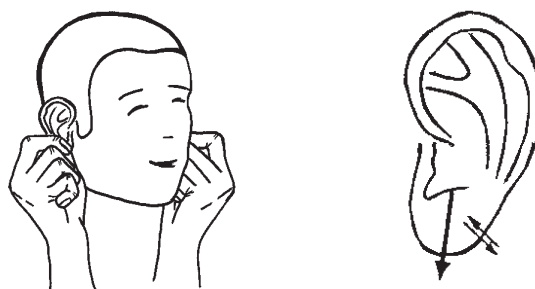


Fig. 2 Reprezentarea schematică a procedurii de stimulare a zonelor reflexogene auriculare, aplicate în metoda reflexo-bruxism reglatoare.

Fig. 2 Graphic showing the procedure of stimulating the auricular reflexogenic zones, used in the reflex-bruxism-regulatory method.

emotional disorders – with a sensitivity value up to 76.9%, and a specificity value up to 92.7%, a positive predictive value up to 66% and a negative predictive value up to 88% [24].

In order to analyze the night sleep we have used a questionnaire assessing sleep quality, with the separation of patients according to the results: <19 points – pathology; 19-21 points – borderline disorder; 22-30 points – normal values [25].

For the quantitative registration of the motor nocturnal episodes we have used the SleepGuard SG5 portable device (Holistic Technologies LLC, USA) (Figure 1). The device is used during five consecutive nights in order to determine the average values of the total number of clenches during sleep (TNC – total number of clenches) and the total duration of their manifestation (TCT – total clench time). TCT and TNC recording occurs automatically with the storing and processing of the data.

In the complex treatment of SB, we have used the reflex-bruxism-regulatory method based on the stimulation of the auricular reflexogenic zones of the stomatognathic system in association with the activation of the masticatory muscles – by the forced engagement of jaws in rhythmic movements [26]. The rhythm of the jaw movements was developed based on the results of research published in the scientific literature that have demonstrated the possibility of reducing the intensity of emotional stress by using this method [27].

The essence of the method consists in conducting 3-6 cycles of muscle engagement, whereas every cycle includes a maximum engagement of the jaws for a period of 5 seconds followed by a 5-seconds break, the procedure being repeated for 3 minutes. After the procedure is over, the patient relaxes for 1-2 minutes with his eyes closed and his mouth half-open, while breathing quietly, but during the jaw engagement steps, the auricular lobule has to be pressed and pulled in an inferior and posterior-inferior direction (Figure 2).

For identifying the effects of the developed method (RBR method) we have divided patients with SB and healthy individuals into 4 groups: SB with emotional stress, SB without significant signs of stress, healthy individuals with emotional stress and healthy individuals without significant signs of stress. All patients and healthy individuals were examined according to an identical program of investigations (recording of

Conform indicelui β , a fost estimată eficiența tratamentului: 0 – lipsa efectului; $\leq 30\%$ – eficiență slabă; 31-50% – eficiență moderată; 51-70% – eficiență exprimată; 71-99% – eficiență puternică; 100% – restabilire completă a dereglărilor respective.

Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul pachetului de programe pentru analiză statistică *Statistics for Windows, Release 11,0 StatSoft, Inc.* (SUA). A fost calculată media aritmetică și eroarea standard (ES). Pentru compararea mediilor parametrilor la două eșantioane, a fost aplicat testul t-Student.

Rezultate

Au fost investigați pacienții cu bruxism nocturn primar în zilele când, conform termometrului stresului (VAS-stres), se obțineau cifre mai mici de 5 (grupul pacienților fără stres emoțional, $n=30$) și în zilele când, conform termometrului respectiv, cifrele erau mai mari de 5 (grupul pacienților cu senzații subiective de stres emoțional, $n=30$). În felul acesta, aceiași pacienți au fost investigați în condiții psihoemoționale relativ confortabile (VAS ≤ 5 pt.) și în condiții de autoapreciere a prezenței stresului (VAS > 5 pt.).

La pacienții cu BN și semne de stres emoțional, în seara precedentă de aplicare a metodei RBR, s-au înregistrat parametrii: VAS-stres în valoare de $6,90 \pm 0,28$ pt., iar după aplicarea metodei RBR, valorile respective s-au ameliorat cu 39,1% ($p < 0,001$) (Figura 3).

La pacienții cu BN și semne de stres emoțional (VAS-stres > 5 pt.), în noaptea până la aplicarea metodei RBR, valorile parametrilor episodului motor erau destul de mari (TNC – $95,7 \pm 6,3$ un.; TCT – $163,6 \pm 7,6$ s.), iar în noaptea după apli-

the motor indices of sleep bruxism episodes, duration of sleep, emotional stress indices). All investigations were conducted before and after using the RBR method.

To assess the efficiency of the applied treatment, we have determined the efficiency coefficient, by using the formula:

$$\beta = 1 - \frac{(F - N)}{(I - N)} \times 100\%$$

where: I – parameter values before the treatment; F – final parameter values, after the treatment; N – parameter values in healthy individuals.

In accordance with the β index, we have determined the efficiency of the treatment: 0 – lack of efficiency; $\leq 30\%$ – low efficiency; 31-50% – moderate efficiency; 51-70% – significant efficiency; 71-99% – high efficiency; 100% – complete recovery from the disorder.

The obtained results were processed with the help of the statistical analysis software package *Statistics for Windows, Release 11.0 StatSoft, Inc.* (USA). We have determined the arithmetical mean and standard error (SE). We used Student's t-test to compare the parameter averages of the two samples.

Results

There were investigated patients with primary sleep bruxism, during the days when according to the “stress thermometer” (VAS-stress) there were observed figures lower than 5 points (group of patients without emotional stress, $n=30$) and on the days when according to the stress thermometer, the value of the index was higher than 5 (group of patients with subjective sensations of emotional stress, $n=30$). Thus, the same patients were investigated in conditions of a relatively

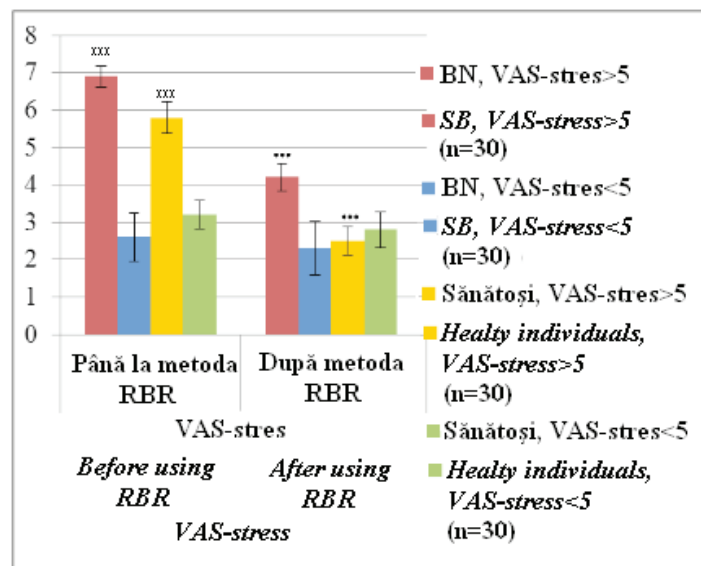


Fig. 3 Valorile VAS-stres la persoanele sănătoase și la pacienții cu bruxism nocturn primar, sub influența metodei reflexo-bruxism-reglatoare, în funcție de nivelul stresului emoțional.

Notă: pe verticală – valoarea VAS-stres, pt. Diferențele statistice după aplicarea metodei RBR vs. până la aplicarea metodei RBR marcate drept: (** – $p < 0,001$); vs. persoanele sănătoase, în stare de confort relativ (xxx – $p < 0,001$).

Fig. 3 VAS-stress values in healthy individuals and in patients with primary sleep bruxism under the influence of the reflex-bruxism-regulatory method in relation to the level of emotional stress.

Note: vertically – VAS-stress, pt.; statistically significant differences after using the RBR method vs. before applying the RBR method (** – $p < 0,001$); vs. healthy individuals in a state of relative comfort (xxx – $p < 0,001$).

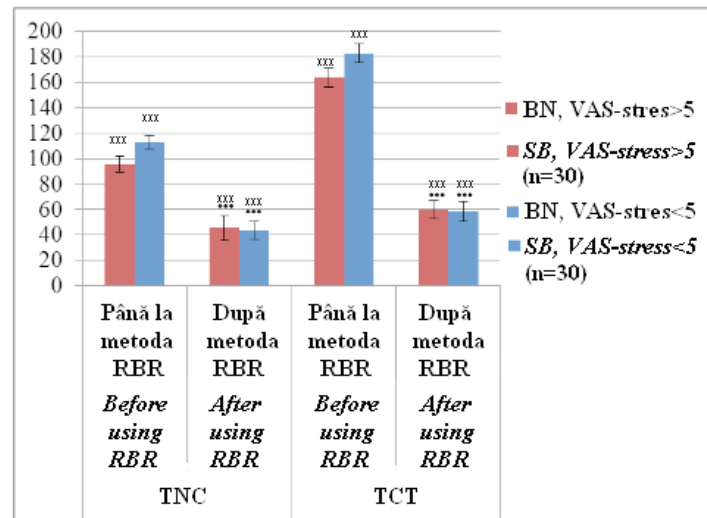


Fig. 4 Numărul de încheștări nocturne și durata lor totală la pacienții cu bruxism nocturn primar sub influența metodei reflexo-bruxism-reglatoare, în funcție de nivelul stresului emoțional.

Notă: pe verticală – numărul total de încheștări (TNC, un.) și durata lor totală (TCT, s.). Diferențele statistice după aplicarea metodei RBR vs. până la aplicarea metodei RBR (** – $p < 0,001$); vs. persoane sănătoase, în stare de confort relativ (xxx – $p < 0,001$).

Fig. 4 Number of nocturnal clenches and their total duration in patients with primary sleep bruxism under the influence of reflex-bruxism-regulatory method in relation to the level of emotional stress.

Note: vertically – total number of clenches (TNC, un.) and total clench time (TCT, s.); statistically significant differences after using the RBR method vs. before applying the RBR method (** – $p < 0.001$); vs. healthy individuals in a state of relative comfort (xxx – $p < 0.001$).

careia metodei RBR, valorile respective au diminuat statistic semnificativ (TNC – cu 52,4% iar TCT – cu 63,2% (Figura 4).

Un indice important al eficienței este coeficientul β , care reflectă rezultatul tratamentului în aspect tridimensional (valorile până la tratament/valorile după tratament/valorile normale). Eficacitatea corecției (coeficientul β) episodului nocturn la pacienții cu BN și semne de stres emoțional (VAS-stres >5 pt.) sub influența metodei RBR a fost de 56,0% pentru TNC și de 65,0%, pentru TCT. Aceste valori reflectă o eficacitate exprimată.

Durata somnului în noaptea înainte de aplicarea metodei RBR a fost de $7,2 \pm 1,6$ ore, iar după aplicarea metodei – de $7,8 \pm 1,5$ ore. Se observă o tendință de sporire a duratei somnului, însă fără deosebiri statistic semnificative. Calitatea somnului la pacienții cu BN și stres, înainte de aplicarea metodei RBR, a constituit $17,1 \pm 1,3$ pt., iar după aplicarea metodei – de $22,7 \pm 1,5$ pt. ($p < 0,01$). Deci, calitatea somnului s-a ameliorat cu 32,7%.

La pacienții cu BN fără semne de stres emoțional, aplicarea metodei RBR, de asemenea, a provocat modificări considerabile ale indicilor psihoemoționali: înaintea aplicării metodei RBR, indicii VAS-stres au avut valorile de $2,6 \pm 0,65$ pt., iar după realizarea metodei RBR, indicii au evoluat spre o ameliorare cu 11,5% ($p > 0,05$) (Figura 3).

La pacienții cu BN fără semne de stres emoțional, valorile indicilor motorii ale episodului nocturn până la aplicarea metodei RBR, au constituit: TNC – $112,8 \pm 5,7$ un.; TCT – $182,7 \pm 7,7$ s.; după aplicarea metodei RBR, acești indici au diminuat considerabil ($p < 0,001$): TNC – cu 61,2%, iar TCT – cu 67,9% (Figura 4).

Eficacitatea corecției (coeficientul β) la pacienții fără semne de stres emoțional a constituit pentru TNC 63,0% și 69,0%, respectiv, pentru TCT.

comfortable psycho-emotional state (VAS ≤ 5 pt.) and in conditions of self-assessment of stress (VAS >5 pt.).

In patients with SB and signs of emotional stress, during the night before the application of the RBR method, there were observed the following values: a VAS-stress value of 6.9 ± 0.28 pt., and after using the RBR method, the respective values have improved by 39.1% ($p < 0.001$) (Figure 3).

In patients with SB and signs of emotional stress (VAS-stress >5 pt.), during the night before using the RBR method, the motor episode indices were rather high (TNC – 95.7 ± 6.3 un.; TCT – 163.6 ± 7.6 s), but during the night after applying the RBR method, these indices decreased statistically significant (TNC by 52.4%, TCT by 63.2%) (Figure 4).

An important index of efficiency is the β coefficient, which reflects the treatment result from a three-dimensional aspect (values before the treatment/values after the treatment/normal values). The effectiveness of correction (β coefficient) of nocturnal episodes in patients with SB and with signs of emotional stress (VAS-stress >5 pt.) under the influence of the RBR method is 56.0% for TNC and 65.0% for TCT. These values reflect a significant efficiency.

The duration of night sleep before using the RBR method was 7.2 ± 1.6 hours, and after applying the aforementioned method – 7.8 ± 1.5 hours. There was observed a tendency of extending the sleep duration; however the observed differences were not statistically significant. The sleep quality in patients with SB and stress before the application of the RBR method was 17.1 ± 1.3 pt., but after using the method – 22.7 ± 1.5 pt. ($p < 0.01$). Thus, the quality of sleep was improved by 32.7%.

In patients with SB without any signs of emotional stress the application of the RBR method also caused considerable changes of the psycho-emotional indices: before using the

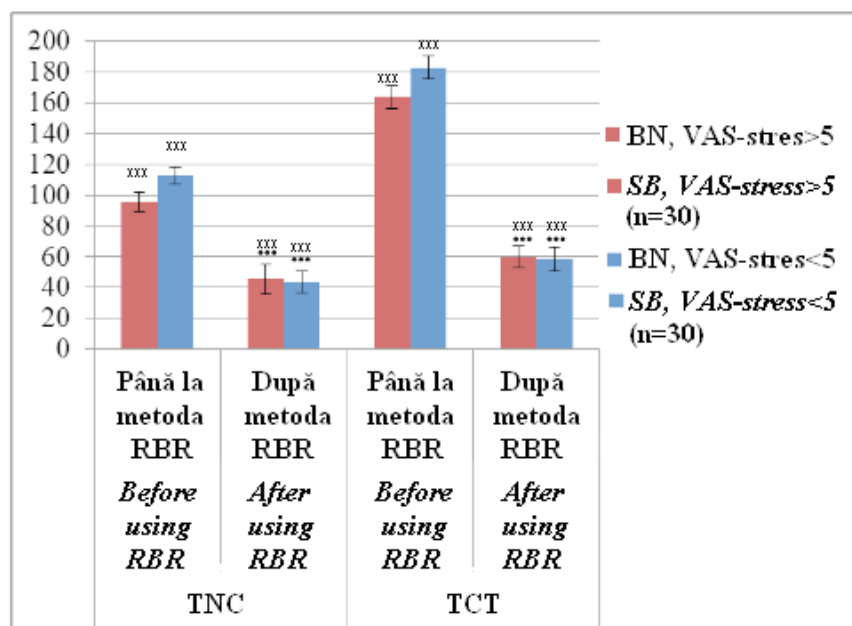


Fig. 5 Numărul de încheștări nocturne și durata lor totală la persoane sănătoase, sub influența metodei reflexo-bruxism-reglatoare, în funcție de nivelul stresului emoțional.

Notă: pe verticală – numărul total de încheștări (TNC, un.) și durata lor totală (TCT, s.). Diferențele statistice după aplicarea metodei RBR vs. până la aplicarea metodei RBR (* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$); vs. persoane sănătoase, în stare de confort relativ (* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$).

Fig. 5 Number of nocturnal clenches and their total duration in healthy individuals under the influence of reflex-bruxism-regulatory method in relation to the level of emotional stress.

Note: vertically – total number of clenches (TNC, un.) and their total duration (TCT, s); statistically significant differences after using the RBR method vs. before applying the RBR method (* – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$); vs. healthy individuals in a state of relative comfort (* – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$).

Durata somnului nocturn nu s-a modificat statistic semnificativ (până la aplicarea metodei RBR – $7,6 \pm 1,5$ ore, iar după aplicarea metodei – $7,1 \pm 0,8$ ore). La pacienții cu BN și VAS-stres < 5 pt., înainte de aplicarea metodei RBR, calitatea somnului a constituit $19,3 \pm 1,5$ pt., iar după aplicarea metodei – $21,8 \pm 1,4$ pt. ($p > 0,05$).

La persoanele sănătoase cu semne de stres emoțional, înaintea influenței metodei RBR, VAS-stres a constituit $5,8 \pm 0,41$ pt.; aplicarea metodei RBR a indus modificări pozitive – diminuarea stresului cu 56,9% (Figura 5).

Indicii episodului motor, cu semne de încheștare a maxilarelor, s-a manifestat și la persoanele sănătoase, în stare de stres emoțional pronunțat (VAS-stres > 5 pt.) (Figura 5). Înaintea de metoda RBR, TNC a constituit $12,9 \pm 2,4$ un.; TCT a avut valori de $16,25 \pm 0,59$ s., iar după aplicarea metodei RBR, acești indici au diminuat considerabil: TNC – cu 25,6%; TCT – cu 45,7%. La persoanele sănătoase, metoda RBR a diminuat manifestările motorii ale episoadelor de încheștare a maxilarelor, cu influență mai puternică asupra duratei totale a încheștărilor nocturne.

Durata somnului sub influența metodei RBR nu s-a modificat considerabil (înaintea aplicării metodei RBR a constituit $7,6 \pm 1,0$ ore, iar după aplicarea metodei – $7,1 \pm 0,9$ ore). La persoanele sănătoase, în prezența stresului, înainte de aplicarea metodei RBR, calitatea somnului a constituit $22,8 \pm 1,3$ pt., iar după aplicarea metodei – $26,6 \pm 1,2$ pt. ($p < 0,05$).

La persoanele sănătoase, fără semne de stres emoțional, aplicarea metodei RBR a condus la o armonizare a funcțiilor psihoemoționale: până la aplicarea metodei RBR, VAS-stres a

RBR method, the VAS-stress indices had values of $2,6 \pm 0,65$ pt., but after applying the RBR method the indices increased by 11.5% ($p > 0,05$) (Figure 3).

In patients with SB without any signs of emotional stress before using the RBR method were: TNC – $112,8 \pm 5,7$ un.; TCT – $182,7 \pm 7,7$ s; after applying the RBR method these indices have decreased considerably ($p < 0,001$): TNC by 61.2% and TCT by 67.9% (Figure 4).

The correction efficiency (β coefficient) in patients without any signs of emotional stress was 63.0% for TNC and 69.0% for TCT.

The duration of sleep did not significantly modify statistically (before using the RBR method – $7,6 \pm 1,5$ hours, but after applying the RBR method – $7,1 \pm 0,8$ hours). In patients with SB and VAS-stress < 5 pt. before using the RBR method, the quality of sleep was $19,3 \pm 1,5$ pt., but after applying this method – $21,8 \pm 1,4$ pt. ($p > 0,05$).

In healthy individuals with signs of emotional stress before the RBR method, the value of VAS-stress was $5,8 \pm 0,41$ pt.; after using the RBR method, it has caused some positive modifications – a reduction of stress by 56.9% (Figure 5).

The indices of motor episodes, with signs of jaw clenching occur in healthy individuals in conditions of strong emotional stress (VAS-stress > 5 pt.) (Figure 5). Before the application of the RBR method, TNC was $12,9 \pm 2,4$ un.; TCT had a value of $16,25 \pm 0,59$ s, but after using the RBR method, these indices have decreased considerably: TNC by 25.6%; TCT by 45.7%. In healthy individu-

constituit $3,2 \pm 0,39$ pt.; după aplicarea metodei, intensitatea stresului emoțional a diminuat cu 12,5% (Figura 3).

La persoanele sănătoase, fără semne de stres emoțional, s-a atestat un număr foarte mic de înclăștări în timpul somnului: înainte de aplicarea metodei RBR, TNC a constituit $3,4 \pm 0,95$ un., iar TCT – $3,6 \pm 0,68$ s.; după aplicarea metodei RBR, indicii respectivi s-au modificat astfel: TNC – $3,3 \pm 0,1$ un.; TCT – $1,81 \pm 0,32$ s. S-a observat că și la persoanele sănătoase, fără semne de stres emoțional, aplicarea metodei RBR reduce durata totală de înclăștare cu 49,7% ($p < 0,05$).

Durata somnului de noapte nu s-a modificat considerabil, fiind de $7,3 \pm 0,6$ ore înaintea aplicării metodei RBR și de $7,1 \pm 0,5$ ore – după aplicarea metodei. La persoanele sănătoase, fără manifestări de stres emoțional, înainte de aplicarea metodei RBR, calitatea somnului a constituit $23,6 \pm 1,4$ pt., iar după aplicarea metodei – $25,3 \pm 1,5$ pt. ($p > 0,05$).

Discuții

Rezultatele obținute demonstrează că există particularități importante ale manifestărilor BN la pacienți, în funcție de nivelul stresului emoțional și aplicarea metodei RBR. S-a demonstrat că și la persoanele sănătoase, în stare de stres emoțional, sunt prezente înclăștările nocturne ale maxilarelor, care diminuează considerabil sub influența metodei RBR.

Bruxismul, conform opiniei multor autori, este considerat a fi un răspuns fizic (somatic) la un stres emoțional, însă rezultatele obținute în ultimii ani reflectă o interdependență mult mai complexă ale acestor fenomene [13, 27, 28]. În experiențe pe animale, a fost demonstrat că stările de stres sunt asociate cu contacte ocluzale mai frecvente și mișcări ale mandibulei, asemănătoare cu cele apărute în BN [29]. Stresul cronic provoacă modificări severe ale reflexelor maseterice [30] și conduce la apariția disfuncțiilor musculare în sistemul stomatognat, de la 34% până la 46,2% din cazuri [31].

Actualmente, se aplică multe metode și tehnologii de diminuare a stresului emoțional la pacienții cu BN [20, 32]. O metodă de autoajutorare la pacienții cu BN poate fi considerată benefică atunci, când, pe lângă ameliorarea stării psihoemoționale, ea are o acțiune exprimată și asupra activității mușchilor masticatori, cu diminuarea manifestărilor episodului de bruxism [13, 17, 23].

Reieșind din cele relatate, ne-am propus drept obiectiv elaborarea unei metode capabile să influențeze mai puternic dereglările psihomotorii la pacienții cu BN în condiții de tensionare psihoemoțională (stres emoțional). Totodată, metoda propusă trebuie să fie accesibilă, simplă și eficientă. În căutarea acestei tehnologii, ne-am axat pe posibilitățile terapeutice ale zonelor reflexogene cutanate, asociate cu sistemul stomatognat [19, 33] (Figura 6).

Zona lobulului auricular prezintă un interes deosebit pentru specialiștii din stomatologie deoarece, în baza investigațiilor neurologice, neurostomatologice și neurofiziologice, a fost demonstrat că proiecția structurilor sistemului stomatognat pe lobulul auricular poate fi explicată prin particularitățile inervației acestei zone – nervul facial (VII), trigemen (V), glosofaringian (IX), vagus (X) și plexul cervical ($C_2 - C_3$) [19, 33]. Prezența terminațiilor acestor nervi crează condiții fa-

als, the RBR method has led to the decrease of the motor manifestations of jaw clenching episodes with a stronger influence on the total duration of nocturnal clenching.

The duration of sleep has not significantly changed under the influence of the RBR method (before applying the RBR method it was 7.6 ± 1.0 hours, but after using the aforementioned method – 7.1 ± 0.9 hours). In healthy individuals with signs of emotional stress before using the RBR method, the quality of sleep was 22.8 ± 1.3 pt. and after applying the method – 26.6 ± 1.2 pt. ($p < 0.05$).

In healthy individuals without any signs of emotional stress the usage of the RBR method has led to a harmonization of the psycho-emotional functions: before using the RBR method, VAS-stress had a value of 3.2 ± 0.39 pt.; after applying the method the intensity of the emotional stress decreased by 12.5% (fig. 3).

In healthy individuals without any signs of emotional stress, there occurs a very small number of clenches during sleep: before using the RBR method, TNC was 3.4 ± 0.95 un., and TCT – 3.6 ± 0.68 s; after applying the RBR method these indices have changed: TNC – 3.3 ± 0.1 un.; TCT – 1.81 ± 0.32 s. It was observed that in healthy individuals without any signs of emotional stress, the RBR method reduces the total period of clenching by 49.7% ($p < 0.05$).

The sleep duration hasn't changed significantly, being 7.3 ± 0.6 hours before applying the RBR method and 7.1 ± 0.5 hours after using the method. In healthy individuals without any signs of emotional stress before using the RBR method, the quality of sleep was 23.6 ± 1.4 pt. but after its application – 25.3 ± 1.5 pt. ($p > 0.05$).

Discussions

The obtained results demonstrate that there are important peculiarities of the SB manifestations depending on the level of emotional stress and on the usage of the RBR method. It has been demonstrated that in healthy individuals that are in a state of emotional stress, there occurs nocturnal jaw clenching as well, which decreases significantly under the influence of the RBR method.

According to the opinion of many researchers, bruxism is a physical (somatic) response to an emotional stress, however the results that have recently been obtained reflect a more complex interdependence of these phenomena [13, 27, 28]. In animal experiments, it was shown that stress is associated with more frequent occlusal contacts and jaw movements, similar to those that occur in SB [29]. Chronic stress causes severe modifications in the masseter reflexes [30] and leads to the appearance of muscular dysfunctions in the stomatognathic system in 34%-46.2% cases [31].

Currently there are being used a lot of methods and technologies in order to reduce emotional stress in patients with SB [20, 32]. A self-help method in patients with SB can be considered to be beneficial when besides the improvement of the psycho-emotional state, the method has a noticeable effect upon the activity of the masticatory muscles with a reduction of the number of manifestations of bruxism episodes [13, 17, 23].

Based on the facts mentioned above, we have set as the objective of the study the development of a method that is capa-

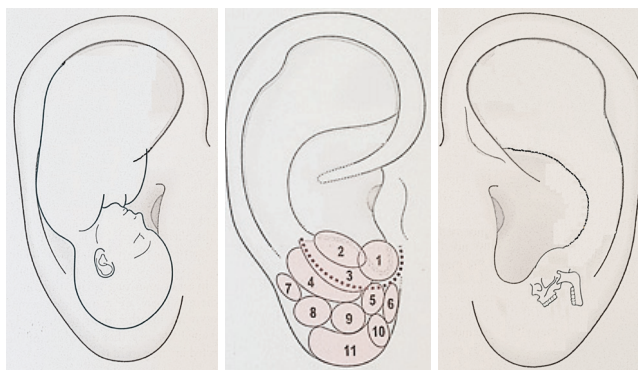


Fig. 6 Proiecția structurilor cerebrale și ale sistemului stomatognat pe lobulul pavilionului auricular [19, 33].

Notă: 1 – hipofiza; 2 – hipotalamusul; 3 – formația reticulară; 4 – sistemul limbic; 5 – talamusul; 6 – lobul frontal; 7 – proiecția corticală vestibulară; 8 – proiecția corticală auditivă; 9 – proiecția corticală vizuală; 10 – proiecția corticală motorie; 11 – proiecția corticală somatoviscerală.

Fig. 6 The projection areas of the brain structures and stomatognathic system on the lobule of the auricular pavilion [19, 33].

Note: 1 – pituitary; 2 – hypothalamus; 3 – reticular formation; 4 – limbic system; 5 – thalamus; 6 – frontal lobe; 7 – vestibular cortical projections; 8 – auditory cortical projection; 9 – cortical visual projection; 10 – cortical motor projection; 11 – cortical somato-visceral projection.

vorabile pentru modificarea esențială a activității structurilor trunchiului cerebral, implicate în reglarea activității sistemului stomatognat.

În baza conexiunilor aferente-eferente a nervilor menționați, există multiple căi neurogene de interacțiune, care influențază mecanismele patogenetice ale BN (sensibilitate nociceptivă, hiperactivitatea mușchilor masticatori, activitate reflexo-ocluzală etc.), dar și mecanismele sanogene la această categorie de pacienți.

Pornind de la posibilitatea teoretică de a influența activitatea sistemului stomatognat prin acțiunea asupra zonelor reflexogene auriculare, a fost elaborată o tehnică specială, numită metoda reflexo-bruxism-reglatoare (metoda RBR). Primul component al acestei metode este acțiunea mecanică (masarea, întinderea, presarea, frecarea) asupra lobulului auricular, cu scop de a influența prin nervii respectivi asupra structurilor trunchiului cerebral, implicate în reglarea activității sistemului stomatognat. Al doilea component include mișcările ritmice ale mandibulei, cu angrenarea forțată a maxilarelor. Ideea principală este realizarea acțiunii asupra lobulului auricular concomitent cu activizarea mușchilor masticatori, pentru a crea condiții fiziologice mai favorabile de interacțiune ale zonelor reflexogene auriculare cu structurile sistemului stomatognat. S-a demonstrat, că angrenarea periodică forțată la pacienții cu BN poate reduce nivelul de cortizol în salivă și, deci, diminuează nivelul stresului emoțional [27].

Rezultatele noastre au demonstrat ca BN este asociat cu un nivel înalt de stres emoțional, corecția căruia conduce la diminuarea esențială a dereglărilor nocturne motorii și la ameliorarea somnului de noapte. Important este că stările de stres emoțional conduc la apariția înțeleșărilor nocturne ale maxilarelor, atât la pacienții cu BN, cât și la persoanele sănătoase, ceea ce confirmă teoria centrală a etiopatogenezei BN, cu implicarea factorilor psihogeni.

În grupul pacienților cu BN fără semne de stres emoțional, au fost depistate efecte pozitive care, în linii generale, se aseamănă cu cele obținute la pacienții cu BN și stres emoțional.

ble of influencing the psychomotor disorders in a more powerful way in patients with SB that are under psycho-emotional tension (emotional stress). The suggested method should be accessible, simple, and effective at the same time. In pursuit of such a technology, we have focused on the therapeutic possibilities of the reflexogenic cutaneous zones, associated with the stomatognathic system [19, 33] (Figure 6).

The zone of the auricular lobule is of a particular interest to the dental specialists, due to the fact that during neurological, neuro-dental and neuro-physiological investigations it has been proved that the projection of the structures, belonging to the stomatognathic system on the auricular lobule can be explained by the innervation peculiarities of this area – the facial nerve (VII), the trigeminal nerve (V), the glossopharyngeal nerve (IX), the *vagus* nerve (X) and the cervical plexus (C₂ – C₃) [19, 33]. The presence of these nerve endings create favorable conditions for the activity of the brainstem structures that are involved in the regulation of the activity of the stomatognathic system.

On the basis of afferent-efferent connections of the mentioned nerves there exist multiple neurogenic ways of interaction that influence the SB pathogenic mechanisms (the nociceptive sensitivity, hyperactivity of the masticatory muscles, the reflex-occlusal activity, etc.) and sanogenic mechanisms observed in this category of patients.

Starting from the theoretical possibility of influencing the activity of the stomatognathic system by influencing the auricular reflexogenic zones we have elaborated a special technology called reflex- bruxism-regulatory method (RBR method). The first element of this method is the mechanical action (massage, stretching, pressing, rubbing) exerted on the ear lobe with the purpose of influencing the brainstem nerve structures, involved in the activity of regulating the stomatognathic system. The second element includes the rhythmic movements of the mandible, with the forced jaw engagement. The main idea is to accomplish an action on the ear lobe and at the same time to activate the masticatory muscles in order to create more favorable condi-

De menționat că, metoda RBR, în lipsa manifestărilor de stres emoțional nu provoacă disconfort psihoemoțional; din contră, pacienții constată senzații de relaxare psihomotorie, senzații plăcute de căldură în regiunea cefalică, ceea ce ameliorează procesul de adormire. S-ar părea că aceste persoane nu au stres emoțional exprimat (valorile VAS-stres erau în limitele normei), însă, reacția organismului la aplicarea metodei RBR se aseamăna cu reacția pacienților cu un nivel înalt de stres. La pacienții cu BN, aceste date pot fi interpretate ca și prezența altor variante clinice de stres, decât a celui asociat cu episodul de BN (tensionarea mușchilor masticatori și durerea musculară sunt factori stresogeni importanți). Se poate presupune că pacienții cu BN chiar în condiții de statut psihoemoțional relativ normal suportă o stare de tensionare asociată cu activitatea mușchilor masticatori. De aici reiese o concluzie importantă – la pacienții cu BN, indiferent de manifestarea stresului emoțional, este necesară realizarea măsurilor pentru diminuarea tensionării motorii.

Rezultatele obținute corelează cu informația din literatura modernă – stările de stres emoțional cronic provoacă spasmul mușchilor din sistemul stomatognat, analogic cu dereglările apărute la pacienții cu BN [5, 29, 34]. Pe de altă parte, stresul cronic poate conduce la sporirea activității mușchilor masticatori, independent de starea psihoemoțională [28, 30].

Datele noastre sugerează că la pacienții cu BN, metoda RBR diminuează considerabil atât numărul de înclășări în timpul somnului, cât și durata lor totală, independent de prezența sau absența semnelor subiective de stres emoțional. Sub acțiunea stresului emoțional, sporirea valorilor TNC și TCT se produce atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu BN, dacă este să le raportăm la indicii similari, estimați în condiții de confort.

Aceste date demonstrează că stresul joacă un rol patogenetic în constituirea BN. Este important că, la etapele inițiale, când persoana respectivă se află în stres cronic, este necesar de aplicat un program de linitare a stresului și de relaxare, pentru a evita formarea patternului de hiperactivitate a mușchilor masticatori. Deci, metoda elaborată este eficientă nu numai pentru pacienții cu BN, dar și pentru persoanele sănătoase, aflate în stres emoțional cu risc major de formare a patternului de hiperactivitate a mușchilor masticatori, tipice pentru bruxism.

Rezultatele obținute demonstrează că, atât la pacienți, cât și la persoane sănătoase, cu un indice VAS-stres peste 5 pt., metoda RBR ameliorează considerabil calitatea somnului.

Rezultatele obținute reflectă posibilitățile acțiunii reflexogene auriculare asupra indicilor studiați, ceea ce permite recomandarea metodei elaborate pentru atenuarea stresului și dereglărilor motorii la pacienții cu BN. Pacienții aplică metoda RBR cu plăcere, menționându-i efectul sedativ înaintea somnului, precum și ameliorarea calității, și duratei somnului. Mai mult decât atât, în orele de dimineață, la trezire, pacienții au observat o diminuare considerabilă a durerilor în mușchii masticatori și articulația temporo-mandibulară.

Metoda RBR nu provoacă efecte adverse și complicații, ușor se realizează în diferite situații stresogene. Pacienții cu plăcere aplică metoda în stările anxioase, depresive, în stările de epuizare și astenie. Indicațiile pentru aplicarea metodei

for the physiological interaction of the reflexogenic zones of the ear with the structures of the stomatognathic system. It has been demonstrated that periodical forced engagement done by patients with SB can reduce the level of cortisol in saliva and thus it diminishes the level of emotional stress [27].

Our results show that the correction of SB, associated with a high level of emotional stress, leads to an essential decrease of nocturnal motor disorders and improves the sleep. An important fact is that emotional stress leads to the occurrence of nocturnal jaw clenching both in patients with SB and in healthy individuals, which confirms the central theory of SB etiopathogenesis with the implication of the psychogenic factors.

In the group of patients with SB without any signs of emotional stress there were detected positive effects, which generally resemble those, obtained in patients with SB and emotional stress. It is worth mentioning that the usage of the RBR method in cases without emotional stress does not cause psycho-emotional discomfort, on the contrary, patients experience sensations of psychomotor relaxation, pleasant sensations of warmth in the cephalic region, which improve the sleep process. It may seem that these patients do not have significant forms of emotional stress (VAS-stress was in the normal range), however the reaction of the organism to the RBR method resembled those of the patients with a high level of stress. These data can be interpreted as the presence of other clinical variants of stress in SB patients besides emotional stress, associated with the SB episode (the tension of the masticatory muscles and muscular pain are important stress factors). It can be assumed that patients with SB even in relatively normal psycho-emotional conditions are under tension, associated with the activity of masticatory muscles. This leads to an important conclusion – in patients with SB, regardless of the manifestations of emotional stress, it is necessary to undertake steps in order to reduce the motor tension.

The obtained results correlate with the information from the modern scientific literature – chronic emotional stress causes muscle spasm in the stomatognathic system, which is similar to the disorders that occur in patients with SB [5, 29, 34]. On the other hand, chronic stress can lead to the increase of the masticatory muscle activity, independently from the psycho-emotional state [28, 30].

Our results can confirm that the RBR method considerably decreases both the number of clenches during the sleep, and their total duration in patients with SB, independently from the presence or absence of subjective signs of emotional stress.

The results show that not only in patients with SB, but also in healthy individuals, there occurs an increase of TNC and TCT under the influence of emotional stress, in comparison with the indices observed during a state of comfort. These data demonstrate that stress has a pathogenic role in the development of SB. It is very important to accomplish a program of stress avoidance and relaxation at the initial stages of the occurrence of chronic stress in order to avoid establishing a hyperactivity pattern of the masticatory muscles. Thus, the developed method is effective not only for patients with SB, but also for healthy individuals under conditions of emotional stress with a major risk of developing patterns of masticatory muscles hyperactivity, that are characteristic for bruxism.

reflexo-bruxism-reglatoare sunt: manifestări frecvente și de lungă durată sau agravarea episoadelor motorii nocturne ale bruxismului (numărul de încheștări și durata lor); manifestări pronunțate ale stresului emoțional și dereglări ale somnului la pacienții cu BN și la persoanele sănătoase.

Trebuie de conștientizat faptul că, aplicarea metodei RBR nu conduce la dispariția completă a episoadelor de BN, dar permite modularea episodului de bruxism, cu manifestarea lui în limitele sanogene (bruxismul, în stare de stres, joacă un rol de supapă pentru drenajul tensionii psihoemoționale excesive) [23]. În baza rezultatelor preliminare obținute, putem afirma că metoda RBR crează condițiile necesare pentru formarea unui model al *bruxismului stres-sanogen*, care are deosebiri esențiale cu episoadele patologice ale BN (*bruxism stres-patogen*).

Concluzii

1) Metoda reflexo-bruxism-reglatoare se bazează pe mecanismele patogenetice ale bruxismului nocturn (rolul stresului emoțional, hiperactivitatea mușchilor masticatori, conexiuni neurogene/reflexogene ale sistemului stomatognat cu zonele auriculare).

2) Metoda reflexo-bruxism-reglatoare este eficientă, simplă în realizare, nu provoacă efecte adverse și complicații, micșorează considerabil numărul de încheștări nocturne și durata totală a încheștărilor, ceea ce conduce la diminuarea severității episodului de bruxism și la ameliorarea somnului.

3) Indicații pentru aplicarea metodei reflexo-bruxism-reglatoare sunt: manifestări frecvente și de lungă durată sau agravarea episoadelor motorii nocturne ale bruxismului (numărul de încheștări și durata lor) și dereglările nocturne ale somnului.

Abrevieri

BN – bruxism nocturn primar;
TCT – *total clench time* (durata totală de încheștare);
TNC – *total number of clenching* (numărul total de încheștări);
VAS – *visual analogue scale* (scala analogică vizuală);
RBR – reflexo-bruxism-reglator.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

The obtained results demonstrate that in both patients and in healthy individuals, when the VAS-stress levels exceed 5 pt., the RBR method causes considerable improvement of the sleep quality.

The obtained results convincingly reflect the possibilities conveyed by the action exerted on auricular reflexogenic zones in regard to the investigated indices, this fact allowing its recommendation for stress relief and diminishing motor disturbances in patients with SB. Patients eagerly use the RBR method, mentioning its sedative effect before sleep, the improvement of sleep quality and duration. Moreover, in the morning upon waking, the patients have noticed a considerable decrease in pain of the masticatory muscles and in the temporomandibular joint.

The RBR method does not cause any side effects or complications; it is easily used in different stress situations. Patients eagerly apply the method in states of anxiety, depression, exhaustion and fatigue. The indications for using the reflex-bruxism-regulatory method are the following: frequent and lengthy manifestations or exacerbation of nocturnal motor episodes of bruxism (number of clenches and their duration); significant emotional stress manifestations and sleep disturbances in patients with SB and in healthy individuals.

An important fact is that the usage of the RBR method does not have as a purpose the complete disappearance of the SB episodes, but the modulation of the bruxism episodes, with the method's effect being in a sanogenic range, because as it was assumed, the presence of bruxism in the state of stress acts as a valve for draining the excessive psycho-emotional tension [23]. Based on the preliminarily obtained results, we can affirm that the RBR method creates the conditions necessary for the formation of a stress-sanogenic bruxism, which is essentially different from the pathologic episodes of SB (stress-pathogenic bruxism).

Conclusions

1) The Reflex-Bruxism-Regulatory method is based on pathogenetic mechanisms of sleep bruxism (the role of emotional stress, the hyperactivity of masticatory muscles, the neurogenic/reflexogenic connections of the stomatognathic system with the auricular zones).

2) The Reflex-Bruxism-Regulatory method is effective, simple in realization, does not cause any side effects or complications and significantly reduces the number of nocturnal clenches and their total duration, which leads to the decrease of the severity of bruxism episode and the improvement of sleep.

3) Guidelines for the application of the Reflex-Bruxism-Regulatory method are: frequent and lengthy manifestations or exacerbation of nocturnal motor episodes of bruxism (number of clenches and their duration) and nocturnal sleep disturbances.

Abbreviations

SB – primary sleep bruxism;
TCT – total clench time;
TNC – total number of clenches;
VAS – Visual Analogue Scale;
RBR – Reflex-Bruxism-Regulatory.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Ankita J. Bruxism: an obscure pain. *Int. J. Dent. Res.*, 2014; 1 (1): 21-30.
2. Murali R., Rangarajan P., Mounissamy A. Bruxism: conceptual discussion and review. *J. Pharm. Bioll. Sci.*, 2015; 7: 265-270.
3. Al-Khudhairy M. A sistematic review of therapeutic used in sleep bruxism. *Saudi J. Oral Sci.*, 2015; 2: 55-62.
4. Meshramkar R., Guttal K. Comparative evaluation of clinical performance of different kind of occlusal splint therapy in the management of myofascial pain. *J. Dent. Med. Sci.*, 2015; 14 (8): 54-57.
5. Benoliel R., Sharav I. Masticatory myofascial pain and tension-type and chronic daily headache. Chapter 7. In: *Orofacial pain and headache*, 2015, 664 p.
6. Виргунова Т. В. Бруксизм у лиц молодого возраста; особенности клиники, диагностики и лечения. Тверь, 2013; 27 с.
7. Karakis D., Dogan A., Bek B. Evaluation of the effect of two different occlusal splints on maximum occlusal force in patients with sleep bruxism: a pilot study. *J. Adv. Prosth.*, 2014; 6: 103-108.
8. Miernik M. The basic conservative treatment of temporomandibular joint anterior disc displacement without reduction. Review. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2015; 24 (4): 731-735.
9. Harada T., Ichiki R. The effect of oral splint devices on sleep bruxism. *J. Oral. Rehabil.*, 2006; 33 (7): 482-486.
10. Van der Zaag J., Lobbezoo F. Controlled assessment of the efficacy of occlusal stabilization splints on sleep bruxism. *J. Orofac. Pain*, 2005; 19 (2): 151-158.
11. Klasser G. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2015; 81: 20-24.
12. Biasotto-Gonzales D., Berzin F. Electromyographic study of patients with masticatory muscles disorders, physiotherapeutic treatment (massage). *Braz. J. Oral Sci.*, 2004; 3 (10): 516-528.
13. Lavigne G., Khoury S., Abe S., Yamaguchi T., Raphael K. Bruxism physiology and pathology. An overview for clinicians. *J. Oral Rehabil.*, 2008; 35: 476-494.
14. Chen I., Francis A. Relaxation and imagery for chronic, nonmalignant pain: effects on pain symptoms, quality of life and mental health. *Pain Manag. Nurs.*, 2010; 3: 159-168.
15. Prasad K. A review of current concepts in bruxism – diagnosis and management. *NUJHS*, 2014; 4 (4): 129-136.
16. Xuemeng I., Xinmin I. A preliminary study on the treatment of bruxism by biofeedback therapy. *Open J. Stomatol.*, 2014; 4: 1-4.
17. Wang L., Long H., Deng M. Biofeedback treatment for sleep bruxism: a systematic review. *Sleep Breath.*, 2014; 18: 235-242.
18. Alves-Rezende M., Sant Anna C. Acupuncture as therapeutic resource in patient with bruxism. *Arch. Health Invest.*, 2013; 2 (1): 32-39.
19. Romoli M. Auricular acupuncture diagnosis. Elsevier, 2010, 301 p.
20. Бойкова Е. И. Диагностика и принципы комплексного лечения пациентов с бруксизмом. Смоленск, 2015; 148 с.
21. Хачатурян Э. Э. Психокоррекция при болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Клин. Неврол.*, 2012; 4: 30-35.
22. Булычева Е. А. Дифференцированный подход к разработке патогенетической терапии больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, осложненной гипертонией жевательных мышц. Санкт-Петербург, 2010; 331 с.
23. Славичек Р. Функция жевания у человека. *ДентАрт*, 2012; 3: 24-33.
24. Kindler C., Harms C., Amsler F. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and deflection of patients anesthetic concerns. *Anesth. Analg.*, 2000; 90: 706-712.
25. Авакян Г., Гроппа С. Нейрофизиологические методы исследования в неврологии. Кишинев, 2012; 280 с.
26. Lacusta V., Fala V., Romaniuc D. Metodă de diminuare a severității episoadelor nocturne de bruxism. Brevet nr. MD1085Y20161031 din 31.10.2016.
27. Tahara I., Sakurai K., Ando T. Influence of chewing and clenching on salivary cortisol levels as an indicator of stress. *J. Prostodont.*, 2007; 16 (2): 129-135.
28. Manfredini D. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. *J. Orofac. Pain*, 2009; 23: 153-166.
29. Rosales V., Ikeda K. Emotional stress and brux-like activity of the masseter muscle in rats. *Eur. J. Orthod.*, 2002; 24: 107-117.
30. Wieckiewicz M. Psychosocial aspects of bruxism: the most paramount factor influencing teeth grinding. *Bio Med. Res. Int.*, 2014. Article ID 469187.
31. Stocka A. The influence of emotional state on the masticatory muscles function in the group of young healthy adults. *Bio Med. Res. Int.*, 2015. Article. ID 174013.
32. Dowd E. Nocturnal bruxism and hypnotherapy: a case study. *Int. J. Clin. Hypn.*, 2013; 61 (2): 205-218.
33. Дуринян Р. А. Атлас аурикулярной рефлексотерапии. Медицина, 1982; 78 с.
34. Tosato J., Caria P. Corelation of stress and muscle activity of patients with different degrees of temporomandibular disorder. *J. Phys. Ther. Sci.*, 2015; 27: 1227-1231.

ARTICOL DE CERCETARE

Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova: studiu transversal

Rodica Ignat^{1,2*}, Svetlana Gavriiliuc^{2,3}, Lilia Lupu⁴,
Diana Chiosa^{1,2}, Anastasia Buza^{1,2}, Cristina Butovscaia^{1,2},
Alexei Levițchi^{1,2}, Ghenadie Curocichin^{1,2}

¹Catedra de medicină de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Laboratorul de genetică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.02.2017

Data acceptării spre publicare: 20.03.2017

Autor corespondent:

Rodica Ignat, asistent universitar
Catedra de medicină de familie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. 31 August 1989, nr. 137A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: rodica.ignat@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este documentat suficient profilul factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără.

Ipoteza de cercetare

Persoanele tinere au modificări ale factorilor de risc cardiovascular care ar putea evolua în entități nozologice, mai târziu.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt caracterizați factorii convenționali de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova.

Rezumat

Introducere. Bolile cardiovasculare reprezintă cauza a mai mult din jumătate din mortalitatea generală în Republica Moldova. Dislipidemia și obezitatea sunt cunoscute ca factori modificabili de risc cardiovascular, iar instalarea lor în copilărie va lăsa amprenta, care se va manifesta odată cu înaintarea în vârstă. Identificarea precoce și delimitarea grupului de risc este importantă pentru intervențiile preventive individualizate la tinerii. Scopul studiului a fost evaluarea spectrului factorilor

RESEARCH ARTICLE

The characteristic of conventional cardiovascular risk factors in young people from the Republic of Moldova: cross-sectional study

Rodica Ignat^{1,2*}, Svetlana Gavriiliuc^{2,3}, Lilia Lupu⁴,
Diana Chiosa^{1,2}, Anastasia Buza^{1,2}, Cristina Butovscaia^{1,2},
Alexei Levitchi^{1,2}, Ghenadie Curocichin^{1,2}

¹Chair of family medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Laboratory of genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Discipline of internal medicine-semiology, Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴University Clinic of Primary Health Care, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.02.2017

Accepted for publication on: 20.03.2017

Corresponding author:

Rodica Ignat, assistant professor
Chair of family medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
No. 137A, 31 August 1989 str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: rodica.ignat@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The profile of conventional cardiovascular risk factors in young population is not enough documented.

Research hypothesis

The young population present changes in the cardiovascular risk factors which later may evolve into cardiovascular diseases.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents the characteristic of the conventional cardiovascular risk factors in the cohort of young Moldovans.

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are responsible for more than half of total mortality in the Republic of Moldova. Dyslipidaemia and obesity are recognized as modifiable cardiovascular risk factors, and lipid levels have a tendency to track from childhood to adulthood. Early identification and delimitation of the risk group is important for potential individualized preventive interventions in the young people. Therefore, the aim of the study was to assess the spectrum of

convenționali de risc cardiovascular în cohorta tinerilor din Republica Moldova.

Material și metode. Studiul de tip transversal, cu utilizarea chestionarului STEPS (OMS), a fost efectuat pe un eșantion de 446 de studenți ai anului întâi de studii de la facultățile de Medicină, Farmacie și Stomatologie ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (140 de bărbați și 306 femei). Toți participanții au fost supuși examenului clinic antropometric și evaluării lipidelor serice. Datele statistice au fost analizate în mediul de programare R, folosind aplicațiile „ggplot2” și „epitool”.

Rezultate. Au fost identificați 355 (79,8%) de subiecți cu valorile indicelui masei corporale sub 25 kg/m^2 și 91 (20,2%) de persoane cu valori peste 25 kg/m^2 . Conform valorilor prag populațional- și sex-specifice pentru circumferința abdominală, 138 (30,9%) de subiecți aveau obezitate centrală (20 de bărbați și 118 femei). Concentrațiile lipoproteinelor cu densitate înaltă la bărbații cu obezitate centrală, obezi/supraponderali, au fost peste valorile prag sex-specifice ($1,0 \text{ mmol/l}$), în timp ce la femeile cu obezitate centrală și obeze/supraponderale, acestea erau egale sau mai mici decât valorile normale sex-specifice ($1,3 \text{ mmol/l}$).

Concluzii. Rezultatele studiului au demonstrat că supraponderalitatea/obezitatea sunt fenomene frecvent întâlnite în rândul tinerilor din Republica Moldova. La subiecții non-obezi, concentrațiile lipoproteinelor cu densitate înaltă au fost mai mari decât la participanții care suferă de obezitate centrală. Circumferința abdominală a avut tendința de a fi un parametru antropometric discriminator mai robust pentru subiecții cu niveluri anormale de lipide și ar putea fi aplicat pentru selectarea tinerilor cu risc cardiovascular sporit.

Cuvinte cheie: factori convenționali de risc cardiovascular, parametri antropometrici, lipide serice, colesterol, populația tânără.

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) prezintă una din cauzele de deces și dizabilitate la nivel mondial [1, 2]. În Republica Moldova, BCV cauzează 56% din mortalitatea totală și 26% din decesele premature în rândul populației apte de muncă, având o tendință de creștere cu 34% în ultimii 10 ani [3].

Deși, factorii convenționali de risc cardiovascular sunt studiați în diferite grupuri de vârstă (copilărie, adolescență și adulți), profilul acestora la tineri nu este suficient documentat [4-7]. Tinerii tind să nu apeleze la serviciile de sănătate, deoarece ei nu prezintă simptome clinice.

Identificarea precoce a factorilor de risc cardiovascular are o importanță clinică, fiindcă majoritatea acestor factori sunt reversibili și prin urmare, efectele lor pot fi diminuate.

Dislipidemia și obezitatea sunt recunoscute ca factori modificabili de risc cardiovascular, care acționează în mod independent sau împreună. Ateroscleroza asimptomatică debutează precoce în copilărie, iar manifestările ei clinice apar la vârsta adultă. Mai mult decât atât, obezitatea și dislipidemia evoluează din copilărie la maturitate. Coacțiunea acestor factori modificabili de risc cardiovascular asupra arteriosclerozei în copilărie sunt bine documentate [6, 8].

the conventional cardiovascular risk factors in the cohort of young Moldovans.

Material and methods. A cross-sectional study using the questionnaire WHO STEPS involved 446 first year students from the faculties of Medicine, Pharmacy and Dentistry of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (140 males, 306 females). All the participants underwent anthropometric clinical examination and serum lipids evaluation. The statistical data were analysed in R language environment, using ‘ggplot2’ and ‘epitool’ packages.

Results. Three hundred and thirty-five subjects with body mass index values under 25 kg/m^2 (79.8%) and 91 persons (20.2%) with higher values were identified. According to population- and sex-specific cut-off for waist circumference, 138 (30.9%) subjects had central obesity (20 men and 118 women). High density lipoprotein cholesterol concentrations in overweight/obese and centrally obese males were higher than sex-specific cut-off (1.0 mmol/l), while in overweight/obese and centrally obese females these were equal or lower than sex-specific normal values (1.3 mmol/l).

Conclusions. Our data showed that overweight/obesity and central obesity are common phenomena in young Moldovans. The high density lipoprotein cholesterol level was higher in non-obese subjects than in centrally obese subjects. Waist circumference tended to be a better anthropometric parameter identifying subjects with abnormal lipid levels and could potentially be used for the selection of young individuals with elevated cardiovascular risk.

Key words: conventional cardiovascular risk factors, anthropometric parameters, serum lipids, cholesterol, young population.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD_s) are the leading cause of death and disability worldwide [1, 2]. In the Republic of Moldova, CVD_s are responsible for 56% of total mortality and 26% of premature deaths among working age population, with a growth tendency of 34% during the last 10 years [3].

Although the conventional cardiovascular risk factors are well studied in different age groups (childhood, adolescence and adulthood), their profile in young people is not documented enough [4-7]. Young people tend not to appeal to health services, because they don't present any clinical symptoms.

Early identification of the cardiovascular risk factors has a crucial clinical importance, as many of these are reversible and thus, their effects can be diminished. Therefore, the delimitation of the risk group in early ages is important for planning effective preventive interventions.

Dyslipidaemia and obesity are recognized as modifiable cardiovascular risk factors, acting independently or together. Although, the asymptomatic atherosclerosis starts in childhood, it becomes clinically manifested in adults. Moreover, the obesity and dyslipidaemia have the tendency to track into adulthood. Concerted actions of these modifiable factors in childhood upon atherosclerosis in maturity are well-documented [6, 8].

Unele studii efectuate la tineri au raportat că indicele masei corporale (IMC) și circumferința abdominală (CA) sunt factori predictorii ai riscului cardiovascular [9-11]. Studiul populațional, efectuat în rândul tinerilor finlandezi, care au fost urmăriți din copilărie până la maturitate, a demonstrat corelații semnificative dintre variabilele de risc cardiovascular – lipoproteine cu densitate joasă (LDLc), lipoproteine cu densitate înaltă (HDLc), nivelul trigliceridelor (TG) și IMC etc. Fenomenul sugerează identificarea factorilor de risc cardiovascular în adolescență și necesitatea aplicării strategiilor de intervenție preventivă în rândul tinerilor [11].

Scopul studiului nostru a fost de a evalua spectrul factorilor convenționali de risc cardiovascular în cohorta tinerilor din Republica Moldova.

Material și metode

Studiul transversal a fost efectuat pe un eșantion de 446 de studenți (140 de bărbați și 306 femei) ai anului I de la facultățile Medicină, Farmacie și Stomatologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „Nicolae Testemițanu”, cu vârste cuprinse între 18-29 de ani. Acest studiu a fost realizat în perioada septembrie – noiembrie 2011. Studiul a obținut aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal din 21.02.2011). Participanții la studiu au semnat consimțământul informat, anterior completării chestionarului STEPS (OMS) [12]. Chestionarele au fost depersonalizate și analizate.

Toți participanții au fost supuși examenului clinic și antropometric în cadrul Clinicii Universitare de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Indicii antropometrici selectați: talia, masa corporală, IMC, CA. Talia și masa au fost măsurate, utilizând cântarul electronic (*MC 660 Marsden*, China), combinat cu antropometru. IMC s-a calculat conform formulei: $IMC (kg/m^2) = \text{masa corporală} (kg) / \text{talie}^2 (m^2)$ (OMS) [13].

Circumferința abdominală a fost măsurată, folosind o bandă antropometrică non-elastică, poziționată în jurul abdomenului, la mijlocul distanței dintre marginea de jos a ultimei vertebre palpabile și vârful crestei iliace.

Sângele venos a fost recoltat după un post anterior de 12 ore, serul fiind separat, alicotat și păstrat la temperatura de $-70^{\circ}C$. Perioada de până la congelare nu a depășit 6 ore. Lipidele serice au fost determinate în laboratorul de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Concentrațiile serice de TG au fost apreciate, utilizând metoda enzimatică-colorimetrică (*Triglycerides Mono SL NEW, ELITech Clinical Systems*, Franța). Concentrațiile colesterolului total (Tc) au fost măsurate prin metoda enzimatică (*ELITech Clinical Systems*, Franța). Estimarea concentrațiilor HDLc a fost efectuată, utilizând metoda de precipitare (*HDL Cholesterol SL, ELITech Clinical Systems*, Franța).

Concentrațiile serice de LDLc au fost calculate, folosind formula Friedwald (aplicată pentru valorile TG $<4,5$ mmol/l): $LDLc (mmol/l) = Tc - HDLc - (TG/2,2)$ [14]. Colesterolul non-HDL a fost apreciat prin formula: $non-HDLc = Tc - HDLc$ (mmol/l) [15].

Participanții au fost grupați potrivit valorilor prag ale parametrilor antropometrici pentru interpretarea datelor obținu-

A number of studies performed in young people have reported that the body mass index (BMI) and waist circumference (WC) are predictors of cardiovascular risk [9-11]. The population study of Finnish young people, followed-up since their childhood into adulthood, established significant correlations between cardiovascular risk variables (low density lipoprotein cholesterol (LDLc), high density lipoprotein cholesterol (HDLc), triglyceride levels (TG) and BMI etc.), suggesting that identification of risk factors in adolescence signals the need to apply preventive intervention strategies in young people [11].

The aim of our study was to assess the spectrum of conventional cardiovascular risk factors in the cohort of young Moldovans.

Material and methods

Cross-sectional study involved 446 first-year students from faculties of Medicine, Pharmacy and Dentistry of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, aged between 18-29 years, including 140 males and 306 females. This study has been carried out in September – November 2011. The study received *Nicolae Testemitanu* SUMPh Research Ethics Committee approval (21.02.2011). All the participants had the informed consent signed before filling in the STEPS (WHO) questionnaire [12]. The questionnaires were depersonalised and then analysed.

All the participants underwent the anthropometric and clinical examination at the University Clinic of Primary Health Care. Selected anthropometric indices were: height, weight, BMI, WC. The height and weight were measured using the electronic device *MC 660 Marsden* (China), with weighing scale and height measuring board. BMI was calculated according to the WHO formula: $BMI (kg/m^2) = \text{weight} (kg) / \text{height}^2 (m^2)$ WHO [13]. Waist circumference was measured by non-elastic millimetre tape, positioned around the waist at the midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the top of the iliac crest.

Venous blood samples were drawn after an overnight fasting and serum was separated into aliquots and stored at $-70^{\circ}C$ until analysis. The period before freezing did not exceed 6 hours. Serum lipids were evaluated in the Laboratory of Biochemistry, *Nicolae Testemitanu* SUMPh. Serum TG concentrations were determined using the enzymatic-colorimetric method (*Triglycerides Mono SL NEW, ELITech Clinical Systems*, France). Total cholesterol (Tc) concentrations were measured by the enzymatic cholesterol esterase-cholesterol oxidase method (*Cholesterol SL ELITech Clinical Systems*, France). The estimation of HDLc concentrations was performed using precipitation method (*HDL Cholesterol ELITech Clinical Systems*, France).

Serum LDLc concentrations were estimated using Friedwald formula (applied for the TG values $<4,5$ mmol/l): $LDLc (mmol/l) = Tc - HDLc - (TG/2,2)$ [14]. Non-HDL cholesterol was calculated as follows: $nonHDLc = Tc - HDLc$ (mmol/l) [15].

The participants were grouped according to the anthropometric parameters' cut-off values for the interpretation of the obtained data (Table 1). The subjects having WC parameter

Tabelul 1. Valorile prag folosite la interpretarea parametrilor antropometrici.

Valori prag	Parametri antropometrici		
sub	Grupul IMC ₁ : IMC<25 kg/m ²	Grupul CA ₁ :	CA ♂ <94 cm CA ♀ <80 cm
peste	Grupul IMC ₂ : IMC≥25 kg/m ²	Grupul CA ₂ :	CA ♂ ≥94 cm CA ♀ ≥80 cm

Table 1. Cut-offs used for the anthropometric parameters interpretation.

Cut-off	Anthropometric parameter		
below	BMI ₁ group: BMI<25 kg/m ²	WC ₁ group:	WC ♂ <94 cm WC ♀ <80 cm
above	BMI ₂ group: BMI≥25 kg/m ²	WC ₂ group:	WC ♂ ≥94 cm WC ♀ ≥80 cm

te (Tabelul 1). Subiecții cu parametrii CA sub valorile prag au fost considerați *non-obezi*, iar cei cu parametrii peste valorile prag – cu *obezitate centrală*.

Valorile parametrilor lipidici peste valorile prag au fost interpretate ca fiind anormale și asociate cu un risc cardiovascular sporit. Pentru HDLc, valorile sub valorile prag au fost interpretate și asociate cu un risc cardiovascular înalt (Tabelul 2).

Pentru calcularea parametrilor statistici, a fost folosit mediul de programare R, utilizând aplicațiile *ggplot2* și *epitool* [16-18]. S-au calculat diferențele dintre valorile medii statistice semnificative ($p < 0,05$) și intervalul lor de încredere 95%.

Rezultate

Grupurile pentru analiza parametrilor lipidici au fost formate, utilizând valorile prag ale IMC și CA.

În studiul nostru, au fost identificați 355 (79,8%) de subiecți cu valori IMC sub 25 kg/m², care au format grupul IMC₁ și 91 (20,2%) de persoane cu valori IMC peste 25 kg/m², incluși în grupul IMC₂. Grupul IMC₁ a constituit 93 de bărbați și 262 de femei. În acest grup, au fost observate diferențe statistice semnificative între sexe pentru toți parametrii antropometrici. Valorile medii ale IMC au fost 21,90±0,21 kg/m², la bărbați și 20,70±0,13 kg/m², la femei ($p = 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 1,08–1,31); pen-

below the cut-off values were considered with *non-central obesity*, while those with values over the cut-off – as having *central obesity*.

Lipid parameters' values above the cut-offs were interpreted as abnormal and associated with elevated cardiovascular risk. Only for the HDLc the values below than the cut-offs were interpreted as associated with high cardiovascular risk (Table 2).

The R language environment was used to calculate statistical parameters using *reshape2* and *epitool* packages [16-18]. Statistically significant differences between mean values ($p < 0,05$) and their 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results

BMI and WC cut-off values were used to form the groups for analysis of lipid traits.

In our study, 355 subjects had values below 25 kg/m² (79.8%), forming BMI₁ group and 91 persons (20.2%) had values higher than 25 kg/m² – BMI₂ group. The BMI₁ group comprised of 93 males and 262 females. Significant sex differences were observed for all the anthropometric parameters in this group. BMI values were 21.90±0.21 kg/m² in males and 20.70±0.13 kg/m² in females ($p = 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 1.08–

Tabelul 2. Valorile prag folosite la interpretarea parametrilor lipidici.

Valorile prag	Tc	LDLc	HDLc	nonHDLc	TG
sub	<5,2 mmol/l	<3,4 mmol/l	<1,0 mmol/l (♂) <1,3 mmol/l (♀)	<3,8 mmol/l	<1,7 mmol/l
peste	≥5,2 mmol/l	≥3,4 mmol/l	≥1,0 mmol/l (♂) ≥1,3 mmol/l (♀)	≥3,8 mmol/l	≥1,7 mmol/l

Table 2. Cut-offs used for the lipid parameters interpretation.

Cut-off	Tc	LDLc	HDLc	nonHDLc	TG
below	<5.2 mmol/l	<3.4 mmol/l	<1.0 mmol/l (♂) <1.3 mmol/l (♀)	<3.8 mmol/l	<1.7 mmol/l
above	≥5.2 mmol/l	≥3.4 mmol/l	≥1.0 mmol/l (♂) ≥1.3 mmol/l (♀)	≥3.8 mmol/l	≥1.7 mmol/l

tru masa corporală, valorile medii au fost de $68,90 \pm 0,76$ kg și respectiv, de $56,00 \pm 0,43$ kg ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 12,69–13,12). Circumferința abdominală a fost de $79,10 \pm 0,57$ cm, la bărbați și de $76,90 \pm 0,45$ cm, la femei ($p = 7,2 \times 10^{-3}$, CI95%: 2,00–2,43).

Grupul IMC₂ a inclus 47 bărbați și 44 femei, cu diferențe statistice semnificative între sexe doar pentru parametrul masei corporale: $87,50 \pm 1,50$ kg la bărbați și $77,80 \pm 2,37$ kg la femei ($p = 10^{-5}$, CI95%: 9,16–10,18). Valorile IMC au fost $27,60 \pm 0,31$ kg/m² la bărbați și $28,90 \pm 0,68$ kg/m² la femei, pe când circumferința abdominală a fost $91,40 \pm 1,43$ cm la bărbați și $93,10 \pm 1,83$ cm, la femei, fără diferență statistic semnificativă.

În rândul subiecților cu valori IMC sub 25 kg/m² (grupul IMC₁), numai doi parametri lipidici au prezentat valori semnificativ diferite între sexe. Concentrațiile Tc au fost de $4,36 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $4,21 \pm 0,03$ mmol/l, la bărbați ($p = 0,04$, CI95%: 0,09–0,25) și HDLc a fost $1,32 \pm 0,01$ mmol/l, la femei și $1,23 \pm 0,11$ mmol/l, la bărbații ($p = 4,6 \times 10^{-3}$, CI95%: 0,05–0,13). Concentrațiile LDLc nu au prezentat diferențe între sexe, atestând valorile: $2,38 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și $2,39 \pm 0,03$ mmol/l, la bărbați, iar concentrațiile non-HDL-colesterol au fost de $2,99 \pm 0,02$ mmol/l, la femei și de $3,08 \pm 0,02$ mmol/l, la bărbați. Trigliceridele au atins valorile: $1,44 \pm 0,01$ mmol/l, la femei și $1,45 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați.

Subiecții cu IMC ≥ 25 kg/m² au prezentat diferențe semnificative între sexe pentru parametrul non-HDL-colesterol: $2,85 \pm 0,02$ mmol/l, la femei și $3,19 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați ($p = 5,8 \times 10^{-3}$, CI95%: 0,24–0,45). Restul parametrilor lipidici analizați nu au prezentat diferențe semnificative între sexe. Concentrația Tc a fost de $4,35 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $4,26 \pm 0,03$ mmol/l, la bărbați. În același timp, concentrații LDLc au fost de $2,52 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $2,26 \pm 0,21$ mmol/l, la bărbați. HDLc a fost de $1,26 \pm 0,01$ mmol/l, la femei și de $1,25 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați. Concentrațiile trigliceridelor au fost de $1,53 \pm 0,02$ mmol/l, la femei și de $1,46 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați.

Conform valorilor prag etnic- și sex- specifice pentru parametrul CA, 308 (69,1%) subiecți nu au prezentat obezitate centrală (grupul CA₁), iar 138 (30,9%) de subiecți au întrunit criteriile de obezitate centrală (grupul CA₂).

Grupul CA₁ a cuprins 120 de bărbați și 188 de femei. Toți parametrii antropometrici au fost semnificativ diferiți între sexe. Ei s-au caracterizat prin valorile IMC de $22,90 \pm 0,24$ kg/m², la bărbați și de $20,35 \pm 0,19$ kg/m², la femei ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 2,42–2,67). Masa corporală a fost de $71,65 \pm 0,58$ kg și $54,39 \pm 0,54$ kg, respectiv ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 17,04–17,48). Circumferința abdominală la bărbați a fost de $80,45 \pm 0,58$ cm, în timp ce la femei a fost de $73,29 \pm 0,37$ cm ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 6,98–7,35).

Grupul CA₂ a fost constituit din 20 de bărbați și 118 femei. Diferențe semnificative specifice genului au fost înregistrate pentru toți parametrii antropometrici examinați. Masa corporală a fost de $96,10 \pm 1,87$ kg, la bărbați și de $66,70 \pm 1,20$ kg, la femei ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 28,83–29,98). Valorile IMC au fost de $29,20 \pm 0,44$ kg/m², la bărbați și de $24,30 \pm 0,31$ kg/m², la femei ($p = 1 \times 10^{-5}$, CI95%: 4,62–5,26). Bărbații au prezentat valori medii pentru parametrul CA semnificativ mai mari, în compa-

1.31); the weight was 68.90 ± 0.76 kg and, correspondingly, 56.00 ± 0.43 kg ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 12.69–13.12). Waist circumference was 79.10 ± 0.57 cm in males, while females were characterized by 76.90 ± 0.45 cm ($p = 7.2 \times 10^{-3}$, CI95%: 2.00–2.43).

BMI₂ group was comprised of 47 males and 44 females, only the weight parameter was significantly different between sexes in this group: 87.50 ± 1.50 kg in males and 77.80 ± 2.37 kg in females ($p = 1 \times 10^{-5}$, CI95%: 9.16–10.18). BMI values were 27.60 ± 0.31 kg/m² in males and 28.90 ± 0.68 kg/m² in females, while waist circumference was 91.40 ± 1.43 cm in male subjects and 93.10 ± 1.83 cm in female subjects, with no statistical significance.

In subjects with BMI value below 25 kg/m² (BMI₁ group), two lipid parameters were significantly different between sexes. Tc concentrations were 4.36 ± 0.03 mmol/l in females and 4.21 ± 0.03 mmol/l in males ($p = 0.04$, CI95%: 0.09–0.25) and HDLc was 1.32 ± 0.01 mmol/l in female samples, while males were characterized by 1.23 ± 0.11 mmol/l ($p = 4.6 \times 10^{-3}$, CI95%: 0.05–0.13). LDLc concentrations did not show differences between sexes with values 2.38 ± 0.03 mmol/l in females and 2.39 ± 0.03 mmol/l in males and nonHDLc concentrations were 2.99 ± 0.02 mmol/l in females and 3.08 ± 0.02 mmol/l in males. Triglycerides values were 1.44 ± 0.01 mmol/l in female participants and 1.45 ± 0.01 mmol/l in males.

Subjects with BMI ≥ 25 kg/m² showed significant differences between sexes for nonHDLc: 2.85 ± 0.02 mmol/l in females and 3.19 ± 0.01 mmol/l in males ($p = 5.8 \times 10^{-3}$, CI95%: 0.24–0.45). The rest of the lipid parameters showed no significant differences between sexes. Total cholesterol concentrations were 4.35 ± 0.03 mmol/l in females and 4.26 ± 0.03 mmol/l in males. At the same time, low density lipoproteins concentrations were 2.52 ± 0.03 mmol/l in females and 2.26 ± 0.21 mmol/l in males. HDLc concentrations were 1.26 ± 0.01 mmol/l in females and 1.25 ± 0.01 mmol/l in males. Triglycerides concentrations were 1.53 ± 0.02 mmol/l in females and 1.46 ± 0.01 mmol/l in males.

According to ethnic- and sex-specific WC cut-offs, 308 (69.1%) were centrally non-obese (WC₁ group) and 138 (30.9%) subjects were centrally obese (WC₂ group).

WC₁ group included 120 males and 188 females. All the anthropometric parameters were significantly different between sexes. They were characterized by BMI values of 22.90 ± 0.24 kg/m² in males and 20.35 ± 0.19 kg/m² in females ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 2.42–2.67). Their weight was 71.65 ± 0.58 kg and 54.39 ± 0.54 kg, respectively ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 17.04–17.48). Waist circumference in males was 80.45 ± 0.58 cm, while 73.29 ± 0.37 cm in females ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 6.98–7.35).

WC₂ group included 20 males and 118 females. Gender-specific differences were significant for all the anthropometric parameters studied. Weight was 96.10 ± 1.87 kg in males and 66.70 ± 1.20 kg in females ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 28.83–29.98). BMI values were 29.20 ± 0.44 kg/m² in males and 24.30 ± 0.31 kg/m² in females ($p = 1 \times 10^{-5}$, CI95%: 4.62–5.26). Males showed mean WC significantly higher in comparison to females (100.00 ± 1.13 cm and 88.70 ± 0.77 cm, respectively; $p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 10.80–11.71).

The differences of HDLc concentrations between sexes were significant in the WC₁ group: 1.31 ± 0.02 mmol/l in females and

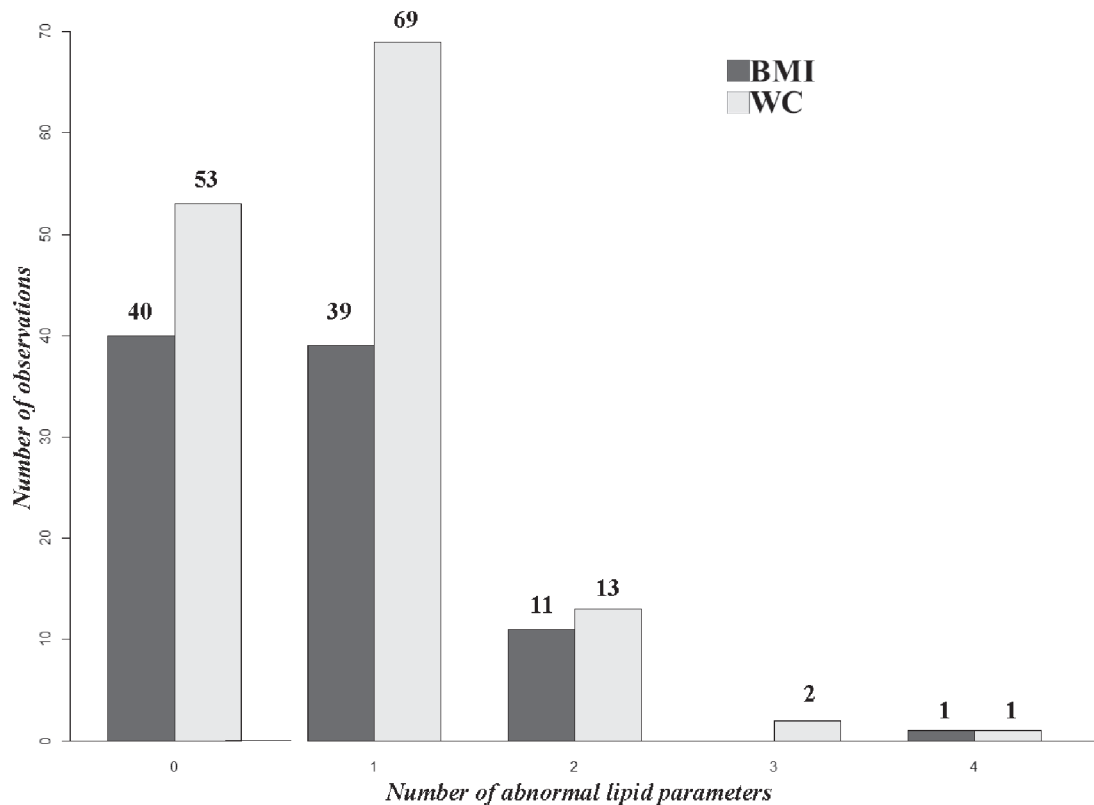


Fig. 1 Numărul subiecților identificați prin parametrii antropometrici cu profil lipidic anormal.

Fig. 1 The number of subjects identified by anthropometric parameters with abnormal lipid profile.

rație cu femeile: $100,00 \pm 1,13$ cm și $88,70 \pm 0,77$ cm, respectiv ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 10,80–11,71).

Diferențe semnificative între sexe pentru HDLc au fost observate în grupul CA₁: $1,31 \pm 0,02$ mmol/l, pentru femei și $1,23 \pm 0,03$ mmol/l, pentru bărbați ($p = 0,01$, CI95%: 0,04–0,12). Concentrațiile colesterolului total au fost de $4,35 \pm 0,30$ mmol/l, la femei și de $4,22 \pm 0,03$ mmol/l, la bărbați. Concentrațiile LDLc au fost de $2,40 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $2,37 \pm 0,02$ mmol/l, la bărbați. Concentrațiile serice ale non-HDL-colesterolului au fost de $3,10 \pm 0,02$ mmol/l, la femei și de $3,11 \pm 0,03$ mmol/l, la bărbați. Media concentrațiilor trigliceridelor a fost de $1,43 \pm 0,01$ mmol/l, la femei și de $1,46 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați.

Grupul CA₂ a fost caracterizat prin diferențe semnificative dintre sexe doar pentru parametrul non-HDL-colesterol: $2,76 \pm 0,02$ mmol/l, la femei și $3,20 \pm 0,02$ mmol/l, la bărbați ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 0,33–0,56). Concentrațiile colesterolului total au fost de $4,38 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $4,28 \pm 0,02$ mmol/l, la bărbați. Concentrațiile estimate de LDLc au fost de $2,40 \pm 0,03$ mmol/l, la femei și de $2,20 \pm 0,02$ mmol/l, la bărbați. Nivelul HDLc a fost de $1,30 \pm 0,01$ mmol/l pentru femei și $1,27 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați. Conținutul trigliceridelor a fost de $1,49 \pm 0,01$ mmol/l, la femei și $1,42 \pm 0,01$ mmol/l, la bărbați.

Trebuie de remarcat faptul că valorile medii ale tuturor parametrilor lipidici, cu excepția concentrațiilor HDLc, în toate

$1,23 \pm 0,03$ mmol/l for males ($p = 0,01$, CI95%: 0,04–0,12). Total cholesterol concentrations were $4,35 \pm 0,30$ mmol/l in females and $4,22 \pm 0,03$ mmol/l in males. LDLc concentrations were $2,40 \pm 0,03$ mmol/l in females and $2,37 \pm 0,02$ mmol/l in males. Serum concentrations of nonHDLc were of $3,10 \pm 0,02$ mmol/l in females and $3,11 \pm 0,03$ mmol/l in males. Mean triglyceride concentrations were $1,43 \pm 0,01$ mmol/l in females and $1,46 \pm 0,01$ mmol/l in males.

WC₂ group was characterized by significant differences between sexes only for nonHDLc: $2,76 \pm 0,02$ mmol/l in females and $3,20 \pm 0,02$ mmol/l in males ($p < 1 \times 10^{-6}$, CI95%: 0,33–0,56). Concentration of total cholesterol were $4,38 \pm 0,03$ mmol/l in females and $4,28 \pm 0,02$ mmol/l in males. Estimated LDLc concentrations were $2,40 \pm 0,03$ mmol/l in females and $2,20 \pm 0,02$ mmol/l in males. HDLc level was $1,30 \pm 0,01$ mmol/l for females and $1,27 \pm 0,01$ mmol/l in males. Triglycerides content was $1,49 \pm 0,01$ mmol/l in females and $1,42 \pm 0,01$ mmol/l in males.

It should be noted that the mean values of all lipid parameters, except HDLc concentrations, in all the groups of subjects were lower than recommended cut-off values [14]. The HDLc concentrations in males were higher than the cut-off values in both BMI and WC groups. The HDLc concentrations in females were above the cut-off for underweighted/ normoponderal subjects and centrally non-obese ones. Besides, females

grupurile de subiecți studiați, au fost sub valorile prag recomandate [14]. Concentrațiile de HDLc la bărbați au fost peste valorile prag atât în grupul IMC, cât și în grupul CA. Concentrațiile de HDLc la femei au fost peste valorile prag pentru subiecții normoponderali/subponderali și cele fără obezitate centrală. Totodată, femeile din grupurile IMC₂ și CA₂ au prezentat concentrații de HDLc egale sau sub valoarea prag acceptată.

În același timp, raportul dintre parametrii antropometrici și profilurile lipidice anormale a fost diferit (Figura 1). În general, grupul CA₂ a cuprins mai mulți subiecți decât grupul IMC₂, fapt ce denotă că CA ar putea identifica mai multe persoane cu profil lipidic modificat. Așadar, identificarea persoanelor cu mai mult de un parametru lipidic modificat, folosind unul din parametrii antropometrici, poate avea importanță practică.

Prin urmare, analiza parametrilor studiați a arătat că, concentrațiile lipidelor normale s-au observat în 44% din cazurile de obezitate/supraponderabilitate și în 40% din cazuri – la persoanele cu obezitate centrală. Celelalte grupuri au cuprins subiecții cu unul și/sau mai mulți parametri lipidici anormali. Concentrațiile anormale ale lipidelor au fost depistate la 77% din subiecții obezi și supraponderali și în peste 85% din cazurile de obezitate centrală. Doi subiecți cu obezitate centrală au avut trei parametri lipidici anormali, în timp ce aveau un IMC normal. Cu toate că testarea statistică a parametrului χ^2 a arătat lipsa asocierii dintre numărul de subiecți grupați și CA ($\chi^2=2,79$; $p=0,59$), estimarea șanselor pentru identificarea subiecților cu profil lipidic anormal, aplicând parametrul CA, a fost de 1,26 ($p=0,41$; CI95%: 0,73–2,16), ceea ce semnifică probabilitatea unui identificator mai bun.

Discuții

Rezultatele studiului nostru, folosind IMC în calitate de indicator de risc CV, a constatat o prevalență relativ mare de subiecți supraponderali/obezi – 91(20,2%) de participanți. Utilizând CA în calitate de indicator antropometric de risc CV, 138 (30,9%) de participanți au fost identificați drept subiecți care suferă de obezitate centrală.

Ponderele studenților supraponderali/obezi, în funcție de parametrul IMC în studii similare, efectuate în Slovacia, Iordania și Turcia, a variat de la 17,0% la 47,4% [19-21]. Proiectul național, consacrat factorilor de risc pentru bolile netransmisibile (STEPS), realizat în cadrul populației tinere (18-29 de ani), a relevat o valoare medie a IMC de 24,4 kg/m², la bărbați și de 23,2 kg/m², pentru femei [22]. În urma prezentului studiu, s-au identificat următoarele valori medii ale IMC: 23,8 kg/m², la bărbați și 21,9 kg/m², la femei. Prevalența obezității de tip central la tinerii studenți italieni a fost mai mică decât în studiul nostru, reprezentând 11% [23]. Alte studii au demonstrat faptul, că obezitatea evaluată cu indicatorul CA a fost un factor predictor mai bun pentru BCV [24, 25]. Recent, s-a demonstrat, că utilizarea IMC drept indicator unic de risc CV, poate duce la „clasificări eronate” ale persoanelor cu masa corporală „normală”, implicând, ulterior, lipsa de acțiuni consecutive [26]. Graves și colab. au obținut dovezi consistente în favoarea obezității evaluate prin indicatorul raportul circumferința abdomenului/talie (CA/T), drept un predictor mai bun al riscului CV la adolescenți [27]. Evaluarea valorii predictive

in groups BMI2 and WC2 had HDLc concentrations equal or lower than accepted cut-off.

At the same time, the relationship between the anthropometric parameters and abnormal lipid profiles was different (Figure 1). Generally, WC₂ group included more subjects than BMI₂ meaning WC could identify more persons with abnormal lipid profile. Besides, the identification of persons with more than one abnormal lipid trait using one of the anthropometric parameters may have practical importance.

Thus, the analysis showed that normal lipid concentrations were observed in 44% of overweight/obese cases and 40% of centrally obese individuals. The rest of the groups included subjects with one and/or more abnormal lipid parameters. Abnormal lipid concentrations were detected in 77% of overweight and obese subjects and over 85% of centrally obese cases. Two centrally obese subjects had three abnormal lipid parameters, while having normal BMI. Though statistical testing of the χ^2 parameter showed lack of association between number of grouped subjects and WC ($\chi^2=2,79$; $p=0,59$), odds ratio for the identification of the subjects with abnormal lipid profile applying WC parameter was 1.26 ($p=0,41$; CI95%: 0.73–2.16), meaning it could be a better identifier.

Discussions

The results of our study, using BMI as an indicator of CV risk, revealed a relatively high prevalence of overweight/obese subjects, as follows, 91 participants (20.2%). It was observed that according to WC 138 participants (30.9%) were classified as centrally obese subjects.

The percentage of overweight/obese students, according to BMI parameter in similar studies, performed in Slovakia, Jordan and Turkey varied from 17.0 % to 47.4% [19-21]. The National STEPS survey conducted in young population (18-29 years old), revealed mean BMI value 24.4 kg/m² in men and 23.2 kg/m² for females [22]. The present study results showed mean BMI value 23.8 kg/m² in men and 21.9 kg/m² in women. The prevalence of central obesity assessed by WC in Italian young students was lower than in the current study, representing 11% [23]. Other studies showed WC was a better predictor for CVD_s [24, 25]. Recently, it was demonstrated that using BMI as sole indicator of CV risk may lead to “misclassification” of the “healthy” weight people with further lack of taking care and actions [26]. Graves *et al.* had good evidences that central obesity assessed by waist-to-height ratio (WHtR) indicator was a better CV risk predictor in adolescents [27]. The assessment of predictive value of WHtR might be useful in young Moldavian population.

Thus, our study showed that the prevalence of participants with abnormal lipid profile in the group with BMI under the cut-off values is higher than in the non-obese subjects. One of the study's findings was that there were no observations of LDLc elevated values in the group of males with BMI>25 kg/m² or “obese” and very few in females (one and, correspondingly, three cases), whereas, three male participants with elevated LDLc values and normal anthropometric parameters were identified. More females with low HDLc values were determined in WC₂ group, than those identified in BMI₂ group

a CA/T ar putea fi utilă pentru populația tânără din Republica Moldova.

Studiul nostru a demonstrat, că prevalența participanților cu profil lipidic modificat în grupul IMC₁ este mai mare decât în grupul CA₁. Una dintre constatări a fost lipsa observației referitor la concentrațiile ridicate ale LDLc-ului în rândul bărbaților din grupul IMC₂ sau CA₂. În același timp, doar 4 femei au prezentat concentrații LDLc, care au depășit valorile recomandate (una și respectiv, trei cazuri), în timp ce în grupurile IMC₁ și CA₁ trei bărbați au fost identificați cu valori crescute ale LDLc. Mai multe femei cu valori ale HDLc scăzute au fost depistate în grupul CA₂, decât în grupul BMI₂ (57 și 24, respectiv).

În studiul actual, parametrul CA a avut tendința de a manifesta o putere discriminatorie mai robustă între subiecții cu profiluri lipidice normale și modificate. Studiul nu a putut ajunge la o semnificație statistică, datorită numărului mic de subiecți incluși în analiză, ceea ce reprezintă posibila limitare a cercetării. Acest fenomen este valabil, în special, pentru grupul de persoane cu minim 2 parametri lipidici modificați, care a inclus un număr insuficient de participanți. În subgrupurile de subiecți cu IMC și CA peste valorile prag, au fost identificate mai multe femei cu obezitate după CA, decât după IMC, în timp ce bărbații au fost grupați într-un număr mai mare în funcție de IMC, decât după CA. Tendința constatată a fost independența de nivelul lipidelor. Identificarea persoanelor cu parametrii antropometrici cu valori peste limitele recomandate și valori serice ale lipidelor normale poate fi explicată prin prezența anumitor factori de protecție [28]. Totodată, la femeile cu concentrațiile lipidelor serice anormale, obezitatea centrală, exprimată prin circumferința abdomenului, este mai evidentă decât obezitatea. Valoarea medie a colesterolului total seric, prezentată în studiul STEPS (Republica Moldova) în grupul de vârstă 18-29 de ani (612 persoane), a fost de 4,1 mmol/l (4,0 mmol/l, la bărbați și 4,2 mmol/l, la femei). De asemenea, acest studiu a arătat că nivelul mediu al concentrației HDLc a fost de 1,3 mmol/l pentru populația generală, 1,3 mmol/l, la bărbați și 1,4 mmol/l, la femei [22]. Aceste date sunt diferite de cele prezentate în studiul actual: valoarea medie a colesterolului total – 4,22 mmol/l, la bărbați și 4,36 mmol/l, la femei, în timp ce valorile medii ale HDLc-ului au fost de 1,23 mmol/l, la bărbați și 1,31 mmol/l, la femei. Astfel, în ambele studii, valorile medii ale acestor parametri au fost mai mici la bărbați decât la femei.

Studiul *Bogalusa Heart* demonstrează, că adipozitatea atestată la tinerii adulți în vârstă de 19-26 de ani, este un factor major, care contribuie la dezvoltarea *pattern*-ului profilului lipidic modificat, iar concentrațiile serice ale colesterolului total au fost mai mari la femei decât la bărbați. Suplimentar, a fost dovedit faptul că, concentrațiile serice ale LDLc-ului au fost mai mari la bărbați decât la femei, dar ale HDLc-ului au fost mai mari la femei decât la bărbați [30]. O cercetare epidemiologică multicentrică, consacrată factorilor de risc coronarieni (studiul *CARDIA*), realizat în grupul de vârstă 19-26 de ani, a demonstrat că nivelele medii ale LDLc au fost mai mari la bărbați, însă nu a existat nicio diferență statistic semnificativă între sexe pentru concentrațiile serice ale colesterolului total. Concentrația medie a HDLc-ului a fost mai mică la bărbați de-

(57 and, correspondingly, 24 subjects).

In our study the WC parameter tended to better discriminate between subjects with normal and abnormal profiles. The study couldn't reach statistical significance, due to lower number of subjects participated in the analysis, which is the possible limitation of the study. It is especially true for the group of persons with more than one abnormal lipid level, who were very few. Besides, the following trend was observed in the subgroups of subjects with BMI and WC over cut-off values: more females were identified by WC than BMI, whereas more males were grouped by BMI than WC. The trend was independent of lipid levels. Although, there were identified persons with over cut-off anthropometric values, they had normal lipid values, that might be explained by certain protective factors [28]. The explanation is that in females with abnormal lipid parameters central obesity expressed by waist circumference is more evident than general obesity. The mean value of total blood cholesterol shown in STEPS survey in Republic of Moldova in 18-29 years old age group was 4.1 mmol/l (612 persons): 4.0 mmol/l in males and 4.2 mmol/l in females. Also, this study showed that mean HDL cholesterol level had been 1.3 mmol/l in males and 1.4 mmol/l in females and estimated for the general population – 1,3 mmol/l [22]. These data are different in comparison to presented results: mean Tc value 4.22 mmol/l in males and 4.36 mmol/l in females, while mean HDLc values were 1.23 mmol/l in males and 1.31 mmol/l in females. Still, the confirmation that average values of these parameters were lower in males than in females was obtained.

The results from the Bogalusa Heart Study showed that adiposity in young adults of 19-26 years old is a major factor contributing to adverse lipoprotein pattern. Serum total cholesterol concentrations were higher in females than males. Besides, it was elucidated that LDLc concentrations among males were higher than in females, but HDLc was higher in females than in males [30]. *CARDIA* study, a multicentre epidemiologic investigation of coronary risk factors, in 19-26 years old age group, demonstrated that the mean concentrations of LDLc were higher in men, but there was no significant difference in total cholesterol between sexes. The mean concentration of HDLc was lower in males than females. The mean concentration of triglyceride was higher in males [31]. Finnish children and young adults study demonstrated the prevalence of LDLc values above 4.0 mmol/l was from 6 to 15% in females and between 4 and 12% in males, low HDLc was registered in 1.5% of females and 4.6% of males [32].

Both, Bogalusa Heart Study and *CARDIA* proved that high lipid value during young adulthood is associated with CVD in later decades and serum lipid and lipoprotein levels continue to track from childhood into young adulthood [30, 31]. Therefore, preventive programs were indicated at an early stage aimed to develop healthy lifestyles [33]. The participants characterized by outlier values will be investigated in the following studies and their genetic profile associated with cardiovascular risk is to be investigated. The opportunity to identify subjects with Familial Hypercholesterolemia in young people will be an important step forward to the management of dyslipidaemia.

cât femei. Concentrația medie a trigliceridelor a fost mai mare la bărbați [31]. O altă lucrare, realizată în populația copiilor și tinerilor adulți finlandezi a demonstrat, că 6-15% dintre femei și 4-12% dintre bărbați, înregistrează LDLc cu valori peste 4,0 mmol/l, iar 1,5% dintre femei și 4, 6% dintre bărbați, au înregistrat HDLc cu valori sub 4,0 mmol/l [32].

Ambele studii (*Bogalusa Heart* și *CARDIA*) au descoperit că, concentrațiile mari ale lipidelor serice la tineri se asociază bolilor cardiovasculare în decadele ulterioare, iar nivelul acestora evoluează din copilărie la maturitate [30, 31]. Prin urmare, programele de prevenție sunt importante la etapele timpurii de dezvoltare ale individului pentru formarea stilului de viață sănătos [33]. În studiile ulterioare, la participanții cu valori extreme, va fi investigat profilul genetic asociat cu risc cardiovascular, care ar permite identificarea subiecților cu hipercolesterolemie familială la o vârstă precoce și va constitui un pas important, în viitor, pentru managementul dislipidemiei.

Concluzii

Rezultatele studiului au demonstrat că supraponderalitatea/obezitatea sunt fenomene frecvent întâlnite în rândul tinerilor din Republica Moldova. La subiecții non-obezi, concentrațiile de HDLc au fost mai mari decât la participanții care suferă de obezitate centrală. CA a avut tendința de a fi un parametru antropometric discriminatoriu mai robust pentru subiecții cu niveluri anormale de lipide și ar putea fi aplicat pentru selectarea tinerilor cu risc cardiovascular sporit.

Abrevieri și notații convenționale

OMS – Organizația Mondială a Sănătății;
 STEPS – abordarea supravegherii pe pași (OMS);
 BCV – boli cardiovasculare;
 CV – cardiovascular;
 IMC – indicele masei corporale;
 CA – circumferința abdominală;
 TG – trigliceride;
 Tc – colesterol total;
 HDLc – colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă;
 LDLc – colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă;
 CA/T – raportul circumferința abdomenului/talie;
 CARDIA, studiul – studiul asupra dezvoltării riscului coronarian la adulții tineri (l. engl. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults study*).

Declarația privind conflictul de interes

Autorii declară lipsa oricărui conflict de interes, financiar sau nefinanciar.

Contribuția autorilor

GC – elaborarea desing-ului studiului și redactarea manuscrisului; LL, RI – recrutarea pacienților; LL, RI, DC, SG – colectarea datelor; AL – analiza statistică a datelor și prezentarea grafică; GC, AL, RI, SG – interpretarea rezultatelor; RI, SG, AL, DC – scrierea articolului; SG, AB, CB – realizarea testelor de laborator; GC, AL, RI, SG, DC – elaborarea concluziilor.

Conclusions

Our data showed that overweight /obesity and central obesity are common phenomena in young Moldovans. The HDLc levels were higher in non-obese subjects than in centrally obese subjects. WC tended to be a better anthropometric parameter identifying subjects with abnormal lipid levels and could potentially be used for the selection of young individuals with elevated cardiovascular risk.

List of used abbreviations

WHO – World Health Organization;
 STEPS – stepwise approach to surveillance (WHO);
 CVD_s – cardiovascular diseases;
 CV – cardiovascular;
 BMI – body mass index;
 WC – waist circumference;
 TG – triglycerides;
 Tc – total cholesterol;
 HDLc – high density lipoprotein cholesterol;
 nonHDLc – non high density lipoprotein cholesterol;
 LDLc – low density lipoprotein cholesterol;
 WHtR – weight to height ratio;
 CARDIA study – Coronary Artery Risk Development in Young Adults study.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflicts of interests.

Authors' contribution

GC – study design elaboration and redaction of the manuscript; LL, RI – patients' recruitment; LL, RI, DC, SG – participation in data collection; AL – data analysis and visual data presentation; GC, AL, RI, SG – result interpretation; RI, SG, AL, DC – article drafting; SG, AB, CB – laboratory tests realization; GC, AL, RI, SG, DC – conclusion elaboration.

Acknowledgements

The authors acknowledge Professor Gudumac V., head of laboratory, Laboratory of Biochemistry, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy for help in generation of lipid profile data.

The study forms integral part of the institutional research projects #11.817.09.21A, 2011-2014 "*Genetic-molecular polymorphism of metabolic factors for cardiovascular risk in young people*" and #15.817.04.42A, 2015-2018 "*Discovery and validation of genetic and epigenetic biomarkers in chronic non-communicable diseases of major impact on public health*".

Mulțumiri

Grupul de autori aduce recunoștință profundă profesorului universitar Gudumac V., șef de laborator, Laboratorul de bichimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pentru suportul acordat în generarea datelor profilului lipidic.

Studiul curent reprezintă parte integrantă a proiectelor instituționale #11.817.09.21A, 2011-2014 „Polimorfismul molecular genetic al factorilor metabolici de risc cardiovascular la persoanele tinere” și #15.817.04.42A, 2015-2018 „Identificarea și validarea biomarkerilor genetici și epigenetici în bolile cronice non-transmisibile cu impact major asupra sănătății publice.”

Referințe / references

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn S. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2013; 380 (9859): 2095-2128.
- Murray C, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman A, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon J, Abdalla S. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2013; 380 (9859): 2197-2223.
- Hotărâre de Guvern nr. 300 din 24.04.2014 „Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Bolilor Cardiovasculare pentru anii 2014-2020”. *Monitorul Oficial*, 2014; 104-109.
- Juhola J, Magnussen C, Viikari J, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, Lehtimäki T, Åkerblom H, Pietikäinen M, Laitinen T. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *The Journal of pediatrics*, 2011; 159 (4): 584-590.
- Gupta R, Misra A, Vikram N, Kondal D, Gupta S, Agrawal A, Pandey R. Younger age of escalation of cardiovascular risk factors in Asian Indian subjects. *BMC cardiovascular disorders*, 2009; 9 (1): 1.
- Hirakawa Y, Lam T-H, Welborn T, Kim H, Ho S, Fang X, Ueshima H, Suh I, Giles G, Woodward M. The impact of body mass index on the associations of lipids with the risk of coronary heart disease in the Asia Pacific region. *Preventive medicine reports*; 2016, 3: 79-82.
- Srivastava A, Sharma M, Gupta S, Saxena S. Epidemiological investigation of lifestyle associated modifiable risk factors among medical students. *National Journal of Medical Research*, 2013; 3 (3): 210-215.
- Chiang C, Singeo J, Singeru T, Yatsuya H, Honjo K, Mita T, Ikerdeu E, Cui R, Li Y, Watson B, Ngirmang G. Profile of non-communicable disease risk factors among young people in Palau. *Journal of Epidemiology*, 2015; 25 (5): 392-7.
- Sarkar S, Chakraborti D, Alam M. Overweight and obesity in relation to lipid profile among medical students in Kolkata, India. *International Journal of Recent Scientific Research*, 2015; 6 (7): 5103-5106.
- Kershaw K, Hankinson A, Liu K, Reis J, Lewis C, Loria C, Carnethon M. Social relationships and longitudinal changes in body mass index and waist circumference: the coronary artery risk development in young adults study. *American journal of epidemiology*, 2014; 179 (5): 567-575.
- Nuotio J, Oikonen M, Magnussen C, Viikari J, Hutri-Kähönen N, Jula A, Thomson R, Sabin M, Daniels S, Raitakari O. Adult dyslipidemia prediction is improved by repeated measurements in childhood and young adulthood. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis*, 2015; 239 (2): 350-357.
- WHO: The STEPS instrument. In: STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS), (pp 311-320). Geneva; 2005.
- WHO: Obesity and overweight [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/]. Geneva, 2016.
- Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry* 1972; 18(6):499-502.
- Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, Hoes A, Jennings C, Landmesser U, Pedersen T. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2016; 37 (39): 2999-3058.
- Wickham H. Reshaping data with the reshape package. *Journal of Statistical Software*, 2007; 21 (12): 1-20.
- Wickham H. *Elegant graphics for data analysis*. Springer-Verlag, New York, 2009; 213 pp.
- RDCTeam: a language and environment for statistical computing. Vienna: Foundation for Statistical Computing, 2009.
- Hujova Z. The prevalence of obesity and hypertension among first-year students at Trnava University in Slovakia. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2013; 5 (8): 361-367.
- Gharaibeh M, Alzoubi K, Khabour O, Tinawi L, Hamad R, Keewan E, Matarneh S, Alomari M. Assessment of cardiovascular risk factors among university students: the gender factor. *Cardiology Research*, 2012; 3 (4): 172-179.
- Kutlu R, Memetoglu M. Evaluation of cardiovascular risk factors among university students in Turkey: a cross-sectional survey. *Russian Open Medical Journal*, 2013; 2 (3): 1-5.
- WHO: Prevalence of noncommunicable disease risk factors in the Republic of Moldova STEPS 2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 221 pp.; 2014.

23. Zanini G., Magro F., Okunuga B., Pasini F. et al. Cardiovascular risk factors, diet and lifestyle among a group of Italian young adults students. *Int. J. Clin. Cardiol.*, 2015; 2: 018.
24. Brambilla P., Bedogni G., Heo M., Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 2013; 37 (7): 943-946.
25. Guasch-Ferré M., Bulló M., Martínez-González M., Corella D., Estruch R., Covas M.-I., Arós F., Wärnberg J., Fiol M., Lapetra J. Waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors in elderly individuals at high cardiovascular risk. *PLoS One*, 2012; 7 (8): e43275.
26. Ashwell M., Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of "early health risk": simpler and more predictive than using a "matrix" based on BMI and waist circumference. *BMJ open*, 2016; 6 (3): e010159.
27. Graves L., Garnett S., Cowell C., Baur L., Ness A., Sattar N., Lawlor D. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatric obesity*, 2014; 9 (5): 327-338.
28. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I., Graham R., Garcia C., Hobbs H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature genetics*, 2005; 37 (2): 161-165.
29. Staiano A., Katzmarzyk P. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 2012; 36 (10): 1261-1269.
30. Srinivasan S., Wattigney W., Webber L., Berenson G. Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents, and young adults: emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. *Preventive medicine*, 1991; 20 (6): 671-684.
31. Donahue R., Jacobs D., Sidney S., Wagenknecht L., Albers J., Hulley S. Distribution of lipoproteins and apolipoproteins in young adults The CARDIA Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1989; 9 (5): 656-664.
32. Porkka K., Viikari J., Rönnemaa T., Marniemi J., Åkerblom H. Age and gender specific serum lipid and apolipoprotein fractiles of Finnish children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatrica*, 1994; 83 (8): 838-848.
33. Lau J., Adams S., Irwin C., Ozer E. Receipt of preventive health services in young adults. *Journal of Adolescent Health*, 2013; 52 (1): 42-49.

ARTICOL DE CERCETARE

Antibioticorezistența microbială în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedic și traumatologie: studiu epidemiologic, descriptiv, transversal

Diana Spătaru¹, Viorel Prisacari^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 17.02.2017
Data acceptării spre publicare: 20.03.2017

Autor corespondent:

Viorel Prisacari, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de epidemiologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu a fost determinat spectrul de antibioticorezistență/sensibilitate a agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil ortopedic și traumatologie, în funcție de specia microorganismului, tipul antibioticului, tulpinile izolate în monocultură și asocieri.

Ipoteza de cercetare

Gradul antibioticorezistenței microbiene diferă în funcție de profilul staționarului medical, specia microorganismului și tipul antibioticului utilizat, nivelul de asocieri al agenților cauzali în focarul patologic.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost determinat gradul de sensibilitate/rezistență al agenților cauzali la antibiotice, în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedic și traumatologie, în funcție de specia microorganismului, tipul/grupul antibioticului, numărul de tulpini izolate din focarul patologic, cât și de achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antibacteriene.

Rezumat

Introducere. Utilizarea pe scară largă a preparatelor antimicrobiene în profilaxia și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale (ISPN) a condus la apariția tulpinilor polirezistente la antibiotice. Infecțiile produse de microor-

RESEARCH ARTICLE

Microbial antibiotic resistance in nosocomial septic-purulent infections in orthopedics and traumatology: epidemiological, descriptive, transversal study

Diana Spataru¹, Viorel Prisacari^{1*}

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

Manuscript received on: 17.02.2017
Accepted for publication on: 20.03.2017

Corresponding author:

Viorel Prisacari, PhD, university professor
Chair of epidemiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

What is not known yet, about the topic

It was not determined the antibiotic resistance/susceptibility spectrum of the causative agents in orthopedic and traumatic septic purulent infections, depending on the species of the microorganisms, antibiotics type, isolated strains in monoculture and associations.

Research hypothesis

The microbial antibiotics resistance degree depends on the medical station profile, the microorganism species and the type of antibiotic used, the causative agent associations' level in the pathologic focus.

Article's added novelty on this scientific topic

It was determined the level of sensitivity/resistance of the causative agents to antibiotics in orthopedic and traumatic nosocomial septic-purulent infections was, depending on the species of the microorganism, type/group of antibiotic, number of isolated strains from pathological focus, and the acquisition and rational use of antibacterial preparations.

Abstract

Introduction. The widespread use of antimicrobial drugs in the prophylaxis and treatment of septic-purulent nosocomial infections (SPNI) led to the appearance of poly resistant strains to antibiotics. Infections caused by resistant micro-

ganisme rezistente reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea publică, determinând un nivel înalt de morbiditate și mortalitate, eșecuri terapeutice.

Material și metode. Cercetarea dată reprezintă un studiu epidemiologic descriptiv, transversal, care se bazează pe metoda de analiză retrospectivă a 2013 tulpini, izolate de la pacienții cu ISPN în Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie, examinate pe parcursul anilor 2009-2010 și 2013-2014. Studiul antibioticorezistenței/sensibilității microorganismelor a fost realizată în laboratorul bacteriologic al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie prin metoda disc difuzimetrică.

Rezultate. Sensibilitatea/rezistența agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie este variată, iar valorile acestor parametri diferă în funcție de grupul antibioticului, variind de la 29,0 până la 97,0% de probe sensibile și viceversa, de la 26,0 până la 98% de probe rezistente. O pondere mai înaltă a antibioticorezistenței a fost înregistrată la microorganismele gramnegative (57,72%), precum și la tulpinile izolate în asocieri de microorganisme (67,0%), mai cu seamă, față de grupurile preparatelor antimicrobiene larg utilizate în practica medicală – cefalosporine (66,15%), peniciline (63,95%) și sulfamide (70,77%).

Concluzii. Agenții cauzali în patologia septico-purulentă de profil ortopedie și traumatologie, poartă un caracter poli-etologic și manifestă rezistență înaltă față de antibiotice, iar evitarea eșecurilor terapeutice pot fi prevenite, doar luând în calcul rezultatele antibioticogramei. Rezultatele studiului confirmă necesitatea elaborării și implementării programului de achiziționare și utilizare rațională a preparatelor antibacteriene, supraveghere și control a antibioticorezistenței microbiene, adecvat staționarului medical.

Cuvinte cheie: infecții septico-purulente, microorganisme, antibioticorezistență.

Introducere

Rezistența alarmantă a bacteriilor la antibiotice este cel mai discutat subiect al actualelor reuniuni științifice [1-8]. Infecțiile cauzate de bacterii rezistente la antibiotice devin tot mai frecvente, iar mai mulți agenți patogeni au devenit polirezistenți la chimiopreparatele pe larg utilizate în practica medicală. Fenomen, care diminuează capacitatea de luptă cu bolile infecțioase, inclusiv nosocomiale [9, 10].

Deseori, antibioticele sunt administrate nerațional, fără scontarea antibioticogramei agenților cauzali [11-13]. Pe lângă tratamentul ineficient, administrarea nerațională a antibioticelor conduce la creșterea rezistenței microorganismelor la tot mai multe molecule, inclusiv la cele cu spectru larg de acțiune, dictând necesitatea lărgirii permanente a arsenalului de preparate antimicrobiene [13].

În Republica Moldova, nu există un sistem practic de monitorizare a antibioticorezistenței microbiene. Totodată, există studii, efectuate în acest context, care reflectă, în mare măsură, situația creată. De exemplu, un studiu recent (V. Prisacari, I. Berdeu, 2015), efectuat pe baza unui spital poliprofil, a constatat că tulpinile izolate de la pacienții cu ISP au ma-

organisms are a major public health problem, determining a high level of morbidity and mortality treatment failures.

Material and methods. This research is an epidemiological, descriptive, transversal study, based on retrospective analysis method of the 2013 strains, isolated from patients with SPNI in Clinical Hospital of Orthopedy and Traumatology, examined in 2009-2010 and 2013-2014. Antibiotics resistance/sensitivity of the microorganisms study has been achieved in the bacteriological laboratory of the Clinical Hospital of Orthopedy and Traumatology, using disk diffusion method.

Results. Sensitivity/resistance of the causative agents in septic purulent orthopedic and traumatic infections is varied, and the values of these parameters vary depending on the antibiotic group, ranging from 29.0 up to 97.0% – sensitive samples, and vice versa, from 26.0 to 98% – resistant samples. A higher share of antibiotics resistance was recorded in gram-negative microorganisms (57.72%), as well as – in isolated strains microorganisms associations (67.0%), especially the groups of antimicrobial preparations. widely used in medical practice – cephalosporin (66.15%), penicillin (63.95%) and sulfamide (70.77%).

Conclusions. Causative agents in orthopedic and traumatic septic-purulent pathology has a polyetiologic character and exhibit high resistance to antibiotics and avoidance of treatment failures can be prevented, only taking into account the results of antibiotic resistance. The study results confirm the necessity to develop and implement the program of acquisition and rational use of antibacterial drugs, supervision and control of microbial antibiotics resistance, appropriate to the medical station.

Key words: septic-purulent infections, microorganisms, antibiotic resistance.

Introduction

The alarming resistance of bacteria to antibiotics is the most of all discussed actual scientific meetings subject [1-8]. Infections caused by antibiotic-resistant bacteria are becoming more frequent, and several pathogenic agents became poly resistant to widely used chemo preparations in medical practice. The phenomenon that affects the ability to fight against infectious diseases, including nosocomial [9, 10].

Often, antibiotics are administered unreasonably, without discounting antibiotic resistance of the causative agents [11-13]. In addition to the inefficient treatment, irrational administration of antibiotics leads to increased microorganisms resistance to more and more antibiotics, including broad-spectrum antibiotics, dictating the necessity of constant expansion of the arsenal of antimicrobial preparations [13].

In the Republic of Moldova there is no a practical monitoring system of microbial antibiotics resistance. However, there are studies carried out in this context that largely reflect the situation. For example, a recent study (V. Prisacari, I. Berdeu, 2015) carried out on the basis of a poly profile hospital found out that strains, isolated from patients with SPI, showed resistance to antibiotics in 51.44%; more frequently to peni-

nifestat rezistență față de antibiotice în 51,44%; mai frecvent față de peniciline (65,40%), cefalosporine (79,40%), inclusiv, cefalosporinele de primă generație (74,76%), de generația a doua (93,30%), generația a treia (73,80%) și de generația a patra (85,50%) [8, 18].

Stabilirea diagnosticului microbiologic și tratamentul antibacterian adecvat, conform antibioticogramei, sunt acțiuni absolut necesare atât pentru un tratament eficient al ISPN, cât și în studierea diferitor aspecte ale procesului epidemic [14-16]. Monitorizarea rezistenței antimicrobiene poate servi drept bază, nu numai pentru o terapie rațională, dar și în achiziționarea selectivă a antibioticelor [17, 18].

Material și metode

Studiul a fost realizat în baza investigațiilor bacteriologice, efectuate în laboratorul microbiologic al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie (SCTO). Pentru a determina modificările evolutive în antibioticorezistența microbiană, a fost efectuată analiza comparativă a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISPN în diferite perioade, prima – anii 2009-2010, care include studiul de bază, și cea de-a doua perioadă – anii 2013-2014.

Tulpinile de microorganisme cercetate au fost izolate de la pacienții cu ISP, internați în cadrul următoarelor secții profilizate ale SCTO: Traumatisme multiple, Traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți, Chirurgie septică, Chirurgia mâinii și microchirurgie, Patologia coloanei vertebrale, Patologia articulațiilor mari și endoprotezare, Reanimare, Leziuni termice.

În total, au fost analizate 3860 de tulpini de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISP, inclusiv, 2013 tulpini – în prima perioadă și 1857 de tulpini – în a doua perioadă. Antibiograma tulpinilor izolate a fost determinată prin metoda disc-difuzimetrică (Kirby-Bauer).

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 12 din 24.03.2014, președinte CEC – Mihail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Luând în considerație faptul că studiul a fost efectuat în baza investigațiilor bacteriologice (registru de determinare a sensibilității microorganismelor față de antibiotice, formularul F nr. 396-1/e, registrul investigațiilor și evidenței rezultatelor privind stabilirea sensibilității microorganismelor la preparatele chimico-terapeutice, formularul F nr. 254/e), acordul informat pentru efectuarea studiului a fost obținut de la administrația spitalului.

Pentru prelucrarea informației obținute, a fost utilizată metoda epidemiologică de analiză descriptivă, a fost calculată ponderea și tendințele antibioticorezistenței microbiene, în funcție de specia și grupul microorganismelor, tipul și grupul antibioticelor. Studiul dat se referă la studiile epidemiologice transversale.

Rezultatele obținute au fost introduse în baze de date electronice și prelucrate statistic cu ajutorul programelor computerizate WHONET 5.6 și Microsoft Office Excel 2010.

Testele statistice folosite au fost: intervalul de încredere (CI 95%), criteriul t-Student.

cillin (65.40%), cefalosporin (79.40%), including the first-generation cephalosporin (74.76%), the second-generation (93.30%), the third generation (73.80 %) and fourth generation (85.50%) [8, 18].

Establishment of microbiological diagnosis and appropriate antibacterial treatment, according to antibiotic resistance are absolutely necessary actions for an effective treatment of SPNI and in the study of different aspects of the epidemic process [14-16]. Monitoring the antimicrobial resistance may serve as base not only for rational therapy, but also for selective acquisition of antibiotics [17, 18].

Material and methods

The study was performed on the basis of microbiological investigations, performed in bacteriologic laboratory of the Clinical Hospital of Orthopedics and Traumatology (CHOT). To determine evolutionary changes in microbial antibiotics resistance, was performed a comparative analysis of antibiotic resistance of the microorganisms strains isolated in patients with SPNI at different times, the first – 2009-2010, which includes the basic study and the second period – 2013-2014.

Strains of the studied microorganisms were isolated in patients with SPI admitted in the following profiled sections of CHOT: Multiple trauma, Trauma and orthopedics for children and adults, Septic surgery, Hand surgery and microsurgery, Spinal canal pathology, Pathology of large joints and endoprosthesis, Resuscitation, Thermal injuries.

Were analyzed a totality of 3860 microorganisms strains, which were isolated in patients with SPI, including 2013 strains in the first period and 1857 strains in the second period. Antibiotic resistance of the isolated strains was determined by disk diffusion metric method (Kirby-Bauer).

The research project and the study protocol were approved by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy *Nicolae Testemițanu* (favorable opinion of the Ethics Committee of Research no. 12 from 24.03.2014, president of CEC – Mihail Gavriiliuc, PhD, university professor). Taking into consideration the fact that the study was carried out on the basis of bacteriological investigations (the registry for determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics *F no. 396-1/e*, the registry of the results of investigations and determining the sensitivity of microorganisms to chemical and therapeutic preparations *F no. 254/e*), was obtained an informed consent from hospital administration.

For the processing of obtained information, was used the epidemiological descriptive analysis, was calculated the importance and microbial antibiotics resistance, depending on the microorganisms' species and group, the antibiotics type and group. This study relates to the transversal epidemiological studies.

The obtained results were introduced into electronic databases and statistically analyzed, using the computer programs WHONET 5.6 and Microsoft Office Excel 2010.

The used statistical tests were the confidence interval (CI 95%), the t-Student

Rezultate

În rezultatul unui studiu recent [19], s-a determinat că patologia septico-purulentă în staționarele de profil ortopedie și traumatologie poartă un caracter poli etiologic, atât la general, cât și în focarele de infecție, la pacienți. Predomină microorganismele gram pozitive (63,19%), în raport cu cele gram negative (35,56%).

Studiul antibioticogramelor tulpinilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente (ISP), a stabilit prevalența tulpinilor rezistente față de antibiotice (50,16%), în comparație cu cele sensibile (49,84%).

Un grad mai înalt al antibioretistenței a fost stabilit pentru grupul microorganismelor gram negative, în 57,72% din probe, și fungi (*C. albicans*), care au manifestat rezistență față de antibiotice în 93,33% din probe (Tabelul 1, Figura 1).

În grupul de microorganisme gram pozitive, o rezistență sporită față de antibiotice manifestă *S. epidermidis* (51,18%), *E. faecalis* (54,7%) și *E. faecium* (76,20%) din probe.

Speciile de microorganisme gram negative au prezentat o rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor și, invers, o sensibilitate redusă. Tulpinile de *C. diversus* au manifestat rezistență față de antibiotice în 64,78% din probe, cele de *K. pneumoniae* – în 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78%, *E. aerogenes* – 56,76%, *P. mirabilis* – 54,78%, *P. vulgaris* – 52,25%, *E. coli* – 46,98% (Tabelul 1).

Reieșind din faptul că polirezistente la antibiotice sunt definite microorganismele rezistente la 6 și mai multe antibiotice (V. Prisacari, 2009), 60,15% din totalul de tulpini izolate de

Results

As a result of a recent study [19], it was determined that the septic-purulent pathology in Orthopedics and Traumatology has a poly etiologic character, both generally and outbreaks of infection in patients. The Gram-positive microorganisms (63.19%) prevail, compared to the gram-negative bacteria (35.56%).

A study with antibiotic resistance of microorganisms' strains, isolated in patients with septic-purulent infection (SPI), determined the prevalence of antibiotic-resistant strains to 50.16% antibiotics compared to 49.84% sensitive ones.

A higher degree of antibiotics resistance was established in Gram-negative microorganisms group, in 57.72% of the samples, and fungi (*C. albicans*), which developed resistance to antibiotics in 93.33% of the samples (Table 1, Figure 1).

In the group of Gram-positive microorganisms an increased resistance to antibiotics exhibit *S. epidermidis* (51.18%) *E. faecalis* (54.7%) and *E. faecium* – 76.20% samples.

The species of gram-negative microorganisms have shown increased resistance to most antibiotics, and vice versa, a reduced sensitivity. The strains of *C. diversus* have shown resistance to antibiotics in 64.78% of the samples, those of *K. pneumoniae* – in 64.54%, *P. aeruginosa* – 62.78%, *E. aerogenes* – 56.76%, *P. mirabilis* – 54.78%, *P. vulgaris* – 52.25%, *E. coli* – 46.98% (Table 1).

Poly resistant antibiotics are defined as the microorganisms resistant to 6 and more antibiotics (V. Prisacari, 2009), 60.15% of the total strains, isolated in patients with SPI of Or-

Tabelul 1. Antibioticosensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie.

Table 1. Antibiotics sensibility/resistance of the microorganisms isolated from patients with septic-purulent infections of orthopedic and trauma profile.

Specia / species	nr. tulpini izolate / no. of isolated strains	nr. testări la antibiotic / no. of antibiotic tests	Inclusiv / inclusively			
			Sensibile / sensible		Rezistente / resistant	
			abs	%	abs	% (95% CI)
<i>S. aureus</i>	789	11660	6820	58,50	4840	41,50 (40,61–40,62)
<i>S. epidermidis</i>	191	2775	1355	48,82	1420	51,18 (49,29–49,32)
<i>S. saprophyticus</i>	14	171	84	49,12	87	50,88 (43,13–43,71)
<i>E. faecalis</i>	257	3682	1668	45,30	2014	54,70 (53,07–53,10)
<i>E. faecium</i>	20	374	89	23,80	285	76,20 (71,55–71,83)
<i>S. pyogenes</i>	1	13	9	69,24	4	69,24 (9,09–13,85)
Total, gram pozitive	1272	18586	10020	53,91	8566	46,09 (45,36–45,37)
<i>E. coli</i>	88	1192	632	53,02	560	46,98 (44,11–44,19)
<i>E. aerogenes</i>	174	2329	1007	43,24	1322	56,76 (54,72–54,76)
<i>E. cloacae</i>	1	14	4	28,57	10	71,43 (41,89–49,20)
<i>Kl. pneumonie</i>	31	423	150	35,46	273	64,54 (59,77–60,01)
<i>Ps. aeruginosa</i>	215	2823	1051	37,22	1772	62,78 (60,95–60,99)
<i>P. vulgaris</i>	52	668	319	47,75	349	52,25 (48,38–48,52)
<i>P. mirabilis</i>	20	261	118	45,22	143	54,78 (48,53–48,91)
<i>C. freundii</i>	39	518	280	54,05	238	45,95 (41,59–41,78)
<i>C. diversus</i>	87	1221	430	35,22	791	64,78 (62,02–62,11)
<i>Kl. oxytoca</i>	7	94	52	55,32	42	44,68 (34,41–35,42)
<i>Acinetobacter</i>	2	28	4	14,28	24	85,72 (67,33–71,77)
Total, gram negative	716	9571	4047	42,28	5524	57,72 (56,71–56,72)
<i>C. albicans</i>	25	75	5	6,67	70	93,33 (85,12–86,90)
Total	2013	28232	14072	49,84	14160	50,16 (49,57–49,58)

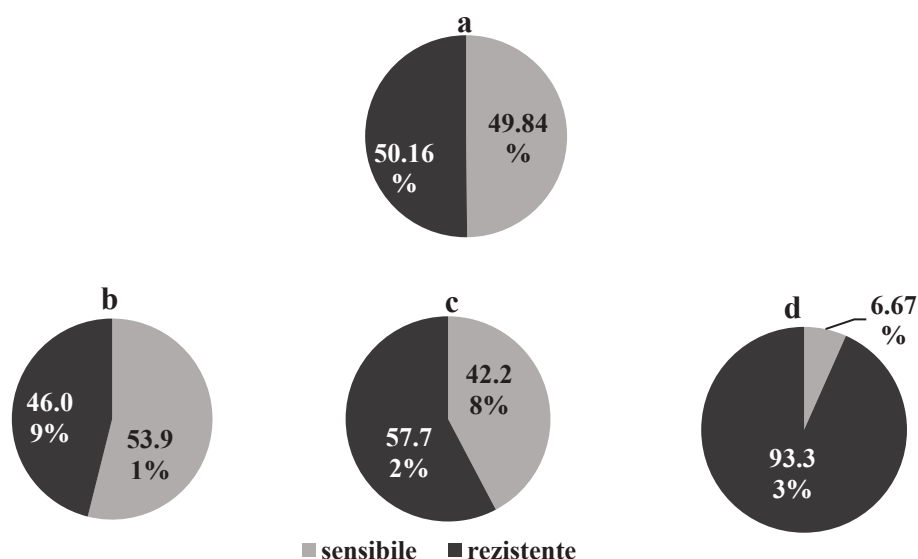


Fig. 1 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISP în staționările de profil ortopedie și traumatologie: (a) generală; (b) microorganisme grampozitive; (c) microorganisme gramnegative; (d) fungi.

Fig. 1 Sensitivity/resistance of the strains detected in patients with SPI at Orthopedic and Traumatology hospitals: (a) general; (b) Gram-positive microorganisms; (c) Gram-negative microorganisms; (d) fungi.

la pacienții cu ISP de profil ortopedie și traumatologie pot fi considerate polirezistente și numai 39,8% – sensibile la antibiotice (Figura 2).

O polirezistență mai semnificativă este caracteristică pentru microorganismele gramnegative (67,73%) și mai joasă – pentru grupul de microorganisme grampozitive (55,34%) (Figura 2). Dintre microorganismele grampozitive, o polirezistență sporită s-a constatat la tulpinile de *E. faecium* (80,0%), *E. fecalis* (73,34%) și *S. epidermidis* (62,82%), pe când dintre cele gramnegative, o polirezistență ridicată manifestă, practic, toate tulpinile de microorganisme, în special, *C. diversus* (75,86%), *P. aeruginosa* (74,88%), *K. pneumoniae* (74,19%) și *P. mirabilis* (70,0%) (Figura 2).

S-a stabilit că, 39,9% dintre tulpini au manifestat rezistență la 1-5 antibiotice, prin urmare, ele pot fi clasate ca și habituale; 34,27% dintre ele s-au dovedit a fi rezistente la 6-10 antibiotice – tulpini potențial spitalicești și 25,83% – rezistente la 12-32 antibiotice (tulpini spitalicești), Tabelul 2.

thopedics and Traumatology, that can be considered poly resistant, and only 39.8% - susceptible to antibiotics (Figure 2).

A more significant poly resistance, is characteristic for the gramnegative microorganisms – 67.73%, and the lower for gram-positive microorganisms – 55.34% (Figure 2). From the Gram-positive, an increased poly resistance was found in strains of *E. faecium* (80.0%), *E. fecalis* (73.34%) and *S. epidermidis* (62.82%), while the Gram-negative bacteria exhibit high poly resistancy in all strains of microorganisms, in particular *C. diversus* (75.86%), *P. aeruginosa* (74.88%), *K. pneumoniae* (74.19%) and *P. mirabilis* (70.0%) (Figure 2).

It was determined that 39.9% of the strains showed resistance to 1-5 antibiotics, so that they can be classed as habitual, 34.27% - were resistant to 6-10 antibiotics – potentially hospital strains and 25.83% - resistant to 12-32 antibiotics – hospital strains (Table 2).

Depending on the group of antibiotics, generally, it has been found that the sensitivity / resistance to antibiotics is

Tabelul 2. Clasificarea tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente.

Table 2. Microorganisms strains classification isolated from patients with SPI.

Indicii / Index	Tulpini sensibile la toate antibioticele / Strains sensible to all antibiotics	Tulpini ce au manifestat rezistență față de / Strains which manifested resistancy to:			Total
		1-5 antibiotice / antibiotics	6-10 antibiotice / antibiotics	11-32 antibiotice / antibiotics	
abs	56	747	690	520	2013
%	2,80	37,10	34,27	25,83	100,0
Clasificarea tulpinilor / Strains classification	habituale / habitual	habituale / habitual	potențial spitalicești / potentially hospital	spitalicești / hospital	

În funcție de grupul de antibiotice, în general, s-a constatat că sensibilitatea/rezistența față de antibiotice este

varied and is from 29.0% to 97.0% – sensitive samples, and vice versa, from 26.0% to 98.0% – resistant samples, with a

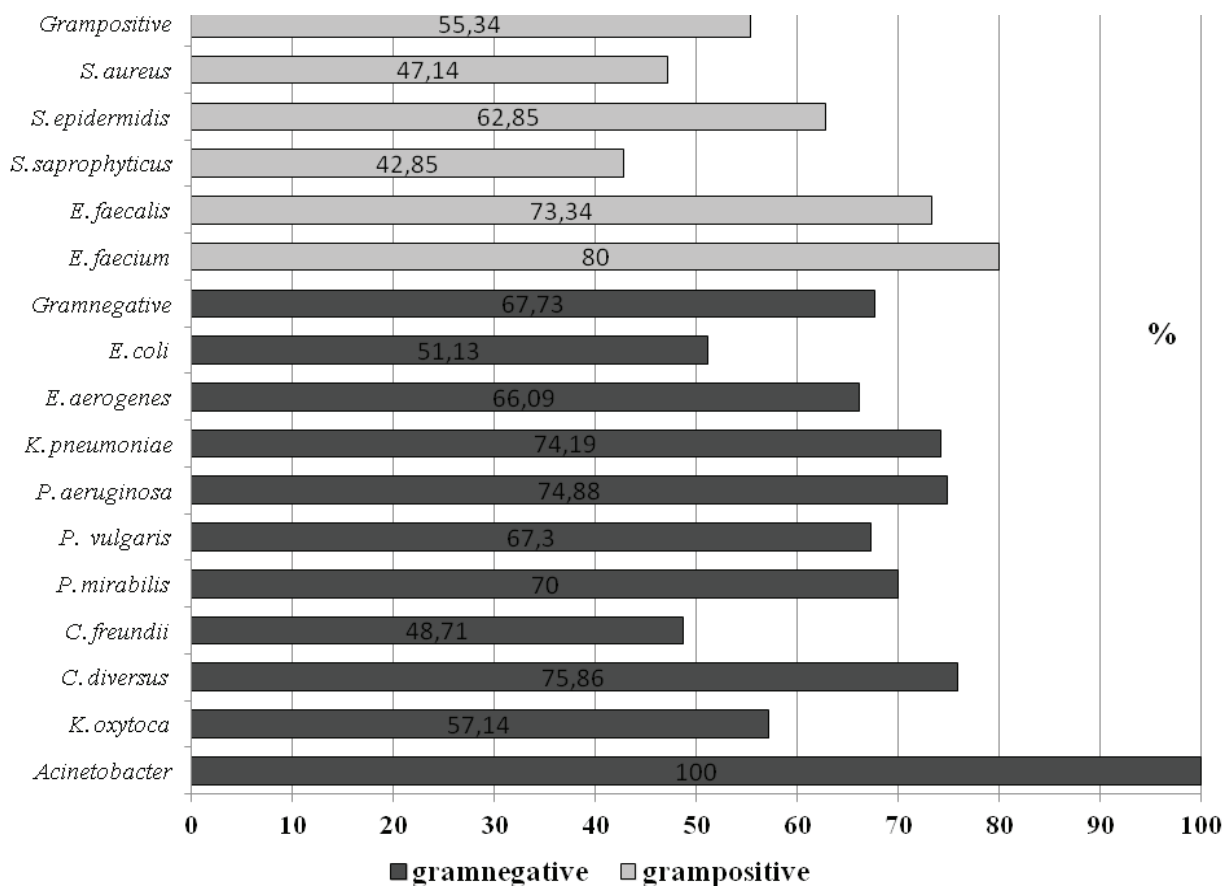


Fig. 2 Polirezistența față de antibiotice la diferite specii de microorganisme – principalii agenți cauzali în ISP de profil ortopedie și traumatologie.

Fig. 2 Polyresistance to antibiotics in different species of microorganisms – the main causative agents in SPI are of orthopedic and trauma profile.

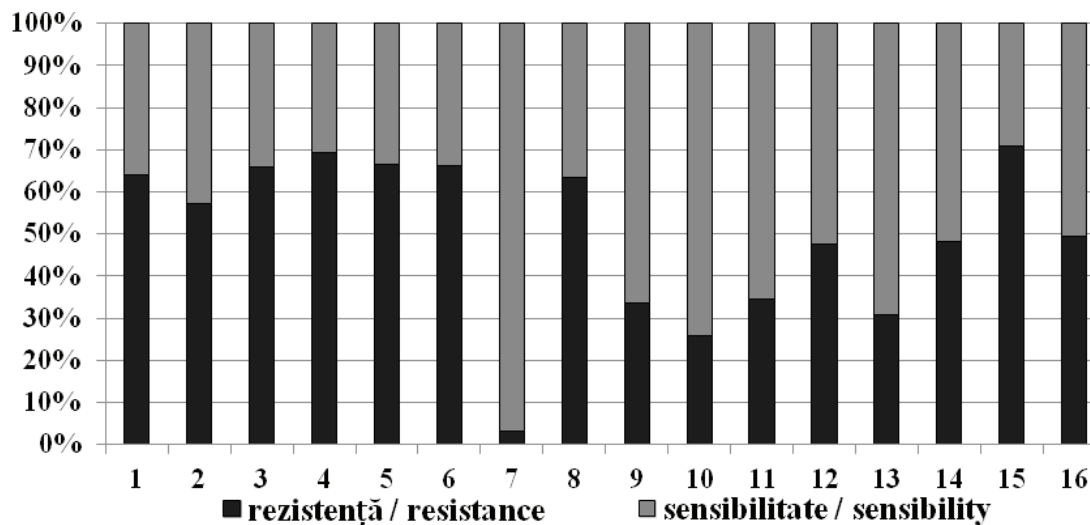


Fig. 3 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme izolate față de diverse grupe de antibiotice: (1) peniciline; (2) cefalosporine I generație; (3) cefalosporine II generație; (4) cefalosporine III generație; (5) cefalosporine IV generație; (6) total cefalosporine; (7) carbapeneme; (8) macrolide; (9) aminoglicozide; (10) glicopeptide; (11) chinolone; (12) fluorochinolone; (13) tetracicline; (14) fenicoli; (15) sulfamide; (16) rifampicină.

Fig. 3 Sensitivity/resistance of microorganisms strains isolated from different groups of antibiotics: (1) penicillin; (2) 1st generation cephalosporin; (3) cephalosporin of the 2nd generation; (4) cephalosporin of the 3rd generation; (5) 4th generation cephalosporin; (6) total cephalosporin; (7) carbapenems; (8) macrolides; (9) aminoglycosides; (10) glycopeptides; (11) quinolones; (12) fluor quinolones; (13) tetracyclines; (14) phenicols; (15) sulfonamides; (16) rifampicin.

variată și constituie de la 29,0% până la 97,0% – probe sensibile și, invers, de la 26,0% până la 98,0% – probe rezistente, cu o medie de $50,11 \pm 20,17\%$ – sensibilitate și $49,89 \pm 20,17\%$ – rezistență.

O pondere mai înaltă a rezistenței microorganismele izolate au manifestat față de sulfamide (70,77%), cefalosporine de generația a III-a (69,35%), cefalosporine de generația a IV-a (66,55%), cefalosporine de generația a II-a (65,89%), cefalosporine de generația întâi (57,25%), peniciline (63,95%), macrolide (63,33%). Și invers, o rată mai înaltă a sensibilității, culturile izolate au prezentat față de carbapeneme (97,0%), glicopeptide (74,12%), tetraciline (69,35%), aminoglicozide (66,58%), chinolone (65,92%), fluoroquinolone (52,44%), fenicoli (51,76%) (Figura 3).

Microorganismele grampozitive au manifestat rezistență sporită față de sulfamide (71,05%), macrolide (63,20%), cefalosporine de generația a II-a, a III-a și a IV-a (53,97%, 60,32%

sensitivity average of $50.11 \pm 20.17\%$ – and $49.89 \pm 20.17\%$ – resistance.

A higher resistance, the isolated microorganisms manifested to sulfonamides (70.77%), the third generation of cephalosporins (69.35%), the fourth generation of cephalosporin (66.55%), cephalosporins of the second generation (65.89%), the first generation of cephalosporins (57.25%), penicillin (63.95%), macrolides (63.33%). Conversely, a higher rate of sensitivity, the isolated cultures exhibited to the carbapenems (97.0%), glycopeptides (74.12%), tetracyclines (69.35%), aminoglycosides (66.58%), quinolones (65.92%), fluoroquinolones (52.44%), phenicols (51.76%) (Figure 3).

Gram-positive microorganisms showed increased resistance to sulfonamides (71.05%), macrolides (63.20%), and cephalosporin of II, III and IV generation (53.97%, 60.32% and 54.54%, respectively), penicillin (54.95%), and fluoroquinolones (52.66%) (Figure 4A).

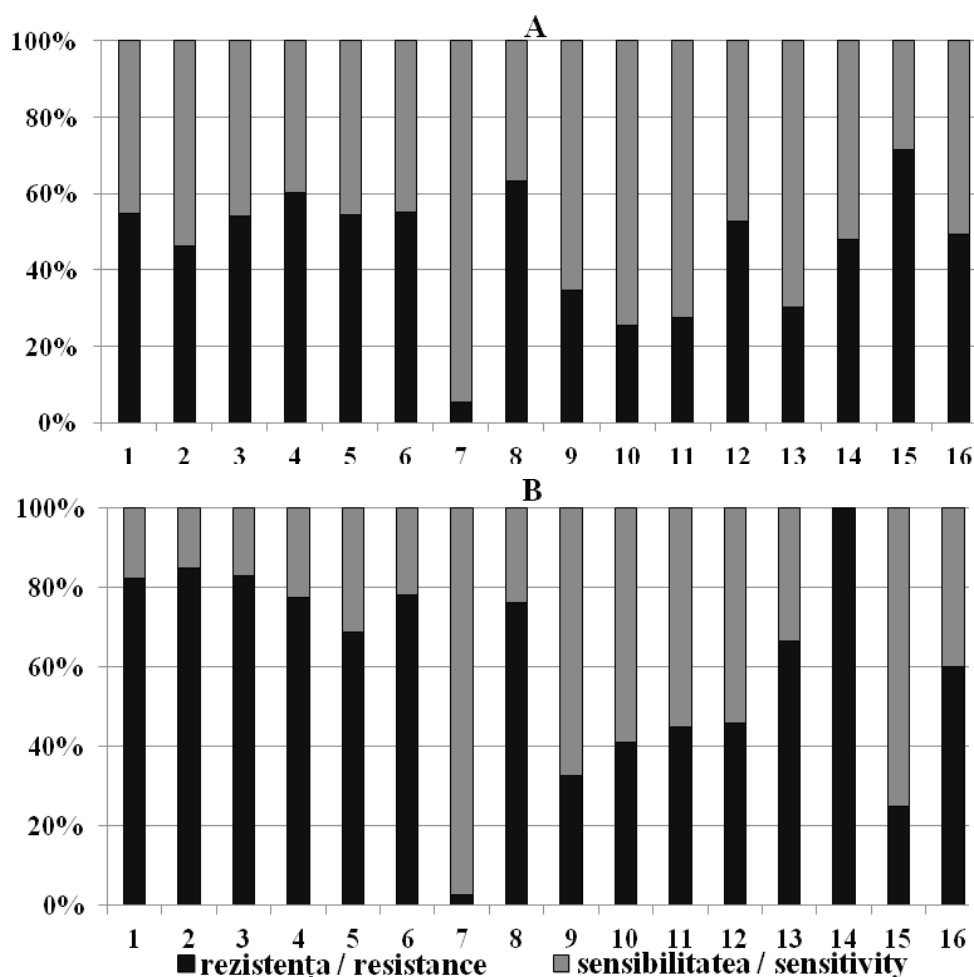


Fig. 4 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate față de diferite grupe de antibiotice: (A) grampozitive; (B) gramnegative. (1) peniciline; (2) cefalosporine I generație; (3) cefalosporine II generație; (4) cefalosporine III generație; (5) cefalosporine IV generație; (6) total cefalosporine; (7) carbapeneme; (8) macrolide; (9) aminoglicozide; (10) glicopeptide; (11) chinolone; (12) fluoroquinolone; (13) tetraciline; (14) fenicoli; (15) sulfamide; (16) rifampicină.

Fig. 4 Sensitivity/resistance of the strains isolated from different groups of antibiotics (A) Gram-positive; (B) Gram-negative. (1) penicillin; (2) Ist generation cephalosporin; (3) cephalosporin of the IIrd generation; (4) cephalosporin of the IIIrd generation; (5) IVth generation cephalosporin; (6) total cephalosporin; (7) carbapenem; (8) macrolides; (9) aminoglycosides; (10) glycopeptides; (11) quinolones; (12) flour quinolones; (13) tetracyclines; (14) phenicols; (15) sulfonamides; (16) rifampicin.

și 54,54%, respectiv), peniciline (54,95%), fluorochinolone (52,66%) (Figura 4A).

Microorganismele gramnegative au manifestat un grad de rezistență înalt față de cefalosporine de generația I, a II-a și a III-a (84,90%, 82,95% și 77,65%, respectiv), peniciline (82,53%), macrolide (76,20%), tetraciclone (66,67%) (Figura 4B).

Analiza antibioticosensibilității/polirezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP, în funcție de numărul de tulpini izolate din focarul patologic, a constatat că speciile de microorganisme, izolate în monoculturi, au prezentat o sensibilitate mai înaltă față de antibiotice (52,0%), în raport cu tulpinile izolate în asocieri (33,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$). Referitor la polirezistența tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP, invers, a reflectat valori

Gram-negative microorganisms have shown a high degree of resistance to cephalosporin of I, II and III generation (84.90%, 82.95% and 77.65%, respectively), penicillin (82.53%), macrolide (76.20%), tetracycline (66.67%) (Figure 4B).

Antibiotic sensitivity/poly resistance analysis of the microorganisms, isolated from patients with SPI, depending on the number of strains isolated from pathologic focus, established that species of microorganisms isolated in monocultures exhibited a higher sensitivity to antibiotics (52.0%) compared with the strains isolated in combinations (33.0%), the difference being statistically confirmed ($t=5.52$, $p<0.001$). What is poly resistance of the isolated strains from patients with SPI, conversely, reflected in higher values among the microorgan-

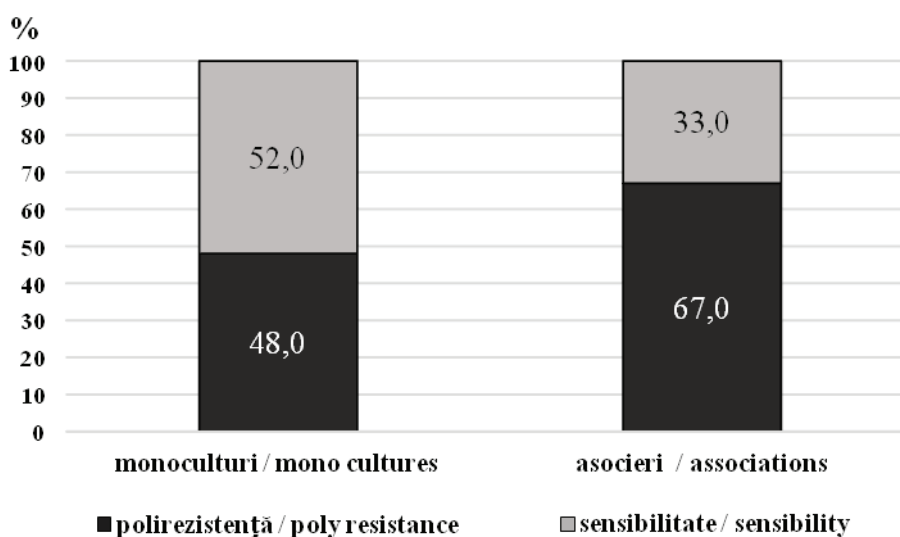


Fig. 5 Antibioticosensibilitatea/polirezistența generală a tulpinilor izolate din monoculturi și asocieri de microorganisme.

Fig. 5 Antibiotics general sensibility/polyresistance of isolated strains from monocultures and microorganisms association.

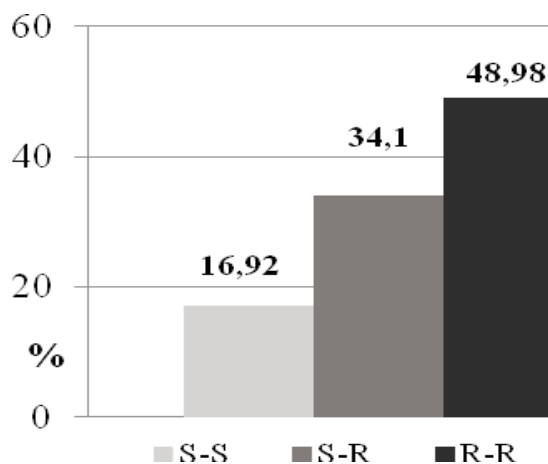


Fig. 6 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 2 culturi.

Fig. 6 Distribution of susceptible/resistant strains, isolated in association with 2 cultures.

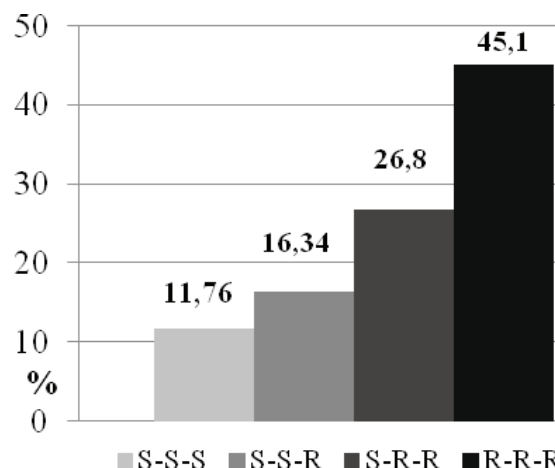


Fig. 7 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 3 culturi.

Fig. 7 Distribution of susceptible/resistant strains, isolated in association with 3 cultures.

mai înalte în rândul microorganismelor din asocieri (67,0%), și valori mai scăzute – la microorganismele izolate din focarele patologice în monoculturi (48,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$) (Figura 5).

O altă particularitate studiată, a fost sensibilitatea/rezistența tulpinilor ca parte componentă a asocierilor de microorganisme. Astfel, din cele 390 de asocieri cu 2 culturi, la 16,92% din ele – ambele tulpini din asocierie au fost clasate ca fiind sensibile, în 34,10% de asocieri au fost identificate o tulpină sensibilă și alta rezistentă, și în 48,98% din cazuri, ambele microorganisme au fost rezistente la antibioticele testate (Figura 6).

În cadrul asocierilor din 3 culturi ($n=153$), doar în 11,76% din cazuri au fost sensibile toate cele 3 specii de microorganisme izolate în acel focar patologic. La 16,34% din asocieri, au fost identificate 2 tulpini sensibile și una rezistentă. La 26,80% din asocieri, din totalul acestora, au fost stabilite o tulpină sensibilă și două rezistente la antibiotice (Figura 7). Iar în 45,1% din asocieri, toate cele 3 tulpini au fost rezistente la antibiotice. Deci, putem constata că polirezistența tulpinilor din asocierile cu 3 culturi este foarte înaltă.

O situație similară a fost înregistrată și în rândul asocierilor de microorganisme din 4 culturi (Figura 8). Astfel, doar una dintre cele 11 asocieri cu 4 culturi, a fost identificată cu toate 4 culturi sensibile, ceea ce reprezintă 9,09% din totalul acestora. La 18,18% din asocierile de acest tip, au fost înregistrate trei tulpini sensibile, iar una a fost rezistentă. La 27,27% din asocieri – două tulpini sensibile și două rezistente; la 18,18% din asocieri – o tulpină a fost sensibilă, restul 3 rezistente. Și 27,27% din asocierile cu 4 tulpini – toate au fost rezistente.

Studiul a inclus și determinarea sensibilității/rezistenței asocierilor de microorganisme per ansamblu, ca unitate integrală, care a fost efectuat în baza probelor de testare la antibiotice a tuturor tulpinilor din cadrul unei asocieri, prin calcularea numărului de probe sensibile și rezistente din totalul acestora. Prin urmare, asocierile cu un număr de până la 6 probe rezistente, celelate sensibile, au fost clasate în categoria asocieri sensibile și viceversa, cele cu un număr de probe rezistente mai mare și egal cu 6 – au fost catalogate ca fiind

isms in combinations (67.0%), and lower values – microorganisms isolated from pathological focus in monocultures (48.0%), the difference being statistically confirmed ($t=6.08$, $p<0.001$) (Figure 5).

Another studied feature, was sensitivity/resistance of strains as a component part of microorganisms associations. Thus, among those 390 combinations with 2 cultures, 16.92% of them – both association strains have been classified as sensitive, 34.10% associations a sensitive and a resistant strain were identified, and in 48.98% cases, the microorganisms were resistant to the tested antibiotics (Figure 6).

Concerning the three cultures ($n=153$) only 11.76% of these all the three species of microorganisms, isolated in that pathologic focus, were sensitive. In 16.34% associations, were identified two sensitive strains and one resistant strain. In 26.80% association of the total, a sensitive strain and two with antibiotic resistance were set (Figure 7).

In 45.1% association – all the three strains were resistant to antibiotics. So we find that poly resistance strains from the associations with 3 cultures is very high.

A similar situation has been recorded among microorganism associations from 4 cultures (Figure 8). Thus, only one, of the 11 associations of 4 cultures, was identified with all four sensitive cultures, which is 9.09% of the total. In 18.18% of the associations of this type, there were three sensitive strains, and one was resistant. In 27.27% associations one strain was susceptible and two resistant strains; in 18.18% of the associations – a strain was sensitive, the remaining 3 were resistant. And 27.27% associations with 4 strains – all were resistant.

The study include and the determining of the susceptibility/resistance of microorganisms associations overall, as integral unit, which was carried out on the basis of antibiotic test samples of all strains in a combination by calculating the number of sensitive and resistant samples in total. Therefore, the associations with a number of up to 6 resistant samples, the sensible ones were placed in the category of sensitive association, and vice versa, those with a number of resistance greater and equal to 6 samples – were classified as being poly resistant associations to

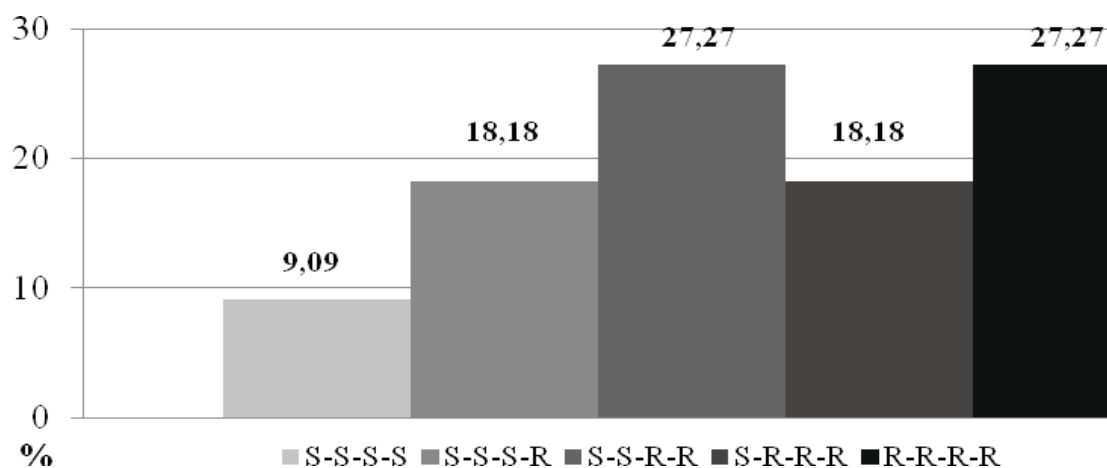


Fig. 8 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 4 culturi.

Fig. 8 Distribution of susceptible/resistant, strains isolated in association with 4 cultures.

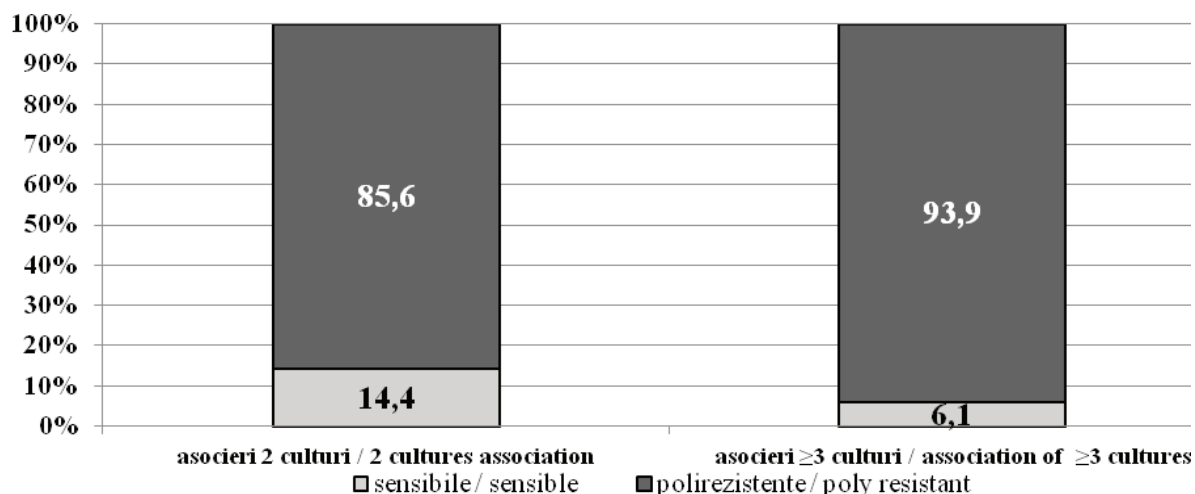


Fig. 9 Spectrul de sensibilitate/polirezistență al asocierilor de microorganisme.

Fig. 9 Spectrum of sensitivity/poly resistance of microorganisms associations.

Tablelul 3. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor față de diverse clase de antibiotice, pe perioade.

Table 3. Sensitivity/resistance of microorganisms to antibiotics of different classes, per periods.

Clase de antibiotice Antibiotics groups	I perioadă (2009-2010) Ist period (2009-2010)		II perioadă (2013-2014) IInd period (2013-2014)		t	p
	S, %	R, % (95CI)	S, %	R, % (95CI)		
Peniciline <i>Penicilline</i>	36,05	63,95 (62,26-65,61)	34,8	65,2 (62,78-67,54)	0,54	>0,05
β-lactamaze + inhibitor <i>β-lactamase + inhibitor</i>	-	-	50,72	49,28 (46,62-51,94)	25,81	<0,001
Cefalosporine gen. I <i>Cephalosporines Ist gen.</i>	42,75	57,25 (54,89-59,59)	43,42	56,58 (54,70-58,43)	0,33	>0,05
Cefalosporine gen. II <i>Cephalosporines IInd gen.</i>	34,11	65,89 (63,07-68,62)	37,31	62,69 (60,55-64,80)	1,46	>0,05
Cefalosporine gen. III <i>Cephalosporines IIIrd gen.</i>	30,65	69,35 (68,02-70,64)	29,57	70,43 (69,08-71,75)	0,73	>0,05
Cefalosporine gen. IV <i>Cephalosporines IVth gen.</i>	33,45	66,55 (62,50-70,42)	29,7	70,3 (66,38-73,84)	1,13	>0,05
Cefalosporine <i>Cephalosporines</i>	33,85	66,15 (65,11-67,15)	35,0	65,0 (64,05-65,93)	1,32	>0,05
Monobactame <i>Monobactams</i>	1,85	98,15 (90,10-99,95)	9,45	90,55 (84,07-95,02)	0,84	>0,05
Carbapeneme <i>Carbapenems</i>	97	3 (1,86-4,54)	79,19	20,63 (17,28-24,30)	3,25	<0,001
Aminoglicozide <i>Aminoglycosides</i>	66,59	33,41 (31,98-34,86)	63,24	36,76 (35,39-38,13)	1,96	<0,05
Ansamicine <i>Ansamicines</i>	50,61	49,39 (46,07-52,70)	61,95	38,05 (34,12-40,33)	3,24	<0,001
Chinolone <i>Quinolones</i>	65,65	34,35 (32,88-35,84)	66,87	33,13 (31,65-34,64)	0,66	>0,05
Inhibitori de folai <i>Folate inhibitors</i>	-	-	73,92	26,08 (22,47-29,93)	7,15	<0,001
Lincosamide <i>Lincosamides</i>	35,65	64,35 (61,66-66,96)	51,53	48,47(45,24-51,70)	5,54	<0,001
Macrolide <i>Macrolides</i>	38,26	61,74 (58,33-65,07)	23,7	76,3 (75,17-81,14)	5,26	<0,001
Glicopeptide <i>Glycopeptides</i>	74,13	25,87 (23,18-28,70)	99,12	0,88 (0,42-1,60)	6,04	<0,001
Fenicoli <i>Phenicol</i>	51,76	48,24 (44,84-51,65)	54,25	45,75 (42,15-49,73)	0,66	>0,05
Tetraciclina <i>Tetracyclines</i>	69,35	30,65 (28,42-32,94)	69,0	31,0 (29,02-33,02)	0,12	>0,05
Sulfamide <i>Sulfamides</i>	29,23	70,77 (66,65-74,64)	-	-	29,84	<0,001
Total / total	50,11	49,89 (49,29-50,47)	52,40	47,60 (47,03-48,17)	3,81	<0,001

asocieri polirezistente la antibiotice. În contextul celor expuse anterior, am determinat că în rândul asocierilor cu 2 culturi, doar 56 din ele au fost sensibile, ceea ce prezintă 14,40% din totalul asocierilor din 2 tulpini, iar 85,60% din asocieri au fost polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Asocierile din 3 și mai multe tulpini ($n=165$), au manifestat un spectru de polirezistență și mai înalt. Doar 6,10% din asocierile cu 3 culturi au fost estimate ca sensibile, iar 93,90%, – ca polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Aceste rezultate confirmă, odată în plus, masivitatea fenomenului de polirezistență, iar antibioticograma fiind indispensabilă, mai cu seamă, în cazul pacienților afectați de ISPN cu asocieri de microorganisme.

În rezultatul analizei comparative a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISPN în diferite perioade, anii 2009-2010 și, respectiv, 2013-2014, au fost remarcate unele modificări ale antibioticorezistenței microbiene (Tabelul 3).

Cea de-a doua perioadă cuprinde investigațiile antibioticogramelor a 1857 de tulpini de microorganisme, cu un număr total de probe de testare la antibiotice de 29.466, dintre care, în 15.439 de probe, ce constituie 52,40%, tulpinile izolate au prezentat sensibilitate, iar în 14.027 de probe, ce constituie 47,60% – rezistență față de antibiotice. Astfel, în comparație cu perioada precedentă, gradul de sensibilitate a agenților cauzali ai ISP s-a majorat de la 50,11% la 52,40%, adică cu

antibiotice. În contextul de mai sus menționate, am determinat că printre asocierile cu două culturi, doar 56 din ele au fost sensibile, ceea ce reprezintă 14,40% din asocierile de două tulpini, iar 85,60% din asocieri – au fost polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Asocierile din 3 sau mai multe tulpini ($n=165$), au manifestat un spectru de polirezistență și mai înalt. Doar 6,10% din asocierile cu 3 culturi au fost estimate ca sensibile, iar 93,90% – ca polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Rezultatele confirmă, odată în plus, masivitatea fenomenului de polirezistență și antibioticorezistență, mai cu seamă, în cazul pacienților afectați de ISPN cu asocieri de microorganisme.

În rezultatul analizei comparative a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISPN în diferite perioade, anii 2009-2010 și, respectiv, 2013-2014, au fost remarcate unele modificări ale antibioticorezistenței microbiene (Tabelul 3).

Cea de-a doua perioadă cuprinde investigațiile antibioticogramelor a 1857 de tulpini de microorganisme, cu un număr total de probe de testare la antibiotice de 29.466, dintre care, în 15.439 de probe, ce constituie 52,40%, tulpinile izolate au prezentat sensibilitate, iar în 14.027 de probe, ce constituie 47,60% – rezistență față de antibiotice. Astfel, în comparație cu perioada precedentă, gradul de sensibilitate a agenților cauzali ai ISP s-a majorat de la 50,11% la 52,40%, adică cu

Tabelul 4. Sensibilitatea/rezistența generală a tulpinilor de microorganisme, izolate în Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, pe perioade de studiu.

Table 4. General sensitivity/resistance of strains of microorganisms, isolated in Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedy during study periods.

Microorganisme (specia) <i>Microorganisms (species)</i>	I perioadă (2009-2010) <i>Ist period (2009-2010)</i>		II perioadă (2013-2014) <i>IInd period (2013-2014)</i>		t	p
	S, %	R, % (95CI)	S,%	R, % (95CI)		
<i>S. aureus</i>	58,50	41,50 (40,61–42,41)	63,12	36,88 (35,95–37,79)	5,52	<0,001
<i>S. epidermidis</i>	48,82	51,18 (49,29–53,04)	57,15	42,85 (41,28–44,42)	4,85	<0,001
<i>S. saprophyticus</i>	49,12	50,88 (43,13–58,58)	100,0	0,0 (0–15,43)	9,32	<0,001
<i>E. faecalis</i>	45,30	54,70 (53,07–56,31)	45,15	54,85 (53,46–56,23)	0,09	>0,05
<i>E. faecium</i>	23,80	76,20 (71,55–80,43)	57,14	42,86 (35,09–50,88)	4,86	<0,001
<i>S. pyogenes</i>	69,24	30,76 (38,57–61,42)	33,87	53,23 (40,11–66,01)	0,1	>0,05
<i>E. coli</i>	53,02	46,98 (44,11–49,85)	54,35	45,65 (42,00–49,33)	0,41	>0,05
<i>E. aerogenes</i>	43,24	56,76 (54,72–58,78)	32,89	67,11 (65,32–68,86)	4,69	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	35,46	64,54 (59,77–69,10)	36,79	63,21 (55,98–70,02)	0,2	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	37,22	62,78 (60,95–64,55)	36,90	63,10 (61,25–64,92)	0,14	>0,05
<i>P. vulgaris</i>	47,75	52,25 (48,38–56,09)	52,24	47,76 (43,16–52,39)	1,05	>0,05
<i>P. mirabilis</i>	45,22	54,78 (48,53–60,93)	32,58	67,42 (64,13–70,58)	2,34	<0,05
<i>C. freundii</i>	54,05	45,95 (41,59–50,34)	54,36	45,64 (39,88–51,48)	0,05	>0,05
<i>C. diversus</i>	35,22	64,78 (62,02–67,46)	42,27	57,73 (54,95–60,45)	2,24	<0,05
<i>K. oxytoca</i>	55,32	44,68 (34,41–55,29)	32,32	67,68 (57,53–76,73)	2,13	<0,05
<i>C. albicans</i>	6,67	93,33 (85,12–97,80)	13,80	86,20 (68,33–96,11)	0,93	>0,05

2,29%. Respectiv, a diminuat rezistența generală a microorganismelor: de la 49,89% la 47,60%, diferența fiind semnificativă statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).

Un element important constituit determinarea evoluției gradului de sensibilitate față de antibiotice, în funcție de specia microorganismelor (Tabelul 4).

Prin urmare, în grupul microorganismelor grampozitive, s-a constatat o creștere a gradului de sensibilitate la majoritatea tulpinilor din acest grup, inclusiv: *S. aureus* – de la 58,50%, în prima perioadă, până la 63,12%, în cea de-a doua perioadă, ceea ce constituie cu 4,62% mai mult, această diferență fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$); tulpinile de *S. epidermidis* – de la 48,82% până la 57,12%, ceea ce reprezintă cu 8,3% mai mult în cea de-a doua perioadă, cu confirmarea statistică a diferenței ($t=4,85$, $p<0,001$); *S. saprophyticus* – de la 49,12% până la 100,0% ($t=9,32$, $p<0,001$); *E. faecium* – de la 23,80% până la 57,14% ($t=4,86$, $p<0,001$); *S. pyogenes* – de la 30,76% până la 33,87% ($t=0,1$, $p>0,05$). Doar tulpinile de *E. faecalis* au avut, aproximativ, același nivel de sensibilitate, de 45,30% și 45,15%, respectiv, iar veridicitatea diferenței nu a fost confirmată statistic ($t=0,09$, $p>0,05$).

Însă, în grupul microorganismelor gramnegative, s-a constatat o creștere a gradului de sensibilitate la speciile de *E. coli*, de la 53,02% până la 54,35% ($t=0,41$, $p>0,05$); *K. pneumoniae* – de la 35,46% până la 36,79 ($t=0,2$, $p>0,05$); *P. vulgaris* – de la 47,75% până la 52,24% ($t=1,05$, $p>0,05$); *C. diversus* – de la 35,22% până la 42,27% ($t=2,24$, $p<0,05$). Și invers, în rândul tulpinilor gramnegative, o sensibilitate mai mica, comparativ cu prima perioadă, au manifestat *E. aerogenes*, sensibilitatea cărora față de antibiotice a scăzut de la 43,24% până la 32,89% ($t=4,69$, $p<0,001$); *P. aeruginosa* – de la 37,22% până la 36,90% ($t=0,14$, $p>0,05$); *P. mirabilis* – de la 45,22% până la 32,58% ($t=2,34$, $p<0,05$); *K. oxytoca* – de la 55,32% până la 32,32% ($t=2,13$, $p<0,05$).

Discuții

Studiul realizat descrie situația reală referitoare la antibioticorezistența microbiană și confirmă odată în plus importanța cunoașterii acestei informații. Mai multe studii recente, efectuate atât în țară, cât și după hotare, au scos în evidență nivelul înalt al rezistenței agenților cauzali ai infecțiilor septico-purulente față de antibiotice [8, 10, 18], faptul dat fiind un flagel al medicinei contemporane.

În ultimii ani, agenții bacterieni, în special gramnegativi, polirezistenți la antibiotice, au devenit o amenințare serioasă la adresa sănătății publice, la nivel mondial [20]. Rezultatele obținute în studiul prezentat confirmă acest fenomen. Astfel, ponderea microorganismelor gramnegative rezistente constituie 57,72%, iar polirezistența acestora având valori și mai înalte (67,73%). S-au constatat valori înalte ale antibioticorezistenței microbiene față de peniciline și cefalosporine – grupe de antibiotice pe larg utilizate în practica medicală.

Actualmente, practic nu există date privind proprietățile biologice și rezistența la antibiotice în ce constă asocierile de culturi, agenți cauzali ai ISPN, caracteristicile lor calitative și cantitative, relațiile intermicrobiene. Nu au fost studiate particularitățile agenților cauzali în procesul infecțios poli-etio-

microorganismelor decreased from 49.89% to 47.60%, the difference being statistically confirmed ($t=3.81$, $p<0.001$).

An important element was the determination of the degree of sensitivity to antibiotics, depending on the species of microorganisms (Table 4).

Therefore, in the Gram-positive group, was observed an increase in the level of sensitivity to majority strains from this group, including *S. aureus* from 58.50% in the first period, up to 63.12% in the second period, which is more than 4.62%, this difference being statistically confirmed ($t=5.52$, $p<0.001$); *S. epidermidis* strains from 48.82% to 57.12%, which is 8.3% more in the second period, with statistics confirmation of the difference ($t=4.85$, $p<0.001$); *S. saprophyticus* from 49.12% to 100.0% ($t=9.32$, $p<0.001$), *E. faecium* from 23.80% to 57.14% ($t=4.86$, $p<0.001$); *S. pyogenes* from 30.76% to 33.87% ($t=0.1$, $p>0.05$). Only strains of *E. faecalis* had approximately the same level of sensitivity, 45.30 and 45.15%, but its difference was not confirmed statistical ($t=0.09$, $p>0.05$).

But in the group of Gram-negative microorganisms, there was an increase in the level of sensitivity of *E. coli* species from 53.02% to 54.35% ($t=0.41$, $p>0.05$), *K. pneumoniae* of from 35.46% to 36.79 ($t=0.2$, $p>0.05$); *P. vulgaris* from 47.75% to 52.24% ($t=1.05$, $p>0.05$); *C. diversus* from 35.22% to 42.27% ($t=2.24$, $p<0.05$). Conversely, among Gram-negative strains lower sensitivity compared to the first time, they showed that *E. aerogenes* sensitivity to antibiotics decreased from 43.24% to 32.89% ($t=4.69$, $p<0.001$) *P. aeruginosa* from 37.22% to 36.90% ($t=0.14$, $p>0.05$); *P. mirabilis* from 45.22% to 32.58% ($t=2.34$, $p<0.05$), *K. oxytoca* from 55.32% to 32.32% ($t=2.13$, $p<0.05$).

Discussions

The realised study, describes the real situation regarding microbial antibiotics resistance and confirms, once again, the importance of its knowledge. More recent studies, conducted both in the country and abroad, highlighted the high level of resistance of causal agents of septic-purulent infections to antibiotics [8, 10, 18], which is a scourge for the modern medicine.

Recent years, the bacterial pathogens, especially Gram-negative poly resistant antibiotics have become a serious threat to public health worldwide [20]. The obtained results in the present study confirm this phenomenon. Thus, resistant Gram-negative microorganisms constitute 57.72% and their poly resistance having higher values (67.73%). They have found high values of microbial antibiotics resistance to penicillin and cephalosporin – groups of antibiotics widely used in medical practice.

At present, practically there is no data on the biological properties and resistance to antibiotics on cultures associations of SPNI causative agents, their quantitative and qualitative characteristics, the intermicrobial relations. The peculiarities of causative agents in infectious poly etiologic process were not studied. The obtained data show that the proportion of poly resistant microorganisms' strains is much higher among the combinations compared to that in monocultures. Therefore, the treatment of patients, with culture combinations, beco-

gic. Datele obținute demonstrează că proporția tulpinilor de microorganisme polirezistente este mult mai înaltă printre cele din asocieri, comparativ cu cea în monoculturi. Așadar, tratamentul bolnavilor cu asocieri de culturi devine imposibil în lipsa antibioticogramei.

Organizarea monitoringului microbiologic asupra agenților cauzali ai ISPN este o parte componentă indispensabilă a supravegherii infecțiilor nosocomiale [3-5, 15, 18, 21], care, fiind implementată, va contribui la îmbunătățirea situației epidemiologice în acest domeniu.

Concluzii

1) Agenții cauzali în ISPN de profil ortopedie și traumatologie manifestă un grad înalt de rezistență față de antibiotice (50,16%). Un grad mai înalt al rezistenței se observă la grupul de microorganisme gramnegative (57,72%) și fungi (93,33%). Cote înalte ale antibioticorezistenței au fost constatate la tulpinile *E. faecium* (76,20%), *Acinetobacter* (85,72%), *K. pneumonia* (64,54%), *P. aeruginosa* (62,78%), *C. diversus* (64,78%).

2) O rezistență mai înaltă tulpinile izolate au manifestat față de sulfamide (70,77%), cefalosporine (66,15%), peniciline (63,95%) și macrolide (63,33%). Și invers, o sensibilitate sporită față de carbapeneme (97,0%), glicopeptide (74,12%), tetraciline (69,35%), aminoglicozide (66,58%), chinolone (65,92%) și fluorochinolone (52,44%).

3) Un nivel mai înalt al antibioticorezistenței s-a constatat la culturile de microorganisme izolate în asocieri (67,0%), în comparație cu cele izolate în monoculturi (48,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$).

4) În dinamică multianuală, s-a constatat o ușoară diminuare a antibioticorezistenței microbiene, de la 49,89% la 47,60%, diferența fiind confirmată statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

VP, DS au conceput studiul, au participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea și procesarea datelor, au efectuat analiza statistică, scrierea articolului și au contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către ambii autori.

Referințe / references

1. Plugaru Șt. Particularități etiologice ale infecțiilor nosocomiale și caracteristica lor. În: *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009; ediția II: 27-31.
2. Ivan A. Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală. *Revista medico-chirurgicală*. Iași, 2002; 1: 31-32.
3. Prisacari V., Berdeu I., Spătaru D., Nastas A. Rezultatele studiului de evaluare a antibioticorezistenței microbiene în condițiile Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2016; 2 (51): 53-68.
4. Prisacari V., Leu E. Antibioticorezistența microorganismelor în

mes impossible without antibioticogram.

Microbiological monitoring organization on the causal agents of SPNI is an indispensable component surveillance part in nosocomial infections [3-5, 15, 18, 21], which being implemented, will improve the epidemiological situation in this area.

Conclusions

1) The causative agents in Orthopedics and Traumatology SPNI profile exhibits a high degree of resistance to antibiotics (50.16%). A high degree of resistance is observed in the group of Gram-negative microorganisms (57.72%) and fungi (93.33%). Antibiotics resistance high levels were found in the *E. faecium* strains – 76.20%, *Acinetobacter* – 85.72%, *K. pneumonia* – 64.54%, *P. aeruginosa* – 62.78%, 64.78% *C. diversus*.

2) The highest resistance of isolated strains were shown to sulfonamides (70.77%), cephalosporin (66.15%), penicillin (63.95%), and macrolides (63.33%). And vice versa – the increased sensitivity to the carbapenem (97.0%), glycopeptides (74.12%), tetracyclines (69.35%), aminoglycosides (66.58%), quinolones (65.92%) and fluoroquinolones (52.44%).

3) A high level of antibiotics resistance was found in cultures of microorganisms, isolated in association – 67.0% in comparison with those isolated monocultures in 48.0%, the difference being statistically confirmed ($t=6.08$, $p<0.001$).

4) In the multiannual dynamic, it was manifested a slight reduction of microbial antibiotics resistance, from 49.89% to 47.60%, the difference being statistically confirmed ($t=3.81$, $p<0.001$).

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

VP, DS elaborated the study, participated in realization of the study design, to data collection and processing, performed statistical analysis, writing the article and helped draft up the manuscript. The material was read and approved by both authors.

infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2008; vol. 2: 23-29.

5. Присакаръ В. И., Запужлых Г. В., Леу Е. Л. Эпидемиологические особенности внутрибольничных нейрохирургических инфекций. *Медицинский альманах*, 2009; 2: 63-68.
6. Титов Л. П. Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление антимикробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резис-

- тентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006, с. 7-17.
7. Akke K. *et al.* The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012; 67 (9): 2090-2100.
 8. Prisacari V., Berdeu I. Antimicrobial resistance in septic-purulent infections. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 2013; 117 (22): 457-464.
 9. Antibiotic Resistance Threats in the United States. CDC, 2013: 5.
 10. Purghel F., Badea R., Ciuvica R., Anastasiu A. The use of antibiotics in traumatology and orthopaedic surgery. *J. Clin. Med.*, 2006; 1 (3): 58-64.
 11. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. *Curierul medical*, 2005; 3: 47-52.
 12. Prisacari V. Rolul diagnosticului bacteriologic în supravegherea infecțiilor septico-purulente nosocomiale. Materialele Simpozionului Sanofi Diagnostics Pasteur Chișinău, 1999: 39-40.
 13. Практическое руководство „Основы эпидемиологического контроля”. АМСЗ, 2003; р. 245-259.
 14. Ețco L., Marin S., Railean L., Anton L., Marin A. Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene. *Sănătate publică și management în medicină*, 2008; 2 (24) 41-45.
 15. Prisacari V. Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009; Ediția II: 9-16.
 16. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Захарова Ю. А., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тютельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкарин В. В. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Медицинский альманах*, 2012; 2 (21): 12-16.
 17. Hawser S. Surveillance programmes and antibiotic resistance: Worldwide and regional monitoring of antibiotic resistance trends. *Antibiotic Resist.*, 2012; 211: 31-43.
 18. Berdeu I. Optimizarea monitoringului antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție medicală. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.
 19. Spătaru D., Prisacari V. Particularities of the etiological structure of nosocomial infections in hospitals of orthopedics and traumatology profile. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 2017; 121 (1): 178-184.
 20. Cerceo E., Deitelzweig S., Sherman B. *et al.* Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb. Drug Resist.*, 2016; 22: 412-31.
 21. Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*, 2013; 3 (27): 154-163.

ARTICOL DE CERCETARE

Analiza și evaluarea efectului intervenției chirurgicale asupra calității vieții pacientului cu ciroză hepatică: studiu descriptiv, bidirecțional

Eugeniu Darii^{1*}

¹Catedra de chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 17.01.2017

Data acceptării spre publicare: 09.03.2017

Autor corespondent:

Darii Eugeniu, doctorand

Catedra de chirurgie nr. 2

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

RESEARCH ARTICLE

Analysis and evaluation of the effect of surgery on the quality of life of the patients with liver cirrhosis: descriptive, bidirectional study

Darii Eugeniu^{1*}

¹Chair of surgery no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 17.01.2017

Accepted for publication on: 09.03.2017

Corresponding author:

Darii Eugeniu, PhD fellow

Chair of surgery no. 2

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: caroli@bk.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu a fost, deocamdată, investigat impactul real al intervențiilor chirurgicale asupra calității vieții pacientului cirotic operat.

Ipoteza de cercetare

Calitatea vieții pacienților hepatici chirurgical asistați ar putea fi diferită, în funcție de tipul de intervenție practică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În cadrul acestui studiu, s-au evidențiat modificările relevante ale calității vieții pacientului cu ciroză hepatică și, în premieră, s-au analizat corelațiile dintre calitatea vieții și stadiul de hepato depresie sau tipul gestului chirurgical aplicat și rata complicațiilor postoperatorii.

What is not known yet, about the topic

The actual impact of surgical interventions on the quality of life of the operative patient has not yet been investigated.

Research hypothesis

The quality of life of surgically assisted hepatic patients may be different, depending on the type of practiced intervention.

Article's added novelty on this scientific topic

In this study, have been highlighted the relevant changes in the quality of life of the patient with liver cirrhosis and for the first time have been analyzed the correlations between the quality of life and the stage of liver depression or the type of surgical gesture applied and the rate of postoperative complications.

Rezumat

Introducere. Ciroza hepatică reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate în Republica Moldova. Efectele bolii hepatice cronice și complicațiilor ei evolutive, grav influențează calitatea vieții. Odată cu progresele medicinei care au determinat îmbunătățirea asistenței medicale și a rezultatului terapeutic, creșterea calității vieții a devenit un deziderat major, cu contribuție importantă în elaborarea deciziei terapeutice. În studiul întreprins, utilizând chestionarul SF-36 și SF-LDQOL, a fost analizat nivelul calității vieții pacientului cirotic operat.

Abstract

Introduction. Liver cirrhosis is a major public health problem, a significant cause of morbidity and mortality in Republic of Moldova. The effects of chronic liver disease, its evolution complications, seriously affects the quality of life. Once medical progresses have improved, which determined health care and therapeutic result improvement, rising the quality of life has become a major desideratum, with important contribution in the elaboration of the therapeutical decision. In the study, we have undertaken, we analyzed comparatively the life quality of the operated cirrhotic patient, using questionnaires SF-36 and SF-LDQOL.

Material și metode. A fost realizat un studiu clinic bidirecțional, pe o perioadă de 11 ani, care a evaluat impactul chirurgical asupra calității vieții la 97 de pacienți, diagnosticați cu ciroză hepatică. Cercetarea s-a desfășurat la Catedra de chirurgie nr. 2 în perioada 2005-2016. Pacienții încadrați în studiu au beneficiat de tratament chirurgical programat, selectiv. Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarelor SF-36 și SF-LDQOL.

Rezultate. Postoperator, bolnavii cu ciroză hepatică și hipertensiune portală asociată (89%), au remarcat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții atât față de lotul martor ($p \leq 0,002$), cât și comparativ cu etapa preoperatorie ($p \leq 0,001$). De remarcat, în primul an după intervenție, calitatea vieții s-a ameliorat în cotare moderată/bună la 78,9% dintre pacienți.

Concluzii. Pacienții cu ciroză hepatică prezintă deprecieri semnificative ale calității vieții. Posibilitatea de ameliorare a calității vieții este în relație directă cu stadiul cirozei hepatice, tipul intervenției chirurgicale practicate și rata complicațiilor postoperatorii. Studiile de evaluare a calității vieții sunt utile, deoarece furnizează informații importante pentru optimizarea metodelor terapeutice, micșorarea morbidității și îmbunătățirea prognosticului.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, calitatea vieții, devascularizare azygo-portală.

Introducere

Ciroza hepatică este considerată o boală generatoare de diferite complicații evolutive, care conduce spre limitarea sau pierderea temporară a capacității de muncă, cu importante consecințe economice atât la nivelul societății, cât și a individului [1, 2]. În Republica Moldova, comparativ cu celelalte țări ale UE, se înregistrează cea mai înaltă mortalitate prin boli hepatice cronice: 116 decese la 100.000 de locuitori de sex masculin și, respectiv, 99,4 de decese la 100.000 de locuitori de sex feminin [1, 3]. Tratamentul multimodal (hepatotrop, endoscopic, chirurgical) al cirozei a devenit o practică medicală curentă [4, 5]. Obiectivele tratamentului acestei afecțiuni sunt reprezentate de reducerea mortalității prin stoparea evoluției bolii hepatice către stadiul de complicații și, implicit, către reducerea procesului inflamator hepatic și îmbunătățirea calității vieții, care cuprinde bunăstarea fizică, psihică și socială [6, 7]. S-a demonstrat, în mod cert, impactul negativ al cirozei hepatice asupra calității vieții. Suportul social, stigmatul social, vulnerabilitatea personală a bolii cu tendința spre complicații, stilul de coping, sunt factorii implicați în adaptarea individului la boală, seriozitatea acestora fiind direct corelată cu deteriorarea calității vieții [8, 9].

În această ordine de idei, din impactul nefast al cirozei hepatice asupra calității vieții, se cere a fi controlată prin tratamente eficiente, abordare interdisciplinară, integrată și coerentă, și a unei conduite corespunzătoare de supraveghere posttratament, la distanță. Gestionarea simptomelor bolii, menținerea unui grad de funcționalitate hepatică maxim posibilă și creșterea calității vieții sunt obiectivele terapeutice esențiale din domeniul medical, centrat pe bolnavul cu afecțiuni cronice hepatice. Conform lui

Material and methods. It has been realized a bidirectional clinical trial for a period of 11 years, which evaluated the surgical impact on the quality of life of 97 patients, diagnosed with hepatic cirrhosis. The research took place at the Chair of surgery no. 2 in 2005-2016 period. Enrolled patients benefited of selective, scheduled surgical treatment. The quality of life was assessed using the SF-36 and SF-LDQOL questionnaires.

Results. Postoperatively, patients with liver cirrhosis and associated portal hypertension (89%) noted a significant improvement in the quality of life in both the control group ($p \leq 0.002$) and the preoperative stage ($p \leq 0.001$). Remarkable, in the first year after the intervention, the quality of life improved in moderate/good quantification in 78.9% of patients.

Conclusion. Patients with liver cirrhosis have significant impairments in quality of life. The possibility of improving the quality of life is in direct relation to the stage of liver cirrhosis, type of the surgical intervention and rate of postoperative complications. Life quality assessment studies are useful, because it provides important information for optimizing therapeutic methods, reduction of morbidity and improving prognosis.

Key words: cirrhosis, quality of life, azygous-portal devascularization.

Introduction

The liver cirrhosis is considered a disease-generating various complications developmental leading in most cases limiting or temporary losing of working capacity, with significant economic consequences both on society and the individual level [1, 2]. In the Republic of Moldova, compared to the other EU countries, is recording the highest mortality by chronic liver diseases: 116 deaths per 100,000 male and 99.4 deaths per 100,000 female population respectively [1, 3]. Multimodal treatment (hepatotropic, endoscopic, surgical) of cirrhosis has become a current medical practice [4, 5]. The goals of treatment of this serious disease are the reduction of mortality by stopping the progression of liver disease by stage complications and a consequent reduction in the inflammatory process metabolism and the improvement of quality of life that includes physical, mental and social welfare [6, 7]. Has been demonstrated, clearly, the negative impact of hepatic cirrhosis on the quality of life. Social support, social stigma, personal vulnerability of the disease with the tendency towards complications, style of coping are the factors involved in adapting the individual to the disease, their seriousness being directly correlated with the deterioration of the quality of life [8, 9].

In this context, from the unfortunate impact of liver cirrhosis on the quality of life, is required to be controlled through effective treatments, an interdisciplinary, integrated and coherent approach, and a proper conduct of post-treatment surveillance at a distance. Managing symptoms and maintaining a maximum possible degree of hepatic functionality is the main purpose of medical professionals focused on the ill person. According to Romanciuc I. (2013), contribution of Quality of Life (QoL) in developing therapeutic decision remains an im-

Romanciuc I. (2013), contribuția calității vieții (CV) în elaborarea deciziei terapeutice rămâne un subiect important pentru pacienți și medici [8]. Sunt necesare studii de evaluare a calității vieții cu ajutorul chestionarelor specifice, consacrate bolii hepatice, capabile să ofere o imagine complexă a percepției pacientului asupra propriei stări de sănătate. Scopul acestui studiu a fost de a evalua calitatea vieții pentru pacienții cu ciroză hepatică, care au fost asistați chirurgical și de a identifica elementele de diferențiere a evoluției calității vieții după tratament, în raport cu severitatea bolii hepatice și gestul chirurgical selectiv, practicat în cadrul tratamentului hipertensiunii portale cirogene.

Material și metode

Studiul a fost bidirecțional, de explorare și abordare cantitativă a calității vieții. Materialul de studiu a fost format din pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică (CH), tratați chirurgical și urmăriți în perioada de studiu 2005-2016 în Clinica de chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul *de Etică a Cercetării* din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (aviz favorabil din procesul verbal nr. 59, din 18.06.2015, președinte CEC – prof. M. Gavriluc). Toți subiecții evaluați au primit informații detaliate privind metodologia de desfășurare a studiului. Pacienții au semnat un consimțământ informat privind înrolarea în studiu.

Diagnosticul de CH a fost susținut clinic-laborator, imagistic și morfologic, date care au permis calcularea scorurilor de evoluție a bolii: Child-Pugh, MELD și BEA.

În perioada menționată, au fost operați 118 pacienți. Dintr-acestea, au fost înrolați în eșantionul de bază a cercetării un număr de 97 de bolnavi. Diagrama de flux a cazurilor este prezentată în Figura 1.

Criterii de includere în studiu au fost:

- istoric de tratament chirurgical pentru CH;
- vârsta peste 16 ani;
- diagnostic confirmat de CH;
- abilități de înțelegere a conținutului chestionarului;
- acordul informat pentru înrolare în studiu al pacientului.

Criterii de excludere au fost :

- deficite cognitive și de limbaj severe, care fac imposibilă completarea chestionarului;
- hepatocarcinom dezvoltat pe ciroză;
- maladii hematologice concomitente;
- pacienții care din motive diverse au abandonat monitorizarea în timp.

Convențional, toți respondenții au fost subdivizați în trei grupe, în conformitate cu metoda chirurgicală aplicată de aceeași echipă medicală:

- sublotul A, format din 57 de pacienți (58,7%), care au beneficiat de devascularizare azygo-portală + splenectomie tradițională (SPLT);
- sublotul B, format din 27 de pacienți (27,8%), operați prin metoda minim invazivă (DVA) și splenectomie laparoscopică (SPLL);

portant topic for patients and physicians [8]. There is a necessity of studies of evaluating the quality of life through specific questionnaires dedicated to liver disease, capable throughout the various stages of therapy, to provide a comprehensive image of the perception of patients about their health status. The aim of this study is to evaluate quality of life for patients with liver cirrhosis who were surgically assisted and identify the elements of differentiation of the evolution of quality of life after the treatment with severity of liver disease and surgical gesture, selectively practiced within the complex scheme of portal hypertension therapy.

Material and methods

The study was qualified by exploration and quantitative approach of quality of life. The study material consisted of patients diagnosed with LC, surgically treated and followed during the study period 2005-2016 within the Chair of surgery no. 2, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova (favorable opinion from the minutes no. 59 of 18.06.2015, CEC President – Professor Mihail Gavriluc). All evaluated subjects received detailed information on the methodology of the study. The patients signed an informed consent to enroll in the study.

The diagnosis of LC was clinically, laboratory and morphological imaging held, data that allowed calculation of the disease scores: Child-Pugh, MELD and BEA.

In the mentioned period, 118 patients were operated. Among them were enrolled in basic research sample a total of 97 patients. The case flow diagram is shown in Figure 1.

Inclusion criteria in the study were:

- history of surgical treatment for liver cirrhosis;
- age over 16 years;
- confirmed diagnosis of liver cirrhosis;
- ability to understand the questionnaire;
- informed consent for enrollment in the study.

Exclusion criteria from the study were:

- severe language deficiencies, which make it impossible to complete the questionnaire;
- hepatocarcinoma developed on the background of cirrhosis;
- concomitant haematological diseases;
- patients who for various reasons have dropped monitoring.

Conventionally, from point of view of statistical terms, all respondents were subdivided into three groups according to surgical method applied by the same medical team:

- subgroup A consisting of 57 patients (58.7%), which benefited from the azygo-portal devascularization + traditional splenectomy (SPLT);
- subgroup B, consisting of 27 patients (27.8%), which had surgery through a minimally invasive method – DVA + laparoscopic splenectomy (SPLL).
- subgroup C, consisting of 13 patients (13.4%) which received the liver transplant. Study design is shown in Figure 2.

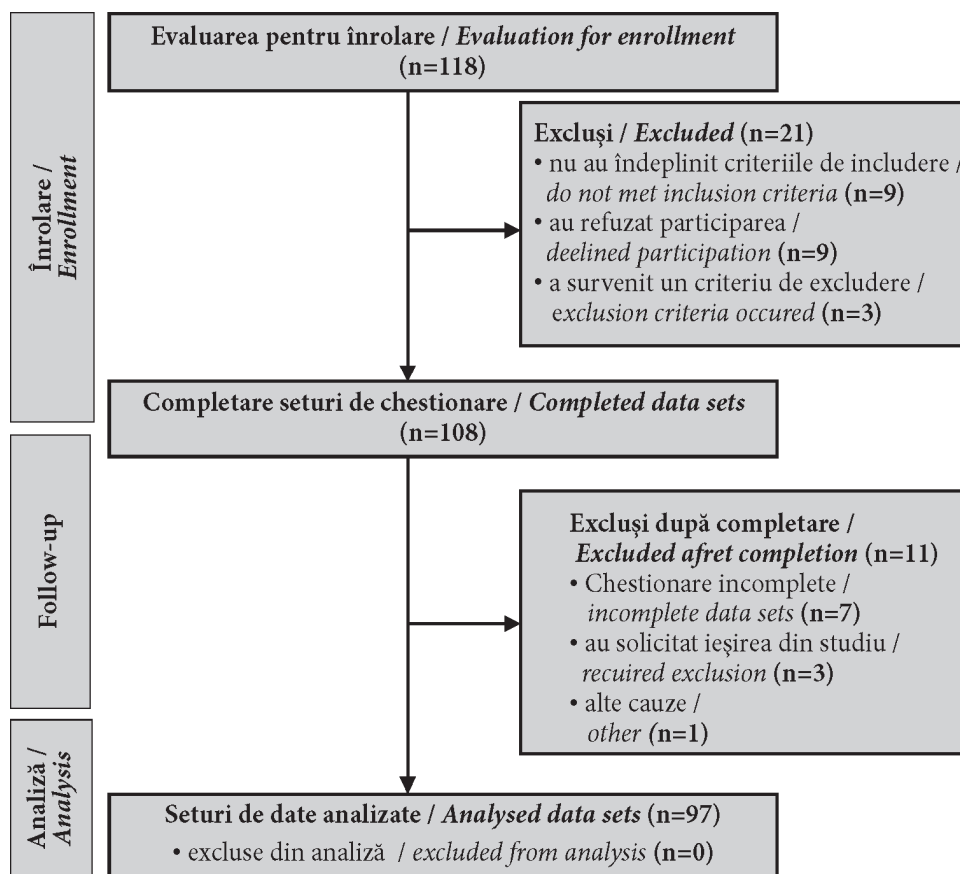


Fig. 1 Diagrama de flux a pacienților.

Fig. 1 CONSORT diagram of the patient's flow.

- sublotul C, format din 13 pacienți (13,4%), cărora li s-a realizat transplant hepatic (TH).
- Design-ul general al studiului este prezentat în Figura 2.

În cazuistica studiată, alegerea tipului de intervenție chirurgicală s-a făcut în funcție de starea generală, sediul obstacului portal și topografia axului venos spleno-portal, stadiul evolutiv al cirozei hepatice, eventuale leziuni patologice asociate. Astfel, adaptate fiecărui caz în parte, intervențiile chirurgicale aplicate au fost cu intenția de radicalitate. Majoritatea (83%), au fost practicate în următoarele condiții tehnice: splenomegalia stadiul III-IV (83,4%), sindrom hemoragic sever (78%), perisplenism important (49%), prezența nodulilor limfatici în hilul lienal (31%), coada pancreasului situată intrahilar (41%), variantă fasciculată a pediculului vascular splenic (7%).

Indicațiile chirurgicale, impuse selectiv de complicațiile evolutive ale cirozei hepatice, au fost:

- ciroză hepatică, hipertensiune portală, hipersplenism sever;
- ciroză hepatică, hipertensiune portală, varice esofagiene gr. III cu risc hemoragic;
- ciroză hepatică, hipertensiune portală, hipersplenism sever, prezența unui sau mai multor episoade de hemoragie varicială în anamneză;
- ciroză hepatică, hipertensiune portală, splenomegalie gigantă, cu elemente de compresie (infarct lienal, hematom subcapsular);

In the studied case, the choice of the type of surgery was made according to the general state, portal obstruction and topography of spleno-portal venous spindle, evolutionary stage of liver cirrhosis, possible pathological lesions. Thus, adapted to each case, the surgical interventions were intended with radicality. The majority (83%) were practiced under the following technical conditions: splenomegaly stage III-IV (83.4%), severe hemorrhagic syndrome (78%), important perisplenism (49%), the presence of lymph nodes in the lienal hill (31%), the pancreas tail located intrahilar (41%), fascicular variation of splenic vascular pedicle (7%).

The surgical indications, selectively imposed on liver cirrhosis complications:

- liver cirrhosis, portal hypertension, severe splenomegaly;
- liver cirrhosis, portal hypertension, 3-degree varices with bleeding risk;
- liver cirrhosis, portal hypertension, severe splenomegaly, the presence of one or more episodes of esophageal bleeding;
- liver cirrhosis, portal hypertension, giant splenomegaly, with compression elements (splenic infarct, subcapsular haematoma);
- liver cirrhosis, portal hypertension, severe pancytopenia, induced by antiviral therapy;

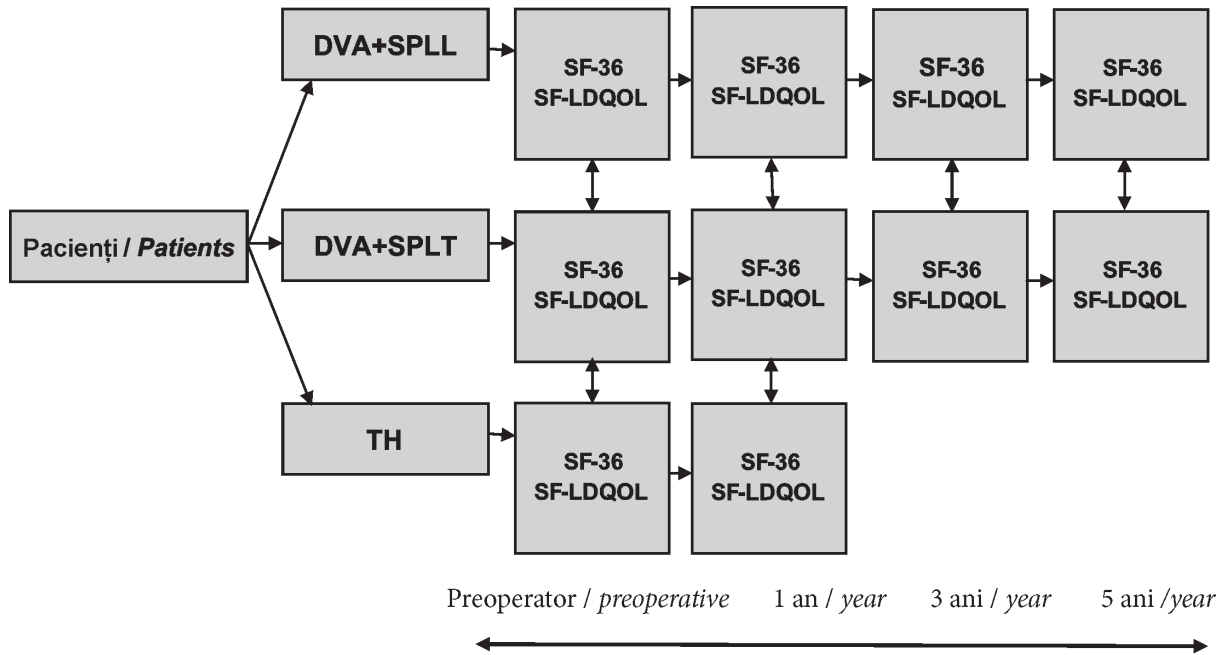


Fig. 2 Design-ul studiului.

Fig. 2 Study design.

- ciroză hepatică, hipertensiune portală, pancitopenie severă, indusă de terapia antivirală;
- ciroză hepatică, hipertensiune portală, hipersplenism autoimun.

Starea generală de sănătate a pacienților cirofici operați și calitatea vieții acestora au fost analizate prin evaluări succesive: preoperator, postoperatoriu la 1, 3, 5 ani și la necesitate.

Pentru atingerea scopului și realizarea obiectivelor propuse, calitatea vieții pacienților a fost evaluată paralel cu datele clinico-biologice și imagistice ale pacientului cirotic preoperatoriu și la un interval de 1-3-5 ani postchirurgical, pentru a putea constata implicațiile terapiei chirurgicale asupra calității vieții.

Evaluarea impactului chirurgical asupra calității vieții s-a realizat, utilizând chestionarul generic SF-36, validat pentru a determina valoarea componentei mentale de sinteză (MCS) și componenta fizică de sinteză (PCS) și chestionarul specific SF-LDQOL (9 domenii, 36 de itemuri). Ultimul, a fost elaborat de Dr. Fasiha Kanwal (2008) și cu consimțământul scris al autoarei, chestionarul a fost tradus în limba română [3].

Chestionarul SF-36 conține 36 de întrebări, care se referă la următoarele aspecte ale calității vieții: statutul funcțional-funcția fizică (întrebările 3a-j), limitarea sănătății (întrebările 4a-d), durere somatică (întrebările 7-8), sănătatea generală (întrebările 1, 11a-d) și valoarea componentei mentale de sinteză (MCS), constituită din scalele: vitalitate (întrebările 9a, 9e, 9g, 9i), funcția socială (întrebările 6, 10), rolul emoțional (întrebările 5a-c), sănătatea mintală (întrebările 9b, 9c, 9d, 9f, 9h). Scorul total este redat pe o scală de la 0% la 100%, care este proporțional cu starea de sănătate raportată de persoană.

- liver cirrhosis, portal hypertension, autoimmune splenomegaly.

To achieve the goal and achieve the objectives, patient quality of life was assessed in parallel with the clinical-biological and imaging data of the preoperative patients' evaluation, and at an interval of 1-3-5 years post-surgical, in order to be able to ascertain the implications of the surgical therapy on the quality of life.

Assessing the impact on quality of life was achieved by generic SF-36 questionnaire used to determine the value of mental component summary (MCS) and physical component summary (PCS) and the specific SF-LDQOL (9 fields, 36 items). The last one was developed by Dr. Fasiha Kanwal (2008), with the written consent of that was translated in Romanian [3].

The SF-36 questionnaire contains 36 questions that assess: functional status – physical function (questions 3 a-j), limiting health (questions 4a-d), bodily pain (questions 7-8), general health (questions 1, 11d), and the mental component summary (MCS) scales composed of: vitality (questions 9a, 9e, 9g, 9i), social function (questions 6, 10), emotional role (questions 5a-c), mental health (questions, 9b, 9c, 9d, 9f, 9h).

The research has been completed with the SF-LDQOL contains 36 questions that assess: symptoms related to the disease (question 1f), the consequences of liver disease (questions 2a-c), concentration/memory (questions 3, 4a, 4b, 5), the problems caused by disease sleep (questions 11a-e), isolation (questions 12a-e), hope (questions 13a-c), stigma liver disease (questions 1, 4a-d), the function/sexual issues (questions 7, 9a, 9b, 10). For all scales studied, scores (score) was from 0 to 100.

The statistical analysis was performed with the statistical analysis software *GraphPad Prism 4* (GraphPad Software, Cali-

Cercetarea a fost completată prin aplicarea chestionarului specific SF-LDQOL, special elaborat pentru evaluarea calității vieții pacienților cu suferință hepatică. Acesta conține 36 de întrebări, care evaluează: simptomele legate de boală (întrebările 1a-f), consecințele bolii hepatice (întrebările 2a-c), concentrarea/memoria (întrebările 3, 4a, 4b, 5), problemele cauzate de boală – somnul (întrebările 11a-e), izolarea (întrebările 12a-e), speranța (întrebările 13a-c), stigma bolii hepatice (întrebările 14a-d), funcția/problemele sexuale (întrebările 7, 9a-b, 10). Pentru toate scalele studiate, scorurile (punctajul) a fost de la 0% la 100%.

Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul de analiză statistică *GraphPad Prism 4* (*GraphPad Software*, California, SUA). Rezultatele sunt prezentate drept valori absolute și relative (datele binare), și drept medie și interval de confidență de 95% (date de tip continuu).

Rezultate

Caracteristicile pacienților incluși în studiu sunt prezentate în Tabelul 1, 2.

Tabelul 1. Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu, în funcție de intervenția chirurgicală efectuată.

Table 1. Clinical characteristics of patients enrolled in the study, depending on the surgery performed.

Parametru / Parameter	Toți subiecții / All subjects (n=97)	DVA+SPLT (n=57)	DVA+SPLL (n=27)	TH (n=17)
Etiologia cirozei / The etiology of cirrhosis				
ciroză hepatică HBV / liver cirrhosis HBV	54 (55.7%)	33 (57.9%)	20 (74.1%)	1 (7.6%)
ciroză hepatică HCV / liver cirrhosis HCV	28 (28.9 %)	10 (17.5%)	7 (25.9%)	11 (84.6%)
ciroză hepatică HBV + HCV / liver cirrhosis HBV+HCV	16 (16.5 %)	14 (24.6%)	-	1 (7.6%)
Semne clinice / Clinical signs				
ascită / ascites	15 (15.5%)	2 (3.5%)	3 (11.1%)	10 (76.9%)
icter / jaundice	11 (11.3%)	2 (3.5%)	-	9 (69.2%)
hemoragie variceală în anamneză / variceal haemorrhage in anamnesis	19 (19.6%)	7 (12.3%)	5 (18.5%)	7 (53.8%)
hipersplenism sever / severe hypersplenism	71 (73,2%)	49 (85.9%)	11 (40.7%)	11 (8.4%)
Alterarea funcției hepatice / Impaired liver function				
scor Child C / Child C score	15 (15.5%)	1 (1.7%)	1 (3.7%)	13 (100%)
BEA scor A/B / BEA A/B score	15 (72.2%)	3 (3.2%)	3 (11.1%)	11 (9%)
Tratament antiviral anterior / previous antiviral treatment	17 (17.5%)	7 (22.3%)	5 (18.5%)	5 (39.4%)

În toate loturile de pacienți, au fost identificate prezența simptomelor suferinței hepatice. Datele colectate confirmă existența problemelor de caracter social: diminuarea activităților sociale, limitarea capacității de muncă, imposibilitatea satisfacerii unor nevoi de ordin fizic și psihologic. Analiza lotului general a relevat că 72% dintre cei intervievați nu aveau un loc de muncă. Grad de invaliditate II-III au avut 82%; la 10% din bolnavi, diagnosticul a fost documentat mai puțin de 3 ani în urmă, la 45% – acum 3-5 ani și la 18% – cu peste 5 ani în urmă. Majoritatea pacienților au acuzat prezența sindromul astenic (96%) și celui hipersplenic (73%).

În 83,4% din cazuri, pacienții s-au aflat sub tratament hepatotrop sindromal, în 14,4% din cazuri au urmat o medicație antivirală, iar în 2,1% – hormonoterapie.

fornia, SUA). The results are presented as absolute and relative values (binary data), mean and confidence interval of 95% (continuous data type).

Results

The clinical characteristics of the patients included in the study, depending on the surgery performed are shown in Table 1. Preoperative analysis of questionnaires life quality domains SF-LDQOL according to the study groups is shown in Table 2.

In all patient groups, the symptoms of liver impairment were identified. The collected data confirms the existence of social issues: diminishing social activities, the limitation of work capacity, the impossibility of satisfying physical and psychological needs. The analysis of the general group revealed that 72% of the respondents did not have a job. Invalidity grade II-III had 82%; in 10% of the patients, the diagnosis was documented less than 3 years ago, 45% – 3-5 years ago and 18% – more than 5 years ago. Most patients accused asthenic syndrome (96%) and severe splenomegaly (73%).

In 83.4% of cases, patients were under hepatotropic syndrome, 14.4% of cases were followed by antiviral medication and 2.1% of hormone therapy.

By processing the data of the SF-36 questionnaire, it was shown that preoperatively, most patients in the study group had a severe impairment of quality of life, of varying degrees. Significant differences were noted between the overall health status of the investigated group vs. control group (practically healthy individuals) (Table 3).

It is noted that the most affected aspects, compared to the benchmark score, were the psychological and functional status, social and family life, and professional activity. In a comparative assessment of the quality of life of cirrhotic patients with apparently healthy individuals, liver disease

Tabelul 2. Analiza preoperatorie a domeniilor calității vieții chestionarului SF-LDQOL în loturile de studiu.
Table 2. Preoperative analysis of life quality domains of the SF KDQOL questionnaire in the study groups.

Domeniile SF-LDQOL / <i>The domains of SF-LDQOL</i>	DVA+SPLT	DVA+SPLL	TH	p
Simptome legate de boala hepatică / <i>Symptoms related to liver disease</i>	80.7±15.0	76.9±18.1	54.9±13.8	0.014
Consecințele bolii hepatice / <i>Consequences of liver disease</i>	73.0±15.2	68.2±11.8	49.7±12.8	0.015
Concentrarea și memoria / <i>Concentration and memory</i>	78.1±21.4	74.2±29.2	49.6±28.3	0.001
Probleme cauzate de boală / <i>Problems caused by the disease</i>	46.3±28.4	47.3±28.3	51.6±30.6	0.0366
Somnul / <i>Sleep</i>	63.1±18.6	59.8±21.8	45.3±19.5	0.216
Izolarea / <i>Isolation</i>	92.4±19.0	88.7±19.1	86.8±19.04	0.458
Speranța de viață / <i>Life expectancy</i>	81.6±18.6	77.7±21.0	69.8±21.4	0.088
Stigma bolii hepatice / <i>The stigma of liver disease</i>	78.4±21.5	72.6±20.6	48.1±31.0	0.042
Funcția / problemele sexuale / <i>Sexual function / issues</i>	76.0±24.9	59.0±30.4	64.0±28.0	0.533

Notă: Teste statistice aplicate: t-Student (pentru datele de tip continuu); testul Fisher exact, pentru datele nominale. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Note: Applied statistical tests: t-Student (for continuous type data); The Fisher's exact test for the nominal data. The data are presented as means with standard deviation.

Tabelul 3. Compararea calității vieții, conform SF-36, la pacienții cu ciroză hepatică (inițial, preoperator) vs. persoanele sănătoase.
Table 3. Comparison of the quality of life, according to SF-36, in patients with liver cirrhosis (initial, preoperative) vs. healthy people.

Parametrii calității vieții / <i>Quality-of-life parameters</i>	Pacienți cirofici / <i>Cirrhotic patients</i> (n=45)	Subiecți sănătoși / <i>Healthy subjects</i> (n=20)	p
Funcție fizică / <i>Physical function</i> (PF)	61 [37-69]	93 [70-80]	<0.001
Rol fizic / <i>Physical Role</i> (PR)	33 [27-78]	81 [75-81]	<0.001
Durere somatică / <i>Somatic Pain</i> (BP)	54 [32-61]	74 [60-75]	<0.05
Sănătate generală / <i>General Health</i> (GH)	49 [21-58]	65 [54-66]	<0.05
Vitalitate / <i>Vitality</i> (VT)	51 [26-46]	61 [53-68]	<0.001
Funcție socială / <i>Social function</i> (SF)	62 [23-52]	78 [62-78]	<0.05
Rol emoțional / <i>Emotional Role</i> (RE)	43 [31-68]	75 [62-69]	<0.001
Sănătate mentală / <i>Mental Health</i> (SM)	65 [33-59]	67 [52-62]	<0.05
Starea sumară de sănătate fizică / <i>Summarized physical health status</i> (SSF)	38	52	<0.05
Starea sumară de sănătate psihică / <i>Summarized mental health status</i> (SSP)	43	46	<0.001

Notă: Test statistic aplicat – testul Fisher. Datele sunt prezentate drept mediană [extreme].

Note: statistical analysis – Fisher's exact test. The data are presented as median [extremes].

Prin prelucrarea datelor chestionarului SF-36, s-a evidențiat că preoperator, majoritatea pacienților din lotul studiat prezentau o depreciere severă a calității vieții, de diferite grade. Au fost remarcate diferențe semnificative între statutul global de sănătate al lotului cercetat vs. lotul de control (persoane practic sănătoase) (Tabelul 3).

Se observă că cele mai afectate aspecte, comparativ cu scorul de referință, au fost statutul psihologic și cel funcțional, viața socială și de familie, precum și activitatea profesională. La o evaluare comparativă a calității vieții bolnavilor de ciroză hepatică cu cea a persoanelor aparent sănătoase, s-a constatat că boala hepatică afectează următoarele aspecte, în ordine descendentă:

- durerea somatică, scor de [-20];
- funcția socială, scor de [-16];
- limitări din cauza problemelor emoționale, scor de [-2];

has been reported to affect the following in a downward order:

- somatic pain, score of [-20];
- the social function, score of [-16];
- limitations due to emotional problems, score of [-2];
- vitality, score of [-10];
- physical function, score of [-2];
- limitations caused by physical health, score of [-47];
- general health condition, score of [-14];
- mental health, score of [-9].

The influential of analysis of Child-Pugh score on life quality prior to surgery (Table 4), revealed that overall health status is significantly lower in patients with Child C score, compared to those in Child A and B classes, who in most cases were hepatically decompensated and undergoing to liver transplantation.

Table 4. Calitatea vieții pacienților cirofici, estimată prin prisma chestionarului SF-LDQOL.**Table 4.** Quality of life in patients with cirrhosis, estimated from the perspective of the SF-LDQOL questionnaire.

Domenii / Domains	Child A (n=11)	Child B (n=72)	Child C (n=14)
Simptome legate de boala hepatică / <i>Symptoms related to liver disease</i>	78.7±11.2	61.9±15.3*	54.8±21.1*
Consecințele bolii hepatice / <i>Consequences of liver disease</i>	71.1±14.1	54.2±11.5*	52.6±21.7
Concentrarea și memoria / <i>Concentration and memory</i>	77.1±13.4	62.1±31.1*	45.6±26.1*
Probleme cauzate de boală / <i>Problems caused by the disease</i>	57.3±24.1	53.1±21.2*	51.8±31.5*
Somn / <i>Sleep</i>	63.1±18.1	55.3±23.3*	47.2±19.6*
Izolare / <i>Isolation</i>	92.0±13.6	84.9±15.8*	85.5±16.8
Speranță / <i>Hope</i>	79.5±14.6	77.1±24.6	69.6±31.5*
Stigma bolii hepatice / <i>The stigma of liver disease</i>	79.2±30.1	63.5±31.5*	48.2±31.1*
Funcția / problemele sexuale / <i>Sexual function / issues</i>	71.0±35.3	59.9±32.7*	63.8±22.2*

Notă: *-p≤0,05, comparativ cu grupul precedent al studiului. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Note: *-p≤0.05, compared to the previous study group. The data are presented as means with standard deviation.

- vitalitatea, scor de [-10];
- funcția fizică, scor de [-2];
- limitări produse de starea de sănătate fizică, scor de [-47];
- starea generală de sănătate, scor de [-14];
- sănătatea sumară mentală, scor de [-8];
- sănătatea sumară psihică, scor de [-9].

Analiza influenței scorului Child-Pugh asupra domeniilor calității vieții înainte de intervenția chirurgicală (Tabelul 4), a evidențiat că statutul global de sănătate este semnificativ mai scăzut la pacienții cu scor Child C, comparativ cu cei din clasele Child A și B, care, în majoritatea cazurilor, au fost decompensați hepatic și supuși transplatului hepatic.

Studiul curent relevă o ameliorare a calității vieții pacienților operați, tradusă prin îmbunătățirea funcției fizice și psihologice, comparativ cu nivelul preoperator. Din dinamica rezultatelor obținute se observă că postoperator, bolnavii cu ciroză hepatică și hipertensiune portală asociată, au remarcat o îmbunătățire a calității vieții, în raport, atât cu cea a lotului martor (p≤0,002), cât și cu cea preoperatorie (p≤0,001). De reținut este faptul că, în primul an postoperatoriu, au survenit îmbunătățiri ale calității vieții, creșterile fiind de tip moderat/bună la peste 78,9% dintre pacienți. În seria noastră, gradul de satisfacție postoperatorie a fost bună, de 85,3%, iar scorul SF-LDQOL s-a ameliorat semnificativ versus pretratament.

Efectul net superior benefic al intervenției chirurgicale miniminvasive asupra calității vieții este documentat prin creșterea semnificativă a nivelului statusului emoțional și global și prin diminuarea amplitudinii simptomelor. Datele analizei scorului SF-LDQOL la un an postoperator, înregistrate pe itemurile factorilor fizici și emoționali în cadrul a două categorii de pacienți (SPLT versus SPL), atestă diferențe net superioare pentru lotul SPLT. Această tendință dispăre la 3 și 5 ani de monitorizare, atunci când în ambele grupuri nu se mai atestă vre-o diferență semnificativă pe scala vitalității și a funcționării sociale, ceea ce se explică prin faptul că starea somatică a pacienților operați pentru ciroză hepatică se înrăutățește în timp, prin decompensări parenchimatose și vasculare.

Operațiile efectuate pe cale laparoscopică și beneficiile postoperatorii în materie de calitate a vieții a acestei interven-

The current study reveals an improvement in the quality of life of the operated patients, translated by improving the physical and psychological function compared to the preoperative level. From the dynamics of the obtained results, it is noticed that postoperatively, the patients with liver cirrhosis and associated portal hypertension noted an improvement of the quality of life, in relation to both the control batch (p≤0.002) and the preoperative (p≤0.001). It is worth noting that, in the first postoperative year, improvements in quality of life have occurred, with moderate / good increases in over 78.9% of patients. In our series, postoperative satisfaction was good, 85.3%, and the SF-LDQOL score improved significantly versus pretreatment.

The beneficial effect of surgery on quality of life is documented by the significant increase of emotional and global status level, and from functional scale only social status did not change essentially. SF-LDQOL scoring data of analysis at one post-operative year, recorded on the physical and emotional factors items in two categories of patients (SPLT versus SPL), shows higher net differences for the SPLT lot. This trend disappears at 3 and 5 years of monitoring, when there is no significant difference in both groups on the scale of vitality and social functioning, which is explained by the fact that the somatic state of the patients treated for liver cirrhosis worsens over time, through parenchymal and vascular decompensations.

Laparoscopic operations and postoperative benefits in terms of quality of life of this intervention exceed, in many aspects, the results of classical surgery in the first postoperative year (Table 5).

Following the evolution of liver disease severity, measured in the studied cases by Child-Pugh score, was noticed that the choice of surgery after well-defined indications, it is a way of effective treatment of cirrhotic portal hypertension. In most of these cases (67% of patients) we noticed that interfering in relation to liver disease complicated postoperative course had a major negative impact on quality of life. It is emphasized that the analysis of specific liver disease symptoms, self-reported in the analyzed sample, recorded a lower level

Tabelul 5. Scorul SF-LDQOL: evoluția calității vieții la 1-3-5 ani postoperatoriu.
Table 5. SF-LDQOL score: the evolution of postoperative quality of life at 1-3-5 years.

Domenii / Domains	Preoperative	Monitorizare postoperatorie / Postoperative monitoring		
		La un an <i>Up to 1 year</i>	La 3 ani <i>Up to 3 years</i>	La 5 ani <i>Up to 5 years</i>
Simptome asociate cu boala hepatică / <i>Symptoms related to liver disease</i>	66.6±8.04	71.73±6.87*	69.16±9.37*	70.0±12.07*
Consecințele bolii hepatice / <i>Consequences of liver disease</i>	63.2±11.32	67.15±6.85*	65.14±9.33*	66.4±13.69*
Concentrare și memorie / <i>Concentration and memory</i>	77.7±9.17	66.1±9.30*	60.12±9.30*	65.3±12.26*
Probleme cauzate de afecțiune / <i>Problems caused by the disease</i>	51.3±7.09	51.13±6.91*	37.7±9.41*	61.2±11.29**
Somnul / <i>Sleep</i>	54.9±9.08	54.5±6.90*	53.0±9.41*	57.0±11.58**
Izolare / <i>Isolation</i>	71.2±14.03	66.67±6.52*	71.5±8.89*	64.4±11.58*
Speranță / <i>Hope</i>	63.2±10.11	63.3±6.40*	58.3±8.72*	54.7±13.71*
Stigma de boală hepatică / <i>Stigma of liver disease</i>	75.7±13.17	74.42±6.01*	63.7±8.19*	77.3±11.03*
Funcția sexuală / aspecte / <i>Sexual function / issues</i>	65.1±13.07	62.7±6.64*	71.2±9.05*	68.8±9.98*

Note: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$.

ții depășesc, în multe aspecte, rezultatele operației clasice în primul an postoperator (Tabelul 5).

Urmărind evoluția severității bolii hepatice, măsurată în cazuistica studiată cu scorul Child-Pugh, a fost observat că alegerea tipului de intervenție chirurgicală, după indicații bine definite, reprezintă o modalitate de tratament eficientă a hipertensiunii portale cirogene. În majoritatea acestor cazuri (67% dintre pacienți), a fost remarcat că evoluția postoperatorie complicată a bolii hepatice a avut un impact negativ major asupra calității vieții. Este de subliniat că analiza simptomelor specifice bolii hepatice, auto-raportate în eșanșionul analizat, a înregistrat un nivel mai scăzut al fenomenului studiat, înregistrat la pacienții cirolici decompensați, clasa Child C, care au beneficiat de transplant hepatic. Despre aceasta ne comunică cei mai înalți parametri ai scalelor: socială, psihologică și funcțional emoțională. Prin urmare, calitatea vieții pacienților din cazuistica selectată și operată, în cazurile în care au suportat transplant hepatic, a fost net superioară comparativ cu celelalte tipuri de intervenții. Analiza rezultatelor relevă că această creștere calitativă a condițiilor de viață se datorează și unor complexe de măsuri terapeutice și de intervenție a unor elemente organizatorice, sociale, familiale și comunitare. Rezultatele studiului arată că, dacă preoperator, 79% dintre pacienții operați resimțeau o afectare a calității vieții din cauza reducerii activităților casnice pe care le puteau face, la 12 luni postoperator, doar 36% dintre pacienți mai prezentau această problemă.

În lotul studiat, au fost înregistrate 17 (17,5%) cazuri, care au dezvoltat diverse complicații postoperatorii precoce și tardive: tromboza axului venos splenoportal – 5 (5,15%) cazuri și care au beneficiat de tratament conservator antitrombotic; abces subdiafragmal pe stânga – 3 cazuri, rezolvate prin drenaj extern, instalat ecoghidat; supurații parietale – 4 cazuri și ascită – 5 cazuri.

Prin prisma scorului SF-LDQOL, a fost constatat că la cei care au prezentat complicații, statutul psiho-emoțional și cel fizic era semnificativ mai redus ($p=0,030$ și $p=0,001$, respectiv). La un an postoperatoriu, 7 pacienți au avut evențurții

of the phenomenon studied in decompensated cirrhotic patients, Child C class, who benefited from hepatic transplantation. This tells us the highest scale parameters: social, psychological and functional emotional. Therefore, the quality of life of the patients in the selected and operated casuistry, in cases where they underwent liver transplantation, was clearly superior to the other types of interventions. The analysis of the results reveals that this qualitative increase in living conditions is also due to complex therapeutic and interventional measures of organizational, social, family and community elements. The results of the study show that, if preoperatively, 79% of operated patients experienced a quality of life impairment due to reduced household activities they could make, at 12 months postoperatively, only 36% of patients still had this problem.

On the studied lot, they were recorded 17 cases (17.5%) who had various postoperative complications, predominated by venous thrombosis shaft – 5 cases (5.15%) of conservative treatment received antithrombotic; the emergence abscess of LEFT under diaphragm – 3 cases solved by eco-guided external drainage installed; parietal suppurations – 4 cases and ascites – 5 cases.

In terms of the SF-LDQOL score, it was found that in those who presented complications, psycho-emotional and physical status was significantly lower ($p=0.030$ and $p=0.001$, respectively). One postoperative year, 7 patients had post-operative outcomes which, however, did not associate with a significant decrease in quality of life. An important deterioration in quality of life was present at 3 patients with portal vein thrombosis and secondary ascites – a specific complication of post splenectomy.

Discussion with patients on control, clinical, ultrasound and endoscopic examination, performed at 3 years postoperatively, and analysis of outcomes after hepatic cirrhosis surgery, have confirmed the relapse of esophageal varices (6 cases), ascites (7 cases), portal vein thrombosis (4 cases). The analysis of the answers to the questionnaires in

postoperatorii care, însă, nu s-au asociat cu diminuarea semnificativă a calității vieții. O deteriorare importantă a calității vieții a fost prezentă la 3 pacienți cu tromboză de venă portă și ascită secundară – o complicație specifică postsplenectomie.

Discuția cu pacienții veniți la control, examenul clinic, ecografic și endoscopic, efectuat la 3 ani postoperator și analiza rezultatelor la distanță după chirurgia cirozei hepatice, au atestat recediva varicelor esofagiene (6 cazuri), ascitei (7 cazuri), tromboza venei portă (4 cazuri). Analiza răspunsurilor la chestionare, în aceste cazuri, a constatat că nivelul satisfacției generale de viață a acestor pacienți a fost afectat semnificativ (25,6%). Scoring-ul obținut posttratament pentru scala statusului global de sănătate/calitate a vieții a înregistrat diferențe semnificate între teste pre și post terapeutic și relevă o ameliorare de la 25,6% la 51,3%, respectiv, pe seama factorilor fizici (36%) și a celor emoționale (16%). Astfel, putem concluziona că programele de screening și asistență terapeutică postchirurgie, puse în aplicare, în prezența complicațiilor sus enumerate, au crescut considerabil calitatea vieții pacienților din lotul studiat, operați pentru ciroză hepatică.

Discuții

Ciroza hepatică constituie o problemă de sănătate publică, reprezentând o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, indusă de apariția complicațiilor evolutive [1, 2]. În ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită calității vieții acestor categorii de bolnavi [18, 19]. Rezultatele obținute în urma efectuării acestui studiu, comparate cu datele din literatură [9, 14], demonstrează faptul că indicii calității vieții pacienților cu ciroză hepatică înregistrează deprecieri semnificative, cu alterarea funcțiilor fizice și celor psiho-emoționale. În acest sens, nivelul calității vieții trebuie evidențiat și contolat prin tratamente eficiente [3, 6]. Tratamentul cirozei hepatice este complex, multimodal și include o asociere a metodelor medicamentoase, endoscopice și chirurgicale, precum și o abordare multidisciplinară [4, 5]. Dintre toate chestionarele specifice, testate cu referire la evaluarea calității vieții pacienților cu boli hepatice cronice, chestionarul SF-LDQOL, forma scurtă, a prezentat cele mai bune performanțe [7, 12].

În clinică, odată cu aplicarea scorului generic SF-36, apreciat de utilizatori pentru simplitate dar și criticat pentru lipsa unor parametri sugestivi, am tradus, validat și implementat în practică chestionarul SF-LDQOL, ca un instrument de măsură a calității vieții pacienților cu afecțiuni cronice hepatice. Studiul efectuat demonstrează că utilizarea chestionarului SF-LDQOL, forma scurtă, contribuie la colectarea datelor despre calitatea vieții statică și dinamică la diferite etape, pre și post-operatoriu. În opinia noastră, însă, pentru o mai bună evaluare a calității vieții pacientului cirotic chirurgical asistat, este important de a adăuga următorul set de întrebări despre impactul tratamentului multimodal asupra calității vieții și statului global de sănătate: „Vă rugăm să acordați calificative, cum intervenția chirurgicală a influențat starea sănătății dumneavoastră?”, „În ce măsură terapia antivirală, dacă a fost aplicată, a influențat calitatea vieții dumneavoastră?”, „Sunteți satisfăcut de rezultatele tratamentului endoscopic al varicelor esofagiene?”.

these cases found that the overall satisfaction level of these patients were significantly affected (25.6%). Scoring achieved post-treatment for the overall health status/quality of life status recorded significant differences between pre- and post-therapeutic trials and revealed an improvement from 25.6% to 51.3%, on the account of physical factors (36%) and emotional (16%). We are summing up that screening and therapeutic support programs implemented after surgery and endoscopic curative antiviral treatment have increased the quality of life of patients in the study group, having surgery for liver cirrhosis.

Discussions

Hepatic cirrhosis is a public health problem, is a major cause of morbidity and mortality induced by the development of evolutionary complications. In past years, has been paid more attention to the quality of life of these patients. The results obtained from this study were compared to the data from literature, showed that the quality of life of patients with liver cirrhosis had decreased significantly, physical and psycho-emotional functions declined. Therefore, the importance of quality of life controlled by effective treatments raised. Treatment of hepatic cirrhosis is complex, multimodal, and includes a combination of endoscopic and surgical methods, as well as a multidisciplinary approach. Of all the specific questionnaires tested regarding the quality of life assessment of patients with chronic liver disease, the short-form SF-LDQOL questionnaire showed the best performance.

In the clinic, with the application of the SF-36 generic score, appreciated by the users for simplicity but also criticized for the lack of suggestive parameters, we translated, validated and implemented in practice the SF-LDQOL questionnaire as a measure of the quality of life of patients with diseases Chronic liver disease. The study shows that the use of the short-form SF-LDQOL questionnaire contributes to collecting static and dynamic life quality data at different stages, pre- and post-operative. In our opinion, however, for a better assessment of the quality of life of the surgically assisted cirrhotic patient, it is important to add the following set of questions about the impact of multimodal treatment on quality of life and the global health state: “Please provide ratings, how did your surgery affect your health?”, “How did antiviral therapy, if applied, have influenced the quality of your life?”, “Are you satisfied with the results of the endoscopic treatment of esophageal varices?”

The results obtained post-operatively at a distance confirm the beneficial effect of surgical interventions on the quality of life for the selected cases of patients with liver cirrhosis. Improvements were seen at approximately 78-82% of patients operated, influenced, net to favorable, as follows: hepatic transplantation, azygo-portal devascularization and laparoscopic approach splenectomy, azygo-portal devascularization and splenectomy Traditional approach, which confirms the beneficial effect of portal hypertension surgery through cirrhosis in selected cases.

Rezultatele obținute postoperatoriu, la distanță, confirmă efectul benefic al intervențiilor chirurgicale asupra calității vieții pentru cazurile selecționate de pacienți cu ciroză hepatică. S-au remarcat îmbunătățiri la cca 78-82% dintre pacienții operați, influențate, în mod net, spre favorabil, după cum urmează, de: transplatarea hepatică, devascularizarea azygo-portală și splenectomia prin abord laparoscopic, devascularizarea azygo-portală și splenectomia prin abord traditional, fapte care ne confirmă efectul benefic al chirurgiei hipertensiunii portale prin ciroză hepatică în cazurile selecționate.

Datele obținute argumentează odată în plus importanța aprecierii calității vieții, introducerii ei în programele de monitorizare a pacientului cirotic operat.

Concluzii

1) Pacienții cu ciroză hepatică prezintă deprecieri semnificative ale calității vieții, gradul de ameliorare al căreia este în relație directă cu stadiul cirozei hepatice, tipul intervenției chirurgicale practicate și rata complicațiilor postoperatorii.

2) Studiile de evaluare a calității vieții sunt utile, deoarece furnizează informații importante ce pot determina optimizarea metodelor terapeutice, micșora morbiditatea și îmbunătăți prognosticul.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

The data obtained once again justifies the importance of assessing the quality of life, and introducing it into the monitoring programs of the cirrhotic patient operated.

Conclusions

1) Patients with liver cirrhosis have significant impairments in quality of life. The possibility of improving the quality of life is in direct relation to the stage of liver cirrhosis, type of the surgical intervention and rate of postoperative complications.

2) Life quality assessment studies are useful, because it provides important information for optimizing therapeutic methods, reduction of morbidity and improving prognosis.

Declaration of conflicting interests

The author declare no conflict of interest.

Referințe / references

- Solomon L. Impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației Republicii Moldova. Teză de doctorat. Chișinău, 2014; 134 p.
- Sumskiene J. Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12 (48): 7792-7797.
- Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. Indicații metodice. 2002, p. 3-31.
- Hotineanu V., Cazacov V., Darii E. Norme metodologice privind analiza și evaluarea calității vieții pacienților hepatici chirurgical asistați. Îndrumări metodice. Chișinău, 2015, 41 p.
- Popa M., Vasilescu C. Splenectomie minimal invazivă la pacientul cirotic. *Chirurgie*, 105 (1): 15-20.
- Darii E., Hotineanu V., Cazacov V. Validarea și adoptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, formă scurtă, modificat prin întrebări complementare. *Arta Medica*, 2016; 1 (58): 30-35.
- Soblonslidsuk A., Silkapit C., Konqsakon R. et al. Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12 (48): 7786-7791.
- Romanciuc I. Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B. *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013; 5: 156-160.
- Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 2007; 45 (3): 806-816.
- Diaconu C. Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiul de dializă. *AMT*, 2010; 2 (4): 99-103.
- O.M.S. Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe. Version actualisée. Copenhagen, 1991.
- Cotârla L. Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic. *Rezumat teză de doctorat*. Sibiu, 2009, 22 p.
- Lupu I. Calitatea vieții în sănătate. Definiții și instrumente de evaluare. *Calitatea Vieții*, 2006; XVII (1-2): 73-91.
- Kanwal F., Spiegel B., Hays D., Gralnek I. Prospective validation of the short form liver disease quality of life instrument. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008; 28 (9):1088-101.
- Foster G. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 2009; 16: 605-611.
- Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M., Mansour-Ghanaei F. et al. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients. *Journal of hepatitis*, 2007; 7: 67-72.
- Rodger A., Jolley D., Thompson C. et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*, 1999; 30: 1299-1301.
- Foster G. et al. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis. *Hepatology*, 1998; 27: 209-212.
- Heidarzadeh A. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients. *Journal of hepatitis*, 2007; 7 (2): 67-72.
- Hsu P. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early-and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 16: 1440-1446.

ARTICOL DE CERCETARE

Tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian: studiu retrospectiv, pe serie de cazuri

Sergiu Ungureanu*¹, Natalia Șipitco^{1†},
Corneliu Lepadatu^{1†}, Doina Fosa^{1†}

¹Catedra de chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 16.05.2016
Data acceptării spre publicare: 01.03.2017

Autor corespondent:

Dr. Sergiu Ungureanu

Catedra de chirurgie nr. 4

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 29, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: sergiu.ungureanu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu a fost stabilit, deocamdată, care dintre tehnicile chirurgicale de tratament al diverselor forme ale bolii de reflux esofagian ar reprezenta indicația optimală, urmată de cele mai bune rezultate postoperatorii.

Ipooteza de cercetare

Chirurgia laparoscopică antireflux, cea endoscopică și endoluminală, efectuată la momentul oportun, oferă rezultate postoperatorii mai bune decât tratamentul medicamentos al bolii de reflux gastroesofagian, în termeni de durată de recuperare și spectru de complicații.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Tehnicile chirurgicale miniminvasive oferă rezultate imediate și tardive postoperatorii foarte bune. Tehnicile deschise sunt destinate, preponderent, cazurilor complicate.

Introducere

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor, însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, care sunt produse de refluxul conținutului gastric în esofag [1-4]. Refluxul gastroesofagian patologic se instalează în incompetența sfincterului esofagian inferior (SEI) sau/și la un clearance esofagian dereglat sau inefficient. Frecvent, refluxul patologic este simptomatic și este însoțit de leziuni ale mucoasei esofagiene [2, 5, 18].

Frecvența bolii în ultimii ani demonstrează o tendință evidentă spre creștere [6]. În acest context, e notabil faptul că, având în vedere creșterea vertiginoasă a incidenței acestei

RESEARCH ARTICLE

Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease: case series, retrospective study

Sergiu Ungureanu*¹, Natalia Șipitco^{1†},
Corneliu Lepadatu^{1†}, Doina Fosa^{1†}

¹Chair of surgery no. 4, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 16.05.2016
Accepted for publication on: 01.03.2017

Corresponding author:

Dr. Sergiu Ungureanu

Chair of surgery no. 4

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

29, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: sergiu.ungureanu@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Currently, it has not been established which surgical techniques for the treatment of various forms of esophageal reflux disease would be the optimal indication, followed by the best postoperative results.

Research hypothesis

Laparoscopic, endoscopic and endoluminal antireflux surgery, performed at the right time, provides better postoperative outcomes than the drug therapy of reflux disease, in terms of recovery duration and complication spectrum.

Article's added novelty on this scientific topic

Minimally invasive surgical techniques provide better immediate and late postoperative outcomes. The open techniques are mainly designed for complicated cases of esophageal reflux disease.

Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GERD) represents all symptoms, with or without esophageal mucosal lesions, which are produced by the reflux of gastric contents in the esophagus [1-4]. Pathological gastroesophageal reflux installs in incompetence of inferior esophageal sphincter (SEI) and/or deregulated or ineffective esophageal cleavage. Frequently, pathological reflux is symptomatic and is accompanied by lesions of the esophageal mucosa [2, 5, 18].

The frequency of the disease, recent years, shows an obvious trend towards growth [6]. In this context, it is notable that, considering the vertiginous increase in the incidence of

maladii, mulți practicieni consideră că dacă secolul XX a fost secolul bolii ulceroase, atunci secolul XXI va fi un secol al BRGE [7, 8, 9]. În SUA suferă de BRGE mai mult de 44 mln. De oameni [1], iar în Franța, BRGE reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii digestive. Prevalența globală a esofagitei de reflux gastroesofagian constituie 3-4% [17]. Esofagita de reflux se depistează la 6-12% dintre pacienții supuși examenului endoscopic [10]. În țările occidentale, refluxul gastroesofagian este atestat la 360 din 100.000 de locuitori și este responsabil de 75% din cazurile de patologie esofagiană [4, 6, 11].

Pericolul cel mai mare îl prezintă nu atât patologia ca atare, dar complicațiile care pot surveni, deoarece, nu rareori, evoluția BRGE are un caracter agresiv și conduce la un șir de complicații grave, ca: ulcerul peptic, strictura, brahiesofag, apariția esofagului Barrett și dezvoltarea adenocarcinomului [9, 12, 13]. Actualitatea cercetărilor în acest domeniu este condiționată și de posibilitatea asocierii BRGE cu alte maladii ale tractului digestiv. Cea mai frecventă afecțiune asociată este hernia hiatală (54,9%), predominantă fiind hernia hiatală axială (HHA) [11, 14]. Aceasta creează, prin tulburările de statică ale joncțiunii eso-gastrice, condițiile de apariție ale refluxului gastroesofagian, cu ulterioare consecințe. Actualmente, în lipsa unui efect de durată, tratamentul medicamentos poate fi considerat ca o pregătire preoperatorie, capabil să realizeze remisiunea bolii sau ameliorarea situațiilor cauzate de fenomenele coexistente bolii. Însă, soluția terapeutică radicală a BRGE este obținută prin tratamentul chirurgical, care are rezultate excelente la distanță în peste 80-90% din cazuri [12, 15, 16].

Chirurgia antireflux reprezintă o chirurgie funcțională, iar realizarea acestor procedee nu este ușoară; cu atât mai mult, implementarea tehnicii laparoscopice a mărit semnificativ posibilitățile chirurgiei joncțiunii esogastrice. Acestea sunt intervenții performante, care reduc semnificativ traumatismul manipulațiilor chirurgicale. Intervențiile antireflux, efectuate prin metoda laparoscopică, sunt operații de elecție, „standard de aur” în tratamentul BRGE precum și al herniilor hiatale [4, 5, 15, 20].

Material și metode

Studiul reprezintă o analiză retrospectivă a tratamentului chirurgical, realizat la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian, într-un lot de 421 de pacienți diagnosticați și tratați în Clinica de chirurgie DECM în perioada anilor 2000-2015.

Pacienții cu BRGE au fost spitalizați după o serie de examinări (FEGDS, radioscopie baritată, pH-metrie, esofagomanometrie, scintigrafie) și tratamente medicamentoase, efectuate în condiții de ambulator. Examinările de ambulator au fost coordonate cu medicul de familie sau/și gastrolog, și s-au inclus în algoritmul de examinări preoperatorii, destinat fiecărui lot de pacienți, conform protocolului în vigoare [6].

Excepție au făcut pacienții spitalizați în urgență, cu diferite complicații ale BRGE. Odată depistată patologia asociată BRGE, pacientul a beneficiat de un tratament medical multicomponent de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de BRGE complicate, care au necesitat manipulații intervenționale de urgență. La atingerea efectului terapeutic scontat, cu regresarea modificărilor din mucoasa esofagiană, tratamentul

this disease, many practitioners believe that if the 20th century was the century of ulcer disease, the 21st century would be a century of GERD [7, 8, 9]. In the US, more than 44 million people suffer from GERD [1], in France, GERD is one of the most common digestive pathologies. The overall prevalence of oesophagitis caused by gastroesophageal reflux is 3-4% [17]. Reflux esophagitis is detected in 6-12% of patients undergoing endoscopic examination [10]. In Western countries, gastroesophageal reflux is attested in 360 out of 100,000 population and is responsible for 75% of cases of oesophageal pathology [4, 6, 11].

The most dangerous is not only pathology as such, but complications that may occur because, rarely, GERD evolution is aggressive and leads to a number of serious complications such as: peptic ulcer, strictures, brahiesophagus, Barrett's esophagus and the development of adenocarcinoma [9, 12, 13]. The recent research in this field is also conditioned by the possibility of associating GERD with other digestive tract diseases. The most common affection is hiatal hernia (54.9%), the axial hiatus hernia (AHH) being predominant [11, 14]. This creates, through the static disorders of the esogastric junction, the conditions of occurrence of the gastroesophageal reflux, with subsequent consequences. Currently, in the absence of a lasting effect, drug therapy can be considered as a preoperative preparation, capable of achieving the remission of disease or improving the conditions caused by the coexisting disease phenomena. However, the radical therapeutic solution of GERD is obtained through surgical treatment, which has excellent outcomes in over 80-90% of cases [12, 15, 16].

Antireflux surgery is a functional surgery and the achievement of these procedures is not easy; even more, the implementation of laparoscopic technique, significantly increased the possibilities of esogastric junction surgery. These are performing interventions, which significantly reduce the trauma of surgical manipulations. The antireflux interventions performed by the laparoscopic method are “gold standard” elective operations in the treatment of GERD and hiatal hernia [4, 5, 15, 20].

Material and methods

The study is a retrospective analysis of surgical treatment, performed in patients with gastroesophageal reflux disease in a group of 421 patients, diagnosed and treated in the DECM Surgery Clinic, during 2000-2015.

Patients with GERD were hospitalized after a series of examinations (gastroduodenoscopy, barium radiology, pH metrics, esophagomanometry, scintigraphy), and drug therapy, performed outpatient. Outpatient examinations were coordinated with the family doctor and/or gastrologist, and were included in the preoperative screening algorithm for each group of patients, according to the current protocol [6].

The patients hospitalized in emergency, with different complications of GERD, were the exception. Once detected, the pathology associated with GERD, the patient received a multicomponent medical treatment for at least 4 weeks, with the exception of complicated GERD cases, requiring emergency interventional manipulation. At the expected therapeutic

a fost axat pe patologia digestivă concomitentă. În caz de refractaritate, s-a recurs la tratament chirurgical, fie prin abord clasic, fie miniinvasiv (laparoscopic și endoluminal), simultan, pentru ambele patologii.

Indicațiile la tratament chirurgical al pacienților cu BRGE:

- BRGE complicată (stenoză, esofag Barrett, ulcer sau hemoragie, cancer esofagian);
- BRGE refractară la tratamentul medical contemporan antireflux timp de 3 luni sau care fac recidive la 8-12 săptămâni după finalizarea lui, asociată de un SEI incompetent;
- progresarea esofagitei peptice prin apariția ulcerărilor sau apariția sectoarelor de displazie, confirmate histopatologic, prin dublu control;
- prezența patologiilor asociate, care necesită tratament chirurgical (herniile hiatusului esofagian, în special, hernia paraesofagiană, litiiza biliară sau ulcerul gastroduodenal);
- tratament de lungă durată, cu medicamente în doze mari, sau cei, care din motive socio-economice, nu pot urma tratamentul medical sau pentru care accesul la medicație este dificil, indiferent de modificările în mucoasa esofagiană (în special, la prezența unui SEI deteriorat);
- tinerii care optează pentru un tratament chirurgical, în locul celui conservator, pe viață;
- BRGE postoperatorie sau recidivantă.

Clasificarea endoscopică Savary-Miller a constituit criteriul de stratificare al pacienților înrolați în 3 forme clinico-evolutive, la care a fost aplicată o conduită medico-chirurgicală diferită:

- I lot – 174 (61,7%) de pacienți cu BRGE refractară la tratamentul medical;
- II lot – 45 (14,2%) de pacienți cu BRGE complicată;
- III lot – 202 (25,0%) pacienți cu BRGE asociată.

Forma refractară a BRGE a fost stabilită la pacienții cu persistența refluxului patologic simptomatic, după cure repetate de tratament, modificate în diferite scheme terapeutice, ori agravare clinică sau/și endoscopică, în pofida eforturilor terapeutice prelungite. Termenul minim de tratament a fost de, cel puțin, 8 săptămâni, continuu, sau de 12 săptămâni, cu anumite întreruperi.

Vârsta pacienților spitalizați în clinică cu BRGE a fost cuprinsă între 22 și 75 de ani, 57,9% dintre pacienți fiind persoane în vârstă aptă de muncă, cu o ușoară predominare a bărbaților.

Tratamentul medicamentos (H_2 -blocatori, gastroprotectori și prokinetice) s-a administrat, obligatoriu, tuturor pacienților, cu excepția celor cu forme complicate ale BRGE, care au fost direcționați din start către tratament chirurgical.

Tratamentul chirurgical a fost aplicat la toți pacienții incluși în studiu, fiind realizat atât prin metode clasice de abord chirurgical, cât și prin utilizarea tehnicilor chirurgicale miniinvasive (endoscopic și endoluminal).

Toți pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic la 1, 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală. Pacienții au beneficiat de FEGDS videoasistată, radioscopie baritată, pH-metrie, esofa-

effect, with regression of changes in the esophageal mucosa, the treatment was focused on concomitant digestive pathology. In case of resistance, it has been appealed to surgical treatment, either by classical or miniinvasive (laparoscopic and endoluminal), simultaneously for both pathologies.

Indications for surgical treatment of patients with GERD:

- complicated GERD (stenosis, Barrett's esophagus, ulcer or bleeding, esophageal cancer);
- GERD resistant contemporaneous medical treatment for 3 months or recurrences at 8-12 weeks after finishing it, associated with an incompetent inferior esophageal sphincter (IES);
- the progression of peptic oesophagitis through ulceration or the appearance of dysplasia, histopathologically confirmed by double control;
- the presence of associated pathologies requiring surgical treatment (hernias of oesophageal hiatus, paraesophageal hernia, biliary lithiasis or gastroduodenal ulcer);
- long-term treatment with high-dose medications or those who, for socio-economic reasons, cannot be follow the medical treatment or for whom access to medication is difficult, regardless of changes in the esophagus mucosa (especially in the presence of and deteriorated IES);
- young people who choose surgical treatment, instead of the conservative one, for life;
- postoperative or recurrent GERD.

Savary-Miller endoscopic classification was the stratification criterion for patients included in 3 clinical-evolutionary forms, with different medical-surgical conduct:

- I group – 174 (61.7%) of patients with GERD refractory on medical treatment;
- II group – 45 (14.2%) of patients with complicated GERD;
- III group – 202 (25.0%) patients with associated GERD.

The resistance form of GERD has been established in patients with persistent symptomatic pathological reflux, following repeated treatment courses, adjusted in different therapeutic regimens, or clinical and/or endoscopic worsening, despite prolonged therapeutic efforts. The minimum treatment period was at least 8 weeks, continuously, or 12 weeks, with some interruptions.

The age of hospitalized patients with GERD ranged from 22 to 75 years, with 57.9% of the patients being in working age, with a slight predominance of men.

Drug therapy (H_2 blockers, gastroprotectors and prokinetics) was obligatory administered to all patients, with the exception of those with complicated forms of GERD, which were directed from the start to surgical treatment.

Surgical treatment was applied to all patients enrolled in the study, being performed both by classic methods of surgical approach and by using miniinvasive surgical techniques (endoscopic and endoluminal).

All patients were clinically and paraclinically evaluated at 1, 3 and 6 months after surgery. Patients benefited from video-assisted gastroduodenoscopy, barium radiology, pH metrics, esophagomanometry. The patients also completed the GERDQ

gomanometrie. De asemenea, pacienții au completat chestionarul GERDQ TM. Pentru aprecierea gradului de reflux gastroesofagian patologic, a fost folosit scorul DeMeester.

Statistică descriptivă. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative.

Rezultate

În cazul tratamentului medicamentos, recidiva refluxului gastroesofagian a survenit peste o lună – în 32,2% de cazuri, iar peste 6 luni – în 67,8% de cazuri.

Dinamica spitalizării pacienților este prezentată în Figura 1.

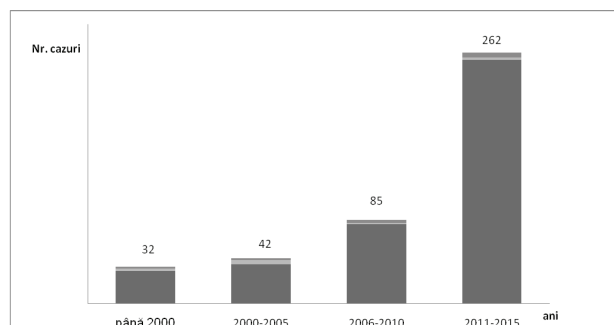


Fig. 1 Dinamica spitalizărilor pacienților cu BRGE.

Vârsta pacienților spitalizați pentru BRGE a fost cu limite mari cuprinse între 22 și 75 ani, cu o medie de vârstă de 43 ani. Cea mai mare parte (57,9%) dintre persoane au fost în vârstă aptă de muncă, cu o ușoară predominare a sexului masculin.

Boala de reflux gastroesofagian este recunoscută drept entitate nozologică aparte și nu se însoțește întotdeauna de hernie hiatală, iar hernia hiatală nu determină întotdeauna refluxul patologic gastroesofagian [4]. Începând cu anul 2001 (moment explicat prin apariția tehnologiilor moderne de FEGDS – *Near Focus*, NBI+), am separat pacienții cu BRGE în două categorii distincte, în care, primul lot I (n=219) se referea doar la boala de reflux primară (singulară) și lotul II (n=202) – la boala de reflux, asociată altor patologii.

Cea mai frecventă asociere a BRGE a fost depistată la pacienți cu hernii ale hiatusului esofagian – 111 (54,9%) (Tabelul 1). Herniile hiatale la pacienții cu BRGE au constituit un factor de gravitate, îndeosebi dacă hernia era de dimensiuni medii sau mari.

Tabelul 1. Patologia tubului digestiv asociată bolii de reflux gastroesofagian.

Patologia	n (%)
Hernie hiatală axială	88 (43,56%)
Hernie hiatală paraesofagiană	23 (11,38%)
Colecistită litiazică	58 (28,71%)
Ulcer gastric sau duodenal	19 (9,40%)
Achalazie	14 (6,93%)

Numărul pacienților spitalizați pentru BRGE, în special a formei necompliate, s-a mărit pe parcursul anilor, devenind cea mai semnificativă parte în structura patologiei non-oncologice a joncțiunii esofago-gastrice (JEG), Figura 2.

Forma non-erozivă (RE gr. 0) a BRGE a fost depistată la 12,35% dintre pacienți, iar esofagitele de reflux de gr. 1-2 au

TM questionnaire. To assess the degree of pathological gastroesophageal reflux, was used the DeMeester score.

Descriptive statistics. The data are presented as absolute and relative values.

Results

In case of drug therapy, recurrence of gastroesophageal reflux has occurred over a month – in 32.2% of cases and over 6 months – in 67.8% of cases.

The dynamics of patient hospitalization is shown in Figure 1.

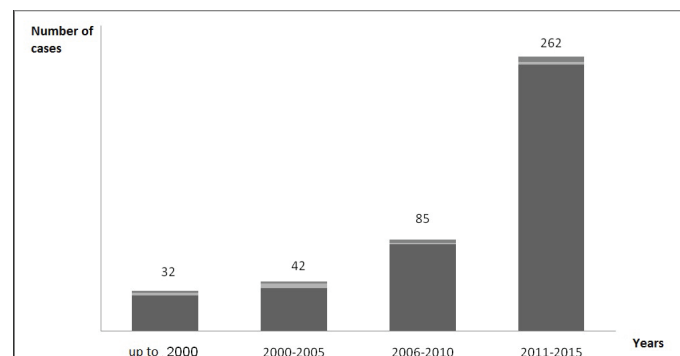


Fig. 1 Dynamics of hospitalizations of patients with GERD.

The age of hospitalized patients for GERD was between 22 and 75 years of age, with an average age of 43 years. Most (57.9%) of the persons were in working age, with a slight predominance of male gender.

Gastroesophageal reflux disease is recognized as a separate nosological entity and is not always accompanied by hiatal hernia, and hiatal hernia does not always cause gastroesophageal pathological reflux [9]. Starting with 2001 (explained by the emergence of modern technologies of gastroduodenoscopy – magnification, NBI+), we separated patients with GERD into two distinct categories, in which the first group (n=219) only referred to primary (single) and the second group (n=202) – to reflux disease, associated with other pathologies.

The most common association of GERD was found in patients with hernia of esophageal hiatus – 111 (54.9%) (Table 1). Hiatal hernias in patients with GERD were a factor of severity, especially if the hernia was of medium or large size.

Table 1. Pathology of the digestive tract associated with gastroesophageal reflux disease.

Patology	n (%)
Axial hiatal hernia.	88 (43.56%)
Paraesophageal hiatal hernia	23 (11.38%)
Lithiazic cholecystitis	58 (28.71%)
Gastric or duodenal ulcer	19 (9.40%)
Achalasia	14 (6.93%)

The number of patients hospitalized for GERD, especially of the uncomplicated form, has increased over the years, becoming the most significant part of the non-oncological pathology of the gastroesophageal junction (GEJ), Figure 2.

The non-erosive form (RE gr. 0) of GERD was detected in 12.35% of the patients and the reflux oesophagitis of 1-2 de-

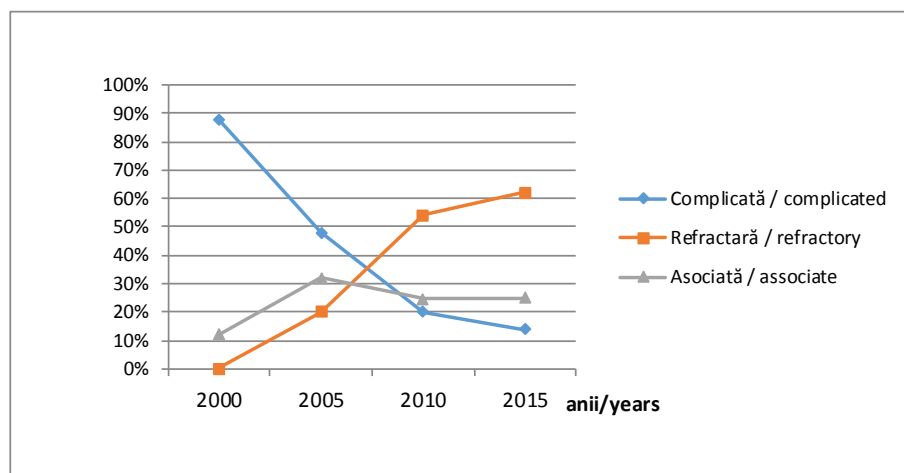


Fig. 2 Dinamica spitalizărilor pentru diferite forme clinice ale BRGE.

Fig. 2 Dynamics of hospitalizations for different clinical forms of GERD.

foșt cele mai frecvente indicații pentru intervențiile chirurgicale (stabilite la 189 de pacienți).

În baza clasificării Savary-Miller, a fost determinat grupul pacienților care au beneficiat de tratament endoluminal. Aceștea au fost pacienții cu leziuni extinse sub 50% din circumferința esofagului, cu o lungime mai mică de 5,0 cm.

Atitudinea medico-chirurgicală față de pacienții cu BRGE complicată a fost diferită. O parte dintre acești pacienți au fost spitalizați în regim de urgență, cu semne de hemoragie digestivă superioară, anemie posthemoragică sau sindrom algic pronunțat, pe fundal de ulcer esofagian și/sau stenoză a joncțiunii esofago-gastrice.

Procedeele chirurgicale, utilizate în tratamentul BRGE, sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Intervențiile chirurgicale antireflux, efectuate pacienților cu BRGE.

Fundoplicații	Intervenții tradiționale	Intervenții laparoscopice	Total (%)
Nissen-Rossetti 360°	64 (36,0%)	69 (28,1%)	133 (32,0%)
Belsey-Mark IV 360°	7 (4,0%)	–	7 (1,6%)
Toupet 270°	55 (31,6%)	32 (13,1%)	87 (21,0%)
Lortat-Jacob (modificat)	50 (28,7%)	144 (58,8%)	194 (46,0%)
Total	176 (42,0%)	245 (58,0%)	421 (100%)

Tabelul 3. Formele nozologice ale BRGE complicate.

Complicații	n (%)
Esofagită peptică ulcerativă	21 (25,9%)
Stenoză peptică	35 (43,2%)
Stenoză peptică postoperatorie	4 (4,9%)
Hernie hiatală voluminoasă, asociată cu stenoza JEG	2 (2,4%)
Esofag Barrett, complicat cu stenoză sau ulcer	10 (12,3%)
Esofag Barrett cu grad înalt de displazie	2 (2,4%)
Recidiva refluxului sau/și a herniei hiatale după reintervenții	7 (8,6%)
Total	81 (100%)

gree were the most common indications for surgery (established at 189 patients).

Based on the Savary-Miller classification, was determined the group of patients who received endoluminal treatment. These were patients with extensive lesions below 50% of the circumference of the oesophagus, less than 5.0 cm in length.

The medical-surgical attitude towards patients with complicated GERD was different. Some of these patients were hospitalized in emergency, with signs of superior digestive bleeding, post-bleeding anemia or intense pain, background oesophageal ulcer and/or stenosis of the esophageal gastric junction.

Surgical procedures used in the treatment of GERD are presented in Table 2.

Table 2. Antireflux surgical interventions performed in patients with GERD.

Funduplications	Traditional interventions	Laparoscopic interventions	Total (%)
Nissen-Rossetti 360°	64 (36.0%)	69 (28.1%)	133 (32.0%)
Belsey-Mark IV 360°	7 (4.0%)	–	7 (1.6%)
Toupet 270°	55 (31.6%)	32 (13.1%)	87 (21.0%)
Lortat-Jacob (modified)	50 (28.7%)	144 (58.8%)	194 (46.0%)
Total	176 (42.0%)	245 (58.0%)	421 (100%)

Table 3. Nozological forms of complicated GERD.

Complications	n (%)
Peptic ulcerative oesophagitis	21 (25.9%)
Peptic stenosis	35 (43.2%)
Postoperative peptic stenosis	4 (4.9%)
Voluminous hiatal hernia, associated with GEJ stenosis	2 (2.4%)
Barrett's esophagus, complicated with stenosis or ulcer	10 (12.3%)
Barrett's esophagus with high degree of dysplasia	2 (2.4%)
Recurrence of reflux and/or hiatal hernia after reoperation	7 (8.6%)
Total	81 (100%)

În total, au fost spitalizați și operați 81 (19,23%) de pacienți cu forme complicate ale BRGE. În acest lot de pacienți, s-au realizat intervenții chirurgicale rezectiv, prin abord deschis, care, de cele mai multe ori, au fost combinate toraco-abdominal (Tabelul 4).

Lotul pacienților cu BRGE complicată a fost categoria bolnavilor care au necesitat o spitalizare mai lungă, care a inclus atât perioada preoperatorie, cu o medie de 7,8 zile, cât și perioada postoperatorie, mult mai dificilă, cu plasarea pacientului în secția de terapie intensivă pentru cel puțin 2-3 zile, pentru corecția adecvată a dereglărilor metabolice, survenite la această categorie de pacienți.

În total, au fost efectuate 35 (8,31%) de intervenții rezectiv pentru diferite complicații ale BRGE, dintre care 23 de operații au fost plastii esofagiene.

Tratamentul miniinvaziv (endoscopic, laparoscopic) al formelor refractare și complicate ale BRGE a fost implementat pe larg în clinică, atingând cote importante în ultimii ani (peste 65% din numărul total de operații).

Discuții

Chirurgia antireflux este o chirurgie preponderent funcțională. Spre deosebire de chirurgia rezectivă, toate structurile anatomice, disecate în cadrul intervenției, trebuie menținute integre și, în plus, acestea, ulterior, vor constitui un complex valvular, care va funcționa în condiții de variabilitate presioanală dificil de evaluat.

Așadar, chirurgia antireflux, antrenată în formele necomPLICATE ale BRGE, este o chirurgie de elecție, iar chirurgul trebuie să aprecieze gradul de competență al montajului antireflux între riscul de recidivă al refluxului gastroesofagian și riscul de disfagie.

În lipsa unui efect de durată, tratamentul medicamentos poate fi considerat ca o pregătire preoperatorie, capabil să realizeze remisiunea bolii sau să amelioreze situațiile cauzate de fenomenele coexistente bolii. Soluția radicală pentru BRGE este obținută prin tratamentul chirurgical, care a avut rezultate bune la distanță, în cadrul studiului nostru, în peste 85% din cazuri din numărul total de pacienți operați pentru BRGE necomPLICATĂ și la 57% cazuri de BRGE complicată.

Prezentarea clinică a pacienților incluși în studiu a fost, în mare parte, apreciată de forma BRGE. Astfel, în forma necomPLICATĂ, cel mai frecvent simptom a fost pirozisul, urmat de eructații și durerea retrosternală, pe când în formele complicate, predominante au fost durerea retrosternală sau epigastrală, disfagia (odinofagia) și, mai rar, pirozis sau eructația.

În același timp, la 94 (22,32%) dintre pacienți, au fost depistate simptome extraesofagiene. Cele mai frecvente sindroame extraesofagiene au fost cel cardiac, adeseori asociat și herniilor hiatale voluminoase, iar cel rinolaringologic, de obicei, a însoțit refluxul gastroesofagian înalt. Disfagia persistentă, scăderea ponderală progresivă, hemoragia digestivă superioară și anemia au fost simptomele de alarmă care, de obicei, au urgerat spitalizarea și au cerut examinarea complexă, în vederea stabilirii cât mai rapide a cauzei suferinței sau a complicației evolutive apărute. Aceste semne clinice au fost depistate la 39 (12,3%) dintre pacienții cu BRGE complicată: stenoze

Overall, 81 (19.23%) patients with complicated forms of GERD have been hospitalized and operated. In this group of patients, surgical resections were performed through an open approach, which were often combined with toraco-abdominal (Table 4).

The group of patients with complicated GERD was the category of patients requiring longer hospitalization, which included both the preoperative period with an average of 7.8 days and the postoperative period, much more difficult, with the placement of the patient in intensive care unit for at least 2-3 days, for adequate correction of metabolic disturbances appeared in this category of patients.

Overall, 35 (8.31%) of resective interventions were performed for various complications of GERD, of which 23 were oesophageal plasty.

The miniinvasive (endoscopic, laparoscopic) treatment of the resistant and complicated forms of GERD, has been widely implemented in the clinic, reaching significant levels in recent years (over 65% of total operations).

Discussions

Antireflux surgery is a predominantly functional surgery. Unlike the resection surgery, all the anatomical structures, dissected during the intervention, must be maintained integrally and, furthermore, these will form a valvular complex that will operate under conditions of presumptive variability that is difficult to assess.

Therefore, antireflux surgery, applied in uncomplicated forms of GERD, is an elective surgery, and the surgeon must assess the level of competence of the antireflux assembly between the risk of recurrence of gastroesophageal reflux and the risk of dysphagia.

In the absence of a long lasting effect, drug therapy can be considered as a preoperative training, capable of achieving the remission of the disease, or to improve the situations caused by the coexisting disease phenomena. Radical solution for GERD is obtained by surgical treatment, which has had good results at a distance in our study in over 85% of the total number of patients operated for uncomplicated GERD and 57% of complicated GERD cases.

The clinical presentation of the patients, included in the study, was largely depending by the GERD form. Thus, in uncomplicated form, the most common symptom was pyrosis, followed by eructations and retrosternal pain, whereas in complicated forms, predominantly retrosternal or epigastral pain, dysphagia (and odynophagia) and, rarely, pyrosis or eructation.

At the same time, 94 (22.32%) of patients had extraesophageal symptoms. The most common extraesophageal syndromes were cardiac, often associated with voluminous hiatal hernia, and the rhinolaryngologic syndrome usually associated with high gastroesophageal reflux. Persistent dysphagia, progressive weight loss, upper digestive bleeding and anemia were the alarm symptoms that usually have urged hospitalization and required a complex examination to determine, as quickly as possible, the cause of the suffering or the evolutionary complication that occurred. These clinical signs were

peptice, ulcer esofagian sau esofag Barrett.

Astfel, această categorie de pacienți pot opta între existența unui simptom neplăcut, dar suportabil, cum este pirozisul, sau pentru un procedeu chirurgical, care nu este garantat a fi 100% efectiv, deoarece recidivele postintervenționale au fost constatate în 2% cazuri. În acest caz, informarea pacientului despre posibilele eșecuri ale intervenției este obligatorie.

În cazul pacienților cu esofagită de reflux, determinată de prezența în esofag a unui material refluxat combinat, acid și alcalin, la care au fost certificate incompetența SEI și la care tratamentul medicamentos a eșuat, este recomandată fundoplicatura. Aceasta, deoarece tratamentul medicamentos nu este capabil să amelioreze funcționalitatea SEI și, de cele mai multe ori, este cauza principală în apariția și progresarea refluxului patologic gastroesofagian.

Astfel, chirurgia antireflux poate fi considerată unica soluție curativă pentru BRGE, menținută de un SEI deteriorat. Pentru pacienții care prezintă alături de esofagită și semnele unei gastrite de reflux alcalin, se recomandă completarea fundoplicaturii cu un procedeu de diversie biliară. Procedeele de prevenire a refluxului alcalin, care au menirea „triplului asalt” asupra BRGE, sunt menționate mai frecvent în următoarele tehnici chirurgicale:

- gastroenteroanastomoza pe ansă în Y à la Roux;
- gastroenteroanastomoza pe ansă în Y à la Roux-Tanner;
- interpozitia de ansă jejunală isoperistaltică.

Gastro-enteroanastomoza pe ansa în Y à la Roux oferă cele mai bune rezultate postoperatoriu, aducând remisia tuturor simptomelor generate de refluxul duodenogastric. Însă, acest tip de operație asociază și efectele secundare, produse de ansa Roux: sindromul de stază pe ansa Roux, ulcer, sindromul dumping, diaree etc.

Un procedeu mai fiziologic a fost propus în 1987 de Tom DeMeester, Karl Fuchs și colab.: duodeno-jejunostomia suprapapilară (duodenal switch). Asigurând menajarea integrității mecanismului antropiloric, această tehnică, practic, este lipsită de efecte secundare. Așadar, pentru pacienții cu esofagită de reflux mixt (acid-alcalin), operația recomandată este duodeno-jejunostomia suprapapilară, cu un procedeu antireflux (ex. fundoplicatura Nissen).

Structura intervențiilor rezectivă în studiul nostru a constatat o predominare a extirpărilor esofagiene cu substituția lui, care reprezintă o jumătate (50%) dintre toate operațiile rezectivă, fapt ce denotă atât severitatea, cât și extinderea procesului patologic inflamator și/sau cicatricial în peretele esofagului. În total, au fost realizate 23 de plastii esofagiene. În 47,8% din cazuri, a fost utilizat ca mijloc de substituție a esofagului stomacul. Alegerea dată a fost argumentată din mai multe considerente. În primul rând, stomacul este organul cel mai aproape de JEG, cu cea mai mică probabilitate de tracțiune și, respectiv, cu un risc scăzut al ischemizării grefei gastrice. Un alt factor important este vascularizarea stomacului, care este destul de abundentă, cu două plexuri importante intraparietale – subseros și submucos. În al treilea rând, în substituția cu stomac, se realizează o singură anastomoză și, practic, operația respectă tranzitul fiziologic și succesiunea normală a organelor. De asemenea, bolnavii după substituția cu stomac,

found in 39 (12.3%) of patients with complicated GERD: peptic stenosis, oesophageal ulcer or Barrett’s esophagus.

This category of patients can choose between the existence of an unpleasant symptom, but resistible, such as pyrosis, or a surgical procedure that is not guaranteed to be 100% effective, because post-interventional recurrences were found in 2% of cases. In this case, informing the patient of possible failures of the intervention is compulsory.

In the case of patients with reflux esophagitis, due to the presence in the oesophagus of a combined reflux material, acid and alkaline, in which has been certified IES incompetence and in which drug therapy has failed, is recommended fundoplication. This is because the medical treatment is not able to improve the IES functionality and, most of the time, is the main cause of the occurrence and progression of gastroesophageal reflux disease.

Thus, antireflux surgery can be considered the only curative solution for GERD, maintained by a damaged IES. For patients presenting along with esophagitis and signs of an alkaline reflux gastritis, it is recommended to complete the fundoplication with a biliary diversity method. Alkaline reflux prevention processes, which are meant to „triple assault” on GERD, are mentioned more frequently in the following surgical techniques:

- gastroenteroanastomosis on the Y à la Roux loop;
- gastroenteroanastomosis on the Y à la Roux-Tanner loop;
- isoperistaltic interposition of jejunal loop.

Gastroenteroanastomosis on the Y to Roux loop provides the best postoperative results, bringing the remission of all the symptoms generated by duodenogastric reflux. However, this type of surgery also associates the side effects produced by Roux loop: stasis syndrome on the Roux loop, ulcer, dumping syndrome, diarrhea etc.

More physiologically procedure was proposed in 1987, by Tom DeMeester, Karl Fuchs *et al.*, overlapped duodenal-jejunostomy (duodenal switch). By ensuring the integrity of the antropyloric mechanism, this technique is practically free of side effects. Therefore, for patients with mixed reflux (alkaline-acid) esophagitis, the recommended intervention is overlapped duodenal-jejunostomy with an antireflux procedure (eg., Nissen fundoplication).

The structure of the resection interventions, in our study, found a predominance of oesophageal excision with its substitution, which represents half (50%) of all resection operations, which denotes both the severity and the extent of the inflammatory and or scarring pathological process in the esophagus wall. Overall, 23 oesophageal plasty were made. In 47.8% of cases, it was used as a replacing for the esophagus – the stomach. This choice was argued for several reasons. First, the stomach is the organ closest to GEJ, with the lowest traction probability and a low risk of gastric graft ischemia, respectively. Another important factor is the stomach vasculature, which is quite abundant, with two important intraparietal plexes – subserous and submucosal. Third, replacement with stomach, is done a single anastomosis and practically the operation respects the physiological transit and normal organ

reiau mai repede alimentația perorală, ceea ce constituie un moment important atât din punct de vedere patofiziologic, cât și psihologic.

Implementarea tehnicii laparoscopice a mărit semnificativ posibilitățile chirurgiei joncțiunii esogastrice. Acestea sunt intervenții performante, care reduc semnificativ traumatismul manipulațiilor chirurgicale. Intervențiile antireflux, efectuate prin metoda laparoscopică, sunt considerate „standard de aur” în tratamentul BRGE și al herniilor hiatale.

Tehnicile endoscopice avansate, care permit amplificarea imaginii și NBI*, au un loc important în aprecierea tacticii medico-chirurgicale a modificărilor mucoasei esofagiene vizualizate. Modificările mucoasei esofagiene, cu suspjecție pentru mataplazie sau chiar displazie, necesită biopsierea mucoasei pentru examinare histopatologică, în vederea excluderii adenocarcinomului JEG. Totodată, modificările mucoasei esofagiene sunt, practic, unicul factor sau factorul decisiv în selecția metodei și al volumului intervenției chirurgicale.

În această ordine de idei, un loc aparte îl are caracterul refluxului, văzut prin prisma pH-metriei, dar și starea funcțională a SEI, apreciată prin esofagomanometrie cu rezoluție înaltă. Refluxul patologic acid sau mixt (apreciat după scorul De Meester), refractar la tratamentul medicamentos, confirmat radiologic ca și reflux înalt și agresiv, incompetența SEI, determinată prin esofagomanometrie de rezoluție înaltă (HRM), *clearance* esofagian întârziat – sunt criteriile care facilitează alegerea și direcționează tratamentul spre metoda optimă de intervenție chirurgicală. Deși am acceptat, de la bun început, clasificarea endoscopică Savary-Miller drept călăuză în aprecierea conduitei medico-chirurgicale în BRGE, experiența acumulată de-a lungul anilor ne-a sugerat că mai există și alte caracteristici, care trebuie, de asemenea, luate în considerație în aprecierea completă a substratului morfopatologic, mai ales atunci, când sunt privite prin prisma tehnologiilor moderne de diagnostic și tratament miniinvaziv (endoluminal). Astfel, considerăm că este necesar să se țină cont atât de răspândirea procesului patologic la nivelul mucoasei esofagiene (în plan circumferențial și longitudinal), cât și de aprecierea patternului foveolar al epitelului la acest nivel.

Concluzii

1) Depistarea precoce a formelor refractare la tratamentul medicamentos necesită direcționarea pacienților către chirurgia laparoscopică antireflux, pentru evitarea complicațiilor severe ale BRGE.

2) Implementarea tehnicilor miniinvazive de tratament (laparoscopice, endoscopice) oferă posibilități mai ample de abordare chirurgicală a BRGE, având rezultate imediate și la distanță comparabile, iar din unele aspecte, mai bune decât în cazul operațiilor deschise.

3) Operațiile deschise sunt rezervate complicațiilor BRGE, reintervențiilor, dar și asocierilor cu ulcerul gastroduodenal.

Declarația de conflict de interese

Nimc de declarat.

sequence. Also, patients after stomach substitution, resume faster peroral diet, which is an important moment both pathophysiologically and psychologically.

The implementation of laparoscopic technique, significantly increased the potential of esophageal junction surgery. These are performing interventions, which significantly reduce the trauma of surgical manipulation. Antireflux interventions, performed by the laparoscopic method, are considered “gold standard” in the treatment of GERD and hiatal hernia.

Advanced endoscopic techniques that allow image enhancement and NBI+, have an important place in assessing the medical-surgical tactics of the visualized mucosal changes. Changes in the lining of the oesophagus, suspected for metaplasia or even dysplasia require mucosal biopsy for histopathological examination to exclude GEJ adenocarcinoma. At the same time, changes in the oesophageal mucosa are, in fact, the only factor or decisive factor in the selection of the method and the surgery volume.

In this context, a special place has the character of reflux, seen through the pH-metric, but also the functional status of IES, appreciated by high-resolution esophagomanometry. Acid or mixed pathologically reflux (assessed by DeMeester score), resistant to drug therapy, radiologically confirmed as a high and aggressive reflux, IES incompetence, determined by high resolution esophagomanometry (HRM), delayed oesophageal clearance – are the criteria that facilitate our choice and directs treatment to the optimal surgical procedure. Although, we have accepted the Savary-Miller endoscopic classification as a guide in assessing medical and surgical conduct in the GERD, the experience, gained over the years, has suggested that there are other characteristics that must also be taken in consideration of the full appreciation of the morphopathological substrate, especially when it is viewed through modern diagnostic and miniinvasive (endoluminal) technologies. Thus, we consider that it is necessary to take into account both, the spread of the pathological process in the oesophageal mucosa (circumferential and longitudinal) as well as the evaluation of the foveolar pattern of the epithelium at this level.

Conclusions

1) Early detection of resistant forms at the drug therapy, requires patients to be directed to laparoscopic antireflux surgery to avoid severe GERD complications.

2) The implementation of miniinvasive treatment techniques (laparoscopic, endoscopic), offers wider possibilities of surgical approach to GERD, with immediate and comparable results, and in some aspects better than with open surgery.

3) Open surgery is reserved for the complications of GERD and reinterventions, but also for associations with gastroduodenal ulcer.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

- 1) Fass R., Wong W. Gastroesophageal reflux disease. In: Weinstein W., Hawkey C., Bosch J. (eds.). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 157-166.
- 2) Fitzgerald R. Complex diseases in gastroenterology and hepatology: GERD, Barrett's and esophageal adenocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 3 (6): 529-37.
- 3) Kahrilas P. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA*, 1996; 276: 983-988.
- 4) Moore M., Afaneh C., Benhuri D., Antonacci C., Abelson J., Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: a review of surgical decision making. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2016; 8 (1): 77-83.
- 5) Perdakis G., Saeki S., Wilson P. Alkaline gastro-esophageal reflux disease. In: Hinder R. (ed.) *Gastro-esophageal reflux disease*. RG Landes Co., 1993; pp. 73-91.
- 6) Katz P., Gerson L., Vela M. Diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013; 108: 308-328.
- 7) Dickman R., Mattek N., Holub J., Peters D., Fass R. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from a national endoscopic database. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102 (6): 1173-9.
- 8) Alderson D., Welbourn C. Laparoscopic surgery for gastro-oesophageal reflux disease. *J. Gut.*, 1997; 40 (5): 565-567.
- 9) Castell D. My Approach to the difficult GERD patient. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1999; 11 (suppl. 1): S19-S23.
- 10) DeMeester T., Fuchs K., Ball C. Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunostomy for pathologic duodenogastric reflux. *Annals of Surgery*, 1987; 206: 414-26.
- 11) Copăescu C. Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian. București: Celsius, 2012, p.166.
- 12) Constantinoiu S., Birlă R., Copcă N., Iosif C. Adenocarcinomul de joncțiune esogastrică. Manual. București, 2008; p.122.
- 13) Freedman B. Synthetic meshes used for hiatal hernia repair are permanent and non-absorbable whereas biological meshes are integrated into the body. *J. Med. Case Rep.*, 2012; 6 (1): 234.
- 14) Chang C., Thackeray L. Laparoscopic hiatal hernia repair in 221 patients: outcomes and experience. *JSLs*, 2016; 20 (1): e2015.00104.
- 15) Abrahao L., Lemme E., Carvalho B. *et al.* Relationship between the size of hiatal hernia and esophageal acid exposure time in erosive and non-erosive reflux disease. *Arq. Gastroenterol.*, 2006; 43 (1): 37-40.
- 16) Benassai G., Mastroianni M., Quarto G., Galloro G. *et al.* Laparoscopic antireflux surgery: indications, preoperative evaluation, techniques, and outcomes. *Hepatogastroenterology*, 2006; 53 (67): 77-81.
- 17) Constantinoiu S. Herniile hiatale. În: Angelescu N. (ed.) *Tratat de patologie chirurgicală*. Ed. Medicală, București, 2003; 3206 p.
- 18) Hunter J., Swanstrom L., Waring J. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique. *Ann. Surg.*, 1996; 224: 51-57.
- 19) Dallemagne B., Weerts J., Jhaes S., Makiewicz S., Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg. Laparosc. Endosc.*, 1991, 1: 138-143.
- 20) Tatarian T., Pucci M., Palazzo F. A modern approach to the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2016; 26 (3): 174.

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea comparativă a cazurilor de tuberculoză pulmonară din orașul Chișinău (Moldova) și regiunea Cernăuți (Ucraina): studiu retrospectiv, descriptiv

Evelina Lesnic¹, Lilia Todoriko², Carmina Paladi³,
Adriana Niguleanu¹, Igor Semianiv², Inga Eremenchuk²,
Ghenadie Curocichin¹

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

²Instituția de Stat de Învățământ Superior din Ucraina, „Universitatea Bucovineană de Stat de Medicină”, Cernăuți, Ucraina;

³Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.01.2017

Data acceptării spre publicare: 16.03.2017

Autor corespondent:

Evelina Lesnic, dr. șt. med.

Catedra de ftiziopneumologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chisinau city (Moldova) and Chernivtsi region (Ukraine): a retrospective, descriptive study

Evelina Lesnic¹, Lilia Todoriko², Carmina Paladi³,
Adriana Niguleanu¹, Igor Semianiv², Inga Eremenchuk²,
Ghenadie Curocichin¹

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

²Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine;

³Municipal Hospital of Pneumophthysiology, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.01.2017

Accepted for publication on: 16.03.2017

Corresponding author:

Evelina Lesnic, PhD

Chair of pneumophthysiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost identificate studii comparative ale indicilor epidemiologici și ale factorilor de risc ai cazurilor de tuberculoză pulmonară din regiunile cu afectare sporită din Republica Moldova și Ucraina.

Ipoteza de cercetare

Caracteristicile înregistrate ale pacienților cu tuberculoză pulmonară din regiuni cu stare epidemiologică similară contribuie la dezvoltarea activităților, care vor permite reducerea gradului de risc individual pentru cei susceptibili de a se îmbolnăvi de tuberculoză.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniul

Pacienții din Chișinău (Moldova) și Cernăuți (Ucraina) au aceleași caracteristici sociale, epidemiologice și biologice, tipice pentru regiunile cu afectare sporită de TBC, fapt care demonstrează necesitatea implementării activităților similare pentru un control mai bun al bolii.

What is not known yet, about the topic

There were no identified comparative studies of epidemiological indices and risk factors of pulmonary tuberculosis cases of high burden regions: Republic of Moldova and Ukraine.

Research hypothesis

Established features that characterise patients with pulmonary tuberculosis from regions with similar epidemiological burden contribute to the development of improvement activities and preventive measures of individual's risk to become sick with tuberculosis.

Article's added novelty on this scientific topic

Patients from Chisinau (Moldova) and Chernivtsy (Ukraine) have the same social, epidemiological and biological characteristics proper for high TB burden region, that demonstrates the necessity of implementation of similar activities for a better disease control.

Rezumat

Introducere. Una dintre cele mai importante acțiuni în controlul tuberculozei este îmbunătățirea condițiilor sociale și economice, precum și alimentației, igienei, condițiilor de trai și de lucru ale populației. Comisia privind Determinanții Sociali ai Sănătății sugerează tuturor țărilor care se confruntă cu tuberculoza, adresându-se, în special, sectorului cercetării, guvernelor și instituțiilor academic, să implementeze intervențiile orientate spre sănătate, drept fiind cele mai puternice eforturi potențiale în controlul tuberculozei. Astfel, conform cerințelor OMS, scopul studiului a fost evaluarea comparativă a cazurilor de tuberculoză pulmonară diagnosticate și înregistrate la Chișinău (Moldova) și Cernăuți (Ucraina), pentru identificarea măsurilor de îmbunătățire a condițiilor civile și prevenirea riscului de îmbolnăvire a individului.

Material și metode. A fost efectuat un studiu descriptiv, randomizat, selectiv, retrospectiv al factorilor de risc pentru dezvoltarea TBC, managementului cazurilor, caracteristicilor clinico-radiologice și rezultatului tratamentului a 953 de cazuri pulmonare nou-diagnosticate în două regiuni transfrontaliere, care se confruntă cu TBC: 385 de cazuri noi din orașul Chișinău și din suburbii (Moldova) și 568 de cazuri noi – din regiunea Cernăuți (Ucraina). Criteriile de includere au fost: vârsta >18 ani, caz nou de tuberculoză pulmonară diagnosticat de ftiziolog, consimțământul informat. Grupul din Moldova a inclus pacienți diagnosticați și gestionați terapeutic în cadrul instituțiilor medicale specializate – Spitalului Municipal de Pneumoftiziologie și unitățile specializate de Asistență Medicală Primară în perioada 01.01.2015-31.12.2015. Grupul din Cernăuți a inclus 568 de pacienți cu TBC pulmonară, selectați aleatoriu din Dispensarul Cernăuți în perioada 01.01.2015-31.12.2015. Evaluarea epidemiologică comparativă a indicilor majori a implicat și utilizarea de date statistice oficiale.

Rezultate. Caracteristicile sociale, economice și epidemiologice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară din două regiuni, care se confruntă cu TBC, au identificat grupuri de risc similare pentru dezvoltarea tuberculozei active. Acestea sunt grupuri de risc social – persoane neangajate și cu venituri financiare scăzute, persoane care trăiesc în condiții dificile, pacienți cu boli specifice, care suprimă răspunsul imun, persoane aflate în pericol epidemiologic sporit. Evaluarea datelor managementului a stabilit că, în ambele regiuni, majoritatea pacienților au fost detectați de medicii de familie, o treime dintre bolnavi fiind microscopici pozitivi.

Concluzii. Populațiile vizate pentru screening-ul activ în ambele țări trebuie să includă grupurile de risc social, grupurile specifice și cele aflate în pericol epidemiologic. Sprijinul comunitar, conștientizarea, măsurile de screening selectiv și de aderare trebuie să fie implementate în ambele regiuni care se confruntă cu TBC, luând în considerație caracteristicile similare ale pacienților.

Cuvinte cheie: tuberculoză, factori de risc, statut socio-economic.

Abstract

Introduction. One of the most important action in tuberculosis control represents the improvement of social and economic conditions, as well as nutrition, hygiene, housing and working state of the population. Commission on Social determinants of Health suggests to all tuberculosis burden countries, especially targeting research sector, governments and academia institutions to implement health-oriented interventions, as being the most powerful potential efforts in tuberculosis control. So, according to WHO requirements the aim of the study was comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases diagnosed and registered in Chisinau (Moldova) and Chernivtsi (Ukraine) for identification of improvement measures for civil conditions and prevention of individual's risk to become sick.

Material and methods. It was performed a retrospective, selective, randomized, and descriptive study of risk factors for development of TB, case management, clinical-radiological features and treatment outcome of 953 new pulmonary cases diagnosed in two high TB burden trans-border regions: 385 new cases were from Chisinau city and suburbs villages (Moldova) and 568 new cases – from Chernivtsi County (Ukraine). Inclusion criteria were: age >18 years old, new case with pulmonary TB diagnosed by the specialist in phtysiology, signed informed consent. The Moldovan group included patients diagnosed and therapeutically managed in the frame of medical specialized organizations Municipal Hospital of Pneumophytisology and specialized units of Primary Health Care during 01.01.2015-31.12.2015. Chernivtsi group included 568 patients with pulmonary TB cases randomly selected from Chernivtsi Dispensary during 01.01.2015-31.12.2015. The comparative epidemiological assessment of major indices involved official statistical data.

Results. The social, economic, epidemiological characteristics of patients with pulmonary tuberculosis from two high TB burden regions identified similar high risk groups for developing active tuberculosis: social risk groups – unemployed and persons with low financial income, persons living in poor conditions, patients with specific conditions that suppress the immune response, individuals in high epidemiological danger. Assessment of management data established that in both regions the most of patients were detected by general practitioners, one third of groups being microscopic positive.

Conclusions. Target groups for active screening in both countries must include social risk groups, specific and epidemiological endangered groups. Community support, awareness, selective screening and adherence measures must be implemented in both high TB burden regions considering the same characteristics of patients.

Key words: tuberculosis, risk factors, socio-economic status.

Introducere

Tuberculoza reprezintă un exemplu clasic de boală infecțioasă legată de determinanții sociali ai sănătății [1]. Ca termen de sănătate publică – determinanții sociali reprezintă un set de factori care contribuie la definirea socială a sănătății, a maladiei sau a bolii în care sunt menționate determinanții colectivi [2]. A fost constatat că declinul indicilor epidemiologici ai tuberculozei se datorează mai degrabă îmbunătățirii condițiilor sociale și economice decât progreselor clinice [3]. În plus, s-a constatat că îmbunătățirea alimentației, igienei, condițiilor de trai și muncă în țările înalt dezvoltate au contribuit la progresul sistemului de sănătate, mai evident în consolidarea controlului tuberculozei [4].

În acest context, Comisia OMS privind Determinanții Sociali ai Sănătății a sugerat tuturor țărilor care se confruntă cu TBC, în special adresându-se sectorului cercetării, guvernelor și instituțiilor academice, să implementeze intervențiile orientate spre sănătate, drept fiind cele mai puternice eforturi potențiale în acțiunile de control al tuberculozei. Analiza internațională a identificat că, în majoritatea statelor cu venituri ridicate, combinarea dezvoltării industriale cu utilizarea medicamentelor anti-TBC, asociată îmbunătățirii sociale și a infrastructurii, a contribuit la scăderea drastică a indicilor tuberculozei [1]. Pe de altă parte, în țările cu venituri mici și cu venituri medii, în ciuda îmbunătățirii opțiunilor de diagnostic și de tratament, datorită determinanților sociali majori neconsiderați, populația continuă să fie vulnerabilă la bolile infecțioase, în special la bolile asociate sărăciei [4, 5].

Conform estimărilor OMS, Republica Moldova (MDA) rămâne o zonă cu risc sporit, având o preocupare inadecvată referitor la determinanții sociali, care reprezintă principala barieră în atingerea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului, legate de sănătate [6]. În procesul actual de globalizare, MDA este țara cea mai slab dezvoltată din punct de vedere economic din Regiunea Europei de Est [7]. Conform clasificării Agenției Băncii Mondiale, MDA este definită ca țară cu venituri medii, categoria inferioară, cu un Produs Intern Brut de 7,962 miliarde de dolari în 2014 și o populație de 3 milioane 556 de mii de persoane. Cu un Produs Intern Brut (PIB) total de 8,178 miliarde de dolari în 2014 și un PIB pe cap de locuitor de 4,177 dolari, MDA prezintă o rată mare de inflație (5,1-10,0% anual), care agravează continuu starea economică a populației. În pofida diminuării continue a ponderii populației sărace: 2009 – 26,3%, 2010 – 21,9%, 2011 – 17,5%, 2012 – 16,6%, 2013 – 12,7%, nu s-a constatat o tendință similară în indicii epidemiologici ai bolilor legate de sărăcie, iar acest fapt pune în pericol securitatea sistemului de sănătate publică [8, 10].

Astfel, scopul studiului a fost evaluarea comparativă a cazurilor de tuberculoză pulmonară, diagnosticate și înregistrate în municipiul Chișinău și regiunea Cernăuți pentru identificarea activităților de îmbunătățire și măsurilor de prevenire a riscului de îmbolnăvire a individului.

Obiectivele studiului:

1) evaluarea comparativă a indicilor epidemiologici înregistrați în două regiuni transfrontaliere care se confruntă cu TBC – municipiul Chișinău și regiunea Cernăuți, în 2015;

Introduction

Tuberculosis represents a classic example of an infectious disease linked with social determinants of the health [1]. As a public health term – social determinants represents a set of factors, that contribute to the social definition of health, disease or illness in which are referred collective determinants [2]. It was established that the decline of tuberculosis epidemiological indices are attributed to the improving of social and economic conditions, rather than to the clinical advances [3]. Additionally, it was identified that the improvement of the nutrition, hygiene, housing and working conditions in highly developed countries contributed to health care progress, more evident in strengthen tuberculosis control [4].

In this context, WHO Commission on Social Determinants of Health suggested to all TB burden countries, especially targeting research sector, governments and the academia institutions to implement health-oriented interventions, as being the most powerful potential efforts in tuberculosis control actions. International review identified that in majority high-income states, the combination of the industrial development with the use of anti-TB drugs, associated to the social and infrastructure improvement contributed to the dramatic drop of tuberculosis indices [1]. By the other side, in low-income and middle-income countries, despite of improvement of diagnostic and treatment options, the major unaddressed social determinants make their population continuously vulnerable to the infectious diseases, especially to poverty-related diseases [4, 5].

According to the WHO estimations, Republic of Moldova (MDA) remains a high risk zone showing an inadequate concern regarding social determinants, that represent main barrier to achieve the health related Millenium Development Goals [6]. In the actual globalizational process, MDA is the less economically developed country from the Eastern European Region [7]. According to the classification of World Bank Agency, MDA is defined a lower-middle income country, with a Gross Domestic Product of \$7.962 bilion in 2014 and a population of 3 milion 556 hundred individuals. With a total Gross Domestic Product (GDP) of \$8.178 bilion in 2014, and GDP per capita \$4.177, MDA shows a big rate of inflation (5.1-10% annually), that continuously worsens the economical state of the population. Despite of a continuous diminishing of the poverty headcount ratio: 2009 – 26.3%, 2010 – 21.9%, 2011 – 17.5%, 2012 – 16.6%, 2013 – 12.7% there was not found a similar tendency in the epidemic indices of poverty-related diseases, and this fact endanger the security of public health system [8, 10].

So, the aim of the study was comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases diagnosed and registered in Chisinau city and Chernivtsi region for identification of improvement activities and prevention measures of individual's risk to become sick.

The objectives were:

1) comparative assessment of epidemiological indices registered in two high TB burden trans-border regions – Chisinau city and Chernivtsi region in 2015;

2) evaluarea factorilor de risc demografic, socio-economic și epidemiologic ai pacienților noi cu tuberculoză pulmonară din municipiul Chișinău și regiunea Cernăuți;

3) studiul managementului cazului, aspectelor clinice, aspectelor radiologice și rezultatului tratamentelor cazurilor de tuberculoză pulmonară din municipiul Chișinău și regiunea Cernăuți.

Material și metode

A fost efectuat un studiu descriptiv, randomizat, selectiv, retrospectiv al factorilor de risc pentru dezvoltarea TB, managementului cazurilor, caracteristicilor clinico-radiologice și rezultatului tratamentului a 953 de cazuri pulmonare noi diagnosticate în două regiuni transfrontaliere, care se confruntă cu TBC: 385 de cazuri noi din orașul Chișinău și din suburbii și 568 de cazuri noi – din regiunea Cernăuți.

Criteriile de includere au fost: vârsta >18 ani, caz nou de tuberculoză pulmonară, diagnosticat de ftiziolog, consimțământul informat.

Grupul din Moldova a inclus pacienți diagnosticați și gestionați terapeutic în cadrul instituțiilor medicale specializate din orașul Chișinău (Spitalului Municipal de Pneumoftiziologie și unități specializate de Asistență Medicală Primară) în perioada 01.01.2015-31.12.2015.

Grupul Cernăuți a inclus 568 de pacienți cu cazuri de TBC pulmonară, selectați aleatoriu din Dispensarul Cernăuți din Ucraina, în perioada 01.01.2015-31.12.2015.

Au fost utilizate metode de colectare socială, epidemiologică. S-a efectuat o analiză statistică descriptivă.

Rezultate

Conform datelor oficiale, publicate în 2015, a fost înregistrată o diferență evidentă între ambele țări: în cazul MDA, incidența globală a fost de 80,7/100.000 de populație (2.870 de cazuri noi și recidive de tuberculoză) și în UA – 63,3/100.000 de populație (27,087 cazuri noi și recidive de tuberculoză) [9].

În ambele regiuni, Chișinău și Cernăuți, același indice a fost mai mic, comparativ cu întreaga țară: 71,1/100.000, la Chișinău și 48,8/100.000, la Cernăuți, care demonstrează un control mai bun al bolii. Prevalența a fost similară în ambele țări: 86,4/100.000, în MDA și 84,7/100.000, în UA. Prevalența la Chișinău a fost mai mare decât la Cernăuți: 100,0/100.000, față de 83,3/100.000 de locuitori. Incidența cazurilor noi a fost aproape identică în ambele țări: 64,6/100.000 în MDA și 55,9/100.000, în UA. Rată mai scăzută a incidenței “cazurilor noi” a fost înregistrată în ambele regiuni transfrontaliere: 53,9/100.000, la Chișinău și 40,1/100.000 la Cernăuți. Mortalitatea a fost nesemnificativ mai mare în UA: 10,0/100.000, comparativ cu 8,8/100.000 populație, în MDA, precum și la Cernăuți – 7,6/100.000 populație, față de 6,9/100.000 populație – la Chișinău (Tabelul 1).

Repartizarea pe sexe a pacienților a evidențiat predominanța bărbaților față de femei în ambele grupuri, cu un raport bărbăți/femei de 2,53:1, la Chișinău. Aceeași distribuție pe sexe a fost observată la Cernăuți, cu raportul bărbăți/femei de 3,69:1. Comparând rata bărbaților, se observă predominanța lor în regiunea Cernăuți. Repartiția pacienților pe grupe de

2) evaluation of demographic, socio-economic and epidemiological risk factors of new pulmonary tuberculosis patients from Chisinau city and Chernivtsi region;

3) study of case-management, clinical aspects, radiological aspects and treatment outcome of pulmonary tuberculosis cases from Chisinau city and Chernivtsi region.

Material and methods

It was performed a retrospective, selective, randomized, and descriptive study of risk factors for development of TB, case management, clinical-radiological features and treatment outcome of 953 new pulmonary cases diagnosed in two high TB burden trans-border regions: 385 new cases were from Chisinau and suburbs villages, and 568 new cases – from Chernivtsi County.

Inclusion criteria were: age >18 years old, new case with pulmonary TB diagnosed by the phthisiopneumologist, signed informed consent.

The Moldovan group included patients diagnosed and therapeutically managed in the frame of medical specialized organizations of Chisinau City (Municipal Hospital of Pneumophthisiology, and specialized units of Primary Health Care) in the period of 01.01.2015-31.12.2015.

Chernivtsi group included 568 patients with pulmonary TB cases, randomly selected from Chernivtsi Dispensary of Ukraine in 01.01.2015-31.12.2015.

There were used social, epidemiological collection methods. Was performed descriptive statistical analysis.

Results

According to the official published data in 2015 it was registered an evident difference between both countries: in MDA the global incidence was 80.7/100.000 population (2.870 new and relapsed tuberculosis cases) and in UA 63.3/100.000 population (27.087 new and relapsed tuberculosis cases) [9].

In both regions, Chisinau and Chernivtsi the same index was lower comparing with the entire country: 71.1/100.000 in Chisinau and 48.8/100.000 in Chernivtsi demonstrating a better disease control. The prevalence was similar in both countries: 86.4/100.000 in MDA and 84.7/100.000 in UA. The prevalence in Chisinau was higher than in Chernivtsi: 100.0/100.000 comparing with 83.3/100.000 population. Incidence of new cases was almost the same in both countries: 64.6/100.000 in MDA and 55.9/100.000 population in UA. Lower rate of “new case” incidence was registered in both transborder regions: 53.9/100.000 in Chisinau and 40.1/100.000 population in Chernivtsi. Mortality was insignificantly higher in UA 10.0/100.000 comparing with 8.8/100.000 population in MDA, as well as in Chernivtsi 7.6/100.000 population comparing with 6.9/100.000 population in Chisinau (Table 1).

Distributing patients according to their sex it was noticed the predominance of men vs. women in both groups with a male/female ratio 2.53:1 in Chisinau. The same gender distribution was noted in Chernivtsi, with male/female ratio 3.69:1. Comparing the rate of men it was observed their predomi-

Tablelul 1. Indicii epidemiologici ai tuberculozei în MDA și în UA în 2015.

Parametrii	Chișinău	Cernăuți
Incidența generală, (abs) 100.000	579 (71,7)	443 (48,8)
Prevalența, (abs) 100.000	808 (100,1)	760 (83,8)
Incidența cazurilor noi, (abs) 100.000	435 (53,9)	364 (40,1)
Mortalitatea, (abs) 100.000	56 (6,9)	69 (7,6)
Parametrii	Moldova	Ucraina
Incidența generală, (abs) 100.000	2870 (80,7)	27087 (63,3)
Prevalența, (abs) 100.000	3073 (86,4)	36200 (83,8)
Incidența cazurilor noi, (abs) 100.000	2299 (64,6)	23896 (55,9)
Mortalitatea, (abs) 100.000	314 (8,8)	4602 (10,2)

vârstă, în conformitate cu recomandările OMS, a identificat prevalența pacienților din subgrupele de vârstă reproductivă (18-44 de ani) în ambele eșantioane: 223 (57,92%) – în grupul Chișinău și 307 (54,05%) – în grupul Cernăuți. Grupul moldovenesc a fost analizat în funcție de caracteristicile demografice. Din zonele rurale ale municipiului Chișinău, au fost identificați 102 pacienți, iar în raioanele urbane – 283 de pacienți (rata rurală/urbană – 1:2,77). Distribuindu-i pe sexe, au fost identificați mai mulți bărbați decât femei în mediul rural: 76 (74,51%) de bărbați față de 26 (25,49%) de femei, raportul bărbați/femei – 2,92:1, comparativ cu districtele urbane – 193 (68,19%) bărbați versus 90 (31,81%) femei, rata bărbați/femei – 2,14/1. Prin urmare, distribuția pacienților în funcție de parametrii biologici a demonstrat că, mai mult bărbații decât femeile, și indivizii mai tineri decât cei mai în vârstă, trebuie să fie vizați de metodele de screening, în ambele regiuni studiate.

Tablelul 2. Repartizarea pacienților pe sexe și vârstă.

Parametrii	Grupul Chișinău	Grupul Cernăuți	p
	n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Bărbați	276 (71,68±2,29)	447 (78,68±1,71)	0,0029
Femei	109 (28,31±2,29)	121 (21,31±1,71)	0,0029
18-24 ani	42 (10,90±1,58)	31 (5,45±0,95)	0,00089
25-34 ani	85 (22,08±2,11)	102 (17,95±1,61)	0,00198
35-44 ani	96 (24,93±2,21)	174 (30,63±1,93)	0,0093
45-54 ani	73 (18,96±1,99)	135 (23,76±1,78)	0,0135
55-64 ani	52(13,51±1,74)	86 (15,14±1,51)	0,0588
>65 ani	37 (9,61±1,51)	40 (7,04±1,07)	0,0348

Note: Teste statistice aplicate: testul exact Fisher. P – probabilitate, SE – eroare standard.

Distribuția pacienților în funcție de statutul economic a stabilit că persoanele angajate, care contribuie la bugetul pentru sănătate prin plata impozitelor, a asigurărilor de sănătate și a impozitelor sociale, au reprezentat a patra parte din grupul moldovenesc și a treia parte din grupul ucrainean. O pătrime a primit asistență medicală specializată, fiind pensionari, persoane cu handicap sau studenți, în MDA și doar o zecime – în UA. O jumătate din ambele grupuri a fost reprezentată de persoane neangajate, fără venituri financiare personale pentru trai.

Table 1. Epidemiological indices of tuberculosis in MDA and UA in 2015.

Parameters	Chisinau	Chernivtsi
General incidence, (abs) 100,000	579 (71.7)	443 (48.8)
Prevalence, (abs) 100,000	808 (100.1)	760 (83.8)
Incidence of new cases, (abs) 100,000	435 (53.9)	364 (40.1)
Mortality, (abs) 100,000	56 (6.9)	69 (7.6)
Parameters	Moldova	Ukraine
General incidence, (abs) 100,000	2870 (80.7)	27087 (63.3)
Prevalence, (abs) 100,000	3073 (86.4)	36200 (83.8)
Incidence of new cases, (abs) 100,000	2299 (64.6)	23896 (55.9)
Mortality, (abs) 100,000	314 (8.8)	4602 (10.2)

nance in Chernivtsi County. The repartition of the patients by age groups according to the WHO recommendations identified the prevalence of patients from the reproductive age subgroups (18-44 years) in both samples: 223 (57.92%) in Chisinau group and 307 (54.05%) in Chernivtsi group. Moldovan group was analyzed according to the demographic characteristics. From rural areas of Chisinau city were identified 102 patients, and in urban districts – 283 patients (rural/urban rate 1:2.77). Distributing them by sex it was identified more men than women in rural area: 76 (74.51%) men vs. 26 (25.49%) women, men/women rate 2.92:1, comparing with urban districts – 193 (68.19%) men vs. 90 (31.81%), men/women rate 2.14/1. So, distributing patients according to the biological parameters it was demonstrated that more men than women and more young than older individuals must be targeted by the screening methods in both high burden regions.

Table 2. Distribution of patients by their sex and age.

Parameters	Chisinau group	Chernivtsi group	p
	n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Men	276 (71.68±2.29)	447 (78.68±1.71)	0.0029
Women	109 (28.31±2.29)	121 (21.31±1.71)	0.0029
18-24 years	42 (10.90±1.58)	31 (5.45±0.95)	0.00089
25-34 years	85 (22.08±2.11)	102 (17.95±1.61)	0.00198
35-44 years	96 (24.93±2.21)	174 (30.63±1.93)	0.0093
45-54 years	73 (18.96±1.99)	135 (23.76±1.78)	0.0135
55-64 years	52(13.51±1.74)	86 (15.14±1.51)	0.0588
>65 years	37 (9,61±1,51)	40 (7,04±1,07)	0,0348

Note: Applied statistical test: Fisher exact test, P – probability, SE – standard error.

Distributing patients according to the economic status, it was established that employed persons, which are contributing to the health budget by paying taxes, health insurance policy and social taxes were the fourth part of Moldavian group and the third part of the Ukrainian group. One fourth received specialized health care as being retired, disabled persons or student in MDA and only one tenth in UA. One half of both groups were unemployed, without any personal financial income for living.

Tabelul 3. Statutul socio-economic al pacienților cu tuberculoză pulmonară.

Indicii economici	Statut	Grupul Chișinău	Grupul Cernăuți	p
		n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Stabil	Angajat	96 (24,93±2,21)	210 (36,97±2,02)	2,5E ⁻⁰⁵
	Inapt	15 (3,89±0,98)	0	1,06E ⁻⁰⁶
	Pensionar	41 (10,65±1,57)	70 (12,32±1,38)	0,0606
	Student	22 (5,71±1,18)	11 (1,93±0,58)	0,0012
Vulnerabil	Neangajat	211 (54,81±2,53)	277 (48,76±2,09)	0,0099
	Lipsa asigurării	196 (50,91±2,54)	N/A	-

Note: Test statistic aplicat: testul exact Fisher, P – probabilitate, SE – eroare standard,

Asigurarea în sănătate reprezintă condiția majoră pentru accesul la asistență medicală în MDA. Jumătate din cazurile din Chișinău au inclus pacienți neasigurați, Având în vedere aceste rezultate raportate, mass-media trebuie să sensibilizeze populația generală, subliniind că îngrijirea medicală specializată, accesibilitatea completă la toate instrumentele de diagnostic asociate și tratamentul specific pentru tuberculoză sunt gratuite pentru toți cetățenii moldoveni, indiferent de statutul lor de asigurare în sănătate.

Evaluând nivelul educațional, s-a stabilit că o treime dintre pacienții investigați în MDA au absolvit școala secundară sau liceul și o treime – școala profesională. O treime din cazuri au absolvit numai școala primară sau școala elementară, incomplet. În UA, majoritatea pacienților au absolvit școala generală, iar o minoritate – școala generală, incomplet, sau școala profesională. Comparând rata pacienților cu nivel secundar de învățământ incomplet din ambele regiuni, s-a stabilit o rată mai mare la grupul Chișinău; rata pacienților cu școală generală și studii superioare – mai mare în grupul Cernăuți și rata pacienților cu grad profesional – mai înalt în grupul Chișinău. Astfel, conștientizarea și informarea cu privire la semnele bolii, precum și educația pentru măsurile de reducere a riscurilor persoanelor cu un nivel scăzut de educație, sunt cele mai importante instrumente care trebuie îndeplinite de instituțiile societății civile și ar putea îmbunătăți controlul TBC la nivel comunitar, în ambele regiuni. Datele expuse sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Distribuția pacienților conform ultimului nivel absolvit.

Nivelul Educațional	Statutul Educațional	Grupul Chișinău	Grupul Cernăuți	p
		n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Analfabet	Absența școlii	6 (1,56±0,63)	0	0,0042
Primar	Școala primară/ generală incompletă	106 (27,53±2,28)	76 (13,38±1,43)	3,06 ⁻⁰⁸
	Școala generală completă	126 (32,72±2,39)	344 (60,53±2,05)	1,16E ⁻¹⁷
Secundar	Școală profesională	101 (26,23±2,24)	48 (8,45±1,17)	1,32E ⁻¹³
	Studii superioare	37 (9,62±1,51)	100 (17,06±1,59)	0,00016

Note: Test statistic aplicat: testul exact Fisher. P – probabilitate, SE – eroare standard.

Table 3. Socio-economic status of patients with pulmonary tuberculosis

Economic indices	State	Chisinau group	Chernivtsi group	p
		n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Stable	Employed	96 (24.93±2.21)	210 (36.97±2.02)	2.5E ⁻⁰⁵
	Disable	15 (3.89±0.98)	0	1.06E ⁻⁰⁶
	Retired	41 (10.65±1.57)	70 (12.32±1.38)	0.0606
	Student	22 (5.71±1.18)	11 (1.93±0.58)	0.0012
Vulnerable	Unemployed	211 (54.81±2.53)	277 (48.76±2.09)	0.0099
	Lack of insurance	196 (50.91±2.54)	N/A	-

Note: Applied statistical test: Fisher exact test, P – probability, SE – standard error.

Health insurance represents the major condition for accessing health care in MDA. Uninsured patients were one half of cases from Chisinau. Considering these reported results, *mass media* must raise awareness in the general population, emphasizing that specialized health care, full accessibility to all related diagnostic tools and specific treatment for tuberculosis is free of charge for all Moldavian patients regardless of their health insurance status.

Assessing the educational level it was established that one third of MDA investigated patients graduated secondary school or lyceum and one third professional school. One third of cases graduated only primary or incomplete elementary school. In UA the majority of patients graduated general school and less of them graduated incomplete general school or professional school. Comparing the rate of patients with incomplete secondary level of education from both regions it was established a bigger rate in Chisinau group, the rate of patients with completed general school and superior studied higher in Chernivtsi group and the rate of patients with professional degree higher in Chisinau group. So, awareness and information about disease signs as well as education for risk reduction measures of persons with low degree of education are the most important tools that must be performed by the civil society organizations and could improve the TB control at the community level in both regions. Exposed data are revealed in the Table 4.

Table 4. Distribution of patients according to the last graduated level.

Educational level	Educational status	Chisinau group	Chernivtsi group	p
		n=385 (P±SE%)	n=568 (P±SE%)	
Illiteracy	No school attendance	6 (1,56±0,63)	0	0,0042
Primary	Primary&general incomplete school	106 (27,53±2,28)	76 (13,38±1,43)	3,06 ⁻⁰⁸
	Completed general school	126 (32,72±2,39)	344 (60,53±2,05)	1,16E ⁻¹⁷
Secondary	Profesional school	101 (26,23±2,24)	48 (8,45±1,17)	1,32E ⁻¹³
	Superior studies	37 (9,62±1,51)	100 (17,06±1,59)	0,00016

Note: applied statistical test: Fisher exact test, P – probability, SE – standard error.

Ierarhizarea grupurilor de risc, în conformitate cu cea mai mare rată a pacienților, a identificat faptul că impactul major asupra dezvoltării TBC pulmonară activă în MDA determină: starea economică vulnerabilă (neangajații, studenții, pensionarii și invalizii – o jumătate din grup), nivelul educațional jos (o treime din grup), condițiile proaste de trai (o treime din grup), bolile asociate (o treime din grup), sărăcia extremă – vagabonzii (a zecea parte), migrația (a zecea parte) și abuzul de alcool (a cincea parte). Pe de altă parte, rata maximă a pacienților din grupul UA a identificat faptul că impactul major asupra dezvoltării TBC pulmonare active determină: subgrupurile economice vulnerabile (o jumătate din grup), condițiile proaste de trai (o jumătate din grup), bolile asociate (o jumătate din grup), abuzul de alcool (o cincime din grup). Este important de reținut că statutul HIV pozitiv l-au posedat o treime dintre pacienții din MDA cu afecțiuni comorbide și 16,97% – din grupul UA. Astfel, evaluarea de mai sus a stabilit grupurile-țintă principale în cadrul cărora trebuie realizată conștientizarea, educația și îmbunătățirea comportamentului de sănătate în ambele regiuni. Aceste grupuri includ subpopulațiile vulnerabile din punct de vedere social și economic, grupurile comorbide și abuzatorii de alcool. De asemenea, pentru eșantionul MDA, sunt migranții și vagabonzii. În cadrul acestor grupuri, metodele de screening pentru TBC sunt cele mai eficiente.

Table 5. Rata grupurilor cu risc înalt.

Grupurile de risc	Grupul Chișinău n=385 (P±SE%)	Grupul Cernăuți n=568 (P±SE%)	p
<i>Grupurile sociale</i>			
Economic vulnerabili	174 (45,19±2,53)	277 (48,76±2,09)	0,0293
Nivel scăzut al educației	112 (29,09±2,31)	76 (13,38±1,43)	1,57E ⁻⁰⁹
Condiții proaste de trai	118 (30,64±2,35)	312 (54,92±2,09)	4,73E ⁻¹⁴
Vagabonzi	75 (19,48±2,01)	9 (1,58±0,52)	1,89E ⁻²²
Migranți	44 (11,43±1,62)	4 (0,7±0,35)	3,0E ⁻¹⁴
Istoric de detenție	17 (4,41±1,05)	0	2,67E ⁻⁰⁶
<i>Grupul epidemiologic</i>			
Contact apropiat	23 (5,97±1,21)	17 (2,99±0,71)	0,01E ⁻⁰⁹
<i>Comorbidități</i>			
Boli asociate	87 (22,59±2,13)	324 (57,04±1,48)	5,22E ⁻²⁷
▪ statut HIV pozitiv	32 (36,78±5,17)	55 (16,97±2,08)	7,03E ⁻⁰⁵
▪ alcoolism cronic	19 (21,84±4,43)	66 (20,37±2,23)	0,1116
▪ boli psihiatrice	4 (4,59±2,24)	3 (0,92±0,53)	0,0335
▪ injectare de droguri	4 (4,59±2,24)	7 (2,16±0,81)	0,1253
▪ diabetul zaharat	9 (10,34±3,26)	25 (7,71±1,48)	0,121
▪ tratament imunosupresiv	2 (2,29±1,61)	0	0,044
▪ alte maladii	17 (19,54±4,25)	168 (51,82±2,78)	2,2E ⁻⁰⁸

Note: Test statistic aplicat: testul exact Fisher. P – probabilitate, SE – eroare standard.

În acest context, este important să observăm o rată foarte scăzută a focarelor de TB în familia (contact apropiat) afiliată fiecărui pacient cercetat în ambele regiuni, probabil, mai curând din cauza unei examinări epidemiologice de calitate scăzută, decât din lipsa contactului apropiat (familie sau gos-

Hierarchy of risk groups according to the widest rate of patients identified that the biggest impact on the developing of active pulmonary TB in MDA determines: vulnerable economical state (unemployed, students, retired and disabled were one half of group), low educational level (one third of group), living in poor conditions (one third of group), associated diseases (one third of group), extreme poverty – homelessness (the tenth part), migration (the tenth part) and alcohol abuse (the fifth part). By the other side the widest rate of patients from UA group identified that the biggest impact on the developing of active pulmonary TB in determines economical vulnerable subgroups (one half of group), living in poor conditions (one half of group), associated diseases (one half of group), alcohol abusers (one fifth of group). It is important to note that HIV positive status had one third of MDA patients with co-morbid conditions and 16.97% of UA group. So, above assessment established the primary target groups in frame of which must be performed awareness, education, and improvement of health behavior in both regions. Those groups include social and economic vulnerable subpopulations, co-morbid groups, and alcohol abusers. As well as specific for MDA sample are migrants and homelessness. In the frame of those groups screening methods for TB are most efficient.

Table 5. Rate of high risk groups.

Risk groups	Chisinau group n=385 (P±SE%)	Chernivtsi group n=568 (P±SE%)	p
<i>Social group</i>			
Economical vulnerable	174 (45.19±2.53)	277 (48.76±2.09)	0.0293
Low educational level	112 (29.09±2.31)	76 (13.38±1.43)	1.57E ⁻⁰⁹
Poor living conditions	118 (30.64±2.35)	312 (54.92±2.09)	4.73E ⁻¹⁴
Homelessness	75 (19.48±2.01)	9 (1.58±0.52)	1.89E ⁻²²
Migrants	44 (11.43±1.62)	4 (0.7±0.35)	3.0E ⁻¹⁴
History of detention	17 (4.41±1.05)	0	2.67E ⁻⁰⁶
<i>Epidemiological group</i>			
Closed contacts	23 (5.97±1.21)	17 (2.99±0.71)	0.01E ⁻⁰⁹
<i>Comorbidities</i>			
Associated diseases	87 (22.59±2.13)	324 (57.04±1.48)	5.22E ⁻²⁷
▪ HIV positive status	32 (36.78±5.17)	55 (16.97±2.08)	7.03E ⁻⁰⁵
▪ chronic alcoholism	19 (21.84±4.43)	66 (20.37±2.23)	0.1116
▪ psychiatric diseases	4 (4.59±2.24)	3 (0.92±0.53)	0.0335
▪ injection drug use	4 (4.59±2.24)	7 (2.16±0.81)	0.1253
▪ diabetes mellitus	9 (10.34±3.26)	25 (7.71±1.48)	0.121
▪ immune suppressive treatment	2 (2.29±1.61)	0	0.044
▪ other diseases	17 (19.54±4.25)	168 (51.82±2.78)	2.2E ⁻⁰⁸

Note: applied statistical test: Fisher's exact test, P – probability, SE – standard error.

In this context it is important to note a very low rate of family TB outbreaks (close contact) affiliated to each investigated patient in both regions probably due to a low quality epidemiological cross-examination, rather than to the lack of close (family or household) contact. In a lower proportion were

podărie). Într-o proporție mai mică, au fost identificate grupuri de pacienți cu istoric de detenție, consum ilicit de droguri, boli psihiatrice și tratament imunosupresiv în ambele serii transfrontaliere.

Studiind managementul cazurilor, s-a constatat că, în majoritatea cazurilor, personalul medical a fost implicat în detectarea pacientului. Conform recomandărilor actuale ale OMS, principala modalitate de detectare a „cazului nou” se bazează pe examinarea microscopică a pacienților simptomatici. Astfel, jumătate dintre pacienții din MDA au fost detectați în mod pasiv, datorită simptomatologiei specifice (de către medicii de familie – o treime și de ftiziopneumologi – 16,36%). Prin screening-ul grupurilor de risc înalt, a fost detectată încă o treime din grupul MDA. Există o rată mare de pacienți, detectată prin adresarea directă către unitățile specializate (Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie), datorită simptomatologiei specifice, fiind cauzată de lipsa asigurării în sănătate și medicului de familie de referință. Acest mod a fost utilizat, de obicei, de persoane care nu au viză de reședință, de vagabonzi și imigranți. Pe de altă parte, modul pasiv de detectare a fost implicat în depistarea a două treimi dintre pacienții din Cernăuți, unde nu s-a produs adresarea directă, probabil, din cauza unei alte structuri de gestionare a cazurilor. În „alte condiții”, au fost incluși pacienții detectați prin investigații radiologice efectuate în alte circumstanțe decât cele enumerate (de exemplu, înscrierea la locul de muncă și studiu, investigarea la intrarea în penitenciar).

Table 6. Segregarea cazurilor de management și caracteristicile asociate cu boala.

Item	Grupul Chișinău n=385 (P±SE%)	Grupul Cernăuți n=568 (P±SE%)	p
<i>Tipul managementului</i>			
Detectat de MF, simptome	129 (33,51±2,41)	295 (51,94±2,09)	6,4E ⁻⁰⁹
Detectat de MF, screening grupuri cu risc înalt	86 (22,34±2,12)	96 (16,92±1,57)	0,0076
Detectat de SFP, simptome	63 (16,36±1,89)	164 (28,87±1,92)	2,39E ⁻⁰⁶
Detectat de SFP, screening grupuri cu risc înalt	23 (5,97±1,21)	0	5,9E ⁻¹⁰
Adresare directă	63 (16,35±1,89)	13 (2,29±0,63)	2,4E ⁻¹⁵
Altele	21 (5,45±1,16)	0	3,88E ⁻⁰⁹
<i>Caracteristici radiologice</i>			
Opacități infiltrative	178 (46,23±2,54)	295 (51,93±2,09)	0,0118
Opacități infiltrative cu diseminare	56 (14,54±1,79)	29 (5,11±0,92)	4,2E ⁻⁰⁷
Forme distructive ale parenchimului pulmonar	151 (39,22±2,49)	244 (42,95±2,08)	0,027
Forme distructive ale parenchimului ambilor pulmoni	118 (30,65±2,35)	NA	-
Forme distructive ale parenchimului ambilor pulmoni	33 (8,57±1,43)	NA	-
TB pulmonară infiltrativă	351 (91,16±0,63)	NA	-
TB pulmonară fibro-cavitară	4 (0,1±0,09)	NA	-
TB pulmonară diseminată	27 (7,02±0,57)	NA	-
TB pulmonară nodulară	3 (0,07±0,05)	NA	-

Note: testul statistic aplicat – testul exact Fisher. NA – neaplicabil; MF – medic de familie; SFP – specialist în ftiziopneumologie.

Trecerea în revistă a formelor radiologice clinice ale tuberculozei pulmonare a stabilit că au predominat opacitățile

identificate grupuri de pacienți cu istoric de detenție, ilicit drug use, psychiatric diseases and immune suppressive treatment in both trans-border groups.

Studying case-management it was identified that in majority of cases medical staff was involved in the patient's detection. According to the actual WHO recommendations the major way of “new case” detection is based on the microscopic examination of the symptomatic patients. So, one half of MDA patients were detected by passive way due to specific symptomatology (by GPs one third and by phthysiopneumologists 16.36%). By screening of high risk groups were detected one third of MDA group. There is a high rate of patients detected by direct addressing to the specialized units (Municipal Hospital of Phthysiopneumology) due to specific symptomatology, being caused by the lack of health care insurance and no referral GP. This way was used usually by persons with no residence visa, homelessness and immigrants. By the other side the passive way of detection was involved in the detection of two third of patients from Chernivtsi and no direct addressing was involved, probably due to another structure of case-management. In “other” conditions were included patients detected by radiological investigations performed in the frame of other than the enumerated conditions (ex., work and study enrolling, investigation at the penitentiary entrance).

Table 6. Case-management segregation and disease-related characteristics.

Items	Chisinau group n=385 (P±SE%)	Chernivtsi group n=568 (P±SE%)	p
<i>Management type</i>			
Detected by GPs, symptoms	129 (33.51±2.41)	295 (51.94±2.09)	6.4E ⁻⁰⁹
Detected by GPs, screening of high-risk groups	86 (22.34±2.12)	96 (16.92±1.57)	0.0076
Detected by SP, symptoms	63 (16.36±1.89)	164 (28.87±1.92)	2.39E ⁻⁰⁶
Detected by SP, screening of high-risk groups	23 (5.97±1.21)	0	5.9E ⁻¹⁰
Direct addressing	63 (16.35±1.89)	13 (2.29±0.63)	2.4E ⁻¹⁵
Other	21 (5.45±1.16)	0	3.88E ⁻⁰⁹
<i>Radiological features</i>			
Infiltrative opacities	178 (46.23±2.54)	295 (51.93±2.09)	0.0118
Infiltrative opacities with dissemination	56 (14.54±1.79)	29 (5.11±0.92)	4.2E ⁻⁰⁷
Pulmonary parenchyma destructive forms	151 (39.22±2.49)	244 (42.95±2.08)	0.027
Parenchymal destructive forms in both lungs	118 (30.65±2.35)	NA	-
Parenchymal destructive forms in both lungs	33 (8.57±1.43)	NA	-
Infiltrative pulmonary TB	351 (91.16±0.63)	NA	-
Fibro-cavity pulmonary TB	4 (0.1±0.09)	NA	-
Disseminated pulmonary TB	27 (7.02±0.57)	NA	-
Nodular pulmonary TB	3 (0.07±0.05)	NA	-

Note: Fisher's exact test. NA – not available. GPs – general practitioners, SP – specialist in phthysiopneumology.

Identifying the clinical radiological forms of pulmonary tuberculosis it was established that infiltrative opacities pre-

infiltrative – în grupul din UA și opacitățile infiltrative, asociate diseminării – în grupul din MDA. Formele distructive au fost identificate într-o proporție similară în ambele grupuri. Distribuind pacienții cu distrugerii pulmonare în două grupuri, în funcție de numărul de plămâni afectați, s-a stabilit că ambii plămâni au fost implicați la o treime din pacienți. Apreciind formele clinico-radiologice, s-a constatat că majoritatea cazurilor din Moldova au fost cu tuberculoză infiltrativă pulmonară. Alte forme radiologice (diseminate, fibro-cavitare și nodulare), au fost diagnosticate într-un număr redus de cazuri. Evaluarea rezultatelor microbiologice ale pacienților din grupul Chișinău s-a bazat pe pozitivitatea microscopică a bacteriilor acido-rapide (BARR), a culturilor pe mediile convenționale și pe investigațiile genetice moleculare. Astfel, BARR pozitiv la investigarea microscopică a frotiului s-a depistat la un sfert din grup – 98 (25,45±2,22%) de pacienți, culturi pozitive – 103 (26,75±2,25%) pacienți și *GeneXpert MTB/Rif* pozitiv – 166 (43,17±2,52%) de pacienți. Rezistența la rifampicină a fost identificată prin metoda moleculară în 38 (22,89%) de cazuri.

Evaluând datele microscopice, s-a constatat că dintre cei 98 de pacienți cu microscopie pozitivă pentru bacili acido-rapizi (BARR), 39 (39,79±4,94%) au avut 1-9 BARR/100 câmpuri vizuale; 16 (16,32±3,73%) au avut pozitivitate 1+, 6 (6,12±2,42%) au avut pozitivitate 2+, iar 37 (37,75±4,89%) – au avut gradul de pozitivitate 3+. Clasificarea sputei a fost apreciată conform numărul de BARR (1-9) în 100 de câmpuri din uleiul de imersie: 10-99 BARR în 100 câmpuri din ulei de imersie au fost apreciate ca 1+; 1-10 BARR pe câmpul din ulei de imersie – 2+; mai mult de 10 BARR pe câmpul din ulei de imersie – 3+.

Din numărul total de 103 pacienți cu cultură pozitivă pe mediul convențional Lowenstein-Jensen, s-a stabilit multidrog rezistența în 43 de cazuri (41,75±4,89%), monorezistență la izoniazid – la 1 (0,97±0,96%) pacient, la streptomycină – la 1 (0,97±0,96%) pacient și polirezistență la izoniazid și streptomycină – la 2 (1,84±1,26%) pacienți.

Evaluarea regimurilor de tratament în grupul moldovean a stabilit că prin „caz nou”, în conformitate cu regimul standard DOTS, au fost tratați și vindecați 108 (28,06±2,29%) pacienți, au finalizat tratamentul 146 (37,92±2,47%) pacienți, nu au efectuat tratamentul 28 (7,27±1,32%) de pacienți, au decedat 41 (10,65±1,57%) de persoane. Un tratament individualizat este, încă, administrat în 5 (1,29±0,57%) cazuri și DOTS-Plus pentru multidrog rezistență în – 43 (11,17±1,61%) de cazuri. O mică parte, 14 (3,61±0,95) cazuri au emigrat și continuă tratamentul în afara țării.

Discuții

Evaluarea caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară din două regiuni mari, care se confruntă cu TB, a identificat mai multe grupuri cu risc crescut de dezvoltare a tuberculozei active: grupuri de risc social – neangajați și persoane cu venituri financiare scăzute, persoane care trăiesc în sărăcie, grupuri cu condiții medicale specifice, care suprimă răspunsul imun (infecția HIV, tratamentul imunomodulator și cu corticosteroizi,

vailed in the group from UA, and infiltrative opacities associated to dissemination in the group of MDA. Destructive forms were identified in a similar proportion in both groups. Distributing patients with lung destructions in two the groups according to the number of affected lungs it was established that both lungs were involved in one third of patients. Appreciating clinical radiological forms it was established that the majority of Moldovan cases had pulmonary infiltrative tuberculosis. Other radiological forms (disseminated, fibro-cavitary and nodular) were diagnosed in a small number of cases. Evaluation of microbiological results of patients from Chisinau group was based on the microscopic positivity for acid-fast-bacilli (AFB), cultures on the conventional media and molecular genetics investigations. So the AFB positive at the smear microscopy investigation were one fourth of group (98 (25.45±2.22%) patients), culture positive were 103 (26.75±2.25%) cases and *GeneXpert MTB/Rif* positive were 166 (43.17±2.52%) patients. The resistance to rifampicine the molecular method was identified in 38 (22.89%) cases.

Evaluating microscopical data it was established that from 98 microscopic positive for acid-fast-bacilli (AFB) patients 39 (39.79±4.94%) had 1-9 AFB/100 visual fields, 16 (16.32±3.73%) had 1+ positivity, 6 (6.12±2.42%) had 2+ positivity and 37 (37.75±4.89%) had 3+ positivity degree. Sputum grading was appreciated as the number of AFB (1-9) in 100 oil immersion fields, 10-99 AFB in 100 oil immersion fields were appreciated as 1+, 1-10 AFB per oil immersion fields 2+, more than 10 AFB per oil immersion field was 3+.

For the total number of 103 culture positive patients for conventional Lowenstein-Jensen medium it was established the multidrug resistance in 43 (41.75±4.89%) cases, mono-resistance to isoniazid 1 (0.97±0.96%) patient, to streptomycin 1 (0.97±0.96%) patient and polyresistance to isoniazid and streptomycin in 2 (1.84±1.26%) patients.

Assessing treatment regimens in Moldovan group it was established that through “new case” according to the standard DOTS regimen were treated and cured 108 (28.06±2.29%) patients, completed the treatment 146 (37.92±2.47%) patients, defaulted the treatment 28 (7.27±1.32%) cases, were dead 41 (10.65±1.57%) cases. An individualized treatment is still administrated in 5 (1.29±0.57%) cases and DOTS-Plus for multidrug resistance 43 (11.17±1.61%) cases. A little part 14 (3.61±0.95%) cases were emigrated and continue the treatment outside the country.

Discussions

The assessment of the social, economic, epidemiological features of the patients with pulmonary tuberculosis from two high TB burden regions identified several high risk groups for developing active tuberculosis: social risk groups – unemployed and persons with low financial income, persons living in poverty, groups with specified medical conditions that suppress the immune response (HIV-infection, immune modulator and corticosteroid treatment, anti-neoplastic chemotherapy) and other conditions (diabetes mellitus, psychi-

chimioterapia antineoplazică) și alte afecțiuni (diabet zaharat, boli psihiatrice).

Bărbații au fost afectați mai frecvent în ambele grupuri, însă mai exprimat în grupul Cernăuți. Pacienții angajați au predominat în grupul din UA, iar bolile cu handicap – în grupul din MDA. Lipsa asigurării în sănătate a fost identificată la jumătate din grupul moldovenesc, care a demonstrat rata ridicată a vulnerabilității în sănătate a pacienților. Condițiile rele de trai au predominat în grupul Cernăuți, iar sărăcia extremă – în grupul Chișinău. Migranții și persoanele cu antecedente de detenție au fost identificate numai în grupul moldovenesc.

Rata scăzută a bolnavilor din focarele de tuberculoză, în ambele grupuri, demonstrează gradul scăzut al activităților de screening, efectuate în gospodăriile infectate.

Bolile asociate au predominat în grupul Cernăuți, dar cea mai influentă condiție de imunosupresie, infecția HIV, a predominat în grupul moldovenesc. Abuzul cronic de alcool a fost identificat într-o proporție similară în ambele grupuri.

În mod pasiv, datorită simptomatologiei specifice, au fost depistați o jumătate dintre pacienții din Moldova și două treimi dintre pacienții din Cernăuți.

Opacități infiltrative au predominat în grupul din UA și opacități infiltrative asociate diseminării – în grupul din MDA, dar rata pacienților cu forme distructive în ambii plămâni a fost evaluată numai în grupul MDA.

În grupul Chișinău, un sfert dintre pacienți au fost microscopic pozitivi și cu culturi pozitive; *GeneXpert MTB/Rif* pozitiv au fost 43,17% dintre cazuri.

Evaluarea rezultatelor bolii în eșantionul din Moldova a stabilit că 254 (65,97±2,29%) de pacienți au fost tratați cu succes, 28 (7,27±1,32%) dintre cazuri nu au efectuat tratamentul, 41 (10,65±1,57%) dintre cazuri au decedat și 62 (15,95%) dintre pacienți continuă tratamentul.

Concluzii

- 1) Caracteristicile socio-economice și epidemiologice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară din cele două regiuni care se confruntă cu TBC, au identificat grupuri de risc similare pentru tuberculoză: grupuri de risc social – neangajați și persoane cu venituri financiare scăzute, persoane care trăiesc în condiții sărace și de vagabondaj, grupuri cu afecțiuni medicale, care suprimă răspunsul imun, unele grupuri cu risc epidemiologic sporit (migranți și foști deținuți).
- 2) Evaluând datele microbiologice ale pacienților moldoveni, s-a stabilit că o treime dintre pacienți au fost microscopic pozitivi pentru bacilul acido-rapid, iar tuberculoza infiltrativă pulmonară a fost diagnosticată la majoritatea lotului.
- 3) Grupurile vizate pentru screening-ul activ trebuie să includă grupuri de risc social-economic, grupuri amenințate epidemiologic, grupuri condiționate medical și grupuri specifice în ambele regiuni, care se confruntă tuberculoza (vagabonzi, migranți și foști deținuți).
- 4) Sprijinul comunitar și civic, conștientizarea, screeningul activ, instalarea timpurie a tratamentului și măsurile

atric diseases).

Men were affected more frequently in both groups, however more expressed were in Chernivtsi group. The employed patients prevailed in the group from UA and disease disabled in the group from MDA. Lack of health insurance was identified in one half of Moldovan group that demonstrated the high rate of health vulnerability of patients. Bad living conditions prevailed in the Chernivtsi group, but the extreme poverty in Chisinau group. Migrants and people with the history of detention were identified only in the Moldovan group.

Low rate of patients from TB outbreaks in both groups demonstrates the low degree of activities performed in the infected households.

Associated diseases prevailed in the Chernivtsi group, but the most influent immune suppressive condition HIV infection prevailed in Moldovan group. The chronic alcohol abuse was identified in a similar proportion in both groups.

One half of Moldovan patients were detected by passive way due to specific symptomatology and two third of patients from Chernivtsi.

Infiltrative opacities prevailed in the group from UA, and infiltrative opacities associated to dissemination in the group of MDA, but the rate of patients with destructive forms in both lungs were assessed only in MDA group.

In Chisinau group one fourth of patients were microscopic positive and culture positive, as well as *GeneXpert MTB/Rif* positive were 43,17% cases.

Assessment of disease outcome in the Moldovan sample established that 254 (65.97±2.29%) patients were successfully treated, 28 (7.27±1.32%) cases defaulted the treatment, 41 (10.65±1.57%) cases were dead and 62 (15.95%) cases are continuing the treatment.

Conclusions

- 1) The social-economical, epidemiological characteristics of patients with pulmonary tuberculosis from two high TB burden regions identified similar high risk groups for tuberculosis: social risk groups – unemployed and persons with low financial income, persons living in poor and pauper conditions (homelessness), groups with medical conditions that suppresses the immune response, some groups with high epidemiological threaten (migrants and former prisoners).
- 2) Assessing microbiological data of Moldovan patients it was established that microscopic positive for acid-fast bacilli were one third of the patients and pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed in the largest part of group.
- 3) Target groups for active screening must include social-economical risk groups, epidemiological endangered, medical conditioned groups and specific groups in both high TB burden regions (homelessness, migrants and former prisoners).
- 4) Community and civic support, awareness, active screening, early onset of treatment and risk reducing measures

de reducere a riscurilor pentru neaderență trebuie să fie implementate în ambele regiuni, având în vedere aceleași caracteristici ale pacienților.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

for non-adherence must be implemented in both high TB burden regions considering the same characteristics of patients.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no conflict of interests.

Referințe / references

1. Lonnroth K., Jaramillo E., Williams B., Dye C., Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc. Sci. Med.*, 2009; 68 (12): 2240-2246.
2. Rasanathan K., Sivasankara K., Jaramillo E. et al. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Int. J. Tuberculosis Lung D.*, 2011; 30-6.
3. WHO. Human Rights, Health and Poverty Reduction Strategies. Geneva, 2008.
4. WHO. Equity, social determinants and public health programs, Geneva, 2010.
5. WHO End TB Strategy and Targets-Resources, Geneva, 2015.
6. United Nations. Report on Millennium Development Goals.
7. Bivol S., Turcanu Gh., Mosneaga A. et al. Barriers and facilitating factors in access to health services in the Republic of Moldova. Chisinau, 2012: 139.
8. <http://statbank.statistica.md>
9. Centrul Național de Management în Sănătate [National Centre for Health Management] Chisinau, 2015.
10. Jenkins H., Ciobanu A., Plesca V. et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-MDR TB in Moldova. *Inter. J. Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013; 17 (3): 373-380.

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Pemfigusul vulgar – o provocare pentru medicii interniști

Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschii*¹, Mircea Bețiu², Vladislav Gogu², Andrei Munteanu^{3,4}, Irina Caraivanova¹

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de morfopatologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 16.02.2017

Data acceptării spre publicare: 02.03.2017

Autor corespondent:

Dr. Victoria Brocovschii

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: victoria.brocovschii@usmf.md

Pacienta de 78 de ani, cu internări repetate la dermatovenerologie cu diagnosticul de pemfigus vulgar (PV), având manifestări pe mucoasa cavității nazale și bucale. Cu 1 săptămână anterior internării actuale a administrat tratament cu AINS pentru osteoartroză. La a 7-a zi au apărut leziuni cutanate extinse în regiunile axilare bilateral, gât, membre superioare bilateral, abdomen și regiunea inghinală, regiunea posterioară a toracelui. Bule flasce în regiunea palmară pe dreapta. Implicarea mucoasei uro-genitale, conjunctivale și bucale, leziuni foarte dureroase. Semnul Nicolski pozitiv. Dificultăți de deglutiție (pacienta este alimentată prin sondă naso-gastrică). Detașări tegumentare la nivelul pleoapelor superioare. Leziunile prezentate la internarea în spital sunt reprezentate în Figura 1. Pacienta se prezintă cu stare generală alterată, foarte dificil cooperează cu personalul medical. Biologic IgE totală majorată ($\times 3$ ori limita superioară); VSH ușor accelerat.

Întrebări:

- 1) Descrieți leziunile tegumentare prezentate în Figura 1 A, B, C, D.
- 2) Care este diagnosticul probabil?
- 3) Care este substratul morfologic al leziunilor cutaneo-mucoase?
- 4) Ce investigații mai sunt necesare pentru precizarea diagnosticului?
- 5) Cu ce entități patologice se impune diagnosticul diferențial?
- 6) Care este tratamentul indicat?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Pemfigus vulgaris – a challenge for internal medicine specialist

Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschii*¹, Mircea Betiu², Vladislav Gogu², Andrei Munteanu^{3,4}, Irina Caraivanova¹

¹Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of dermatology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

³Department of morphology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Department of morphology, Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 16.02.2017

Accepted for publication on: 02.03.2017

Corresponding author:

Dr. Victoria Brocovschii

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.brocovschii@usmf.md

The images presented below belong to a 78 years old lady with repeated admission to dermatology hospital for pemphigus vulgaris (PV) with nose and mouth mucosa lesions. One week prior to the current hospitalization she started a course of oral NSAID for her osteoarthritis. Unfortunately, on the 7-th day on NSAID, she developed extensive skin lesions that involves both axillar regions, neck, upper limbs, abdomen, thighs and posterior region of the thorax. She, also, developed painful lesions of the mucosa of urogenital tract, conjunctiva and mouth. Flaccid bullae were observed on her right palmar region. Positive Nikolsky sign was present. The skin lesions at hospital admission are shown in Figure 1, additionally upper eyelids skin detachments were observed. At the emergency room, patient looked severe ill, was confused and had swallowing difficulties (nasogastric feeding tube was applied). Laboratory tests shown three folds increments of the serum level of IgE and increased erythrocytes sedimentation rate.

Questions:

- 1) Describe the skin lesions shown in Figure 1 A, B, C, D.
- 2) What is the most likely diagnosis?
- 3) What is the histological abnormalities that correspond to the mucosal and skin lesions?
- 4) What diagnostic tests are needed for confirmation of the diagnosis?
- 5) What is the list of differential diagnosis?
- 6) What treatment is recommended?



Fig. 1 Leziunile tegumentare prezentate la internare (A, B, C, D), menționate în răspunsuri. După prelucrare cu albastru de metilen (E, F).

Fig. 1 Skin lesions presented at admission (A, B, C, D). After treatment with blue methylene (E, F).

Răspunsuri:

- 1) Eroziuni tegumentare cu decolări masive, de diferite dimensiuni, cu contur neregulat în regiunea gâtului (A, D), axilelor (A, B, D), pe coapse, în regiunea abdominală, inghinală (C), pe fundal de tegumente intacte.
- 2) Eroziunile cutanate dureroase, neregulate, formate după spargerea bulelor flasce, demonstrând semnul Nikolsky pozitiv, cu pielea adiacentă aparent intactă, în prezența eroziunilor la nivelul mucoaselor (bucale, nazale, genitale), sunt leziuni sugestive pentru pemfigusul vulgar.
- 3) Substratul histopatologic clasic în pemfigusul vulgar: bula intraepidermică acantolitică, amplasată în stratul spinos la o înălțime variabilă a acestuia; păstrarea stratului bazal distinct; prezența acantolizei la nivelul anexelor cutanate; posibilitatea unei spongioze eozinofilice; infiltrat moderat perivascular inflamator în derm.
- 4) Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și examenul histopatologic al leziunilor. Citodiagnosticul Tzanck poate evidenția keratinocite segregate și distrofice, numite celule acantolitice, ce se prezintă rotunjite, cu nucleu intens bazofil, înconjurate de o zonă perinucleară mai deschisă care contrastează cu restul citoplasmei bazofile. Celulele sunt neaderente și plutesc în lichidul din bulă. Confirmarea prin imunofluorescență (directă și indirectă) reprezintă un instrument important de diagnostic și monitorizare. Imunofluorescența directă reprezintă analizarea unui fragment de țesut prelevat de la pacient (biopsie cutanată sau mucoasă) cu detectarea depozitelor lineare intracelulare de IgG (IgG1 și IgG4), iar imunofluorescența indirectă atestă prezența de autoanticorpi circulanți tip IgG, direcționați împotriva unor structuri membranare keratinocitare. Prin testul imunoezimatic/ELISA, se detectează anticorpii anti-desmogleina 1 și 3 [1, 3, 4, 9, 11, 12].
- 5) Diagnosticul diferențial se impune cu:
 - subtipurile de pemfigus: pemfigus vulgar, pemfigus foliaceu, pemfigus IgA, pemfigus paraneoplazic;
 - boli intraepidermale buloase fără anticorpi: pemfigus familial benign, impetigo bulos, bule din *herpes simplex* și *herpes zoster*, dermatita de contact, epidermoliza buloasă;
 - eroziuni/ulcerații mucoase fără anticorpi: afte ulcerate, candidiază, lichen plan, boala Behçet;
 - boli subepidermale buloase cu anticorpi: pemfigoid bulos, herpes gestațional, pemfigoid cicatricial, epidermoliza buloasă dobândită, boala cu IgA lineare, dermatita herpetiformă, lupus eritematos bulos;
 - boli subepidermale buloase fără anticorpi: eritem polimorf, necroliza epidermică toxică, porfirie, epidermoliza buloasă [9].
- 6) Obiectivele tratamentului sunt: reducerea răspunsului inflamator și reducerea formării de autoanticorpi. Corticosteroizi sistemic. Inițial, puls terapie cu doze de 10-20 mg/kg/zi prednison (până la 1g/zi) timp de 3 zile, cu reducerea ulterioară a dozei la 1-3 mg/kg/zi, per os, care se menține până la ameliorarea leziunilor cu-

Answers:

- 1) Skin erosions with massive detachments of various sizes with irregular borders on the neck (A, D), axillary region (A, B, D), thighs, abdomen, and inguinal region with intact adjacent skin.
- 2) Irregular, painful skin erosions, remained after the bursting of flaccid bullae with positive Nikolsky sign, in association with apparently undamaged adjacent skin and mucosal erosions (on mouth, nose and genitals) are highly suggestive of *pemphigus vulgaris*.
- 3) Histological abnormalities corresponding to *pemphigus vulgaris* include: bullae, intraepidermal acantholysis at different level of the spinous layer; preserved basal layer; acantholysis of skin annexes; potentially eosinophilic spongiosis can be present; moderate perivascular inflammatory infiltrate of the dermis.
- 4) Diagnosis relies on clinical presentation and histological features of the lesions. Tzanck cytology test highlights segregated and dystrophic keratinocytes, round shaped acantholytic cells, with strong basophilic nuclei, surrounded by a lighter perinuclear area that contrasted with the rest of the basophilic cytoplasm. The cells are no adherent and floating in the liquid of the bullae. Confirmation by immunofluorescence (direct and indirect) is an important tool for diagnosis and monitoring. Direct immunofluorescence analysis of the tissue samples detect linear intracellular deposits of IgG (IgG1 and IgG4) and indirect immunofluorescence confirms the presence of circulating IgG autoantibodies against keratinocyte membrane structures. The desmoglein 1 and 3 serum antibodies can be detected by ELISA [1, 3, 4, 9, 11, 12].
- 5) The list of differential diagnosis should consider:
 - Several pemphigus subtypes: *pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus*, IgA mediated pemphigus, paraneoplastic pemphigus;
 - Intraepidermal bullous disease not mediated by antibodies: benign familial pemphigus, bullous impetigo, *herpes simplex* and *herpes zoster*, contact dermatitis, *epidermolysis bullosa*;
 - Erosion/ulceration of the mucosa not mediated by antibodies: ulcerated sores, candidiasis, lichen planus, Behçet's disease;
 - Subepidermal bullous disease not mediated by antibodies: bullous pemphigoid, pemphigoid, scar due to *epidermolysis bullosa*, linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, bullous lupus erythematosus;
 - Subepidermal bullous disease not mediated by antibodies: erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, porphyria, epidermolysis bullosa [6].
- 6) Main treatment goals are to reduce the inflammatory response and autoantibody production. Systemic corticosteroids are administered in initial pulse i.v. dose of 10-20 mg/kg/body weight/day of prednisone (up to 1 g/day) for 3 days, with further reduction to 1-3 mg/kg/day p.o., which is maintained till the improvement of the

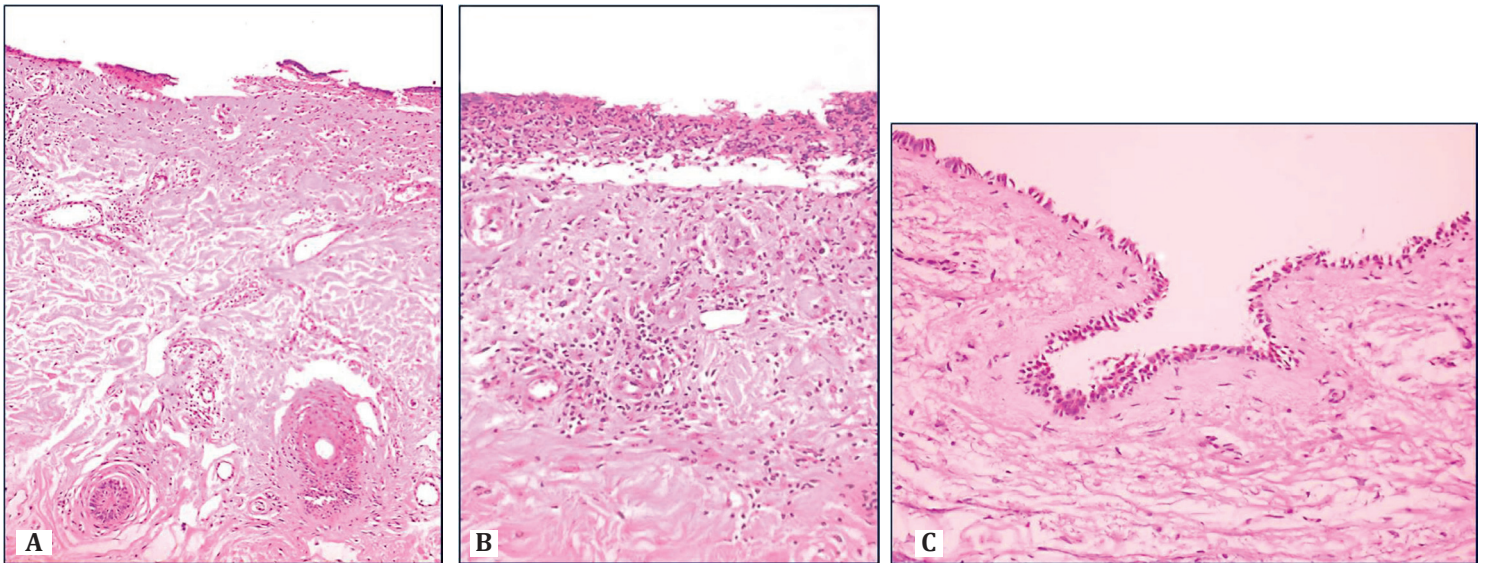


Fig. 2 Examen histopatologic: defect cutanat cu descuamarea completă a epitelului; edem interstițial pronunțat cu ușoară inflamație limfocitară, acantoliză ușoară (A, B); prezența zonelor de fibroză la nivelul submembranei bazale; apar epiteliocite nou-formate; derm cu fibroză moderată, fibroză ușoară perivasculară, congestie moderată și edem interstițial (C).

Fig. 2 Histological pictures: skin defect with complete epithelial desquamation; mild interstitial edema, pronounced lymphocytic inflammation, acantholysis (A, B); areas of fibrosis in the basal layer; newly formed epithelium; moderate fibrosis of the dermis, mild perivascular fibrosis, interstitial edema and moderate congestion (C).

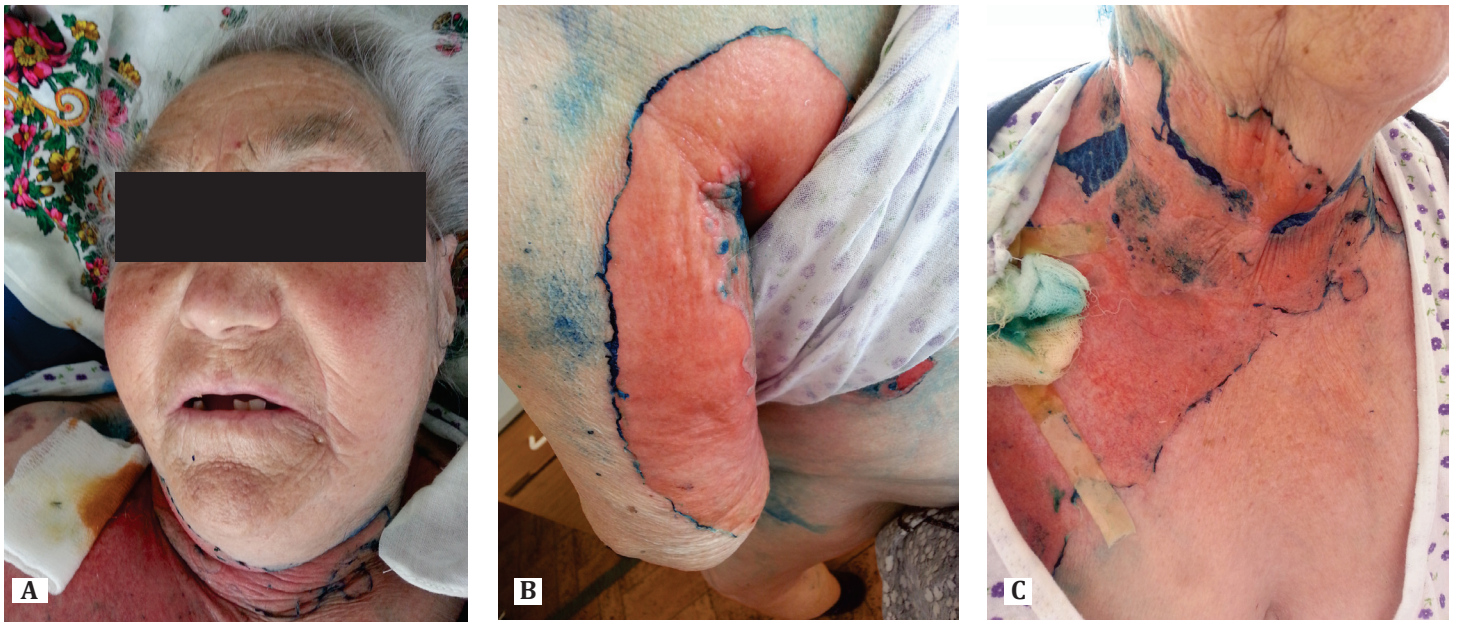


Fig. 3 La 14 zile de la internare: leziunile erozive în reepitelizare incompletă, pe alocuri se păstrează crustele seroase și eritemul de regenerare epidermică; semnul Nikolsky devenit negativ.

Fig. 3 14 days after admission: erosive lesions, incomplete re-epithelialization, serous crusts and erythema epidermal regeneration in some areas; Nikolsky sign is negative.

taneo-mucoase (de obicei, 2-3 săptămâni). Treptat, se reduce doza la una de întreținere (10-40 mg/zi), care se administrează pentru perioade nedeterminate de timp, practic, toată viața. Asocierea corticosteroizilor cu citostatice și imunopresoare (ciclofosfan, azatioprină, metotrexat) a înregistrat, uneori, efecte favorabile.

mucosa and skin lesions (usually 2-3 weeks). A consequent gradual reduction to a maintenance dose (10-40 mg/day) is recommended, the last one for a lifelong duration. Association of corticosteroids with immunosuppressive and cytostatics (cyclophosphan, azathioprine, methotrexate) could be favorable in some cases. Symp-

Tratamentul simptomatic și topic trebuie să însoțească tratamentul sistemic [1, 3, 4, 9, 12].

Pacienta a decedat peste 3 săptămâni de la externare, prin complicații infecțioase, abandonând tratamentul cu corticosteroizi sistemici.

Discuții

Pemfigusul vulgar (PV) reprezintă o boală autoimună rară, care se caracterizează prin formare de bule intraepidermice ca rezultat al acantolizei (pierdere a coeziunii dintre celulele epidermice, consecutiv ruperii legăturilor dintre desmozomii care fixează keratinocitele; practic, are loc o disoluție a punților celulare, de cauză autoimună), din cauza formării autoanticorpilor contra desmozomilor. PV reprezintă 80% dintre toate tipurile de pemfigus. PV este o dermatoză buloasă cu evoluție cronică recidivantă, fără tendință la autovindecare [1, 2, 4]. Debutază la vârsta de 40-60 de ani, dar au fost înregistrate și cazuri la tineri sau, chiar la copii. La o incidență de 0,5-3,2 cazuri la 100.000 populație, mortalitatea constituie 5-15% [2, 9]. Complicațiile condiționate de dozele mari de corticosteroizi sunt frecvent responsabile de creșterea mortalității la pacienții cu pemfigus vulgar [1]. Afectează toate rasele, raportul bărbați/femei fiind egal [1]. Tabloul clinic include afectarea mucoaselor și tegumentelor, leziunile cutanate apar la distanță de săptămâni sau luni de la leziunile mucoase. Afectarea mucoaselor este prezentă în 50-70% din cazuri; în 75-80% din cazuri, boala debutează cu leziuni la nivelul cavității bucale [2]. Pot fi afectate și mucoasele nazală, conjunctivală, esofagiană, vaginală, cervixul, uretra, mucoasa anală. Elementul primar este bula flască cu conținut transparent, care apare pe piele intactă. După ce bula se rupe, se formează eroziuni tegumentare (de dimensiuni variabile) foarte dureroase, semnul Nikolsky fiind pozitiv. Pentru diagnostic, examenul clinic combinat cu examenul histopatologic au o sensibilitate de doar 66%, fiind esențială efectuarea imunofluorescenței directe [1, 2, 4, 6, 8-10].

La examenul histologic se determină bule intraepidermale în stratul spinos al epidermului [1, 4, 9, 11]. Imunofluorescența directă arată depozite lineare de anticorpi IgG și C3 pe suprafața keratinocitelor în stratul spinos al dermului (aspect de „rețea”), caracteristice pentru toate tipurile de pemfigus (excepție face pemfigusul cu IgA) [9, 11]. Imunofluorescența indirectă pune în evidență anticorpi IgG circulanți, iar titrul de anticorpi corelează cu severitatea bolii [1, 9]. Prin ELISA, se determină anticorpi antidesmogleină 1 și antidesmogleină 3, asigurând diferențierea dintre PV și pemfigusul foliaceu [1, 6-10].

Internarea este obligatorie într-un serviciu de dermatologie; în caz de evoluție gravă, pacientul se transferă în secția de terapie intensivă. Tratamentul corticosteroidian sistemic este esențial în controlul bolii, transformând o boală cu potențial fatal (anterior tratamentului corticosteroidian, mortalitatea la pacienții cu PV constituia circa 75%, în primul an) într-o afecțiune cu o mortalitate de până la 15%. Terapiile adjuvante (asocierea corticosteroizilor cu azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, ciclosporină, micofenolat mofetil sau dapsonă)

tomatic and topical treatment accompany systemic medication [1, 3, 4, 9, 12].

The patient died 3 weeks after discharge from hospital due to infectious complications and interruption of systemic steroids.

Discussions

Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune disease, which is characterized by intraepidermal bullae as result of acantolysis (lost of cohesion between the skin cells, as consequence of desmosomes breaking that connect the keratinocytes, practically there is an autoimmune dissolution of cellular bridges) due to the formation of autoantibodies against desmosomes. PV account for 80% of all pemphiguses. PV is a bullous dermatosis with recurrent chronic course and no tendency to self-healing [1, 2, 4]. The typical onset of the disease is at the age of 40-60 years old, but there are also cases in young adults or even in children. An incidence of 0.5 to 3.2 cases per 100,000 population and a mortality rate of 5-15% have been reported [2, 9]. Side effects induced by high dose corticosteroids are responsible for an increased mortality in patients with *pemphigus vulgaris*. Clinical presentation include mucosal and skin lesions, the last occur weeks or months after the appearance of the mucous lesions. Mucosal involvement is present in 50-70% of cases, in 75-80% of cases the disease begins with oral cavity lesions [2]. Mucosa of nose, conjunctiva, throat, vagina, cervix, urethra, and anus can be involved. The primary lesion is flaccid bulla with transparent content that appears on intact skin. After breaking of the bullae, secondary very painful skin erosions (of varying sizes) with positive Nikolsky sign can be observed. Clinical exam combined with standard histological examination had a diagnostic sensitivity of only 66%, direct immunofluorescence analysis is crucial for the diagnosis confirmation [1, 2, 4, 6, 8-10].

By histological examination intraepidermal bullae in the spinous layer of the epidermis are detected. Direct immunofluorescent analysis shows linear deposits of IgG and C3 on the surface of keratinocytes in the spinous layer of the dermis ("network" appearance), characteristic for all types of pemphigus (excepting IgA pemphigus). Indirect immunofluorescent analysis highlights circulating IgG antibodies that correlate with disease severity [1, 9]. Anti-desmoglein antibody 1 and 3, detected by ELISA provides differentiation between PV and pemphigus foliaceus [1, 6-10].

Patient diagnosed with PV should be admitted to a dermatology service and in case of severe disease to the intensive care unit. Systemic corticosteroid treatment is essential in controlling the disease, turning a potentially fatal disease (prior to corticosteroid treatment mortality in patients with PV constituted about 75% in the first year) in a condition with a mortality of up to 15%. Adjunctive therapies (steroids association with azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporine, mycophenolate mofetil or dapsone) aim to reduce the doses of corticosteroids. I.v. immunoglobulins, plasmapheresis, immunoabsorption or, more recently, rituximab are other options of the therapeutic arsenal. Systemic cortico-

au drept scop reducerea dozelor de corticosteroizi. Imunoglobulinele i/v, plasmafereza, imunoabsorbția sau, mai nou, rituximabul, sunt alte elemente ale arsenalului terapeutic. Corticosteroizii sistemici rămân medicația de primă linie în PV, deși, se va încerca evitarea administrării pe termen lung a dozelor mari (din cauza efectelor adverse), prin asocierea terapiei imunosupresoare de linia a doua (citostatice, citotoxice, antipaludice etc.), ce permite reducerea dozelor de corticosteroizi [5, 7, 8, 10, 12].

Prognosticul este prost, în special, la pacienții vârstnici sau cu leziuni extinse. Tratamentele moderne au schimbat substanțial evoluția bolii, prognosticul fiind determinat de răspunsul la corticoterapie, dar și de complicații (tulburări hidroelectrolitice, suprainfecția leziunilor, imunosupresie indusă de terapie) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12].

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / References

1. Zeina B., Mansoor S., Sakka N. Pemphigus vulgaris. *Medscape*, 2012.
2. Ben Lagha N., Poulesquen V., Roujeau J. Pemphigus vulgaris: a case-based update. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2005; 71 (9): 667-72.
3. Bețiu M., Sturza V., Mușet G. Pemfigusuri autoimune (profunde și superficiale). *Protocol Clinic Național*, 2015.
4. D'Angelis C. The pathology of pemphigus: a mini-review. *N. A. J. Med. Sci.*, 2013; 6 (1): 37-40.
5. Ioannides D., Lazaridou E. et al. Pemphigus. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.*, 2008; 22: 1478-1496.
6. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee Ph. *McKee's Pathology of the Skin, 4th Edition*, 2012: 1906.
7. Kneisel A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2011; 9: 844-856.
8. Kneisel A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2011; 9: 927-947.
9. Goldsmith L. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 8th edition; 2012: 459-468.
10. Martel P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin. Dermatol.*, 2001; 19: 662-674.
11. Mutasim D. et al. Immunofluorescence in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 45: 803-22.
12. Sinha A., Hoffman M., Janicke E. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur. J. Dermatol.*, 2015; 25 (2): 103-13.

steroids remain the first-line medication in PV, although long-term use of high doses (due to side effects) should be avoided by associating second-line immunosuppressive therapy (cytostatic, antimalaric drugs etc.) [5, 7, 8, 10, 12].

The prognosis is worse, especially in case of older people, or extensive disease. Modern treatments have substantially altered the course of the disease. The prognosis is determined by the response to corticosteroids and the occurrence of complications (electrolyte disorders, superinfection of lesions, induced immunosuppression) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12].

Declaration of conflicting interests

Authors declare no conflict of interests.

RECENZIE DE CARTE

Caria dentară la copiii cu dizabilități

(monografie)

Autor: **Aurelia Spinei**

Tipografia Print-Caro, Chișinău, 2016; 275 p.
ISBN 978-9975-56-398-7

Monografia intitulată „Caria dentară la copiii cu dizabilități” a doamnei conferențiar dr. Aurelia Spinei tratează problematica complexă a cariei dentare la copiii cu dizabilități. Este o tematică de mare actualitate, puțin abordată și cu multiple conotații sociale. În lucrarea de față, se prezintă o analiză detaliată a stării de sănătate orală a copiilor cu dizabilități din Republica Moldova. În cadrul acestei monografii, autoarea realizează o evaluare exhaustivă a riscului carios la această categorie de pacienți, atât printr-un examen clinic detaliat, precum și în urma unor cercetări fundamentale biochimice ale fluidului oral și serului sanguin, cercetări bacteriologice ale biofilmului dentar, studiului morfologic și compoziției chimice a smalțului dentar.

Alegerea subiectului monografiei a avut la bază o documentare temeinică, având suportul teoretic a peste cinci sute de referințe bibliografice de actualitate. Tematica studiată prezintă o importanță deosebită pentru stomatologia clinică, având, în același timp, originalitate științifică incontestabilă. Morbiditatea crescută a afecțiunilor stomatologice, constatată la copii cu dizabilități, atenționează asupra necesității instituirii programelor de prevenire și tratament a afecțiunilor dentare. Monografia de față are un caracter pregnant practic și științific, prin faptul că oferă soluții individualizate pentru reducerea îmbolnăvirii prin carie dentară la copiii cu dizabilități. Soluțiile propuse de autoare sunt rezultatul unor studii aprofundate asupra evaluării eficienței în timp a metodelor cario-preventive propuse.

BOOK REVIEW

Dental caries in children with disabilities

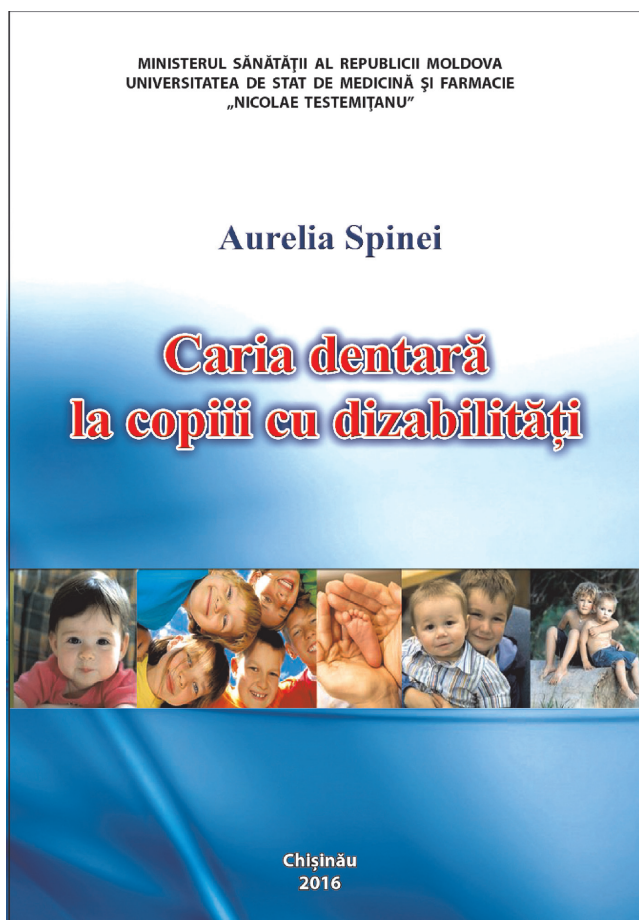
(monograph)

Author: **Aurelia Spinei**

Print-Caro Typography, Chisinau, 2016; 275 p.
ISBN 978-9975-56-398-7

The monograph entitled “Dental caries in children with disabilities” written by associate professor Aurelia Spinei, relates about the complex problem of tooth decay in children with disabilities. It is a very contemporary problem, less spoken about that has multiple social connotations. In this very writing, a detailed analysis is presented regarding oral health of children with disabilities from the Republic of Moldova. In this monograph, the author makes a complete evaluation of tooth decay risk for this category of patients, both by a clinical detailed examination, as well as using fundamental biochemical research of the oral fluid, blood, bacteriological findings of the dental biofilm, morphological study and chemical composition of the tooth enamel.

A thorough documentation, sustained by more than five hundred contemporary bibliographic references served as a base in choosing the subject of the monograph. The studied subject is of great importance for the clinical stomatology, being at the same time unique scientifically speaking. Increased morbidity of dental problems among children with disabilities highlights the need of establishment of prevention and treatment programs of dental conditions. This monograph has a significant practical and scientific character due to the fact that it offers individualized solutions for the reduction of tooth decay in children with disabilities. The solutions offered by the author come from profound studies made on the efficiency evaluation in time of the proposed decay prevention methods.



Monografia este structurată logic și coerent în 9 capitole. În lucrare se face o trecere în revistă a datelor Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova precum și referințe cu privire la situația actuală a copiilor cu dizabilități. Se consemnează, de asemenea, cadrul legislativ național și internațional, cu privire la drepturile copiilor cu dizabilități, statutul social și familial, gradul de severitate, tipurile de dizabilitate ale copiilor precum și accesul la asistența medicală. Într-o manieră pertinentă este abordat algoritmul de diagnostic clinic și paraclinic al cariei dentare, justificat prin impactul actual sistemic și plurisistemic: socio-epidemiologic, psiho-educational și emoțional, psiho-somatic, psiho-estetic, bioetic și medico-legal.

Au fost determinate specificitatea diferitor metode de evaluare ale riscului carios și s-a elaborat un algoritm de prognostic al apariției noilor leziuni carioase la copiii cu dizabilități psiho-somatice. Autoarea a identificat o serie de criterii sigure și informative pentru prognosticul cariei dentare, apelând la utilizarea software-ului *Cariogram*. Deosebit de relevante sunt rezultatele obținute de autoare în urma cercetării biochimice a salivei, a markerilor biochimici ai metabolismului osos, analizei bacteriologice a biofilmului dentar, studiului morfologic și evaluării compoziției chimice a smalțului dentar.

Demn de remarcat este prezentarea conceptului de prevenire individualizată a cariei dentare la copii cu diferite tipuri de dizabilități. În urma unei analize ample a rezultatelor cercetării, au fost stabiliți factorii individuali care au determinat evoluția rapidă a bolii carioase.

O atenție deosebită s-a acordat prezentării critice a metodelor actuale de evaluare a factorilor individuali de risc pentru apariția de noi leziuni carioase și a metodelor cariopreventive, precum și a modalităților de creștere a eficienței măsurilor preventive aplicate la copiii cu dizabilități. De asemenea, autoarea a urmărit identificarea problemelor insuficient clarificate referitor la factorii care influențează eficiența măsurilor preventive la copiii cu dizabilități și direcțiilor de cercetare ulterioară în vederea eficientizării măsurilor preventive și asistenței stomatologice a copiilor cu dizabilități.

Pe baza analizei critice a referințelor bibliografice de ultimă oră, au fost trasate noi direcții în prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități, știut fiind că această categorie de pacienți prezintă un risc carios ridicat. Sunt propuse o serie de metode individualizate de prevenire și management modern al cariei dentare, cu caracter preponderent conservator, toate acestea fiind rezultatul unor studii aprofundate asupra eficienței în timp a soluțiilor propuse. În ansamblu, lucrarea se distinge printr-un mod de redactare clar și sintetic, este bogată în conținut, mesaj practic și iconografic concludent. Monografia de față atrage atenția lumii medicale asupra necesității orientării asistenței stomatologice copiilor spre prevenirea principalelor afecțiuni dentare.

În concluzie, monografia „*Caria dentară la copiii cu dizabilități*” constituie o premieră pentru școala de stomatologie din Republica Moldova și din România prin tematica de mare actualitate abordată. Este o lucrare fundamentală și prezintă o

The monograph is coherently and logically structured into 9 chapters. The script states data provided by the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova, as well as references regarding the current situation of the children with disabilities. Also, national and international legislative aspects of children with disabilities are stipulated, together with social and family status, severity degree, type of disability and access to medical services. In a pertinent manner, the clinical and paraclinical diagnostic algorithm of tooth decay is presented and justified with the actual systemic and multi systemic impact (social and epidemiological, psycho-educational and emotional, psycho-somatic, psycho-esthetic, ethical, medical and legal aspects).

The specificity of different evaluation methods of tooth decay risks has been determined, and a prognostic algorithm for new dental caries in children with psycho-somatic disabilities has been elaborated. The author has identified a series of reliable and informative criteria for decay prognosis by the means of the *Cariogram* soft. Peculiarly relevant are the results obtained by the author after the biochemical study of the saliva, of biochemical markers and after the chemical evaluation of the dental enamel.

It is worth mentioning the concept of individualized prevention of tooth decay in children with different types of disabilities. After an extensive analysis of the research results, individual factors that determine rapid evolution of tooth decay have been established.

Special attention was paid to critical presentation of actual evaluation methods of individual risk factors for new dental cavities formation and decay preventive methods, as well as ways to increase the efficiency of the preventive measures applied in children with disabilities. Also, the author has followed identification of problems that have been insufficiently clarified regarding factors that influence the efficiency of preventive measures in children with disabilities and future research fields in order to make preventive measures and dental services more efficient for children with disabilities.

Based on the critical analysis of the latest bibliographic references, new directions in tooth decay prevention in children with disabilities have been identified, knowing the fact that this category of patients have high risk of tooth decay development. A series of individualized prevention methods and modern management of tooth decay, with predominantly conservative character are proposed, all of them being the result of detailed studies of the long term efficiency of the offered solutions. Overall, the paper is distinguished by a clear and synthetic way of editing, has a rich content, practical and iconographic conclusive message. The present monograph attracts the attention of the medical world upon the need of pediatric dentistry assistance focusing on the prevention of the leading dental conditions.

In conclusion, the monograph “*Dental caries in children with disabilities*” represents a novelty for the school of dentistry from the Republic of Moldova and Romania due to the contemporary subject approached. It is a fundamental paper

importanță substanțială atât pentru stomatologia clinică, cât și pentru cea socială, având, în același timp, valoare științifică și practică incontestabilă. Monografia se adresează și este accesibilă, în egală măsură, atât studenților stomatologi, cât și cadrelor didactice și medicilor practicieni în domeniul stomatologiei pediatrice.

Consider că lecturarea acestei monografii este utilă atât medicilor stomatologi, cât și specialiștilor din alte domenii, care acordă asistență medicală, psiho-pedagogică și socială copiilor cu dizabilități care, prin eforturi comune, pot contribui la selectarea și implementarea programelor de prevenire a afecțiunilor orodentare pentru copiii cu dizabilități.

Prof. Dr. Georgeta Liliana Foia

Facultatea de Medicină Dentară
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași,
România

and is of substantial importance for both clinical and social stomatology, having at the same time an indisputable scientific and practical value. The monograph is equally accessible for students, teachers and practicing dentists in the field of pediatric stomatology.

I consider that this paper is useful both for dentists and specialists from other fields that offer medical, social and psycho-pedagogic assistance to children with disabilities that with common efforts can contribute to selecting and implementing prevention programs of oral and dental conditions among children with disabilities

Professor Dr. Georgeta Liliana Foia

Faculty of Dental Medicine
University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa”, Iasi,
Romania

RECENZIE DE CARTE

Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvaziv (monografie)

Autor: **Vitalii Ghicavii**

Tipografia „Print-Caro”, Chișinău, 2017; 280 p.
ISBN 978-9975-56-416-8

Monografia „Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvaziv” este consacrată unei probleme actuale a endourologiei – tratamentului endoscopic transuretral diferențiat al patologiilor urologice obstructive infravezicale (subvezicale), cum sunt: hiperplazia benignă a prostatei, scleroza colului vezicii urinare, scleroza prostatei, strictura și obliterarea uretrei de etiologie diversă.

Lucrarea dată abordează o problemă medico-socială destul de importantă, deoarece obstrucția infravezicală este provocată de afecțiuni ce ocupă un loc impunător în structura morbidității urologice prin frecvența majorată a lor, diversitatea formelor clinice, multiple complicații, creșterea semnificativă a recidivelor și urmărilor nefaste pe care le pot provoca. Actualmente, și în Republica Moldova se atestă creșterea incidenței și prevalenței afecțiunilor căilor inferioare, manifestate prin OIV, ca HBP, strictura și obliterarea uretrei care, până în prezent, se află pe primele poziții în structura maladiilor din clinicile urologice, lăsând în urmă patologiile inflamatorii și neoplazice.

Prevalența OIV este de 20-35% din populația țării. Este binecunoscut și faptul că OIV, provocată de HBP, strictura uretrei și alte stări patologice obstructive infravezicale, afectează peste 70% dintre persoanele de vârstă productivă (20-50 de ani), fapt care conduce la pierderea semnificativă a capacității de muncă a celor suferinzi. Din aceste considerente, autorul a avut scopul de a determina oportunitățile de extindere a indicațiilor și posibilităților de eficientizare a tratamentului endoscopic transuretral în afecțiuni și stări patologice

BOOK REVIEW

Infravesical obstruction: diagnosis and minimally invasive endoscopic treatment (monograph)

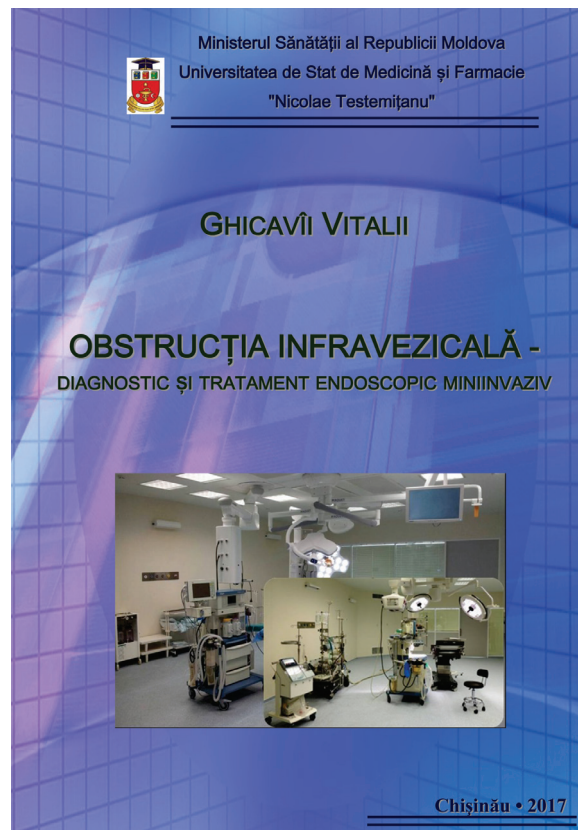
Author: **Vitalii Ghicavii**

Publishing House “Print-Caro”, Chisinau, 2017; 280 p.
ISBN 978-9975-56-416-8

The monograph “Infravesical obstruction: diagnosis and minimally invasive endoscopic treatment” is designed to outline the current problems of endourology – the differentiated transurethral endoscopic treatment of infravesical (subvesical) obstructions related to urological pathologies such as benign prostatic hyperplasia, bladder neck sclerosis, sclerosis of prostate, urethral strictures and obliterations of diverse etiologies.

The present monograph treats a major health and social problem, since infravesical obstruction (IVO) is caused by diseases that occupy a significant position according to the structure of urological morbidity in terms of their high level of occurrence, diversity of clinical forms, multiple complications, high level of recurrences and unwanted consequences, which they may lead to. Thus, at present, in Moldova, an increased incidence and prevailing number of lower urinary tract diseases have been noticed, manifested by IVO, like BPH, stricture and obliteration of urethra, which so far are ranked on the top according to the structure of diseases, which were reported from urological clinics, and followed by inflammatory and neoplastic pathologies.

The prevalence rate of IVO is about 20-35% of the population. It is well known that IVO, which is caused by BPH, as well as urethral stricture and other pathological infravesical obstructions affect over 70% of working-age population (aged 20-50 years). This leads to a significant decrease of their working capacity. Therefore, the author’s purpose was to determine the opportunities of



obstructive ale căilor urinare infravezicale, în baza implementării și utilizării diferențiate a diverselor metode chirurgicale endoscopice miniinvasive noi, analizei comparative a rezultatelor tratamentului chirurgical endoscopic transuretral și al factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor intra- și postoperatorii.

Obiectivele propuse în lucrare remarcă evaluarea eficacității metodelor de tratament endoscopic transuretral cu determinarea posibilităților și necesităților de implementare a acestora în tratamentul complex diferențiat al afecțiunilor căilor urinare inferioare și al complicațiilor lor.

În lucrare sunt prezentate rezultatele analizelor comparative a eficacității tratamentului și complicațiilor intra- și postoperatorii ale diverselor modalități chirurgicale endoscopice (transuretrale), oportunităților de implementare și extindere a indicațiilor lor de utilizare, a posibilităților de ameliorare a rezultatelor și minimizare a incidenței complicațiilor endoscopice transuretrale diferențiate (individualizate) a patologiilor obstructive ale căilor urinare inferioare, menționate mai sus.

Un obiectiv important a fost determinarea cauzelor de apariție a obstrucțiilor infravezicale recidivante după tratamentul chirurgical al adenomului de prostată, stricturilor uretrei, sclerozei colului vezicii urinare și a prostatei, studiul eficienței metodelor endoscopice de tratament al OIV postoperatorii recidivante, elaborarea măsurilor de profilaxie și supraveghere ulterioară a bolnavilor după tratamentul respectiv.

Monografia „*Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvasiv*”, este expusă pe 280 de pagini, conține șase capitole. Conținutul monografiei a fost sintetizat baza unei documentări temeinice, având suportul teoretic a 368 de surse bibliografice, preponderent străine, peste 30% dintre referințe fiind publicate în ultimii 5 ani. Lucrarea conține 54 de tabele și 102 figuri. Monografia este bine structurată și conține capitolele necesare care vor oferi suportul teoretic necesar medicilor urologi și practicienilor endourologi.

Introducerea prefigurează domeniile de cercetare personală și este susținută de actualitatea subiectului monografiei. De asemenea, sunt trecute în revistă dificultățile principale în abordarea tradițională a tratamentului multor maladii urologice, care provoacă obstrucția infravezicală. Deficiențele existente în managementul complex al OIV au și servit drept bază pentru formularea scopului și sarcinilor lucrării științifice de față.

În capitolul 1 se trec în revistă sursele literare referitoare la unele afecțiuni și stări patologice, care provoacă obstrucția căilor urinare subvezicale. De asemenea, este reflectat aportul școlilor urologice internaționale și autohtone, în soluționarea problemelor stringente de management al OIV. Problema managementului complex al OIV este elucidată în lumina cunoștințelor contemporane și în aspect istoric. Este fundamentată selecția afecțiunilor principale, provocatoare a OIV, analizată în continuare în studiul științific efectuat. Un subcapitol aparte este dedicat viziunilor moderne privind modalitățile de prevenire și combatere a acestora, subliniind aportul relativ al diferitor criterii de selectare a metodelor de tratament.

expanding the indications and optimizing possibilities of the transurethral endoscopic treatment of the diseases and pathological obstructions of infravesical urinary tracts by means of implementation and differentiated use of various, new, minimally invasive endoscopic interventions as well as comparative analysis of transurethral endoscopic surgical outcomes and risk factors for the development of intra- and postoperative complications.

The proposed objectives of the work were to assess the efficacy of transurethral endoscopic methods and determine the possibilities and needs of their implementation in differentiated complex treatment of lower urinary tract disorders and their complications.

This book explores the results of a comparative analysis of efficacy and intra- and postoperative complications; various endoscopic surgical interventions (transurethral); opportunities to implement and expand the indications for their use; opportunities to optimize the results and minimize the complications occurrence for differentiated (individualized) transurethral surgeries of the lower urinary tract obstructions mentioned above.

A major objective was to determine the causes for recurrent infravesical obstructions after a surgical treatment for BPH, urethral strictures, prostatic and bladder neck sclerosis, as well as to assess the effectiveness of endoscopic treatment of recurrent postoperative IVO; to develop preventive measures and further follow-up of patients after treatment.

The monograph “*Infravesical obstruction: diagnosis and minimally invasive endoscopic treatment*”, consists of 280 pages, six chapters. The choice of the monograph content was based on a thorough documentation, and 368 bibliographical sources as a theoretical support, mainly foreign ones, whereas over 30% have been published within the last 5 years. The paper contains 54 tables and 102 figures. The monograph is a well-structured work and contains chapters that will provide necessary help for urologists and practitioners of endourology.

The introduction provides personal research domains, supported by actuality of the monograph topic. Moreover, the major challenges of the traditional approach are sufficiently described for the treatment of many urological diseases, which lead to infravesical obstruction. The poor evidences that have been reported in the conceptualization of IVO complex management have served as the basis for identifying the goals and objectives of this scientific work.

Chapter 1 is an overview of literary sources regarding certain diseases and pathological conditions causing subvesical urinary obstructions. Also, it reflects the contribution of international and native urological schools in solving the acute issues of IVO management. The problem of IVO complex management is viewed in the light of contemporary and historical studies. The selection of main disorders has been highlighted, as being the cause for IVO occurrence and further analysed within this scientific work. A separate section is dedicated to modern approaches on how to prevent and fight off these

Aspecte etiologice și patogenetice ale OIV, analiza procesului de diagnostic, abordările contemporane în tratamentul endoscopic, au creat suportul științific pentru discuția indicațiilor, contraindicațiilor și eficacității tratamentului. În acest context, sunt prezentate și opțiunile contemporane de tratament chirurgical minim invaziv, endourologic și clasic (deschis) ale afecțiunilor studiate, descrise în capitolele 3, 4 și 5.

Rolul examinărilor imagistice în stratificarea pacienților cu patologii obstructive infravezicale este elucidat în capitolul 2. Acesta conține date privind lotul de pacienți, divizarea lui în grupe conform etiologiei afecțiunilor și metodelor de tratament. Sunt prezentate metodele de examinare, implementate în evaluarea complexă a pacienților înrolați. A fost efectuat un studiu clinic și analitic prospectiv (durata supravegherii – până la 1-3 ani după externare, în funcție de metodele chirurgicale endoscopice aplicate).

În capitolul 3, este făcută analiza comparativă a eficacității tratamentului chirurgical a HBP, complicată prin obstrucție infravezicală. Rezultatele și oportunitățile de extindere a indicațiilor și eficientizarea tratamentului endoscopic sunt analizate în funcție de aplicarea diverselor modalități operaționale endoscopice (TUR, electrovaporizare, laser, vaporizare plasmakinetică și asocieri de tehnici) pentru HBP de diferite dimensiuni (mici, medii, mari) și formă (hiperplazia numai a lobului median sau și a celor laterali), în viziunea evaluării aportului lor imediat în reușita viitoare a tratamentului endourologic. Sunt minuțios cercetați indicatorii clinici relevanți, datele urodinamicii, fluxmetriei urinare, urografiei, ecografiei, ultrasonografiei. Un subcapitol este consacrat cercetării incidenței și caracterului complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii ale intervențiilor chirurgicale în HBP. De asemenea, sunt indentificate cauzele apariției complicațiilor postoperatorii, inclusiv în OIV recidivante, precum și căile de minimizare sau prevenire a lor.

Capitolul 4 prezintă particularitățile manifestărilor clinice și rezultatele analizei comparative a tratamentului endochirurgical în OIV, provocată de scleroza colului vezicii urinare și a prostatei. Un alt subcapitol este consacrat caracterizării complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii, cu determinarea modalităților de selecție a tratamentului endoscopic potrivit, a priorităților și a anumitor împrejurări de implementare reușită a acestuia.

În capitolul 5, sunt abordate rezultatele studierii comparative a eficienței diferitor metode chirurgicale de tratament al stricturilor și obliterațiilor de uretră de diversă etiologic, în funcție de caracteristicile lor (etiologie, localizare, manifestări clinice și paraclinice). Sunt confruntate rezultatele operațiilor endourologice și ale tratamentului miniinvaziv. O parte dintre pacienți operați au fost, în continuare, monitorizați prospectiv, timp de 3 ani, pentru a descrie complicațiile precoce și cele de la distanță. O atenție deosebită s-a acordat factorilor de risc pentru dezvoltarea recidivelor stricturii de uretră. Studiul analitic a pus în evidență factorii principali de risc pentru dezvoltarea complicațiilor postoperatorii, precum și patternul apariției lor. Astfel, a fost fondată o bază științifică pentru

pathologies, as well as highlighting the relative contribution of different criteria for selecting the treatment techniques. Etiological and pathogenetic aspects of the IVO, the diagnostic analysis, the endoscopic treatment approaches have provided contemporary scientific support for discussions of its indications, contraindications and efficacy. In the context of assessment, there were presented contemporary options of minimally invasive surgical treatment, along with endourologic and classical (open) ones for these disorders, observed during the researching process from Chapters 3, 4 and 5.

The role of imaging examinations regarding the patients' stratification, affected by infravesical obstructive pathologies is being emphasized in Chapter 2. It contains data related to the patients cohort divided into groups according to the aetiology of diseases and treatment methods. The described examination methods were implemented in the complex assessment of enrolled patients. A prospective analytical and clinical study was conducted (follow-up length: up to 1-3 years after the hospital discharge, depending on the duration of endoscopic surgical treatment).

Chapter 3 is focused upon the comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment for BPH, which is exacerbated by infravesical obstruction. There were analysed the results and opportunities for expanding indications and efficiency of endoscopic therapy, by applying various endoscopic surgical techniques (TUR, electro vaporization, laser, plasma kinetic vaporization and combinations of them) for BPH treatment of different sizes (small, medium, large) and form (isolated median lobe hyperplasia and/or of lateral ones), in regard to their assessment of immediate success for further endourological treatment. There were thoroughly investigated the relevant clinical indices, data of urodynamic, uroflowmetry, echography, ultrasonography. A section is dedicated to the incidence and nature of intraoperative and postoperative complications of the surgical interventions in BPH. Also, the causes of postoperative complications were identified, including recurrent IVO, as well as the ways of minimizing or preventing them.

Chapter 4 describes the peculiarities of clinical manifestations and the comparative analysis outcomes of the endosurgical for IVO, caused by prostatic or bladder neck sclerosis. A section is dedicated to the characteristics of intraoperative and postoperative complications; elective methods of an effective endoscopic treatment; the advantages and specific settings of its successful implementation.

Chapter 5 displays the results of a comparative study of the effectiveness of different surgical treatments for urethral strictures and obliterations of diverse aetiologies and according to their characteristics (aetiology, location, clinical and laboratory manifestations). The surgical outcomes for endourologic procedures were compared with those of minimally invasive treatment. Some of the operated patients were being followed up via a prospective study within 3 years in order to outline the early and distant complications. A particular attention was paid to the risk factors for the development of urethral stric-

elaborarea strategiei de tratament, în funcție de metoda de corecție chirurgicală a stricturilor extinse și de recanalizare endoscopică a uretrei. În capitolul dat sunt prezentate și o serie de cazuri clinice, care reflectă evoluția reușită a maladiei după corecția chirurgicală.

Capitolul 6 sintetizează datele obținute în cadrul cercetării științifice și le confirmă cu cunoștințele moderne și recomandările în vigoare din domeniu. Conceptul propus al tratamentului endoscopic transuretral individualizat al afecțiunilor obstructive infravezicale reprezintă o sinteză succintă a opiniilor principale expuse în monografie. S-a demonstrat specificul situației în Republica Moldova și necesitatea ajustării recomandărilor internaționale vis-a-vis de particularitățile medico-sociale naționale. Au fost studiate și comparate diferite metode de tratament contemporan al maladiilor provocatoare de OIV, s-a apreciat tactica de tratament chirurgical endoscopic transuretral în perioada pre- și postoperatorie la pacienții cu diferite afecțiuni obstructive infravezicale cercetate.

Cu ajutorul datelor acumulate și ținând cont de starea actuală a problemei, sunt formulate algoritmi secvențiali ai tratamentului endochirurgical. Acești algoritmi argumentează clar indicațiile endoscopiei transuretrale diferențiate a patologiilor obstructive ale căilor urinare inferioare.

Subiectul lucrării prevede implementarea a unei serii de modalități individualizate de tratament endoscopic transuretral miniinvasiv în anumite patologii obstructive infravezicale, în baza analizei comparative a rezultatelor unui studiu aprofundat asupra eficienței în timp a soluțiilor propuse.

În baza celor expuse, consider că monografia „*Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvasiv*” este o lucrare științifică, ce conține date originale proprii și o analiză amplă a literaturii de specialitate. Ea reprezintă un studiu finalizat, care merită o apreciere înaltă.

Emil Ceban, dr. hab. șt. med,
profesor universitar,
Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

ture recurrence. The analytical study revealed major risk factors in the development of postoperative complications and their pattern of occurrence. Thus, there was established a scientific basis for developing treatment strategies regarding the method of surgical correction for extensive ureteric strictures and endoscopic recanalization of the urethra. The chapter also includes a series of clinical cases, describing the successful evolution of the disease after a surgical correction.

Chapter 6 summarizes the obtained scientific research data and confirms them by means of contemporary scientific knowledge and current recommendations related to this field. This chapter also renders the proposed concept of individualized transurethral endoscopic treatment of infravesical obstructions; as well as it includes a brief summary of main opinions presented in the monograph. It has been demonstrated the specificity of the situation in Moldova, which requires an adjustment of international recommendations according to the national medico-social peculiarities. There were studied and compared different modern methods of treatment for diseases, which lead to IVO. An approach assessment was carried out regarding the transurethral endoscopic treatment in pre- and post-operative patients with different researched infravesical obstructions.

Due to the gathered data and taking into account the current state of the problem, there were formulated sequential treatment algorithms for endosurgery. These algorithms clearly display argued indications, like differentiated transurethral endoscopy for disorders of lower urinary tract obstructions.

The subject of the work provides the implementation of a series of individualized methods for minimally invasive transurethral endoscopic treatment in certain infravesical obstructive pathologies, based on a comparative analysis of the detailed research outcomes on the efficacy of the proposed solutions over time.

Based on the above mentioned, I consider the monograph “*Infravesical obstruction: diagnosis and minimally invasive endoscopic treatment*” as being a scientific research paper, which includes original data and a comprehensive analysis of the specialized literature. It represents a complete study, which deserves high appreciation.

Emil Ceban, PhD,
university professor,
Chair of urology and surgical nephrology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and
Pharmacy



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1

www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

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

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 implicări 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*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(*) – 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

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 redactate 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

Folosii 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.

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.

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 relation-

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 vreo 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 concepției, 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-

ship 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 author (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.

ratea 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*-ului 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 experimental (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 note 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.

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.

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 placed 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 cite 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 placed 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

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).

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.

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. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii 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

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italic), 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. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. 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. Belii 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 Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

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 în 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”.

For more details, please contact:

Adrian Belii, 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. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Concepția 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)*

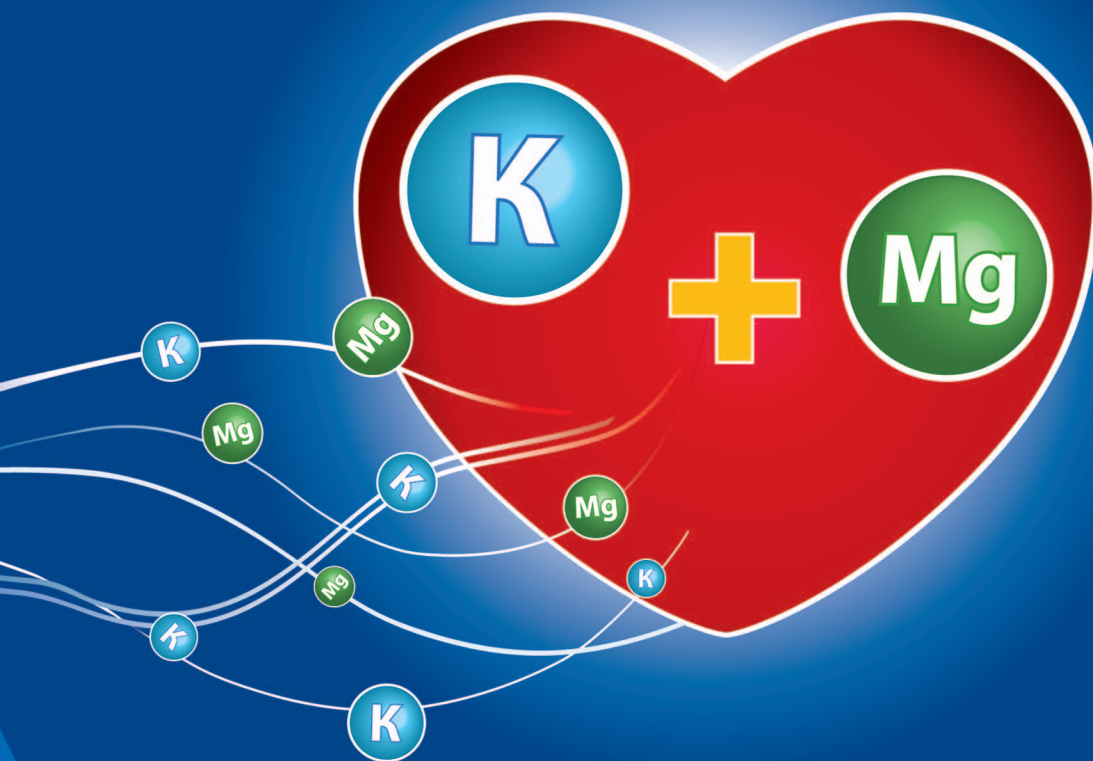
Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

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

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

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011