

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT  
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND  
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И  
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

# SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND  
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА  
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică  
fondată în anul 2003

scientific-practical review  
founded in 2003

научно-практический журнал  
основан в 2003 году

1(83)/2020

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

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.  
Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Inițiator al ediției periodice și redactor-șef onorific  
Initiator of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

**Constantin EȚCO**

Redactor-șef Chief Editor

**Natalia ZARBAILOV**

**Colegiul de redacție Editorial Board**

**Elena Raevschi** – redactor-șef adjunct

**Boris Gilca, Larisa Spinei, Aliona Serbulenco**

**Valeriu Pantea** – secretar

**Consiliul editorial**

*Ion Ababii*  
*Emil Anton (România)*  
*Nicolae Bacinschi*  
*Ion Bahnarel*  
*Grigore Belostecinic*  
*Taras Boiciuc (Ucraina)*  
*Emil Ceban*  
*Vasyl Cheban (Ucraina)*  
*Ghenadie Curocichin*  
*Igor Denisov (Federația Rusă)*  
*Vasile Dumitraș*  
*Ludmila Ețco*

*Grigore Friptuleac*  
*Mihai Gavriiliuc*  
*Victor Ghicavii*  
*Gheorghe Ghidirim*  
*Ludmila Goma*  
*Eva Gudumac*  
*Constantin Iavorschi*  
*Sava Kostin (Germania)*  
*Sergiu Matcovschi*  
*Mihai Moroșanu*  
*Nicolae Opopol*  
*Gheorghe Paladi*

**Editorial council**

*Natalia Polunina (Federația Rusă)*  
*Mihai Popovici*  
*Viorel Prisacari*  
*Ivan Puiu*  
*Ninel Revenco*  
*Constantin Spînu*  
*Oleg Șekera (Ucraina)*  
*Mihai Todiraș (Germania)*  
*Teodor Tulcinschi (Israel)*  
*Georghe Țăbârnă*  
*Brigitha Vlaicu (România)*  
*Iuri Voronenko (Ucraina)*

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*  
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău  
tel./fax 022 22.85.87,  
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Larisa Erșov*  
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*  
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: [www.revistaspemm.md](http://www.revistaspemm.md)

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: [redactor.spemm@gmail.com](mailto:redactor.spemm@gmail.com)

## CUPRINS

**Scrisoare de la Colegiul de redacție**..... 5

### **SINTEZA LITERATURII**

DIANA ISTRATII, SVETLANA PLEȘCA, MARINA SANGHELI,  
DIANA GĂINĂ, OXANA GROSU  
Miastenia gravis familială: sinteza literaturii  
și prezentare de caz clinic..... 6

NICOLAE BACINSCHI, SOFIA ALEXANDRU, ANNA DONICA,  
LIUBOVI NEPOLIUC, SERGHEI CEBAN, LUDMILA CRIVENCO  
Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase  
(sinteza literaturii de specialitate) ..... 12

OXANA MUNTEANU  
Dischinezia ciliară primară la pacienții adulți  
cu bronșiectazii (sinteza literaturii) .....25

ANATOLIE NEGARĂ, GABRIELA ȘORIC, ELENA COȘCIUG,  
ANA POPESCU, ANA POPA, IRINA STOICOVA  
Sindromul de fragilitate la persoanele vârstnice:  
sinteza literaturii .....31

DIANA GURANDA, CRISTINA CIOBANU,  
TAMARA POLIȘCIUC, NICOLAE CIOBANU  
Aspecte contemporane ale unguentelor ..... 37

VERA OLEINIC  
Metode contemporane de screening și prevenire  
a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină .....43

### **ARTICOLE ORIGINALE**

GRETA BĂLAN  
Rezistența la antibiotice și formarea biofilmelor de către  
tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate din ulcere trofice.....48

INA GUȚU, IANOS COREȚCHI, CAROLINA CATCOV,  
NICOLAE BACINSCHI  
Influența preparatelor de origine entomologică asupra  
proceselor exsudative și proliferative ale inflamației .....53

ALIONA NASTAS  
Aspecte epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente  
nosocomiale la pacienți după cardiocirurgie .....60

GALINA GORBUNOV  
Copiii marcați de migrația parentală de muncă:  
sănătatea fizică și cea psihosocială .....65

ANGELA TOMACINSCHII  
Cunoștințele și atitudinile populației adulte  
din Republica Moldova privind riscurile  
alimentației nesănătoase .....70

### **ISTORIA MEDICINEI**

**Constantin Matcovschi:** dascăl, savant și personalitate a  
neamului (90 de ani de la naștere) .....75

**Ion Prisacari** – nume de rezonanță în medicina autohtonă  
(85 de ani de la naștere).....77

### **JUBILEE**

**Valeriu Pantea:** o viață dedicată științei, profesiei  
și oamenilor din preajmă.....79

## CONTENT

**Letter from the Editorial Board**..... 5

### **LITERATURE SYNTHESIS**

DIANA ISTRATII, SVETLANA PLESCA, MARINA SANGHELI,  
DIANA GAINA, OXANA GROSU  
Familial myasthenia gravis: literature synthesis  
and clinical case presentation ..... 6

NICOLAE BACINSCHI, SOFIA ALEXANDRU, ANNA DONICA,  
LIUBOVI NEPOLIUC, SERGHEI CEBAN, LUDMILA CRIVENCO  
Hepatotoxicity of antituberculosis drugs  
(literature synthesis)..... 12

OXANA MUNTEANU  
Primary ciliary dyskinesia in adult patients  
with bronchiectasis (literature synthesis).....25

ANATOLIE NEGARA, GABRIELA SORIC, ELENA COSCIUG,  
ANA POPESCU, ANA POPA, IRINA STOICOVA  
Frailty syndrome in elderly people:  
literature review .....31

DIANA GURANDA, CRISTINA CIOBANU,  
TAMARA POLISCIUC, NICOLAE CIOBANU  
Contemporary aspects of ointments .....37

VERA OLEINIC  
Contemporary methods of screening and preventing  
preeclampsia in the first trimester of pregnancy .....43

### **ORIGINAL ARTICLES**

GRETA BALAN  
Antibiotic susceptibility and biofilm production of  
*Staphylococcus aureus* strains isolated from trophic ulcers.....48

INA GUTU, IANOS CORETCHI, CAROLINA CATCOV,  
NICOLAE BACINSCHI  
The influence of entomological drugs on the exudative  
and proliferative processes of inflammation.....53

ALIONA NASTAS  
Epidemiological aspects of nosocomial septic-purulent  
infections in post-operative cardio-surgical patients .....60

GALINA GORBUNOV  
Children of migrant workers: physical  
and psycho-social health.....65

ANGELA TOMACHINSCHII  
Knowledge and attitudes of adult population  
in the Republic of Moldova concerning health  
risks related to unhealthy eating .....70

### **HISTORY OF MEDICINE**

**Constantin Matcovschi:** mentor, scientist  
and personality of the nation (90 years from birth).....75

**Ion Prisacari** – sounding name in native medicine  
(85 years from birth).....77

### **ANNIVERSARIES**

**Valeriu Pantea:** A life dedicated to science,  
the profession and the people around.....79



## SCRISOARE DE LA COLEGIUL DE REDACȚIE

### Stimați cititori,

Anul 2020 este marcat pe plan internațional de aniversarea celor **75 de ani de la fondarea Organizației Națiunilor Unite** (ONU) – cea mai importantă organizație internațională din lume. Fondată pe data de 24 octombrie 1945, după al Doilea Război Mondial, include astăzi 193 de state membre. La baza întemeierii ei a stat semnarea, de către membrii ei fondatori, a *Cărții Organizației Națiunilor Unite*. Potrivit acestui tratat constitutiv, ONU are misiunea de a asigura „pacea mondială”, „respectarea drepturilor omului”, „cooperarea internațională” și „respectarea dreptului internațional”. Sediul central al organizației se află la New York, SUA.

Republica Moldova a devenit membru al ONU pe data de 2 martie 1992, odată cu adoptarea de către Adunarea Generală a ONU a Rezoluției A/RES/46/223. Organizația fiind un forum universal de dezbateră a problemelor globale, Moldova acordă o importanță deosebită rolului acesteia în promovarea democrației și a drepturilor omului, în menținerea păcii și a securității internaționale, în dezvoltarea economică și socială, în respectarea principiilor dreptului internațional și a supremației legii.

Imediat după aderarea Republicii Moldova la familia ONU, mai multe agenții, fonduri și programe și-au deschis, cu acordul Guvernului RM, oficii în țară în vederea susținerii activităților de promovare a democrației, buneii guvernări, prosperității, drepturilor omului și consolidării unui stat de drept modern și european. Actualmente, peste 20 de agenții specializate, fonduri și programe au oficii la Chișinău sau oficii de proiecte, și anume:

Organizația Mondială a Sănătății (WHO);  
Organizația Internațională a Muncii (ILO);  
Organizația Națiunilor Unite pentru Educație, Știință și Cultură (UNESCO);  
Programul ONU pentru Dezvoltare (UNDP);  
Fondul ONU pentru Copii (UNICEF);  
Înaltul Comisar ONU pentru Refugiați (UNHCR);  
Fondul ONU pentru Populație (UNFPA);  
Entitatea Națiunilor Unite pentru Egalitatea Gender și Abilitarea Femeii (UN WOMEN);  
Organizația pentru Alimentație și Agricultură (FAO);  
Fondul Internațional pentru Dezvoltarea Agriculturii (IFAD);  
Programul ONU privind HIV/SIDA (UNAIDS);  
Organizația Internațională pentru Migrație (IOM);  
Organizația Națiunilor Unite pentru Dezvoltare Industrială (UNIDO);  
Oficiul ONU pentru Droguri și Criminalitate (UNODC);  
Programul ONU pentru Mediu (UNEP);

Comisia ONU pentru Europa (UNECE);  
Conferința ONU pentru Comerț și Dezvoltare (UNCTAD);  
Oficiul Înaltului Comisar ONU pentru Drepturile Omului (OHCHR);  
Agenția Internațională pentru Energie Atomică (IAEA);  
Banca Mondială (WB);  
Fondul Monetar Internațional (IMF).

Agenda globală *Declarația Mileniului* a fost adoptată în septembrie 2000, la Summitul Mileniului, de 191 de țări, printre care și Moldova. Agențiile ONU susțin în permanență țara noastră pentru atingerea **Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului**:

Reducerea sărăciei severe;  
Realizarea accesului universal la educația primară;  
Promovarea egalității între sexe și afirmarea femeilor;  
Reducerea mortalității infantile;  
Îmbunătățirea sănătății materne;  
Combaterea HIV/SIDA, malariei și altor boli;  
Asigurarea sustenabilității mediului;  
Crearea parteneriatelor globale pentru dezvoltare.

Sistemul de sănătate din Republica Moldova este beneficiarul mai multor proiecte realizate deja sau în curs de desfășurare sub egida ONU. Este foarte important ca managerii și cadrele medicale să conștientizeze că orice suport din exterior nu va atinge rezultatul scontat în lipsa inițiativei și susținerii la nivel național. Cea mai slabă verigă a oricărui proces de schimbare, inclusiv de schimbare la nivel de sistem și de țară, este menținerea unui nou nivel de funcționare. Durabilitatea rezultatelor obținute este exclusiv în responsabilitatea actorilor naționali și depinde de motivarea acestora. Motivarea externă joacă un rol la fel de important ca și cea internă și deseori se bazează pe argumente, dovezi, evidențe.

Calea cea mai scurtă pentru a obține evidențe constă în aplicarea sondajelor, a studiilor și a proiectelor de cercetare. Revista **Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină** vă oferă oportunitatea de a avea acces la rezultatele cercetărilor științifice și ale studiilor științifico-practice la nivel național, precum și la secvențe internaționale din domeniul sănătății publice și din alte domenii afiliate. Există multe exemple ale țărilor cu un nivel înalt al sistemului de sănătate, în care dezvoltarea științei medicale a avut un rol esențial în progresul medicinei în general<sup>1</sup>. Colegiul de redacție vă încurajează să mergeți în pas cu tendințele autohtone de dezvoltare a științei și a practicii medicale și să veniți cu contribuții în calitate de cititori, dar mai ales să deveniți participanți activi ai dezvoltării științei medicale naționale.

Cu profund respect,  
**Natalia Zarbailov**, redactor-șef

<sup>1</sup> Zarbailov N. et al. *BMC Family Practice* (2017) 18:80 DOI 10.1186/s12875-017-0653-x

## MIASTENIA GRAVIS FAMILIALĂ: SINTEZA LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Diana ISTRATII<sup>1</sup>, Svetlana PLEȘCA<sup>1,2</sup>,  
Marina SANGHELI<sup>1,2</sup>, Diana GĂINĂ<sup>2</sup>, Oxana GROSU<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie Diomid Gherman

### Rezumat

Myasthenia gravis (MG) este o afecțiune în care transmiterea neuromusculară este perturbată ca urmare a unui atac autoimun asupra țintelor antigenice postsinaptice, producând slăbiciunea fluctuantă a mușchilor scheletici. Mai des e o maladie sporadică, cazurile familiale fiind foarte rare, reprezentând doar 3-5% din totalul cazurilor de MG. A fost efectuată sinteza literaturii de specialitate, consacrate cazurilor familiale de MG. În contextul analizei rolului factorului ereditar prin prisma sintezei cercetărilor existente, se prezintă cazul unei paciente cu formă generalizată de MG, care are un istoric familial de MG oculară la cele două surori, una dintre care este sora geamănă, toate trei având un debut tardiv al manifestărilor clinice și statut serologic identic pentru anticorpi ai receptorilor de acetilcolină (Ac AchR). Suspiciunea clinică și testarea ulterioară a Ac AchR la cele două surori ale pacientei au permis stabilirea diagnosticului și raportarea acestui caz familial de miastenie gravis. Tomografia computerizată (TC) a mediastinului nu a confirmat patologia timică. În schimb, în toate cele trei cazuri a fost evidențiată patologia autoimună a glandei tiroide, ceea ce demonstrează importanța factorului genetic în apariția maladiei. Analiza cazului clinic prezentat subliniază importanța investigării rudelor pacienților miastenici și a cunoașterii riscului relativ al acestora pentru MG în vederea consilierii adecvate. Sunt necesare studii ulterioare ale cazurilor familiale de MG pentru clarificarea contribuției factorilor genetici în apariția bolii.

**Cuvinte-cheie:** miastenie gravis, miastenie gravis familială, slăbiciune, Ac AchR, Ac MuSK

### Summary

#### Familial myasthenia gravis: literature synthesis and clinical case presentation

Myasthenia gravis (MG) is a condition in which neuromuscular transmission is disrupted as a result of an autoimmune attack on postsynaptic antigenic targets, producing fluctuating skeletal muscle weakness. Most commonly the disease appears to be sporadic, familial cases being very rare, accounting for only 3-5% of the total MG cases. A literature review on familial cases of myasthenia gravis was performed. In the context of the analysis of the role of the hereditary factor through the light of the existing research, the case of a patient with a generalized form of MG is presented. A strong family history of ocular MG was identified, both the twin sister and the older sister having late onset of clinical manifestations of MG and identical serologic status for Anti-AchR antibody. The clinical suspicion and subsequent testing of anti-AchR antibody in the patient's two sisters, allowed to establish the diagnosis and to report this family case of myasthenia gravis. The computer tomography scan of the mediastinum did not

confirm any thymic pathology. However, in all three cases, the autoimmune pathology of the thyroid gland was highlighted, which demonstrates the importance of the genetic factor in the onset of the disease. The analysis of the presented clinical case emphasizes the importance of investigating the relatives of myasthenic patients. Knowing their relative risk for MG, would allow for adequate counseling to be provided. Further studies of familial cases of MG are needed to clarify the contribution of genetic factors in the onset of the disease.

**Keywords:** Myasthenia gravis, familial myasthenia gravis, weakness, Ac AchR, Ac MuSK

### Резюме

#### Семейная форма миастении гравис: синтез литературы с презентацией клинического случая

Миастения гравис (МГ) – это заболевание, при котором нервно-мышечная передача нарушается в результате аутоиммунной атаки на постсинаптические ацетилхолиновые рецепторы, провоцируя переменную слабость скелетных мышц. Чаще всего это sporadическое заболевание, а семейные случаи встречаются очень редко и составляют всего 3-5% от общего числа случаев МГ. Был проведен обзор специализированной литературы, касающейся семейных форм МГ. В контексте анализа роли наследственного фактора через призму синтеза существующих исследований, представляется клинический случай пациентки с генерализованной формой МГ, сотягощенным семейным анамнезом – глазная форма МГ у двух сестёр, одна из которых является сестрой-близнецом, у которых был отмечен поздний дебют клинических проявлений и идентичный серологический статус с положительными антителами к ацетилхолиновым рецепторам. Клиническое предположение и последующее тестирование антител к ацетилхолиновым рецепторам у двух сестер пациентки позволили установить диагноз и представить данный случай семейной формы МГ. Компьютерная томография средостения не подтвердила патологию тимуса. Однако во всех трех случаях была выявлена аутоиммунная патология щитовидной железы, что демонстрирует важность генетического фактора в дебюте заболевания. Анализ клинических случаев подчеркивает важность обследования родственников пациентов с МГ, в контексте понимания относительного риска развития у них данного заболевания, с целью проведения адекватного менеджмента. Дальнейшие исследования семейных случаев МГ необходимы для выяснения роли генетических факторов в развитии заболевания.

**Ключевые слова:** миастения, семейная миастения, слабость, Am AXP, Am MuSK

## Introducere

Miastenia gravis (MG) este o maladie autoimună ce afectează joncțiunea neuromusculară și cauzează slăbiciune și fatigabilitate musculară oculară, bulbară și a membrelor, cu caracter fluctuant, care se agravează odată cu exercițiul fizic și se îmbunătățește după repaus [1]. Prevalența bolii a crescut în ultimii ani, fapt datorat îmbunătățirii metodelor de diagnostic și de tratament, fiind de 1 la 5000. Afectează persoane de toate vârstele, cu un vârf al incidenței la femei în primele cinci decade de viață, la bărbați diagnosticul stabilindu-se mai des după vârsta de 50 de ani. Cazuri de MG la copii se întâlnesc foarte rar [2].

Severitatea maladiei variază de la forme ușoare, ce implică doar slăbiciunea mușchilor oculari (MG oculară), la forme mai severe cu disfagie, disartrie și slăbiciune în membre (MG generalizată). În funcție de vârsta la care apar primele manifestări, MG se clasifică după cum urmează:

- MG *neonatală* – apare la copiii născuți de mame ce suferă de miastenie gravis, după transmiterea transplacentară a anticorpilor antireceptori pentru acetilcolină (Ac AchR) sau a anticorpilor anti-receptor pentru tirozinkinaza specific musculară (MuSK), și este autolimitantă;
- MG *juvenilă* – cu debut sub vârsta de 18 ani;
- MG *cu debut timpuriu* – după vârsta de 18 ani, dar înainte de 40 de ani,
- MG *cu debut tardiv* – după 50 de ani.

Prezența anticorpilor (Ac) specifici este caracteristică pentru majoritatea cazurilor de MG [1]. Ac anti-receptor Ach se găsesc la 85% din pacienții cu MG generalizată și la 50% din cei cu forma oculară. La mai mult de jumătate din pacienții rămași care au MG generalizată și Ac anti-AchR negativi, anticorpii țintesc alte proteine de la nivelul joncțiunii neuromusculare, spre exemplu Ac anti-MuSK. Pacienții la care se depistează acești anticorpi de cele mai multe ori sunt femei, au un debut al bolii mai devreme și, de regulă, fac forme mai severe ale bolii și sunt mai puțin responsivi la piridostigmină, rasa albă fiind mai rar afectată. Recent au fost descriși și Ac față de LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), agrină și cortactină, semnificația lor nefiind bine definită.

În 5-10% cazuri de MG autoimună seronegativă pentru toți Ac, diagnosticul de miastenie gravis trebuie pus la îndoială, în special dacă nu există răspuns la tratament. Deseori, în cazurile seronegative pentru Ac AchR și MuSK trebuie făcut diagnosticul diferențial cu sindroamele miastenice congenitale – grupă eterogenă de tulburări genetice ale transmiterii neuromusculare, cu debut timpuriu, datorate mutațiilor din proteinele implicate în organizarea, menținerea și funcționarea plăcii motorii terminale.

Un sindrom miastenic congenital va fi suspectat în următoarele cazuri:

- tabloul clinic e sugestiv pentru MG, dar Ac anti-AchR și anti-MuSK sunt negativi;
- fatigabilitate ușoară sau slăbiciune permanentă a musculaturii oculare, faciale, bulbare, axiale, respiratorii și a membrelor, cu debut de la naștere sau din copilărie;
- istoric familial pozitiv pentru manifestările clinice ale sindroamelor miastenice congenitale;
- la testele electrofiziologice, stimularea nervoasă repetitivă evocă un decrement >10%;
- răspuns pozitiv la administrarea inhibitorilor de acetilcolinesterază în unele cazuri, însă nu în toate;
- lipsa îmbunătățirii clinice la administrarea imunosupresoarelor sau la efectuarea schimbului plasmatic;
- istoricul familial sugerează o transmitere autozomal dominantă sau recesivă;
- lipsa stigmelor miopatiilor congenitale la biopsia musculară;
- confirmarea genetică a unui sindrom miastenic congenital [3, 4].

Implicarea patologică a timusului, fie hiperplazia timică sau timomul, se găsește la majoritatea pacienților cu MG seropozitivi pentru Ac AchR. Hiperplazia timică apare la 50-80% din cazurile juvenile postpubertare și la adulții cu debut timpuriu de MG cu AchR. Timusul hiperplazic este o sursă semnificativă de Ac AchR. Hiperplazia timică e mai puțin frecventă în MG MuSK și mai puțin întâlnită în miastenia gravis seronegativă și cu debut tardiv, unde timusul este adesea normal, atrofic sau există timom. Timomul se găsește la 10-20% din pacienții cu MG, iar în 70% cazuri se depistează modificări hiperplazice ale glandei timice, fapt ce indică un răspuns imun activ. Totodată, MG apare la 30-50% din pacienții cu timom, constituind majoritatea cazurilor de sindroame paraneoplazice, asociate timomului [2].

Totuși, etiologia miasteniei gravis rămâne necunoscută, fiind, cel mai probabil, o combinație dintre factorii genetici și cei de mediu [5]. Unele subtipuri de miastenie gravis cu Ac AchR pozitivi sunt asociate cu antigenul leucocitar uman (HLA – human leukocyte antigen), iar subtipurile de MG MuSK sunt asociate cu alți determinanți HLA. De asemenea, în urma studiilor efectuate s-au stabilit drept factori genetici cu susceptibilitate pentru MG autoimună: locusul pentru CMH (complexul major de histocompatibilitate) clasa II, TNIP1 și PTPN22; s-au dovedit și implicațiile genei CTLA4 în MG. Printre factorii de mediu cu rol în apariția MG sunt: tabagismul, statu-

tul socioeconomic, infecțiile cu hepatitele B și C și perioada de post-partum [5].

Deși nu este o afecțiune ereditară în sens mendelian, circa 3–5% din pacienții cu miastenie gravis vor avea un membru al familiei cu MG autoimună. În majoritatea cazurilor, MG este sporadică, cazurile familiale fiind foarte rare.

**Scopul** studiului efectuat a fost realizarea sintezei literaturii de specialitate, consacrate cazurilor familiale de miastenie gravis, cu prezentarea unui caz clinic.

### Rezultate obținute

Pentru prima dată, MG autoimună familială a fost raportată de către Oppenheim în 1900 [6, 7]. Totuși, diferențierea clară dintre MG congenitală, datorată defectelor ereditare manifestate la nivelul joncțiunii neuromusculare, și MG autoimună nu întotdeauna era evidentă în primele rapoarte despre MG familială. Membrii afectați ai aceleiași familii au simptome clinice asemănătoare, precum și Ac anti-AchR. Există însă și cazuri rare în care tabloul clinic variază de la un membru al familiei la altul, la fel ca și statutul serologic, care poate fi diferit, precum și răspunsul la tratament. Miastenia gravis familială tinde să apară la o vârstă mai timpurie, dar sunt și cazuri când apare și după 65 de ani.

A fost demonstrat rolul genelor HLA și al susceptibilității legate de acestea în apariția MG familiale [8]. Rolul genetic pentru dezvoltarea MG autoimune este sugerat și de concordanța la gemenii monoziigoți, și de frecvența crescută a altor boli autoimune la pacienții cu miastenie și la membrii familiilor acestora. Prevalența altor tulburări autoimune, în special tiroidiene, este crescută la pacienții cu MG și membrii familiilor lor, instalându-se la 13-30% din pacienții cu MG, comparativ cu 5-8% în populația generală [2, 5].

În literatura de specialitate, în cadrul analizei studiilor efectuate pe cazurile de MG autoimună familială, s-au raportat 58% de cazuri la frați, 15% cazuri la părinți, 13% la verișori de gradul I, 4% la veri de gradul II și 10% cazuri la rude mai îndepărtate [6, 9]. Există și cazuri raportate de MG autoimună familială ce implică mai mult de o generație [6, 10]. Honeybourne a raportat trei cazuri de MG în generații diferite: la pacienta propriu-zisă, la fiica surorii sale și la una din nepoatele pacientei [6, 11].

Istoricul familial pozitiv pentru MG evidențiază rolul factorului genetic al apariției MG autoimune. Mai mult decât atât, există o tendință crescută pentru apariția altor maladii autoimune la miastenici și la membrii familiilor acestora, în special a patologiei glandei tiroide, diabetului zaharat de tip I, artritei reumatoide și anemiei pernicioase. Kerzin-Storarr și

col. au studiat 44 de pacienți cu MG și au observat că 30% din aceștia aveau un istoric familial de boli autoimune [6, 12].

Anomalii ale transmiterii neuromusculare au fost depistate la membrii asimptomatici ai familiilor pacienților miastenici. Hokkanen și col. au examinat mai mulți pacienți cu miastenie și rudele acestora, care erau asimptomatice. Anormalități la examenul electrofiziologic au fost depistate la cca 1/3 din rudele lor [13]. Lefvert și col., Pirskanen și col. de asemenea au găsit modificări la EMG la 33-45% din rudele asimptomatice ale bolnavilor cu MG [14]. Ac-AChR au fost identificați la rudele fără manifestări clinice ale pacienților cu miastenie. Lefvert și col., în studiile efectuate, au descoperit titre joase, dar semnificative ale Ac anti-AchR la 54% din rudele asimptomatice.

Murphy J. și Murphy S.F. au utilizat modelul genenilor pentru a estima contribuția factorilor genetici la riscul de îmbolnăvire și a compara concordanța bolii la gemenii monoziigoți și la cei dizigoți. Autorii au descris un șir de gemeni monoziigoți, fiecare din ei cu MG și Ac anti-AchR [6, 15]. Revizuirea literaturii raportează 25 de perechi (sau trei și mai mulți) gemeni, în care cel puțin un membru era afectat de MG. S-a dovedit că ambii membri erau afectați în 5 din cele 14 perechi de gemeni monoziigoți. Doar un singur membru din fiecare pereche a fost afectat în 5 perechi de gemeni dizigoți și în 6 perechi cu relație genetică nedeterminată. Debutul bolii era diferit, nu mai mult de trei ani între doi gemeni afectați într-o grupă și aceștia aveau, de regulă, aceeași distribuție a slăbiciunii [15]. Rata înaltă de concordanță la gemenii monoziigoți, apoi la cei dizigoți, care sunt identici după HLA în 25% cazuri, sugerează indirect implicarea genelor non-HLA în patogeniza bolii [6]. Ramanujam și col. au demonstrat o concordanță de 35,5% a MG la gemenii monoziigoți față de rata de 4-5% la cei dizigoți [5, 16]. În studiile de asociere la nivelul întregului genom s-au identificat cel puțin 12 loci susceptibili și numeroase polimorfisme univale pentru a estima ereditatea asociată cu MG [17].

Totuși, genetica miasteniei gravis autoimune familiale rămâne neclară. Seybold și col. au încercat să stabilească asocierea cu tipul HLA. A fost observată o incidență crescută a HLA-B8 la pacientele cu debutul maladiei înainte de vârsta de 30 de ani [18]. Totodată, testarea HLA la 245 de rude de gradele I și II ale pacienților cu MG într-un studiu desfășurat nu a stabilit o incidență mai crescută a tulburărilor autoimune, alergice și endocrine la pacienții HLA-B8 pozitivi, comparativ cu pacienții HLA-B8 negativi [18]. Într-un studiu ulterior, în care a fost efectuată haplotiparea la 44 de pacienți cu MG și la rudele acestora, de asemenea au fost observate rezultate



negative. Alte haplotipuri, incluzând A1, DR3 și Dw3, au fost asociate cu MG, dar intensitatea acestor asocieri variază în diferite subgrupuri de pacienți (vârstă, sex, etnie).

Conform altui studiu efectuat în rândul femeilor caucaziene, antigenii HLA asociați cu MG autoimună sporadică la femeile cu debut timpuriu al bolii, titre înalte ale Ac AchR și hiperplazie timică sunt A1, B8, DR3 și DQ2. În miastenia gravis cu debut tardiv s-a observat o frecvență ușor crescută a B7 și DR2 [19, 20]. Literatura de specialitate sugerează că factorii genetici joacă un rol etiologic în MG autoimună, aceștia posibil determinând susceptibilitatea la boală.

Cercetarea unor cazuri familiale de MG, precum este cel care urmează, poate facilita clarificarea contribuției factorilor genetici în apariția bolii.

**Caz clinic.** Pacienta L.M., cu vârsta de 62 de ani, pensionară, se prezintă la consultația neurologului acuzând dereglări de deglutiție a lichidelor, vorbire nazonată, dereglări de respirație (dificultate la expir), slăbiciune în mușchii masticatori în timpul alimentației, semiptoză palpebrală pe stânga, dublarea privirii, limitarea forței musculare în membrele superioare, slăbiciune în degetele 4, 5 ale mâinii la extensie, slăbiciune generală, care se accentuează pe parcursul zilei și după un efort fizic.

Maladia a debutat la vârsta de 57 de ani cu simptome oculare – ptoză palpebrală pe stânga și diplopie, având ulterior o evoluție fluctuantă. Diagnosticul a fost stabilit în baza examenului neurologic, a testului pozitiv la neostigmină și a examenului electrofiziologic prin stimularea nervoasă repetitivă (decrement 20,3%). TC a mediastinului nu a confirmat prezența timomului sau a hiperplaziei timusului, pe când Ac anti-receptor de acetilcolină s-au dovedit a fi pozitivi (36,85 nmol/L; valori de referință <0,25 nmol/L). Valorile creatinkinazei, lactat dehidrogenazei, vitaminei B12 și folaților serici au fost în limitele normei. Diagnosticul clinic stabilit: miastenie gravis, forma generalizată, seropozitivă pentru Ac AchR, clasa III b.

Anamneza eredocolaterală a scos în evidență faptul că pacienta mai are două surori, una dintre ele fiind geamănă, cu acuze la semiptoză unilaterală fluctuantă, cu accentuare în special spre seară, dar care nu au solicitat consult medical până în prezent. Sora mai mare, în vârstă de 64 de ani, menționează instalarea ptozei palpebrale cu trei ani în urmă, la vârsta de 61 de ani, iar sora geamănă – la 59 de ani. În ambele cazuri, valorile Ac anti-AchR în ser au erau crescute – 5,4 nmol/L și, respectiv, 4,0 nmol/L.

Ultrasonografia (USG) glandei tiroide în toate trei cazuri a depistat noduli și chisturi coloidale, valorile hormonilor tiroidieni fiind modificate numai

la sora mai mare a bolnavei, care suferă și de diabet zaharat de tip 2.

Pacienta răspunde pozitiv la tratamentul cu bromură de piridostigmină și corticosteroizi.

## Discuții

Miastenia gravis reprezintă o maladie autoimună, în care slăbiciunea musculară apare ca urmare a afectării transmiterii neuromusculare. În pofida prezentării sporadice caracteristice maladiei, mai mulți autori în domeniu raportează manifestarea formei familiale a MG. Prevalența MG la rudele pacienților este de 7,78 ori mai mare decât în populația generală [5]. Se incriminează o complexitate etiologică, cum ar fi factorii genetici, atribuiți în cele mai dese cazuri antigenului leucocitar uman, și factorii de mediu necunoscuți [22]. În pofida faptului că sunt raportate mai multe studii asupra familiilor cu MG, există puține investigații ce demonstrează contribuția genetică în MG familială [5]. Fenotipic, tabloul clinic în MG familială nu se deosebește de formele sporadice autoimune ale bolii, iar cazurile familiale au o simptomatologie uniformă [23, 24]. MG familială debutează, de regulă, la o vârstă tânără, dar, potrivit unui alt studiu de cohortă, autorii menționează debutul tardiv al MG familiale [5, 23].

Această ipoteză este susținută și de cazul prezentat al celor trei surori. Astfel, debutul primelor simptome la surorile gemene a fost la vârsta de 57 și, respectiv, 59 de ani. Un debut tardiv – după vârsta de 60 de ani – s-a constatat și în cazul surorii mai mari. Analiza fenotipului bolii la surori relevă că MG generalizată și cea oculară coexistă în aceeași familie, deși statutul serologic al celor trei surori este același. Însă, potrivit specialiștilor în domeniu, rata de conversie a formei oculare a MG autoimune în forma generalizată constituie de la 7-11% până la 55% la o anumită etapă de evoluție a maladiei. S-a demonstrat că riscul de conversie în MG generalizată crește odată cu seropozitivitatea Ac AchR și examenul electrofiziologic pozitiv la momentul stabilirii diagnosticului [21, 25].

Un istoric familial de miastenie gravis, în special când sunt implicați mai mult de un membru dintr-o generație sau din diferite generații, crește adresa-bilitatea rudelor la specialistul în domeniu pentru consult. Astfel, cunoașterea riscului relativ pentru MG la rudele de gradul I este importantă.

Conform studiilor efectuate, s-a constatat un risc relativ de 17,85 la frați, de 5,82 la copii și de 5,33 la părinți [5]. Prevalența înaltă a cazurilor de MG familială anume în rândul fraților/surorilor și suspiciunea clinică la cele două surori ale pacientei cercetate au determinat testarea serologică pentru Ac AchR, care s-au dovedit a fi pozitivi în cazul ambelor surori.

Deși sensibilitatea testării Ac este scăzută în anumite situații (de exemplu, MG oculară), specificitatea pentru diagnosticul de MG este foarte mare (>99% pentru Ac AchR) [2]. În contextul clinic concret, Ac pozitivi confirmă un diagnostic de MG. Forma oculară este mai frecvent seronegativă pentru AchR și mai rar pozitivă pentru MuSK [2, 26].

Luând în considerare corelația dintre statutul serologic pozitiv pentru Ac AchR și prezența unui timom, pacienta a fost investigată prin TC a mediastinului, care a exclus patologia timusului. În pofida faptului că MG asociată cu timom este, de obicei, mult mai severă și mai puțin probabil să fie oculară, în literatura de specialitate au fost descriși însă pacienți cu timom și Ac pozitivi, dar fără manifestări clinice de miastenienie gravis [2, 27, 28]. Un examen prin TC a mediastinului va fi indicat pacienților miastenici cu AC AchR pozitivi, deși majoritatea neurologilor vor efectua unul la toți pacienții cu MG.

Dat fiind faptul că 50-60% din bolnavi prezintă inițial doar afectare oculară izolată, manifestată prin ptoză, diplopie sau prin combinația acestora, evoluția fluctuantă a simptomelor, starea relativ satisfăcătoare la debutul bolii nu alertează, de obicei, aceste persoane să se adreseze la specialist, ceea ce face ca maladia să fie subdiagnosticată, iar cazurile de MG familială să fie rar raportate în literatură.

Circa o doime (50-60%) din pacienții cu afectare oculară inițială vor dezvolta slăbiciune generalizată în primii trei ani de la debut [2]. Totuși, 15-25% au doar afectare oculară pe parcursul vieții (MG oculară). Peste trei ani de la debutul afecțiunii, riscul de dezvoltare a formei generalizate scade sub 6%. După 10 ani de boală, pacientul cu miastenienie oculară va dezvolta foarte rar slăbiciune generalizată.

Există numeroase studii ce demonstrează că severitatea manifestărilor clinice la pacienți de obicei nu se corelează cu titrul Ac AchR și nu este recomandată urmărirea în dinamică a nivelului Ac [2] Totuși, referindu-ne la cazul raportat, există o oarecare corelație între titrul Ac mai mari la pacientă și forma generalizată a bolii la aceasta și tabloul clinic discret de MG oculară și titrul mai puțin crescut al Ac AchR la cele două surori.

Rudele de gradul I ale pacienților miastenici, pe lângă riscul de a face MG, au un risc relativ calculat și pentru alte boli autoimune. Analiza cazului ne-a permis să evidențiem prezența patologiei glandei tiroide la toate cele trei surori. Comparând riscurile relative pentru rudele de gradul I întâlnite în studii, pentru tiroidita autoimună acesta a constituit 1,90, comparativ cu alte maladii autoimune, precum: SLA – 2,18; sindromul Sjögren primar – 1,73; artrita reumatoidă – 1,68. Riscurile individuale de MG și de alte boli autoimune sunt înalte la rudele pacienților

cu MG, transmiterea familială a acestei afecțiuni fiind estimată cu o valoare de 82,1% [5, 29, 30].

## Concluzii

Miastenienia gravis, fiind o maladie autoimună severă, se prezintă printr-un tablou clinic eterogen și are la bază o contribuție atât genetică, cât și a factorilor de mediu, susceptibilitatea cărora rămâne neclară. Analiza literaturii de specialitate și a cazului de miastenienie gravis familială prezentat relevă faptul că forma familială a maladiei poate avea o frecvență mai mare în populație decât se consideră.

Miastenienia gravis familială, având o evoluție fenotipică și modificări serologice similare formei autoimune sporadice, necesită o atenție sporită atât față de pacienții cu simptomatică relevantă MG, cât și față de rudele acestora în vederea investigării serologice și electrofiziologice timpurii cu scop de diagnostic și tratament adecvat.

Totodată, sunt necesare cercetări epidemiologice suplimentare în vederea stabilirii registrelor de populație și estimării impactului economic al bolii asupra populației, precum și a calității vieții pacienților cu MG.

## Bibliografie

1. Anthony Behin and Rozen Le Panse. New Pathways and Therapeutic Targets in Autoimmune Myasthenia Gravis. In: *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018, vol. 5, pp. 265–277. Disponibil pe: DOI 10.3233/JND-170294
2. Nicolle M.W. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. In: *Muscle and Neuromuscular Junction Disorders*. 2016, vol. 22(6), pp. 1978-2005.
3. Angela Abicht, Juliane S. Müller, and Hanns Lochmüller. Congenital Myasthenic Syndromes. In: *GeneReviews*. Last Update: July 14, 2016.
4. Josef Finsterer. Congenital myasthenic syndromes. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. (2019) 14:57.
5. Fu-Chao Liu, Chang-Fu Kuo, Lai-Chu See, et al. Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study. In: *Clin. Epidemiol.* 2017, vol. 9, pp. 527–535.
6. Marrie R.A., Sahlas D.J., and Bray G.M. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis: Four patients involving three generations. In: *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2000, vol. 27, nr. 4.
7. Oppenheim H. *Diseases of nervous system*. 2<sup>nd</sup> ed. Mayer E.E., trans. Philadelphia: J.B. Lippincott 1900. 650 p.
8. Angelina H. Maniaol, Ahmed Elsaï, Åslaug R. Lorentzen, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian Population. In: *PLoS One*. 2012, vol. 7(5): e36603. Disponibil pe: doi: 10.1371/journal.pone.0036603
9. Namba T., Brunner N., Brown S.B., et al. Familial myasthenia gravis. Report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. In: *Arch. Neurol.* 1971, vol. 25, pp. 61-72.

10. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. In: *Acta Neurol. Scand.* 1977, vol. 56, pp. 365-388.
11. Honeybourne D., Dyer P.A., Mohr P.D. Familial myasthenia gravis. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1982, vol. 45, pp. 854-856.
12. Kerzin-Storarr L., Metcalfe R.A., Dyer P.A., et al. Genetic factors in myasthenia gravis: a family study. In: *Neurology.* 1988, vol. 38, pp. 38-42.
13. Hokkanen E., Emeryk-Szajewska B., Rowinska-Marcinska K. Evaluation of the jitter phenomenon in myasthenic patients and their relatives. In: *J. Neurol.* 1978, vol. 219, pp. 73-82.
14. Lefvert A.K., Pirskanen R., Svanborg E. Anti-idiotypic antibodies, acetylcholine receptor antibodies and disturbed neuromuscular function in healthy relatives to patients with myasthenia gravis. In: *J. Neuroimmunol.* 1985, vol. 9, pp. 41-53.
15. Murphy J., Murphy S.F. Myasthenia gravis in identical twins. In: *Neurology.* 1986, vol. 36, pp. 78-80.
16. Ramanujam R., Pirskanen R., Ramanujam S., Hammarstrom L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. In: *Twin Res. Hum. Genet.* 2011, vol. 14(2), pp. 129-136.
17. Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H.J. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008, vol. 1132, pp. 180-192.
18. Seybold M.E., Lindstrom J.M. Antiacetylcholine receptor antibody and its relationship to HLA type in asymptomatic siblings of a patient with myasthenia gravis. In: *Neurology.* 1981, vol. 31, pp. 778-780.
19. Tan J.H., Ho K.H. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis. In: *Singapore Med. J.* 2001, vol. 42(4), pp. 178-179.
20. Newsom-Davis J., Willcox N., Schlupe M., et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987, vol. 505, pp. 12-26.
21. Kelvin Y. Teo, Sharon L. Tow, Benjamin Haaland et al. Low conversion rate of ocular to generalized myasthenia gravis in Singapore. In: *Muscle & Nerve.* 2018, vol. 57(5), pp. 756-760.
22. Angelina H. Maniaol, Ahmed Elsaï, Åslaug R. Lorentzen, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian Population. In: *PLoS One.* 2012, vol. 7(5): e36603.
23. Maria Salvado, Merce Canela, Jose Maria Ponseti, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. In: *Journal of the Neurological Science.* 2016, vol. 360, pp. 110-114.
24. Yuping Chen, Wei Wang, Dongning Wei, Li Yang. Three cases of myasthenia gravis from one family with variations in clinical features and serum antibodies. In: *Neuromuscular Disorders.* 2012, vol. 22, pp. 286-288.
25. Hendricks T.M., Bhatti M.T., Hodge D.O., Chen J.J. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. In: *Am. J. Ophthalmol.* 2019, vol. 205, pp. 99-105. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.017
26. Emma Ciafaloni. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. In: *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2019, vol. 25(6), pp. 1767-1784.
27. Rotstein D.L., Bril V. A family with Myasthenia Gravis with and without Thymoma. In: *Can. J. Neurol. Sci.* 2012, vol. 39, pp. 539-540.
28. Nicodeme F., Geffroy S., Conti M. et al. Familial occurrence of thymoma and autoimmune diseases with the constitutional translocation t(14;12) (q24.1; p12.3). In: *Genes Chromosomes Cancer.* 2005, vol. 44(2), pp. 154-160.
29. Bello-Sani F., Anumah F.E., Bakari A.G. Myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease: a report of two patients. In: *Ann. Afr. Med.* 2008, vol. 7(2), pp. 88-90.
30. Mao Z.F., Yang L.X., Mo X.A., et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. In: *Int. J. Neurosci.* 2011, vol. 121(3), pp. 121-129.

**Svetlana Pleșca**, dr. șt. med.,  
 conferențiar universitar,  
 IP USMF Nicolae Testemițanu,  
 tel.: 069168244,  
 e-mail: splesca@mail.ru

## HEPATOTOXICITATEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE (SINTEZA LITERATURII DE SPECIALITATE)

Nicolae BACINSCHI<sup>1</sup>, Sofia ALEXANDRU<sup>2</sup>, Anna DONICA<sup>2</sup>,  
Liubovi NEPOLIUC<sup>2</sup>, Serghei CEBAN<sup>2</sup>, Ludmila CRIVENCO<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie Chiril Draganiuc

### Rezumat

Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase constituie un obstacol major în realizarea unui tratament eficient și inofensiv al tuberculozei, determinat de riscul afectării separate a ficatului, care crește mult la asocierea acestora. Studiul aspectelor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase a demonstrat că aceasta este cauzată de: formarea metaboliților intermediari toxici; stimularea activității enzimelor hepatice responsabile de generarea produselor toxice; declanșarea stresului oxidativ, cu diminuarea activității sistemului antioxidant; inducerea proceselor inflamatoare și imune; stimularea apoptozei și a necrozei hepatocitelor; prezența devierilor genetice, responsabile de metabolismul preparatelor antituberculoase; dereglarea funcțiilor organelor intracelulare etc. Elucidarea verigilor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase va permite de a selecta rațional și a administra adecvat medicamentele hepatoprotectoare pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor hepatice.

**Cuvinte-cheie:** preparate antituberculoase, hepatotoxicitate, izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, metaboliți toxici, citocromul P-450

### Summary

#### Hepatotoxicity of antituberculosis drugs (literature synthesis)

Hepatotoxicity of antituberculosis drugs is an important obstacle to effective and harmless treatment of tuberculosis, determined by the risk of separate liver damage, which greatly increases when they are associated. The study of the pathogenic aspects of the hepatotoxicity of antituberculosis drugs has shown that this is caused by: formation of toxic intermediates metabolites; stimulation of the activity of the liver enzymes responsible for generating toxic products; triggering oxidative stress by decreasing activity of the antioxidant system; induction of inflammatory and immune processes; stimulation of hepatocyte apoptosis and necrosis; the presence of genetic deviations, responsible for the metabolism of antituberculosis preparations; disruption of the functions of intracellular organisms, etc. The elucidation of the pathogenetic links of the hepatotoxicity of the antituberculosis preparations will allow to rationally select and target the hepatoprotective drugs for its prevention and / or treatment.

**Keywords:** antituberculosis drugs, hepatotoxicity, izoniazide, rifampicine, pyrazinamide, toxic metabolites, cytochrome P-450

### Резюме

#### Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов (обзор литературы)

Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов является важным препятствием для эффек-

тивного и безопасного лечения туберкулеза, обусловленного риском как самостоятельным поражением печени каждым лекарством, так и при их сочетании. Изучение патогенетических аспектов гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов показало, что это обусловлено: образованием промежуточных токсических метаболитов; стимуляцией активности ферментов печени, ответственных за образование токсичных продуктов; развитием окислительного стресса и снижением активности антиоксидантной системы; индукцией воспалительных и иммунных процессов; стимуляцией апоптоза и некроза гепатоцитов; наличием генетических нарушений, ответственных за метаболизм противотуберкулезных препаратов; нарушением функций внутриклеточных органов и др. Выяснение патогенетических звеньев гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов позволит рационально выбрать и целенаправленно назначить гепатопротекторы для профилактики и/или лечения поражений печени.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты, гепатотоксичность, izoniazид, рифампицин, пиразинамид, токсические метаболиты, цитохром P-450

### Introducere

Hepatotoxicitatea este cea mai frecventă și importantă reacție adversă a preparatelor antituberculoase, îndeosebi în cazul polichimioterapiei. Incidența afecțiunilor medicamentoase ale ficatului (AMF) provocate de acestea variază în limite largi – de la 1% la 79,9%, iar în Europa, Asia și SUA – de la 2% la 28%. Frecvența AMF crește în cazul maladiilor concomitente: ciroză hepatică – 8-35%, HIV – 38,8%, hepatite virale – 80,8%. Aceasta este determinată de faptul că cel mai frecvent se aplică terapia combinată, iar date despre hepatotoxicitatea fiecărui preparat antituberculos sunt limitate, fiind studiate preponderent în cercetări experimentale. O incidență mai mare se constată în țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia, America de Sud și în alte regiuni, din cauza epidemiilor de tuberculoză. În același timp, în țările dezvoltate, creșterea numărului cazurilor de tuberculoză și a incidenței afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase are loc din cauza terapiei imunosupresive.

Afecțiunile medicamentoase ale ficatului, provocate de preparatele antituberculoase, constituie o cauză substanțială a micșorării dozelor și a diminuării eficacității tratamentului, precum și o

pondere importantă în morbiditatea și mortalitatea populației. Creșterea asimptomatică a activității transaminazelor este o manifestare comună a tratamentului antituberculos, iar hepatotoxicitatea ce nu a fost recunoscută la timp și/sau nu s-a suspendat terapia la timp poate fi fatală. Reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase, de rând cu diminuarea eficacității tratamentului, reduc complianța pacienților, iar aceasta va fi crucială pentru bolnavii cu forme active de tuberculoză pentru un tratament de durată. În aceste cazuri poate fi necesară trecerea la preparatele de linia a doua, care uneori pot da un răspuns suboptimal [2, 4, 8, 9, 11, 12, 15, 18, 26, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 40].

**Scopul** studiului realizat a fost cercetarea literaturii de specialitate și elucidarea verigilor patogenetice ale hepatotoxicității preparatelor antituberculoase, ceea ce va permite selectarea rațională și administrarea adecvată a medicamentelor hepatoprotectoare pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor hepatice.

## Materiale și metode

Au fost cercetate datele bibliografice (2005-2019) și bazele de date naționale și internaționale privind factorii de risc, manifestările, mecanismele și aspectele patogenetice ale hepatotoxicității provocate de preparatele antituberculoase.

## Rezultate și discuții

### Factorii de risc

Particularitățile tratamentului antituberculos predispun la dezvoltarea afecțiunilor hepatice din cauza utilizării de durată a preparatelor antituberculoase (peste 6-9 luni), precum și a folosirii concomitente a medicamentelor ce potențiază hepatotoxicitatea și fac dificilă identificarea preparatului responsabil de leziunea hepatică. Printre factorii de risc ai hepatotoxicității preparatelor antituberculoase se pot menționa:

a) particularitățile organismului: vârsta >60 de ani, alimentația, sexul feminin, fumatul, abuzul de alcool, statusul social și cel cultural etc.;

b) afecțiunile hepatice preexistente: hepatite virale, boală alcoolică a ficatului, steatoza nealcoolică, ciroză hepatică, hepatite toxice etc.;

c) factorii genetici: polimorfismul genetic al N-acetiltransferazei 2 (NAT-2), glutation S-transferazei (GST), citocromului P-450 (CYP 2E1, 3A, 2C9 etc.), transportorilor medicamentelor (P-glicoproteina, transportorilor anionilor și cationilor organici), factorului de necroză tumorală (TNF-alfa) și receptorilor nucleari (receptorilor X pregnane – (PXR);

d) maladiile concomitente: diabetul zaharat, infecția HIV/SIDA etc. [2, 11, 15, 32, 36].

La bărbați, printre factorii predispozanți sunt fumatul, abuzul de alcool, diabetul zaharat, statusul cultural/social (îndeosebi în țările în curs de dezvoltare). S-a arătat că nivelul crescut al enzimelor hepatice, bilirubinei totale și hipoalbuminemia cresc probabilitatea de AMF. Bărbații care fumează și consumă alcool, factori de risc ce cresc susceptibilitatea la tuberculoză, au dezvoltat reacții adverse la medicamentele antituberculoase mai frecvent decât femeile. Fumătorii au avut reacții adverse la medicamente cu 40% mai frecvent, iar pacienții ce au folosit sistematic alcool au prezentat un risc de două ori mai mare de a dezvolta reacții adverse [1].

Incidența AMF în timpul tratamentului tuberculozei se datorează interacțiunii asociate terapiei medicamentoase (potențialul hepatotoxic al preparatelor antituberculoase, utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice, durata terapiei) și caracteristicilor pacientului (defecte genetice și fenotipice în metabolismul și excreția medicamentelor; imunoreactivitate modificată; dezvoltarea și severitatea sindromului de răspuns inflamator sistemic; prezența patologiei concomitente) [37].

Potențialul hepatotoxic este determinat de metabolismul hepatic al preparatelor. În acest aspect, preparatele antituberculoase, în funcție de gradul de hepatotoxicitate, se subdivizează în două categorii: 1) *cu potențial înalt* și 2) *cu potențial redus*. Piramininida, izoniazida, rifampicina, etionamida, protionamida, acidul paraaminosalicilic, într-o măsură mai mică ofloxacina și ciprofloxacina, sunt clasificate drept medicamente cu potențial înalt de hepatotoxicitate. La utilizarea lor combinată, acestea sunt capabile să potențeze reciproc efectul hepatotoxic atât la nivelul interacțiunilor farmacocinetice (creșterea concentrațiilor plasmatice, inducerea formării metabolizilor toxici etc.), cât și al celor farmacodinamice (sumarea hepatotoxicității prin diferite mecanisme, asocierea diferitor tipuri de leziuni hepatice). Medicamentele cu potențial redus de hepatotoxicitate sunt aminoglicozidele, capreomicina, etambutolul, cicloserina, terizidona și, posibil, levofloxacina și moxifloxacina. Frecvența leziunilor hepatice atunci când se utilizează aceste preparate (sub formă de monoterapie sau în combinație) nu depășește 1%. Siguranța includerii acestor medicamente în regimurile de tratament antituberculos la pacienții cu hepatită medicamentoasă a fost dovedită [37].

Pacienții, în funcție de răspunsul la chimioterapia antituberculoasă, pot fi subdivizați în trei grupe: *toleranți* (nesensibili), *adaptivi* și *susceptibili* (cei care dezvoltă leziuni hepatice). Între grupele a doua și a treia există posibilitatea unei tranziții pe ambele direcții. Pacienții din a doua grupă pot trece în a

treia: includerea unui nou medicament în regimul de chimioterapie antituberculoasă poate duce la o întrerupere a adaptării la terapie și la dezvoltarea leziunii hepatice. Este posibilă și o tranziție inversă: un pacient potențial susceptibil se poate adapta la efectul dăunător al medicamentelor antituberculoase ca urmare a măsurilor preventive a acestora și în timp util [37].

### Manifestările hepatotoxicității

Acestea pot fi: *asimptomatice* (creșterea tranzitorie a AIAT); *hepatită medicamentoasă* (similară hepatitei virale – febră, greață, vomă, letargie, coagulopatie); *steatoză hepatică nealcoolică* (greață, vomă, dureri abdominale); *hepatită granulomatoasă* (reacții de hipersensibilitate, febră, mialgii, prurit, limfadenopatie, hepar- sau splenomegalie); *colestază* (majorarea asimptomatică reversibilă a nivelului bilirubinei indirecte, libere) și *afecțiune hepatică acută*. În scopul aprecierii gradului de hepatotoxicitate a medicamentelor, în studiile și trialurile clinice se folosesc criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care se bazează pe activitatea alaninaminotransferazei (AIAT): *gradul I* (minim) – AIAT <2,5 norme (51-125 U/L); *gradul II* (mic) – AIAT între 2,5 și 5 norme (126-250 U/L); *gradul III* (moderat) – AIAT între 5 și 10 norme (251-500 U/L); *gradul IV* (sever) – AIAT peste 10 norme (>500 U/L) [8, 9, 18, 26, 34, 38].

### Patogeneza hepatotoxicității

Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase se presupune că ar fi dependentă de doză, îndeosebi izoniazida (INH), rifampicina (RIF) și pirazinamida (PZA), deși nu a fost dovedită cu certitudine corelația dintre nivelul plasmatic și incidența leziunilor hepatice. Hipersensibilitatea ar putea fi implicată în unele cazuri de hepatite, în special la pacienții care prezintă concomitent prurit, febră, artralgie și eozinofilie. S-a raportat că alterarea statusului antioxidant, cu intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor, pot fi rezultatul dezvoltării stresului oxidativ la utilizarea INH și RIF. Un mecanism aditiv sau sinergic al hepatotoxicității acestora poate fi inducerea enzimelor hepatice, cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele provocate de preparatele antituberculoase pot fi determinate de asemenea de fenotipul acetilator, precum și de polimorfismul genetic, inclusiv al citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutation-S-transferazei (GST) și al complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [31].

Mecanismele hepatotoxicității preparatelor antituberculoase nu sunt încă elucidate pe deplin. Majoritatea acestor preparate sunt liposolubile, iar eliminarea lor trebuie să fie urmată de o biotransformare în metaboliți hidrosolubili. În faza I are loc oxidarea sau demetilarea prin intermediul citocromului

P-450, cu formarea unor metaboliți intermediari toxici. În faza a II-a, aceștia urmează să se supună glucurono- sau sulfoconjugării, cu transformarea în metaboliți netoxici. O parte din metaboliții intermediari pot fi inactivați prin glutation (GSH) cu participarea GST. În eliminarea preparatelor și/sau a metaboliților lor pot juca un rol important transportorii (de ex., glicoproteina P etc.) și receptorii nucleari (de ex., receptorii X pregnane etc.), care asigură faza a III-a de metabolizare [2, 4, 26, 31, 39, 40].

În studii experimentale s-a constatat că hepatotoxicitatea este cauzată de stresul inflamator, date care s-au confirmat prin administrarea lipopolizaharidei (LPS) bacteriene, componenta membranei peretelui celular extern al bacteriilor gramnegative, care stimulează dezvoltarea inflamației. S-a menționat că LPS este un inflamator puternic și contribuie semnificativ la patogeniza infecțiilor bacteriene gramnegative prin activarea receptorilor similari pe celulele inflamatorii, care la rândul lor precipită expresia a numeroși mediatorii ai inflamației. Cantitățile mari de LPS în cazuri grave, precum sepsisul, cauzează febră, șoc circulator, coagulare intravasculară diseminată și disfuncții poliorganice, inclusiv ale ficatului. În același timp, dozele mici de LPS pot determina generarea, activarea și cumulearea celulelor inflamatoare în țesuturi și eliberarea mediatorilor inflamației, citochinelor și chemochinelor proinflamatorii. S-a estimat că și la oameni s-au relevat episoade de inflamație modestă, benigne și cu capacitatea de a mări toxicitatea mai multor xenobiotice. Aceste episoade inflamatoare, ce apar incidental și adesea trec neobservate, pot avea loc concomitent în timpul terapiei medicamentoase și ar putea scădea pragul toxicității la medicamente, cu majorarea susceptibilității la un medicament, inclusiv la toxicitatea hepatică. Această ipoteză ar explica apariția reacțiilor de tip idiosincronic la preparatele antituberculoase [6].

S-a evidențiat capacitatea LPS de a potența toxicitatea hepatică indusă de INH prin creșterea stresului inflamator și a stresului oxidativ, alterarea homeostazei acizilor biliari, expresia citocromului P-450 izoenzima CYP2E1, cu dezvoltarea macro- și microsteatozei. Pretratamentul cu dexametazonă a contribuit la depășirea stresului inflamator și oxidativ cauzat de LPS, dar nu a influențat persistarea unor simptome minore de toxicitate, determinate de activitatea exprimată a CYP2E1. Aceste date au permis de a presupune rolul CYP2E1 în patogeniza afectării hepatice induse de INH/LPS. Izoenzima CYP2E1 este foarte sensibilă la inductorii și mediatorii inflamației. Studiile anterioare au demonstrat

aceasta joacă un rol esențial în hepatotoxicitatea provocată de INH, iar preparatul însuși crește nivelul CYP2E1. Astfel, CYP2E1 mărește sensibilitatea la LPS și toxicitatea mediatorilor inflamației, potențează stresul oxidativ.

Pentru anihilarea efectelor CYP2E1 s-a utilizat sulfura de dialil (DAS) – o componentă organosulfurică a usturoiului cu proprietăți antioxidante și activitate antiinflamatoare. Cu acest scop, de rând cu parametri clasici de hepatotoxicitate (AIAT și AsAT), care permit de a detecta pozitiv hepatotoxicitatea INH după un timp mai lung de contact cu medicamentul, s-au analizat și indicii biochimici ai metabolismului bilirubinei (acizii biliari totali, bilirubina totală și gamma-glutamyl transferaza- $\gamma$ GGT). Pretratarea cu DAS și dexametazonă a menținut nivelurile transaminazelor aproape de limitele normale și a prevenit modificările histopatologice. Concomitent, DAS a redus ușor nivelul acizilor biliari, bilirubinei totale și  $\gamma$ GGT, ceea ce ar putea fi atribuit blocării CYP2E1. Combinația DAS + dexametazonă a diminuat cumulearea de acizi biliari toxici hepatocelulari prin represiunea enzimelor de sinteză directă a acizilor biliari (CYP7A1 și CYP27A1). Stresul oxidativ, indus de CYP2E1 și de producția de

SRO, și starea sistemului antioxidant (antioxidanții endogeni glutationul (GSH) și enzimele SOD și catalaza) au fost asociate direct cu leziunile hepatice. DAS, un captator eficient de radicali liberi, a suprimat afectarea țesutului hepatic provocată de stresul oxidativ prin creșterea activității SOD și concentrației GSH, cu micșorarea nivelului de dialdehidă malonică (DAM), dar nu a restabilit pe deplin mecanismele de apărare al antioxidantilor hepatici, probabil din cauza că acestea au fost deteriorate atât de CYP2E1, cât și de LPS. Suplimentarea dexametazonei la DAS a crescut semnificativ GSH și SOD, a redus nivelul DAM, date ce demonstrează că blocarea inflamației induse de CYP2E1 și LPS a diminuat generarea de SRO la utilizarea INH. Efectele benefice ale DAS sunt reflectate în figura 1 [6].

După gradul hepatotoxicității, preparatele antituberculoase se divizează în: remedii cu potențial *mare* (izoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul paraaminosalicilic) și remedii cu potențial *mic* sau *foarte mic* (streptomcina, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutolul, ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, cicloserina).

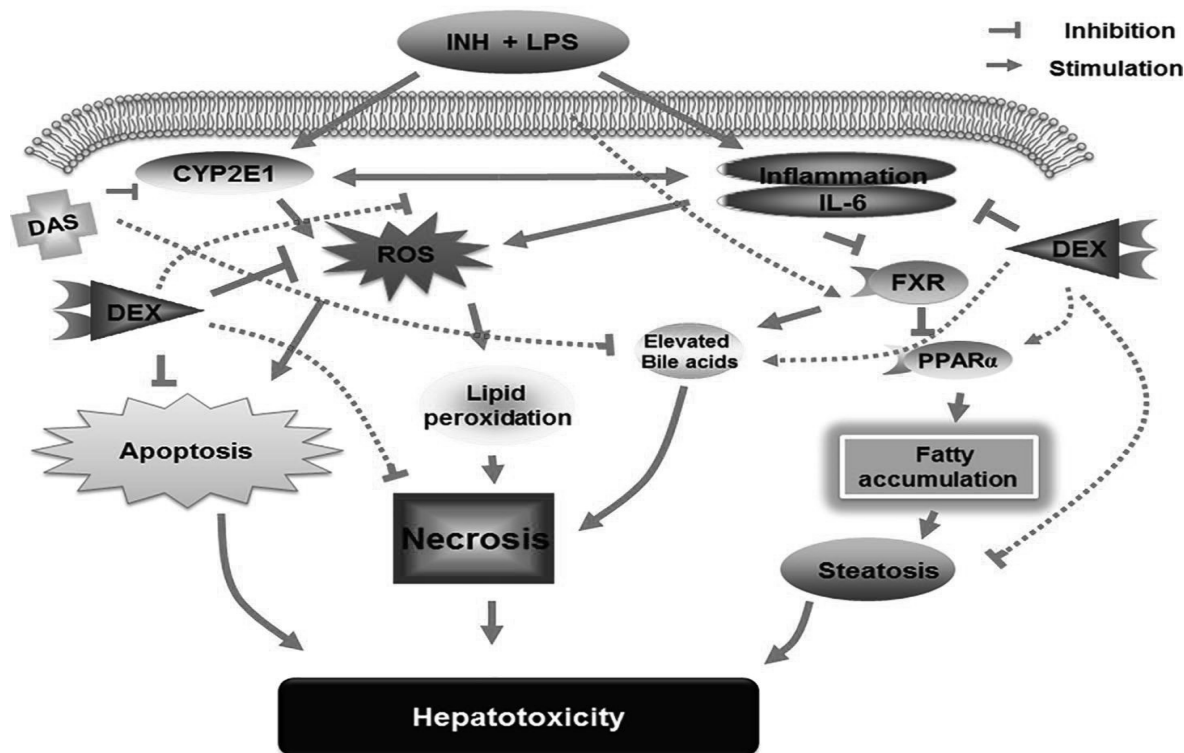


Figura 1. Rolul potențial al CYP2E1 în patogeneza leziunilor hepatice provocate de INH/LPS. INH și LPS au activitate sinergică în inducerea CYP2E1. DAS manifestă o inhibare incompletă a CYP2E1 și o protecție minoră împotriva leziunilor hepatice induse de INH/LPS. Asocierea dexametazonei și DAS a determinat o protecție puternică împotriva leziunilor hepatice provocate de INH și LPS, poate fi un potențial terapeutic în managementul tuberculozei pentru reducerea riscului incidentelor de hepatotoxicitate [6].

**Izoniazida.** Se consideră că hepatotoxicitatea este de tip idiosincrasic și nu depinde de proprietățile farmacologice ale preparatului. La pacienții susceptibili, ea poate fi determinată și de doză. În același timp, nu s-a constatat ca hepatotoxicitatea INH să fie rezultatul unei hipersensibilități sau o reacție alergică; cel mai probabil, ea este cauzată de metabolizării săi [3, 26].

Metabolizarea INH are loc cu participarea N-acetiltransferazei de tip 2 (NAT2), amidazei și citocromului P-450 – CYP 2E1. Călea predominantă de metabolizare este acetilarea prin intermediul NAT2, cu formarea acetilizoniazidei. Izoniazida și acetilizoniazida pot fi hidrolizate sub acțiunea amidazei în hidrazină și acetilhidrazină și, respectiv, acid izonicotinic. La rândul său, acetilhidrazina poate fi hidrolizată în hidrazină, iar ultima poate fi acetilată (cu participarea NAT2) în acetilhidrazină. Ultima de asemenea, sub influența NAT2, se transformă în diacetilhidrazină. Hidrazina se consideră principalul metabolit toxic al INH, deși inițial se presupunea că e acetilizoniazida, iar formarea ei depinde de coraportul activității NAT2 și amidazei. Studiile recente au demonstrat că hidrazina, prin oxidare, poate forma un șir de metaboliți reactivi (hidrozone, radicali nitrogeni, diazene etc.), care de asemenea pot fi responsabili de hepatotoxicitate [4, 26, 39].

Metabolismul INH este determinat, în mare parte, de polimorfismul genetic al NAT2. S-a constatat că acetilatorii lenți sunt mai susceptibili de a dezvolta AMF, iar acestea sunt mai frecvente și mai grave decât la acetilatorii rapizi (51,2% versus 25%). În cazul acetilatorilor lenți, o parte mai considerabilă a izoniazidei se metabolizează prin intermediul amidazei, iar acetilhidrazina acumulată de asemenea este hidrolizată în hidrazină [26, 39].

De asemenea, s-a constatat o corelație între polimorfismul genetic al NAT2, parametrii farmacocinetici și cei de laborator (AIAT, AsAT, FA, GGTP) în cazul tratamentului zilnic sau intermitent. Astfel, la acetilatorii lenți, deja peste o lună de tratament se depista o majorare a activității transaminazelor, îndeosebi a AIAT, care continua să crească la două luni. Concomitent s-a remarcat că la utilizarea zilnică a preparatelor antituberculoase, activitatea enzimelor creștea mai semnificativ decât în cazul regimului intermitent. Și în aceste condiții hiperfermentemia era mai marcată la acetilatorii lenți. Aceste date prezintă un interes deosebit prin prisma medicinei personalizate, cu argumentarea dozelor și a regimului de dozare [39].

Studiile clinice de asemenea au demonstrat că riscul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase crește în cazul depistării în ser a anticorpilor către antigenii hepatitelor virale B și C, prezenței maladiilor tubului digestiv, HIV/SIDA, a infecțiilor virale respiratorii. Astfel, eterogenitatea genetică

după viteza N-acetilării determină sensibilitatea la preparat, iar variantele ei – micșorarea eficacității (acetilatorii rapizi), idiosincrazia și reacțiile adverse (acetilatorii lenți). În aceste condiții, având datele fenotipului acetilării și genotipul NAT2, se poate de prognozat cu o mare probabilitate frecvența, viteza de dezvoltare și gravitatea AMF [39, 40, 41].

Studiile de genetică umană au demonstrat că CYP 2E1 este implicat în hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase, în primul rând a izoniazidei. Astfel, creșterea activității CYP 2E1 este responsabilă de o producere mai marcată a metaboliților hepatotoxici. Cercetările experimentale au determinat că izoniazida și hidrazina induc CYP 2E1. În același timp, izoniazida a diminuat activitatea CYP 1A2, 2A6, 2C19 și 3A4, iar CYP 1A2 determină inactivarea hidrazinei. Datele expuse sugerează ipoteza că izoniazida, prin inducția (CYP 2E1) sau supresia (CYP 1A2, 2A6, 2C19, 3A4) enzimelor citocromului P-450, își poate mări propria hepatotoxicitate. Un rol important în hepatotoxicitatea izoniazidei îl poate avea și stresul oxidativ [5, 12, 26].

Administrarea INH sau a hidrazinei la șobolani s-a soldat cu diminuarea nivelului GSH, activității GST, SOD, catalazei. Utilizarea în aceste condiții a N-acetilcisteinei – donator de grupe SH ce intensifică trecerea glutatoniului oxidat (GSSG) în cel redus (GSH) – a demonstrat un efect hepatoprotector la animalele tratate cu izoniazidă și rifampicină. S-a depistat că pacienții tratați cu preparate antituberculoase prezintă un nivel redus de GSH și unul crescut de dialdehidă malonică (DAM), parametru ce demonstrează dezvoltarea stresului oxidativ. Deși studiile in vitro au relevat că hepatotoxicitatea provocată de izoniazidă nu se corelează direct cu depleția GSH, se consideră că aceasta reflectă perturbările metabolismului produselor intermediare ce cauzează toxicitatea [3, 20, 24, 26].

Hidrazina, ca metabolit toxic al INH, induce hepatotoxicitatea din cauza stresului oxidativ prin creșterea nivelului SRO și formarea proteinelor carbonilice. De asemenea, metabolitul intensifică formarea endogenă de peroxid de hidrogen care rezultă în lezarea membranei lizozomale, prăbușirea potențialului membranar al mitocondriilor și dezvoltarea unui proces inflamator [20].

În studiile in vitro s-a constatat că hepatocitele umane sunt mai sensibile la acțiunea toxică a INH decât cele de șobolan la concentrațiile ce se constată la administrarea preparatului în cadrul tratamentului tuberculozei. Hepatotoxicitatea medicamentului se manifestă prin micșorarea viabilității hepatocitelor, a nivelului GSH și a secreției albuminei. În aceste condiții, rifampicina a potențat hepatotoxicitatea izoniazidei doar în cultura de hepatocite umane, fără a o influența în cea de șobolani. Acest efect al RIF se datorează activării CYP 2E1 [21].



Asocierea stresului oxidativ cu hepatotoxicitatea indusă de INH poate fi explicată prin procesele de metabolizare – acetilare și hidroliză (figura 2). Isoniazida este metabolizată de NAT-2 la acetilizoniazidă, acetilhidrazină și diacetilhidrazină. Diacetilhidrazina este netoxică și e eliminată ușor din organism. Acetilhidrazina poate fi hidrolizată la izoniazid hidrazină – un metabolit hepatotoxic. Ultima se poate forma și prin hidroliza inițială a INH. Aceste căi de hidroliză sunt mai active la subiecții cu fenotipul lent de acetilare (polimorfismul genei NAT2) și un risc crescut de leziuni hepatice induse de medicamente

antituberculoase. Isoniazid hidrazina poate fi metabolizată prin izoenzimele citocromului P450 (CYP) 2E1 la metaboliți reactivi cu o toxicitate mai mare. S-a dovedit că subiecții cu alele CYP2E1 c1/c1 și activitate enzimatică superioară sunt mai predispuși la hepatotoxicitatea asociată INH. Sistemul antioxidant, în primul rând GSH, protejează de stresul oxidativ prin furnizarea unui grupe tiolice (-SH) pentru conjugarea metaboliților reactivi. Deficiența activității GST (mutații homozigote GSTM1 și GSTT1) poate crește de 2-2,6 ori susceptibilitatea la hepatotoxicitatea izoniazidei [3, 13, 14, 18, 30].

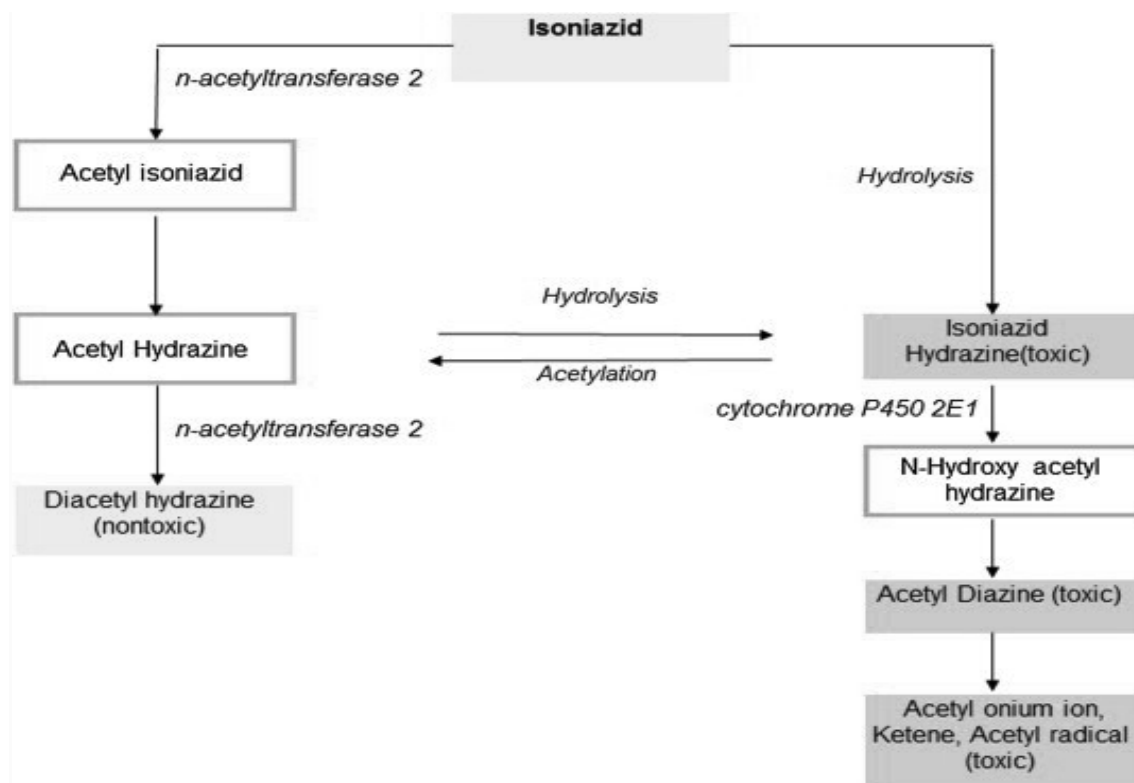


Figura 2. Metabolismul izoniazidei în ficat. Isoniazida se metabolizează prin acetilare la acetilhidrazină și diacetilhidrazină. Acetilhidrazina poate fi hidrolizată în izoniazid hidrazină. Ultima se poate forma și prin hidroliza directă a INH. Isoniazid hidrazina este toxică pentru hepatocite, dar poate forma metaboliți mai toxici sub acțiunea citocromului P- P450, izoenzimei CYP2E1 [18, 30].

Toxicitatea INH ar putea fi mediată printr-o interacțiune cu lanțul de transport al electronilor, peroxidarea lipidelor, modificarea potențialului membranei mitocondriale și eliberarea citocromului C. S-au raportat date referitoare la o corelație a severității hepatotoxicității induse de INH cu specii reactive ale azotului (SRN) prin generarea peroxinitritului (ONOO) și disfuncția mitocondrială [30].

S-a dovedit că un metabolit reactiv rezultat din bioactivarea INH poate forma aditivi covalenți cu macromoleculele hepatice prin reacționarea cu mai multe reziduuri de lizină ale proteinelor hepatice. Legarea covalentă a acestui metabolit este responsabilă de un răspuns imun mai accentuat decât

metabolitul reactiv al AchZ, care are numai proteine acetilate [14, 28].

Majoritatea cazurilor de leziune hepatică provocată de INH nu prezintă caracteristicile clasice ale febrei, erupțiilor cutanate, eozinofiliei și debutului rapid, ca dovadă împotriva unui mecanism mediat imun. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de leziune hepatică mai severă indusă de INH sunt asociate cu un debut rapid, iar eșecul de a găsi anticorpi anti-INH a argumentat și o reacție imună. Studiile care nu au reușit să găsească anticorpii anti-INH au cercetat doar pacienții cu leziuni hepatice ușoare. Un studiu recent a identificat anticorpi anti-INH și autoanticorpi anti-P450 la pacienții diagnosticați cu

insuficiență hepatică indusă de INH. Acest lucru este datorat cuplării covalente a INH cu macromoleculele hepatice, ceea ce, probabil, duce la un răspuns imun [13, 14].

Se consideră că există două fenotipuri de leziuni hepatice induse de INH: cazuri ușoare de leziuni hepatice, care se rezolvă în ciuda tratamentului continuu cu medicamentul, cazuri mai severe, ce progresează spre insuficiență hepatică fulminantă. S-a estimat că regresivitatea majorității cazurilor de afecțiuni hepatice ușoare, induse de INH, reprezintă o toleranță imună care previne lezarea ulterioară a hepatocitelor. S-a raportat că pacienții care au o creștere ușoară a ALT au și o creștere a celulelor T producătoare de IL-10 și IL-17. S-a dovedit că celulele Th-17 produc citokine precum IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$  și IL-22, care sunt implicate în eliminarea patogenului, în boala autoimună și în alte tipuri de boli hepatice. Interleukina 10 (IL-10) poate inhiba răspunsurile imune înnăscute și adaptive, precum și răspunsurile imune Th1 și Th2, ce este în concordanță cu lipsa creșterii IL-4 și IFN- $\gamma$  la pacienții cu leziuni hepatice ușoare. În cazurile mai severe, leziunile hepatice sunt asociate cu anticorpi anti-INH, care sunt implicați în activarea complementului și pot provoca leziuni ale hepatocitelor. Acest lucru se explică, în parte, de faptul că pacienții cu insuficiență hepatică indusă de INH, pe lângă anticorpi anti-INH, au avut și anticorpi împotriva citocromilor P450, în special CYP2E1, CYP3A4 și CYP2C9. Acest răspuns imunologic poate progresa chiar și după întreruperea folosirii medicamentului. În mod similar, INH poate induce un sindrom lupoid, dacă este administrat timp de câteva luni [13, 14].

S-a estimat că aproximativ 10-20% din pacienții care utilizează INH au o creștere tranzitorie a nivelului AIAT. Majoritatea pacienților se pot adapta la aceasta, iar valorile serice ale transaminazei revin la normal fără întreruperea tratamentului, pe când circa 1-3% dezvoltă leziuni hepatice severe și chiar insuficiență hepatică. Se estimează că incidența reală a leziunilor hepatice provocate de INH este subestimată și acesta este al doilea medicament ce determină leziuni hepatice, în ciuda faptului că nu au fost raportate. Din punct de vedere clinic, tratamentele asociate cu INH determină, de obicei, o leziune hepatică de tip hepatocelular, caracterizată printr-o creștere marcată a nivelurilor AIAT (>10 ori), dar creșteri minime ale FA (2 ori). Acest tip de afecțiune hepatică este cauzat, cel mai probabil, de metabolizării INH – acetilhidrazina (AcHz) și acetilizoniazidă (AcINH). S-a constatat că INH produce necroză hepatică, degenerare macroveziculară și steatoză microveziculară la diferite modele animale, dar aceste fenotipuri nu sunt, de obicei, observate la pacienții cu leziuni hepatice. Isoniazida și metabolizării ei se pot lega de proteinele hepatice și determină hepatotoxicitate mediată imun [28].

Isoniazida este metabolizată în acetilhidrazină, izoniazid hidrazină și N-hidroxil acetil hidrazină, inclusiv cu participarea CYP2E1. Tratamentul doar cu INH provoacă leziuni hepatice, care apar mult mai târziu decât la monotrăamentul cu RIF. Leziunea hepatică mediată de INH se manifestă de la două săptămâni până la șase luni după tratamentul inițial, comparativ cu 1-6 săptămâni în cazul RIF. Tratamentul cu INH, în comparație cu RIF, este asociat și cu leziuni hepatice de tip idiosincrazic (reacție alergică hipersensibilă sau moartea celulelor), care pot fi susținute de formarea metabolizilor reactivi ai unui neoantigen, care determină o reacție imunoalergică hipersensibilă, caracterizată prin simptome clinice precum erupții cutanate, greață, anorexie, disconfort abdominal și oboseală [17].

**Rifampicina** este activată și detoxificată în ficat. Calea principală de metabolizare este dezacetilarea, cu transformarea în dezacetilrifampicină și hidroliza separată la 3-formil rifampicină. Mecanismul hepatotoxicității nu este cunoscut. Rifampicina poate provoca disfuncție hepatocelulară în primele perioade de tratament, care se rezolvă la suspendarea medicamentului. Preparatul induce un șir de enzime, precum CYP1A2, 2C9, 2C19 și 3A4, care metabolizează medicamentele, inclusiv antituberculoasele, și poate crește incidența și gravitatea leziunilor hepatice. Biotransformarea RIF determină formarea unui metabolit intermediar reactiv toxic – deacetilrifampicina, care se poate lega la macromoleculele celulare și poate provoca leziuni hepatice. Hepatotoxicitatea RIF este caracterizată inițial printr-o creștere a activității AsAT și AIAT, precum și a nivelurilor de bilirubină în termen de la una până la șase săptămâni de la inițierea terapiei. Ulterior, nivelurile transaminazelor revin la valorile de referință, fapt ce permite a considera activitatea acestora ca un marker bun pentru depistarea timpurie a hepatotoxicității RIF. În același timp, concentrațiile bilirubinei rămân crescute și pot servi drept indice pentru leziunile hepatice pe termen lung, mediate de RIF [17, 26].

Rifampicina singură are un potențial de hepatotoxicitate redus, dar prezintă hepatotoxicitate aditivă sau chiar sinergică atunci când este utilizată cu INH în tratamentul tuberculozei. Preparatul, prin activarea receptorului X pregnane (PXR), un membru al superfamiliei receptorului nuclear al factorilor de transcripție dependenți de ligand, va duce la reglarea activității enzimelor ce participă în metabolizarea medicamentelor în fazele I și II, inclusiv CYP și GST și a transportorilor de substraturi. Rifampicina, prin inducerea hidrolazelor și a altor enzime, poate crește generarea de metabolizii reactivi ai INH, ceea ce explică toxicitatea interactivă a acestora. Un alt

mecanism sugerat ce contribuie la o astfel de toxicitate interactivă îl constituie efectele mediate de PXR asupra biosintezei hemului, care duce la acumularea protoporfirinei IX hepatotoxice [18, 30].

Rifampicina este un ligand bine cunoscut pentru receptorii nucleari, precum receptorul PXR, iar doza mare de RIF stimulează translocarea nucleară a acestora în ficat prin activare indirectă, ceea ce duce la transactivarea CYP3A11 și a altor gene-țintă PXR [17].

**Pirazinamida** (PZA) reprezintă un promedicaament al acidului pirazinoic (PA), care este un inhibitor activ al *Mycobacterium tuberculosis*. Ea este frecvent utilizată în asociere cu INH și RIF în chimioterapia antituberculoasă standardizată, care în faza inițială permite de a reduce durata regimurilor ce conțin RIF de la nouă la șase luni. La începutul tratamentului antituberculos sau în timpul fazei de întreținere ulterioară, PZA trebuie administrată timp de șase luni sau mai mult. Însă utilizarea PZA are un șir de dezavantaje din cauza reacțiilor adverse, inclusiv hepatotoxici-

tatea și hiperuricemia. Severitatea hepatotoxicității este similară cu cea a INH sau RIF, iar incidența crește la administrarea dozelor mari de 40-70 mg/kg. În ficat PZA, prin intermediul amidazei microzomale hepatice, este transformată în metabolit activ PA, care ulterior este hidroxilat cu ajutorul xantinoxidazei la acidul 5-hidroxipirazinoic (5-OH-PA). Concomitent, PZA poate fi transformată de xantinoxidază în 5-hidroxi-pirazinamidă (5-OH-PZA), care apoi, sub acțiunea amidazei, este metabolizată în 5-OH-PA (figura 3). Acești metaboliți ai PZA sunt secretați în urină. S-a constatat că după o doză unică de 150 mg/kg PZA, la om timp de șase ore în urină s-au determinat: PA – 25,4±1,7%, 5-OH-PA – 17,7±1,2%, 5-OH-PZA – 11,6±0,8%, PZA – 2,7±0,2% din doza administrată. Activitatea amidazei microzomale hepatice este factorul limitativ al vitezei metabolismului, pe când oxidarea xantinoxidazei are loc rapid. O pondere mai mică în metabolizarea PZA o constituie conjugarea PA cu glicina [8, 22].

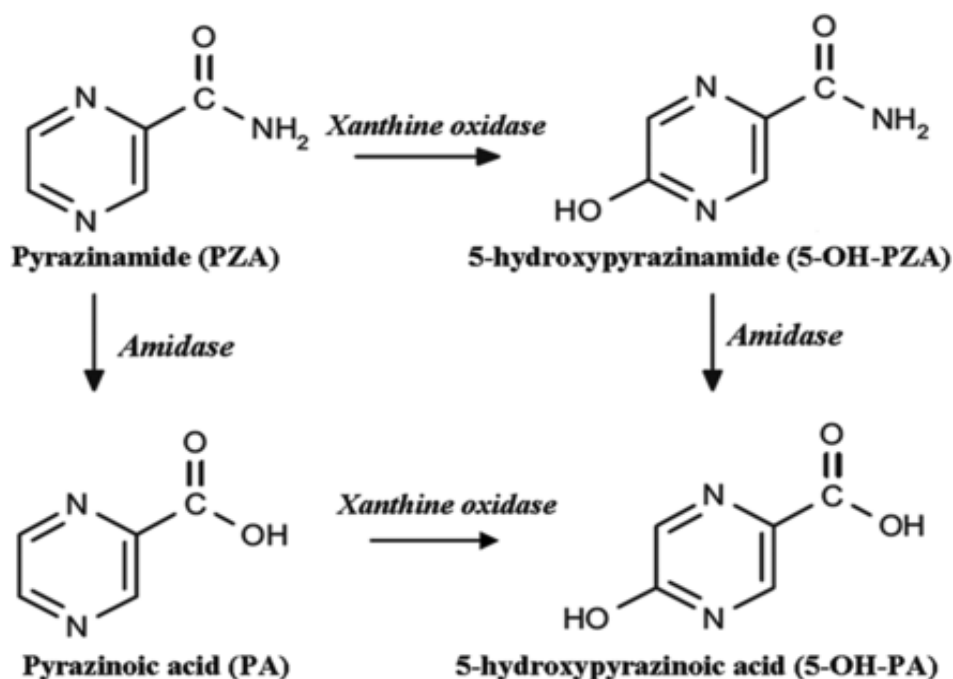


Figura 3. Căile metabolice ale pirazinamidei [22]

În studii experimentale pe celule de hepatocite și modele pe șobolani s-a demonstrat că de hepatotoxicitatea PZA sunt responsabili metaboliții săi PA, 5-OH-PZA și 5-OH-PA. Analiza urinei pacienților cu tuberculoză supuși tratamentului cu PZA a arătat că raporturile metabolice 5-OH-PA/PZA și PA/PZA au crescut odată cu severitatea hepatotoxicității, iar nivelul PZA a scăzut la pacienții cu hepatotoxicitate severă, probabil datorită conversiei crescute la 5-OH-PA și PA. Aceste date susțin prima ipoteză

că 5-OH-PA și PA sunt principalii metaboliți toxici responsabili pentru hepatotoxicitatea indusă de PZA. Pentru confirmarea acestei ipoteze s-a studiat utilizarea inhibitorilor de amidază concomitent cu PZA. Indicatorii diagnosticului de afectare hepatică (AST, ALT și GSP) și histopatologia au demonstrat că administrarea orală a inhibitorilor de amidază a scăzut semnificativ hepatotoxicitatea provocată de PZA, dar nu de PA. Aceste date demonstrează că 5-OH-PA este principalul metabolit toxic responsabil

pentru hepatotoxicitatea indusă de PZA. Concomitent, inhibitorul de amidază nu interfera cu efectele antituberculoase ale PZA. Cu acest scop s-au utilizat inhibitorii de amidază, selectați din 55 de componente naturale din alimente și medicamentele pe bază de plante, pentru a determina dacă pot preveni hepatotoxicitatea indusă de PZA la șobolani. Rezultatele au demonstrat că un compus natural – quercetinul – este un inhibitor potent de amidază (până la 75%). Quercetinul, un bioflavonoid găsit în legume și fructe, inclusiv în mere, citrice, broccoli, grepfrut, ceapă, ceai și extract de Ginkgo biloba, s-a dovedit a fi inofensiv și poate fi utilizat la pacienții supuși tratamentului cu PZA [22].

Pirazinamida este recunoscută din ce în ce mai mult ca un medicament antituberculos cu o hepatotoxicitate semnificativă. În studii experimentale s-a constatat că modificările activității enzimelor antioxidante și ale antioxidantilor neenzimatici, (SOD, capacitatea antioxidantă, GSH și DAM) sunt asociate semnificativ cu leziunea indusă de PZA, demonstrând rolul stresului oxidativ în patogeneza hepatotoxicității provocate de medicament [18, 30].

#### **Hepatotoxicitatea la asocierea preparatelor antituberculoase (rifampicinei, izoniazidei și pirazinamidei)**

În cazul terapiei combinate, RIF, inductor puternic al CYP2E1, poate crește metabolismul INH, cu producerea de metaboliți toxici de acetilhidrazină și hidrazină, ce va afecta homeostazia celulară prin scăderea GSH în ficat și reducerea producției de ATP mitocondrial. Astfel, din cauza acțiunii sinergice a RIF și INH, e posibilă deteriorarea semnificativă a ficatului, care poate fi prevenită prin detectarea la timp a indicilor hepatici și prin tratamentul cu N-acetilcisteină (NAC) [14, 17, 29].

Rifampicina este un potențial inductor al citocromului P-450 în ficat și intestin, cu intensificarea metabolismului mai multor compuși. Utilizarea concomitentă a RIF și INH este asociată cu creșterea hepatotoxicității derivatului hidrazinic prin hidroliza acestuia și producerea hidrazinei, îndeosebi la acetilatorii lenți [26, 31].

Un mecanism al hepatotoxicității INH poate fi disfuncția mitocondriilor, cauzată de inducerea stresului oxidativ, cu pierderea capacității hepatocitelor de a detoxifica eficient acetilhidrazina și hidrazina. Acestea se leagă covalent cu proteinele mitocondriale hepatice și inhibă funcția lor, scăzând în același timp producția de ATP și nicotinamidă adenină dinucleotidă (NAD). Producerea de SRO și disfuncția mitocondrială se corelează cu activarea metabolică a INH prin CYP2E1, date confirmate și în cazul cotratamentului RIF+INH. S-a arătat că hidrazina inhibă direct activitatea complexului I solubilizat

în hepatocite de șoarece, provocând în același timp stres oxidativ mitocondrial [17].

Metabolizarea RIF și INH de către diferite enzime face ca la combinația lor să se formeze două serii diferite de metaboliți reactivi toxici, care suprasolicitează hepatocitele și pot grăbi debutul hepatotoxicității și al insuficienței hepatice acute ireversibile. Cu toate acestea, mecanismul exact al hepatotoxicității RIF/INH nu a fost încă elucidat complet. Factorii genetici și alți factori de risc afectează metabolismul medicamentelor în fazele I și II sau enzimele de eliminare și determină creșterea concentrației intracelulare a metaboliților toxici, care pot lega proteinele celulare și mitocondriale, pot provoca disfuncții mitocondriale și induc stresul celular prin producția de SRO. Acest stres celular provoacă leziuni hepatice prin declanșarea fie a unui răspuns imun, fie a apoptozei/necrozei hepatice. În cele mai multe cazuri, suspendarea RIF/INH reduce hepatotoxicitatea, dar au fost raportate cazuri de deces al pacienților sau de necesitate a unui transplant de ficat. Pe baza investigațiilor hepatotoxicității mediate de RMP/INH, stresul oxidativ mitocondrial pare să joace un rol de amenințare a vieții. S-a constatat că RIF acumulează în ficat, unde provoacă moartea celulară și fibroza. Asocierea RIF/INH poate să afecteze componentele lanțului de transport al electronilor în mitocondrii, peroxidarea lipidelor și potențialul membranei mitocondriale [17].

Se consideră că mecanismele patologice ale leziunilor hepatice induse de medicamentele antituberculoase se reduc la generarea metaboliților reactivi, stresul oxidativ și POL, disfuncția mitocondrială și răspunsul imunologic [25, 29].

S-a raportat că factorii de mediu și factorii genetici, precum și interacțiunea genă – genă și genă – mediu, pot prezenta o anumită susceptibilitate la afecțiunile hepatice. Variantele genetice ale enzimelor de metabolizare a medicamentelor, precum NAT2, citocromul CYP2E1 și GST (GSTM1, GSTT1), au fost cele mai studiate în ceea ce privește susceptibilitatea la afecțiunile hepatice. S-a constatat că variantele de citocrom P450 2B6 la bărbați se pot asocia cu riscul de hepatotoxicitate. Variantele genetice care influențează expresia și/sau activitățile proteinelor țintă pot determina un grad diferit de acumulare de hepatotoxine în metabolismul medicamentelor antituberculoase.

Pe lângă enzimele de metabolizare a fazei I, II sau III, în hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase pot fi implicați și un șir de receptori. Astfel, gena receptorului PXR, exprimată în principal în ficat, intestin și rinichi, poate fi activată de un agonist precum rifampicina, cu reglarea unui număr mare de gene de enzime care metabolizează medicamentele, incluzând familia citocromului P450, carboxileste-

razele, GST, UDP-glucuronosiltransferaza, ceea ce duce la un metabolism crescut al medicamentelor. Astfel, în timpul tratamentului combinat cu multe medicamente antituberculoase, PXR poate contribui la interacțiunile medicament – medicament și poate duce la variabilitatea metabolismului și a disponibilității de medicament. S-a constatat că administrarea concomitentă a RIF și INH determină nivele mai mari de AIAT, fosfatază alcalină (FA) și calculi biliari printr-o cale metabolică minoră, mediată de PXR. Activarea PXR, mediată de RIF, poate funcționa ca un regulator negativ al inflamației și imunității, legând metabolismul xenobiotic și medicamentele cu răspunsurile imune, prin inhibarea căii de semnalizare a factorului nuclear NF- $\kappa$ B. Concomitent, la activarea PXR s-a observat o sensibilitate accentuată la substanțele toxice oxidante. Subfamilia receptorului constitutiv al androstanului (CAR) este foarte exprimată în ficat și a arătat un ansamblu suprapus de gene-țintă cu PXR ca răspuns la substanțele chimice potențial dăunătoare. S-a demonstrat că polimorfismul genei CAR poate juca un rol în variabilitatea interindividuală în expresia multor enzime metabolizante de medicamente și în susceptibilitatea la hepatotoxicitatea indusă de medicamente [14, 19, 29].

Tot mai multe studii sugerează existența unei asocieri între riscul de afecțiuni medicamentoase și polimorfismele genetice ale enzimelor implicate în metabolismul medicamentelor și ale transportatorilor de medicamente. Polimorfismul genetic al citocromului P450 izoenzima CYP2E1, NAT-2 și GST poate fi responsabil de leziunile hepatice provocate de preparatele antituberculoase prin acumularea metaboliților intermediari toxici în ficat. Concomitent s-a estimat că și transportatorii de medicamente pot influența hepatotoxicitatea prin modificarea farmacocineticii și farmacodinamicii preparatelor antituberculoase. Transportatorul anionului organic al polipeptidei 1B1 (OATP1B1), codificat de SLCO1B1, este principalul transportator de influx responsabil pentru captarea hepatică a RIF [33].

O metaanaliză a sugerat prezența unui risc semnificativ crescut de AMF la pacienții cu genotipul CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1, genotipul lent acetilator NAT-2 și genotipul nul GSTM1. Printre aceste genotipuri, cel mai mare risc s-a evidențiat la pacienții cu genotipul acetilator lent NAT-2. Alte polimorfisme genetice ale CYP2E1 DraI, GSTT1, GSTM1/GSTT1, SLCO1B1 388A> G și SLCO1B1 521T> C nu s-au asociat cu riscuri majorate de leziuni hepatice, însă acestea nu pot fi neglijate, deoarece în anumite situații și la anumite etnii pot determina afectarea ficatului [32, 33].

Polimorfismul genetic al CYP2E1 RsaI/PstI are un risc de AMF de 1,4 ori mai mare în comparație cu alte genotipuri și poate potența hepatotoxicitatea

INH prin formarea metaboliților intermediari toxici din acetilhidrazină sub acțiunea NAT-2. Terapia anti-tuberculoasă combinată, îndeosebi cea cu INH și RIF, a demonstrat că crește semnificativ riscul de leziuni hepatice la pacienții cu genotipul CYP2E1 RsaI/PstI c1/c1. Studiul actual a sugerat un risc semnificativ crescut de AMF la pacienții cu genotipul acetilatorului lent NAT-2, comparativ cu cei cu genotipuri de acetilator intermediar sau rapid, indiferent de etnie și regimul de preparate antituberculoase. S-a estimat că clearance-ul INH este redus la acetilatorii lenți ce contribuie la acumularea și majorarea nivelului INH, cu dezvoltarea leziunilor hepatice mediate imun prin legarea INH la proteinele hepatice. Polimorfismul genetic al GST, în special GSTM1, este asociat cu un risc majorat de hepatotoxicitate a medicamentelor antituberculoase. Glutathion-S-transferazele sunt enzime importante pentru detoxificarea diverselor xenobiotice și joacă un rol esențial în metabolismul INH, prin eliminarea ionului acetildiazon keten acetilioniu – un radical activ, responsabil, posibil, de hepatotoxicitatea preparatului. Unele studii au arătat o modificare semnificativă a expunerii sistemice la RIF la purtătorii polimorfismului SLCO1B1, dar nu au relevat o corelație bine determinată între acesta și dezvoltarea AMF. Screeningul acestor polimorfisme genetice, în special pentru genotipul acetilatorului lent NAT-2, poate fi de mare beneficiu clinic pentru identificarea pacienților cu risc ridicat de leziuni hepatice și pentru minimizarea acestora [33].

Unele studii au demonstrat că polimorfismul genetic al NAT-2 poate influența hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase în cazul terapiei combinate. Astfel, RIF poate reduce activitatea NAT-2 și o crește pe cea a CYP2E1, iar INH și metabolitul toxic hidrazina potențează toxicitatea PZA. Polimorfismele NAT-2, CYP2E1 și GST1 ar putea spori susceptibilitatea pacienților la hepatotoxicitatea indusă de INH. Acetilatorii rapizi ai NAT-2 și metabolizatorii rapizi prin CYP2E1 au arătat concentrații crescute de metaboliți hepatotoxici INH [10, 16, 32].

În tratamentul tuberculozei sensibile cel mai frecvent se utilizează regimul PIER, combinație ce include: PZA, INH, etambutol (EMB) și RIF, dintre care PZA și INH sunt cel mai des implicate în afecțiunile hepatice. În studii experimentale s-a raportat că hepatotoxicitatea PZA este determinată de deteriorarea membranelor celulare și mitocondriale, ceea ce duce la creșterea activității apoptotice *in vitro*. Hepatotoxicitatea indusă de INH apare la circa 25% din pacienți, iar hepatotoxicitatea severă – la 1 din 1000 de pacienți. În același timp, administrarea concomitentă de PZA, INH și RIF a contribuit la creșterea peroxidării lipidelor membranale, a activității enzimelor hepatice și la reducerea nivelului de proteine antioxidante. Mecanismele principale prin care PZA

și INH afectează hepatocitele sunt asociate cu stresul oxidativ. În primul rând, PZA și INH pot fi transformate în metaboliți reactivi, care cresc nivelul intracelular al SRO responsabile de fragmentarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor și carbonilarea proteinelor. În al doilea rând, PZA și INH cresc sensibilitatea celulară la stresul oxidativ prin scăderea expresiei proteinelor antioxidante. Concomitent s-a dovedit că RIF, INH și PZA își potențează reciproc efectele hepatotoxice [27].

Isoniazida și pirazinamida provoacă leziuni hepatice prin inducerea formării radicalilor liberi, metaboliților activi cu toxicitate directă asupra membranelor hepatocitelor. Rifampicina provoacă colestază prin concurența cu enzimele implicate în captarea și excreția bilirubinei. Toate aceste trei medicamente sunt capabile să inducă leziuni hepatice de tip idiosincrazic prin hipersensibilitate la medicamente [11].

Persoanele cu ciroză hepatică pot avea un risc mai mare de a dezvolta AMF cu o incidență de 8–35% în funcție de clasa cirozei (B sau C). S-a raportat că la sexul feminin, un număr crescut de antituberculoase hepatotoxice și majorarea FA au favorizat dezvoltarea leziunilor hepatice la pacienții cu hepatită cronică și/sau ciroză în stadiu incipient. S-a constatat că regimurile antituberculoase ce conțin PZA cresc riscul de AMF la pacienții cu ciroză, îndeosebi la asocierea infecției HIV și creșterea numărului leucocitelor. La bolnavii cu ciroză, ca criterii de diagnostic pentru AMF s-au propus următoarele: dacă nivelul enzimelor hepatice a crescut  $\geq 3$  ori față de valorile normale inițial, sau dacă nivelul enzimelor hepatice a crescut  $\geq 1,5$  ori față de valorile ridicate inițial.

Pacienții cu ciroză au riscul de a suferi leziuni hepatice din cauza funcției hepatice inițiale afectate. De asemenea, timpul de înjumătățire a preparatelor antituberculoase este prelungit la acești pacienți din cauza scăderii capacității de a metaboliza aceste medicamente. S-a constatat că bolnavii cu ciroză clasa B dezvoltă mai frecvent AMF decât cei cu clasa C, din cauza unui regim ce conținea medicamente antituberculoase cu potențial hepatotoxic – INH, RIF și PZA. Constatarea infecției cu HIV ca factor potențial de risc pentru AMF la pacienții cu ciroză se datorează unei modificări a căii oxidative a preparatelor antituberculoase, precum și hepatotoxicității medicamentelor antiretrovirale și/sau antifungice, utilizate în tratamentul infecției oportuniste micotice. Manifestările leziunilor hepatice la pacienții cu ciroză au survenit cel mai devreme peste șase zile, din aceste considerente e necesar de monitorizat nivelul enzimelor hepatice în termen de o săptămână de la inițierea tratamentului antituberculos și de repetat periodic timp de cel puțin trei luni. Studiile farmacocinetice ale preparatelor antituberculoase nu au

demonstrat că o micșorare a dozei de RIF și PZA ar reduce riscul de AMF. Dozele de RIF și PZA de până la 35 și, respectiv, 60 mg/kg, în comparație cu cele standard de 10 mg/kg și 25 mg/kg, nu au crescut riscul de hepatotoxicitate, în timp ce eficiența tratamentului de tuberculoză ar putea crește [11].

Pentru majoritatea medicamentelor tuberculoase, relația dintre doză și toxicitate nu este cunoscută, cu excepția hepatotoxicității asociate cu doze mari de PZA ( $>40$  mg/kg/zi). Cu toate acestea, studii farmacocinetice și farmacodinamice recente au sugerat că dozele de PZA mai mari decât cele recomandate în prezent pot fi mai eficiente. Există, de asemenea, rapoarte ce sugerează că o doză mai mare de RIF este eficientă, fără efecte adverse grave. O serie de studii anterioare au arătat că nivelurile serice scăzute de INH și/sau RIF ar putea fi problematice, deoarece sunt asociate cu eficacitate terapeutică scăzută și eșec terapeutic relativ ridicat. Deși sunt disponibile unele date despre doză și toxicitate, medicii pot fi îngrijorați că încercările de majorare a dozei de medicamente antituberculoase pot duce la o creștere a frecvenței AMF. Cu toate acestea, unele studii au demonstrat că nivelul acestor medicamente în sânge nu are legătură certă cu dezvoltarea leziunilor hepatice. Concentrația preparatelor antituberculoase de primă linie a fost normală la majoritatea pacienților, indiferent de prezența hepatotoxicității. În același timp, pentru INH sunt mai importante nivelele metaboliților toxici, care sugerează că statutul de acetilator lent al INH prin NAT-2 poate fi un factor de risc pentru AMF induse de preparatele antituberculoase, cu dezvoltarea unei hepatotoxicități mai severe decât cu acetilatorii rapizi. Studiul în cauză sugerează că doza sau concentrația plasmatică de INH, cu metaboliții ulteriori, poate juca un rol important în AMF induse de INH sau de un alt medicament antituberculos [8].

Tratamentul profilactic al tuberculozei latente timp de două luni cu RIF și PZA a prezentat o hepatotoxicitate mai frecventă și mai gravă (8-13% în comparație cu 1-4%) față de utilizarea timp de șase luni a INH, precum și în cazul tratamentului standardizat (INH, RIF, PZA) al tuberculozei active. Un șir de autori presupun că motivul primar ar fi PZA. Se consideră că în cazul tratamentului tuberculozei latente, pacienții ingerează o cantitate mai mare de alcool decât în tratamentul standardizat, ceea ce crește riscul hepatotoxicității. Se relatează că INH ar micșora hepatotoxicitatea RIF și PZA, dar încă nu e clar mecanismul [7, 12, 31].

**Diagnosticul afecțiunilor medicamentoase provocate de preparatele antituberculoase** se bazează pe datele obiective (acuze și simptome clinice) și pe cele de laborator. Printre parametrii de laborator se evidențiază:

1) sindromul citolizei – creșterea nivelului de transaminaze (AlAT, AsAT), de bilirubină totală și directă, ce reflectă gradul de deteriorare (necroză, distrofie) a hepatocitelor;

2) sindromul colestatice: niveluri crescute de gamma-glutamyltransferază (GGT), fosfatază alcalină (FA), colesterol, bilirubină directă, ce reflectă o afectare a funcției excretorii a ficatului;

3) sindromul insuficienței hepatice: scăderea indicelui protrombinei, prelungirea timpului protrombinei și a raportului normalizat internațional (INR), scăderea albuminei, colinesterazei, ce reflectă diminuarea funcției sintetice a ficatului;

4) sindromul imunoinflamator: niveluri crescute de  $\gamma$ -globuline, proteina C reactivă, imunoglobuline, complexe imune circulante, apariția autoanticorpilor în sânge, iar eozinofilia poate fi unul dintre semnele-cheie de laborator ale componentei imunoalergice a leziunilor hepatice provocate de medicamente [8, 9, 37].

Simptomele clinice ale leziunilor medicamentoase necomplicate nu sunt specifice. Acestea includ: 1) slăbiciune nemotivată; 2) greață, vomă, scăderea poftelor de mâncare; 3) durere, disconfort în regiunea epigastrică și hipocondrul drept; 4) icter, urină întunecată, scaun decolorat; 5) semne ale unui sindrom imunoalergic (erupții cutanate diverse, febră, limfadenopatie, semne ale sindromului citopenic, leziuni simultane ale rinichilor și/sau pancreasului). Semnele suplimentare ale unei componente imunoalergice pot fi: o perioadă scurtă de la începutul tratamentului până la dezvoltarea simptomelor ( $\leq 1$  lună) și revenirea rapidă a simptomelor atunci când medicamentul este prescris din nou. În timpul unei examinări fizice, pe lângă icter, hemoragii și erupții cutanate, este posibilă detectarea hepatomegaliei – un simptom al „tensiunii musculare” în hipocondrul drept. La aproximativ o treime din pacienții (25–36%) cu leziuni hepatice induse de medicamentele antituberculoase, pot lipsi simptomele subiective și cele obiective ale patologiei hepatice [8, 9, 37].

## Concluzii

În baza analizei efectuate se poate concluziona:

1. Preparatele antituberculoase de I linie (izoniazida, rifampicina, pirazinamida) sunt medicamente cu un risc major de hepatotoxicitate, incidența căreia crește la asocierea lor.

2. Afectiunile hepatice produse de preparatele antituberculoase pot fi de tip toxic și de tip idiosincrazic, manifestate prin markerii sindroamelor citolitice, colestatice, imunoinflamator și de insuficiență hepatică.

3. Metaboliții intermediari ai izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei în mare parte sunt responsabili de leziunile hepatice.

4. Polimorfismul genetic ale enzimelor implicate în metabolismul izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei (NAT-2, CYP2E1 etc.) va influența semnificativ hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase de I linie.

5. Utilizarea preparatelor antituberculoase necesită o monitorizare activă sistematică și riguroasă, îndeosebi în primele două luni de tratament, a funcțiilor ficatului pentru prevenirea sau corecția hepatotoxicității.

## Bibliografie

- Amagon K.I., Awodele O., Akindele A.J. Methionine and vitamin B-complex ameliorate antitubercular drugs-induced toxicity in exposed patients. In: *Pharma. Res. Per.* 2017, vol. 5(5): e00360.
- Ambreen K. et al. Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. In: *International Journal of Advanced Biotechnology and Research.* 2014, vol. 5(3), pp. 423-437.
- Bhise S.B. Isoniazid Toxicity. In: *J. Drug Des. Res.* 2017, vol. 4(7), p. 1060.
- Donald P.R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. In: *Pediatr. Rep.* 2011, vol. 3(2).
- Eminzade S., Uras F., Izzettin F. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. In: *Nutr. Metab.* 2008, nr. 5, pp.18-24.
- Hassan H.M. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. In: *Front. Pharmacol.* 2018, March 09, art. 198.
- Jasmer R.M., Saukkonen J.J., Blumberg H.M., Daley C.L. Short-Course Rifampicin and Pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. In: *Ann. Intern. Med.* 2002, nr. 137, pp. 640-647.
- Jeong I., Park J.S., Cho Y.J. et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. In: *J. Korean Med. Sci.* 2015, vol. 30(2), pp. 167-172.
- Khalili H., Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. In: *Daru.* 2009, vol. 17(3), pp. 163-167.
- Khan S. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. In: *Biosci. Rep.* 2019, vol. 39(1).
- Laoveeravat P., Wonglarupong N., Phathong C. et al. Characteristics and risk factors for antituberculosis drug-induced liver injury in a cohort of patients with cirrhosis in a tertiary referral university teaching hospital in Thailand. In: *Asian Biomed. (Res. Rev. News).* 2018, vol. 12(2), pp. 65-74.
- Makhlouf H.A., Helmy A., Fawzy E. et al. A prospective study of tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. In: *Hepatol. Int.* 2008, vol. 2(3), pp. 353-360.
- Metushi I.G., Cai P., Zhu X. et al. A Fresh Look at the Mechanism of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011, vol. 89(6), pp. 911-914.

14. Metushi I., Uetrecht J., Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016, vol. 81(6), pp. 1030–1036.
15. Nadarajah K., Khan A.H., Irfhan A.I. et al. Gender Differences and Treatment Outcome among Drug Induced Hepatotoxicity Tuberculosis Patients. In: *Open Medicine Journal.* 2019, vol. 6(27), pp. 26-32.
16. Perwitasari D.A., Atthobari J., Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. In: *Drug Metab. Rev.* 2015, vol. 47(2), pp. 222-228.
17. Ramachandran A. et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. In: *J. Clin. Transl. Res.* 2018, vol. 4(1), pp. 75-100.
18. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management. In: *Clin. Exp. Hepatol.* 2013, vol. 3(1), pp. 37–49.
19. Richardson M. et al. Influence of genetic variants on toxicity to anti-tubercular agents: a systematic review meta-analysis (protocol). In: *Systematic Review.* 2017, nr. 6, p. 142.
20. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats. In: *Food Chem. Toxicol.* 2010, vol. 48(7), pp. 1869-1875.
21. Shen C., Meng Q., Zhang G., Hu W. Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures. In: *Br. J. Pharmacol.* 2008, vol. 153(4), pp. 784-791.
22. Shih T.-Y. et al. A Novel Mechanism Underlies the Hepatotoxicity of Pyrazinamide. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013, vol. 57(4), pp. 1685-1690.
23. Srivastava R.K., Sharma S., Verma S. et al. Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on silymarin hepatoprotection in rats. In: *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2008, vol. 30(10), pp. 731-737.
24. Tafazoli S., Mashregi M., O'Brien P.J. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. In: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, vol. 229(1), pp. 94-101.
25. Tao L., Qu X., Zhang Y. et al. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, Jan. 10; 3192351.
26. Tostmann A., Boeree M.J., Aarnoutse R.E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up to-date review. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008, nr. 23, pp. 192-202.
27. Zhang-He Goh, Jie Kai Tee, Han Kiat Ho. An Evaluation of the In Vitro Roles and Mechanisms of Silibinin in Reducing Pyrazinamide- and Isoniazid-Induced Hepatocellular Damage. In: *BioRxiv.* 2019, Oct. 22.
28. Wang P. et al. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. In: *Acta Pharm. Sin. B.* 2016, vol. 6(5), pp. 384–392.
29. Wang Y. et al. Association of PXR and CAR Polymorphisms and Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. In: *Sci. Rep.* 2019, vol. 9(1), p. 2217.
30. Wing Wai Yew, Kwok Chiu Chang, Denise P. Chan. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018, vol. 62(10): e01633-18.
31. Wing Wai Yew, Chi Chiu Leung. Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity. In: *The Hong Kong Medical Diary.* 2007, vol. 12, pp. 7-9.
32. Yadav D. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. In: *Cureus.* 2019, vol. 11(4): e4425.
33. Yang S. et al. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. In: *BMJ Open.* 2019, nr. 9: e027940.
34. Бабак О.Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. В: *InfARMACIA*, 2008, № 4(120), с. 83-88.
35. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза. В: *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2016, № 3, с. 141-146.
36. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018, № 8(156), с. 116-124.
37. Иванова Д.А. и др. *Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов.* Москва, 2018. 50 с.
38. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. В: *Лечащий врач.* 2011, № 2, с. 16-20.
39. Макарова С.И. *Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии:* автореф. дисс. докт. биол. наук. Уфа, 2011. 46 с.
40. Суханов Д.С., Иванов А.К. *Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания.* Информационно-методическое письмо. СПб., 2010. 48 с.
41. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксолола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). В: *Антибиотики и химиотерапия.* 2011, № 56, с. 1-2, 12-16.

**Nicolae Bacinschi**, profesor universitar,  
 IP USMF Nicolae Testemițanu,  
 tel.: 079104662,  
 e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md



## DISCHINEZIA CILIARĂ PRIMARĂ LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII (SINTEZA LITERATURII)

**Oxana MUNTEANU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

### Rezumat

Dischinezia ciliară primară (DCP) este o boală genetică autozomal recesivă, cauzată de mutații în peste 30 de gene, ce se asociază cu anomalii ale structurii și funcției cililor. În structura etiologică a bronșiectaziilor, DCP este printre cauzele rare de bronșiectazii atât la copii, cât și la adulți. Pentru simplificarea deciziei de manifestări clinice sugestive pentru DCP, este recomandată utilizarea scorului predictiv PICADAR. În lipsa unui test de referință considerat drept "standard de aur", confirmarea diagnosticului de DCP este greu de realizat, necesitând un șir de teste costisitoare și complexe, în practica clinică fiind sugerată strategia ierarhică de indicare a testelor conform algoritmului de diagnostic. Suspectarea dischineziei ciliare primare la pacienții adulți cu bronșiectazii, precum și respectarea algoritmului de diagnostic recomandat de ghidurile actuale, ar contribui la diagnosticarea timpurie a maladiei și la optimizarea managementului acestor pacienți.

**Cuvinte-cheie:** bronșiectazii, dischinezie ciliară primară, algoritm de diagnostic, scorul PICADAR

### Summary

#### Primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis (literature synthesis)

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease, caused by mutations in more than 30 genes, which leads to functional and/or structural defects of motile cilia with poor muco-ciliary clearance. Defining the prevalence of PCD in adults with bronchiectasis is challenging. PCD is among rare etiological cause of bronchiectasis not only in adult patients but also in children. In order to simplify the decision of suggestive clinical manifestations for PCD, it is recommended to use a simple diagnostic clinical tool the PICADAR predictive score. The PCD diagnostic pathway is still difficult, due to no "gold standard" reference test for PCD, and requirement of many expensive and complex requiring a high level of expertise and specialist equipment. In clinical practice a hierarchical strategy of testing, according the diagnostic algorithm with a step-wise approach, is suggested by the current guidelines. Physicians taking care of adult patients with bronchiectasis, should suspect the diagnosis of PCD in order to offer appropriate care and to improve their management.

**Keywords:** bronchiectasis, primary ciliary dyskinesia, diagnostic algorithm, PICADAR score

### Резюме

#### Первичная цилиарная дискинезия у взрослых пациентов с бронхоэктазами (обзор литературы)

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) характеризуется врожденным нарушением мукоцилиарного клиренса и является аутосомно-рецессивным генетическим заболеванием. Описаны мутации более 30 генов,

связанные с аномалиями ультраструктуры ресничек, приводящим к их частичной или полной неподвижности. В этиологической структуре бронхоэктазов, ПЦД является одной из редких причин бронхоэктазов как у детей, так и у взрослых. Чтобы упростить решение о предполагаемых клинических проявлениях ПЦД, разработана прогностическая шкала PICADAR. В отсутствие эталонного теста, рассматриваемого как «золотой стандарт», диагноз обычно подтверждается с помощью стандартных, но сложных и дорогостоящих исследований. В клинической практике рекомендуется иерархическая стратегия назначения диагностических тестов и соблюдение диагностического алгоритма, способствующих ранней диагностике и оптимизации ведения пациентов с ПЦД.

**Ключевые слова:** бронхоэктазии, первичная цилиарная дискинезия, диагностический алгоритм, шкала PICADAR

### Introducere

Bronșiectaziile sunt definite anatomic drept dilatații anormale și ireversibile ale arborelui bronșic prin distrugerea componentei elastice și musculare din peretele bronhiilor, condiționată de un defect structural al peretelui bronhiilor sau de inflamație și infecții repetate [1, 2]. Există un spectru larg de condiții ce pot cauza bronșiectazie (infecții, malformații anatomice, boli genetice, boli sistemice etc.), diagnosticarea cărora ar modifica abordarea terapeutică a unor pacienți, fapt susținut de includerea în ghidurile naționale [3] și internaționale [4] a unor teste obligatorii pentru evidențierea etiologiei bronșiectaziilor la pacientul adult.

Plămânii sunt expuși continuu agresiunii din partea unor componente cu potențial patogen ale aerului inspirat: particule organice și anorganice, virusuri, bacterii. Prezența mecanismelor eficiente de apărare asigură limitarea acestor leziuni, rolul cel mai important revenindu-i activității mucociliare (clearance-ul mucociliar). Orice defect în acest mecanism de clearance mucociliar va favoriza acumularea agenților patogeni în căile aeriene și perpetuarea unui proces inflamator continuu, cu apariția bronșiectaziilor [2].

În structura etiologică a bronșiectaziilor, dischinezia ciliară primară (DCP) este printre cauzele rare de bronșiectazii atât la copii, cât și la adulți, inclusiv la vârstnici [5, 6]. Este dificil a defini prevalența DCP printre pacienții cu bronșiectazii, aceasta fiind considerată o boală rară (estimativ de la 1:10000 la

1:30000 populație, fără predilecție de sex masculin/feminin) [7, 8]. Predispunerea la suprainfecții bacteriene recurente ale tractului respirator superior și celui inferior, caracteristică pacienților cu DCP, va necesita diferențierea cu alte boli caracterizate de infecții recurente (imunodeficiențe primare, fibroza chistică) și cu alte anomalii morfofuncționale ciliare. Dischineziile ciliare secundare se dezvoltă în urma leziunilor ciliare cauzate de factorii externi, cum ar fi bacteriile sau noxele inhalate.

Sunt publicate mai multe studii ce caracterizează diverse aspecte ale evoluției și tratamentului pacienților cu DCP. Testele de diagnosticare utilizate în aceste studii, precum și instrumentele pentru screening, au fost diferite, ceea ce face dificilă interpretarea lor comparativă atât în aspect epidemiologic, cât și în aspect clinic. Unele date epidemiologice au fost furnizate de trialurile ce au inclus pacienți cu bronșiectazii, care, deși aveau un alt scop de cercetare, au descris și structura etiologică a bronșiectaziilor în lotul de cercetare [9-12]. Alte studii axate pe caracteristici demografice și pe identificarea cauzelor bronșiectaziilor nu au detaliat criteriile utilizate pentru diagnosticarea DCP [13, 14] sau nu au avut niciun pacient cu DCP în cohorta analizată [15]. Sunt publicate două studii retrospective și 10 studii prospective, care au utilizat teste de screening pentru identificarea DCP, ponderea acestei afecțiuni în structura etiologică a pacienților adulți cu bronșiectazii variind de la 1% până la 13% [6, 16-26].

**Scopul** studiului a fost elucidarea metodelor existente de diagnostic, a impactului socioeconomic, terapeutic și psihologic al dischineziei ciliare primare la pacienții adulți cu bronșiectazii.

## Rezultate și discuții

Dischinezia ciliară primară este o boală genetică provocată de mutații în peste 30 de gene, ce se asociază cu anomalii ale structurii și funcției cililor [27]. Afecțiunea genetică urmărește un tipar autozomal recesiv, cu penetranță incompletă. Printre mutațiile ce cauzează DCP sunt identificate mutații în brațul extern al dineinei (DNAH5, DNAH9, DNAH12, DNAI1), mutații în brațul intern (DNALI1), mutații ale proteinelor de asamblare (DNAAF3) și ale punților radiale (RSPH4A, RSPH9) [28-31]. Unele mutații au ca rezultat o ultrastructură anormală, altele pot determina o funcție anormală, dar o ultrastructură păstrată. Mutațiile identificate cel mai frecvent sunt DNAH5 și DNAI1.

Cilii motili din tractul respirator superior și cel inferior sunt structuri complexe, ce conțin mai mult de 250 de proteine. Cilii motili sunt constituiți din nouă perechi de microtubuli cu o distribuție periferică și radială în jurul unei perechi cu distribuție centrală (9+2; figura 1) [31]. Microtubulii sunt constituiți din monomeri tubulinici alfa și beta și o structură axo-

nemică complexă cu două brațe de dineină (extern și intern), punți radiale și linkuri de nexină. Aceste brațe ale dineinei sunt proiecții radiale ATP-azice, câte două pentru fiecare din cele nouă perechi de microtubuli care sunt dispuși longitudinal și care sunt aranjați circumferențial în interiorul cililor. Deplasarea prin translație a microtubulilor din stratul extern peste microtubulii din stratul intern într-un mod coordonat asigură curbarea cililor, energia fiind asigurată de brațele dineinei. Această scurtare a microtubulului inițiază îndoirea, deoarece perechile externe de microtubuli sunt legate de teaca centrală și între ele.

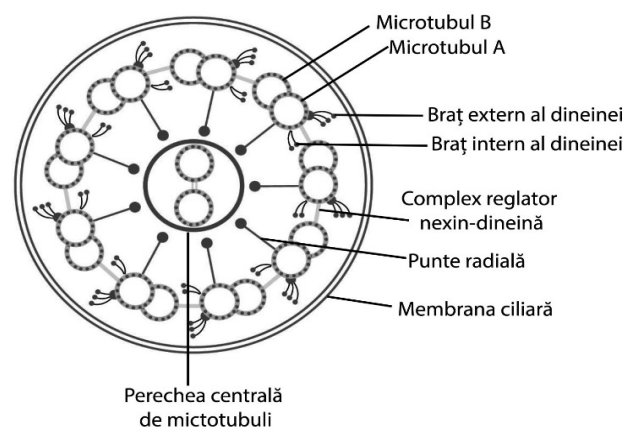
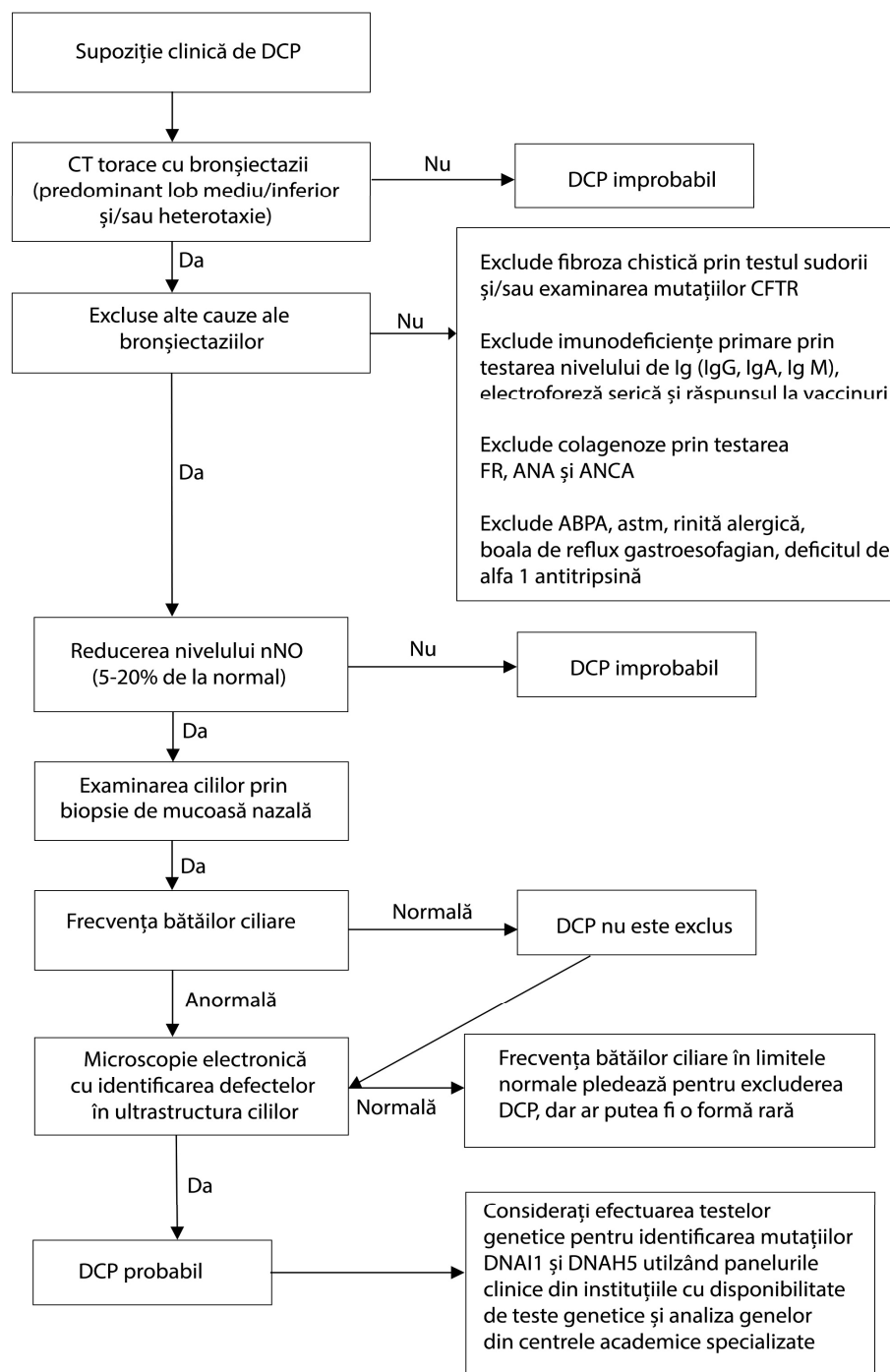


Figura 1. Diagrama structurii cililor motili (secțiune transversală)

Toți cilii au o mișcare coordonată, pentru a deplasa stratul de mucus în direcția cefalică, datorită unui plan comun de simetrie ultrastructurală. Această mișcare coordonată a cililor nu poate avea loc în absența brațelor de dineină, a punților radiale, în prezența transpoziției microtubulilor sau în prezența unei orientări arbitrare, în care cilii sunt ancorați într-o manieră dezorganizată la suprafața celulei. Celulele ciliate ale epitelului căilor aeriene conțin aproximativ 200 de cili per celulă, care se mișcă coordonat și elimină secrețiile respiratorii [31].

Confirmarea diagnosticului de dischinezie ciliară primară necesită o serie de teste costisitoare și complexe (unele accesibile doar în centrele mari de cercetare), astfel că în multe cazuri diagnosticarea rămâne una dificilă în lipsa unui test de referință considerat drept "standard de aur". În practica clinică este sugerată strategia ierarhică de indicare a testelor conform unui algoritm de diagnostic (figura 2) [32]. Inițial vor fi selectați pacienții cu manifestări clinice compatibile cu DCP: tuse persistentă productivă din copilărie, polipoză nazală și/sau rinosinuzită cronică, boli cronice ale urechii medii cu sau fără pierderea auzului, anomalii de situs, defecte cardiace congenitale, istoric de detresă respiratorie neonatală sau internare în secția de terapie intensivă în perioada



neonatală.

Figura 2. Algoritm de diagnostic pentru dischinezia ciliară primară

Pentru simplificarea deciziei privind manifestările clinice sugestive pentru DCP, a fost implementat un scor predictiv – PICADAR [33], care se bazează pe șapte întrebări ca parametri predictivi (naștere la termen, simptome respiratorii în perioada neonatală, internare în secția de terapie intensivă în perioada neonatală, situs inversus, defect cardiac congenital, rinită cronică, otită), obținând un scor sumar de la 0 la 14 puncte. Cel mai bun "cut-off" discriminativ al sco-

rului PICADAR constituie 5 puncte, cu o sensibilitate de 90% și o specificitate de 75%. Scorul PICADAR a fost validat pentru pacienții adulți, dar au fost identificate și dificultăți (cum ar fi lipsa informației despre problemele de sănătate în perioada neonatală). Scorul PICADAR modificat, care a exclus parametrii "vârstă gestațională", "simptome pulmonare în perioada neonatală", "internare în terapie intensivă în perioada neonatală" și "detresă respiratorie în perioada neonatală" [34], vine să rezolve aceste deficiențe, dar urmează a fi validat pe loturi mai mari de pacienți. Consangvinitatea parentală, pectus excavatum și

scolioza sunt printre trăsăturile anamnestice și clinice descrise frecvent la pacienții cu DCP și menționate în unele lucrări [35].

Aproximativ jumătate din pacienții cu dischinezie ciliară primară intră în subgrupul sindromului Kartagener (*figura 3*), determinat de defecte structurale ale cililor de tip absența unuia sau a ambelor rânduri de brațe ale dineinei și absența punților radiare și a microtubulilor centrali, include prezența situs viscerus inversus, bronșiectazii, sinuzite, sterilitate (prin afectarea motilității spermatozoizilor), prezența cărora facilitează diagnosticarea timpurie a DCP, cu implicări terapeutice în timp util.

Vârsta medie de diagnostic a pacienților cu DCP este >4 ani, chiar și în cazurile în care sunt prezente simptome sugestive persistente, ca tusea cronică și manifestările rinitei persistente, deseori acestea fiind atribuite altor etiologii (aspirației, refluxului gastroesofagian, pneumoniilor), rata unui diagnostic întârziat fiind mai mare în grupul pacienților fără manifestări de situs viscerus inversus, bronșiectaziile la adultul tânăr adesea constituind un punct de plecare pentru identificarea etiologiei acestora (*figura 4*).

Deși semnele imagistice analizate izolat nu permit diferențierea exactă de alte etiologii (cum ar fi cele idiopatice, postinfecțioase etc.), totuși anumite caracteristici imagistice de la tomografia computerizată a toracelui sunt sugestive pentru suspectarea cazurilor de DCP: predilecția localizării bronșiectaziilor la nivelul lobului mediu și al lobilor inferiori, impactarea mucoidă, semnul arborelui înmugurit (ce caracterizează leziunea bronșiolelor), atelectazii, situs inversus, rezecția lobului mediu sau a lobilor inferiori în copilărie [36].

Măsurarea concentrației nazale a oxidului nitric expirat (nNO) are loc în primele etape în algoritmul de diagnostic al DCP, deoarece este o metodă neinvazivă și ușor de efectuat odată cu apariția dispozitivelor portative [37]. Evaluarea timpului de transport ciliar prin testul la zaharină la nivelul mucoasei nazale a fost substituită cu testul nNO, din cauza imposibilității de a fi utilizat la copii mici, precum și a ratei mari de rezultate fals pozitive sau fals negative [38].

Concentrația nazală a oxidului nitric expirat este extrem de joasă la majoritatea pacienților cu DCP. Acest fenomen încă nu și-a găsit o explicație clară, fiind sugerate mai multe ipoteze: reducerea biosintezei de oxid nitric la nivelul epitelului căilor aeriene, reducerea capacității de stocare a NO la nivelul sinusurilor paranasale, degradarea sporită a NO în metabolismul său la nivelul celulelor respiratorii sau de către bacteriile denitrificatoare. Există și alte stări patologice care determină scăderea concentrației NO, precum polipii nazali, sinuzita cronică, fibroza chistică, infecția HIV, fumatul. Astfel că rolul de diagnostic al concentrației nazale a NO în DCP este

important să fie evaluat doar în asociere cu alte date clinice, anamnestice și paraclinice [39].

Videomicroscopia epitelului ciliar proaspăt prelevat este o altă metodă de examinare a funcției ciliare prin analiza frecvenței și a modului de bătaie a cililor cu o cameră video atașată la un microscop. Această metodă este mai puțin utilizată în practica clinică, deoarece necesită personal special pregătit și metode speciale de prelucrare a celulelor și nu permite diferențierea de dischineziile ciliare secundare infecțiilor [40].

Microscopia electronică cu transmisie (MET) permite evaluarea defectelor ciliare ultrastructurale, fiind o metodă cu specificitate înaltă pentru DCP prin detectarea lipsei brațelor de dineină, a dezorganizării perechilor de microtubuli sau a lipsei perechii centrale de microtubuli. Considerată anterior un "standard de aur" în diagnosticul DCP, actualmente nu se utilizează izolat, ci doar în corelație cu alte date clinice și paraclinice, fiind demonstrată o structură aparent normală la 15-30% din pacienții cu DCP, în special la cei cu mutația DNAH11 [41, 42].

Testarea genetică va fi indicată pacienților suspecți de DCP, dar cu o ultrastructură normală a cililor la MET, sau pacienților deja diagnosticați cu DCP, în scopul unui diagnostic genetic și al consilierii familiilor acestora [42, 43]. Nu există terapii ale patogeniei la acest grup de pacienți, dar diagnosticarea timpurie, instruirea privind necesitatea asigurării unui clearance adecvat al căilor aeriene și un control eficient al infecțiilor bacteriene ar contribui la întârzierea declinului funcției pulmonare și la împiedicarea progresării extinderii bronșiectaziilor, cu un impact important asupra morbidității și a calității vieții la acești pacienți [32, 39].

## Concluzii

În lipsa unui screening neonatal și în condițiile accesibilității reduse a testelor de diagnostic (NO nazal, microscopia electronică cu transmisie pentru evaluarea defectelor ciliare, testele genetice), unele necesitând echipament și specialiști de înaltă calificare (accesibile doar în centrele mari de cercetare), pacienții cu dischinezie ciliară primară deseori sunt identificați incidental, la un examen radiologic toracic, prin prezența dextrocardiei sau a situs viscerus inversus, sau prin caracteristicile imagistice ale bronșiectaziilor (severitate, localizare, extindere) la tomografia computerizată a toracelui, cu evaluarea ulterioară a etiologiei acestora.

Suspectarea și diagnosticarea dischineziei ciliare primare, inclusiv printre pacienții adulți cu bronșiectazii, cu respectarea algoritmului de diagnostic recomandat de ghidurile actuale, sunt argumentate atât prin complexitatea manifestărilor clinice, cât și prin impactul socioeconomic, terapeutic și psihologic pentru pacient și familia sa.

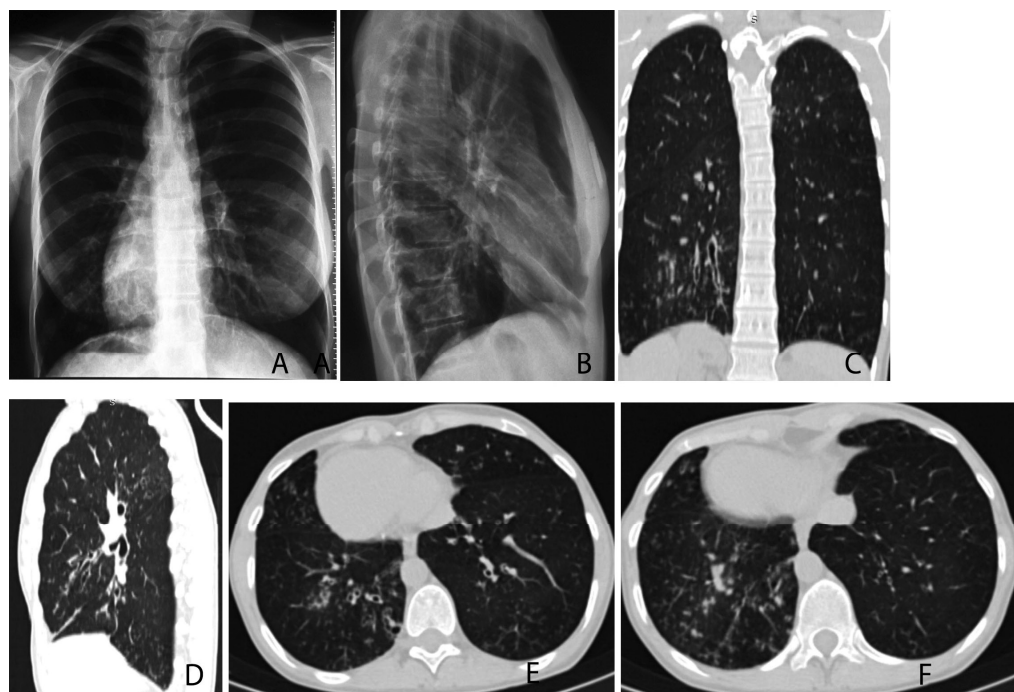


Figura 3. Radiografia toracelui (A – incidență posteroanterioară, B – incidență laterală pe dreapta) unei paciente de 33 de ani (cu infecții frecvente, sinuzite, otite, bronșite din primul an de viață, diagnosticată cu sindrom Kartagener la vârsta de 12 ani, după o pneumonie severă ce a necesitat internare) atestă prezența situs viscerus inversus (dextrocardie, bulă de gaz a stomacului pe dreapta, bulb aortic pe dreapta), semne ale

sindromului de hiperinflație pulmonară și semne de bronșiectazii în câmpurile pulmonare inferioare bilateral. HRCT a toracelui (efectuată la vârsta de 29 de ani, imaginile C-F) a identificat bronșiectazii (cilindrice) în toate segmentele pulmonare, dar mai severe (varicoase, unice saculare) și extinse, cu semne de bronșiolită infecțioasă și impactare mucoidă în lobul inferior pe dreapta (C, E, F) și în lobul mediu pe stânga (D).

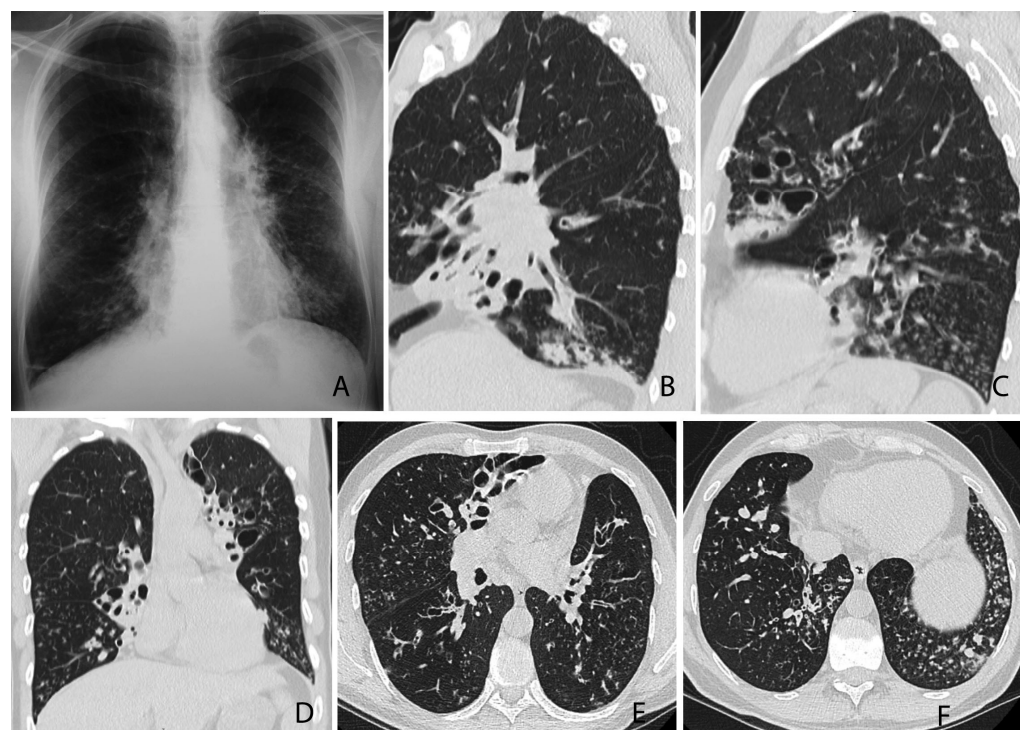


Figura 4. A – radiografia toracelui, incidență posteroanterioară, a unui pacient de 50 de ani (cu infecții frecvente din copilărie: sinuzite, otite, pneumonii) atestă semne ale sindromului de hiperinflație pulmonară, noduli răspândiți difuz și semne de bronșiectazii în câmpurile pulmonare bilateral, mai severe în lobi inferiori și medii pe dreapta, cu semne de atelectazie a lobului mediu.

Diagnosticarea bronșiectaziilor la vârsta de 40 de ani după TC a toracelui. HRCT a toracelui (2018, peste 10 ani de la prima TC) a identificat bronșiectazii în toate segmentele pulmonare, dar mai severe (varicoase, saculare) și extinse, cu semne de bronșiolită infecțioasă și impactare mucoidă în lobi inferiori bilateral (B-F). Lobul mediu pe dreapta și segmentul lingual pe stânga sunt sever distorsionați și cirotizati prin clearance defectuos, cu impactarea lumenului bronșic cu secreții vâscoase, cu hipoventilația și atelectazia segmentelor (B-D). Sterilitatea (prin motilitate redusă a spermatozoizilor) și motilitatea redusă a cililor, determinată prin videomicroscopia epiteliului ciliar din mucoasa nazală, ar pleda în favoarea diagnosticului de dischinezie ciliară primară.

## Bibliografie

1. Chalmers J.D., Aliberti S., Polverino E., et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. In: *ERJ Open Res.* 2016, vol. 2(1).
2. Chalmers D., Polverino E., Aliberti S. *Bronchiectasis. ERS Monograph.* 2018, vol. 81. 412 p.
3. Martinez-Garcia M.A., Maiz L., Oliveira C., et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. In: *Arch. Bronconeumol.* 2018, vol. 54(2), pp. 79-87.
4. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. In: *Eur. Respir. J.* 2017, vol. 50(3).
5. Werner C., et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. In: *Eur. Respir. J.* 2016, vol. 47(3), pp. 849-859.
6. Shoemark A., et al. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. In: *Respir. Med.* 2007, vol. 101(6), pp. 1163-1170.
7. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. In: *Breathe (Sheff).* 2017, vol. 13(3), pp. 166-178.
8. Afzelius B.A., Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. In: *Int. J. Dev. Biol.* 2006, vol. 50(6), pp. 571-573.
9. Goeminne P.C., Nawrot T.S., et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. In: *Respir. Med.* 2014, vol. 108(2), pp. 287-296.
10. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M., et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. In: *Eur. Respir. J.* 2009, vol. 34(4), pp. 843-849.
11. Maiz L., Vendrell M., Oliveira C., et al. Prevalence and factors associated with isolation of *Aspergillus* and *Candida* from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. In: *Respiration.* 2015, vol. 89(5), pp. 396-403.
12. Martinez-Garcia M.A., de Gracia J., Vendrell Relat M., et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. In: *Eur. Respir. J.* 2014, vol. 43(5), pp. 1357-1367.
13. Habesoglu M.A., Ugurlu A.O., Eyuboglu F.O. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. In: *Ann. Thorac. Med.* 2011, vol. 6(3), pp. 131-136.
14. McShane P.J., Naureckas E.T., Strek M.E. Bronchiectasis in a diverse US population: effects of ethnicity on etiology and sputum culture. In: *Chest.* 2012, vol. 142(1), pp. 159-167.
15. Steinfurt D.P., Brady S., Weisinger H.S., et al. Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease. In: *Respir. Med.* 2008, vol. 102(4), pp. 574-578.
16. Lonni S., et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. In: *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015, vol. 12(12), pp. 1764-1770.
17. Kadowaki T., et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. In: *Respir. Investig.* 2015, vol. 53(1), pp. 37-44.
18. Amorim A., et al. Bronchiectasis: a retrospective study of clinical and aetiological investigation in a general respiratory department. In: *Rev. Port. Pneumol.* 2015, vol. 21(1), pp. 5-10.
19. Verra F., Escudier E., Bignon J., et al. Inherited factors in diffuse bronchiectasis in the adult: a prospective study. In: *Eur. Respir. J.* 1991, vol. 4(8), pp. 937-944.
20. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J., et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, vol. 162(4 Pt 1), pp. 1277-1284.
21. Oliveira C., Padilla A., Martinez-Garcia M.A., et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. In: *Arch. Bronconeumol.* 2017, vol. 53(7), pp. 366-374.
22. Dimakou K., Triantafyllidou C., Toumbis M., et al. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. In: *Respir. Med.* 2016, vol. 116, pp. 1-7.
23. Guan W.J., Gao Y.H., Xu G., et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. In: *Respirology.* 2015, vol. 20(5), pp. 739-748.
24. Qi Q., Wang W., Li T., et al. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: A prospective study. In: *Respirology.* 2015, vol. 20(6), pp. 917-924.
25. Anwar G.A., et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. In: *Respir. Med.* 2013, 107(7), pp. 1001-1007.
26. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. In: *Respir. Med.* 2006, vol. 100(12), pp. 2183-2189.
27. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E., et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. In: *Eur. Respir. J.* 2009, vol. 34(6), pp. 1264-1276.
28. Wang K., Chen X., Guo C.Y., et al. Cilia ultrastructural and gene variation of primary ciliary dyskinesia: report of three cases and literatures review. In: *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 56(2), pp. 134-137.
29. Knowles M.R., Ostrowski L.E., Leigh M.W., et al. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, vol. 189(6), pp. 707-717.
30. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. In: *Pediatr. Res.* 2014, vol. 75(1-2), pp. 158-164.
31. Kurkowiak M., Zietkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. In: *J. Med. Genet.* 2015, vol. 52(1), pp. 1-9.
32. Floto R.A., Haworth C.S. *Bronchiectasis.* ERS Monograph. 2011. 270 p.
33. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E., et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. In: *Eur. Respir. J.* 2016, vol. 47(4), pp. 1103-1112.
34. Rademacher J., Buck A., Schwerk N., et al. Nasal Nitric Oxide Measurement and a Modified PICADAR Score for the Screening of Primary Ciliary Dyskinesia in Adults with Bronchiectasis. In: *Pneumology.* 2017, vol. 71(8), pp. 543-548.
35. Schlosser T.P.C., et al. Scoliosis convexity and organ anatomy are related. In: *Eur. Spine J.* 2017, vol. 26(6), pp. 1595-1599.
36. Dettmer S., et al. Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. In: *PLoS One.* 2018, vol. 13(2), p. e0191457.
37. Marthin J.K., Nielsen K.G. Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement – a promising targeted case-finding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. In: *PLoS One.* 2013, vol. 8(2), p. e57262.
38. Canciani M., Barlocco E.G., Mastella G., et al. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. In: *Pediatr. Pulmonol.* 1988, vol. 5(4), pp. 210-214.
39. Contarini M., et al. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. In: *Multidiscip. Respir. Med.* 2018, vol. 13(1), p. 26.
40. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L., et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. In: *PLoS One.* 2014, vol. 9(2), p. e89675.
41. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. In: *Hum. Mutat.* 2008, vol. 29(2), pp. 289-298.
42. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. In: *Eur. Respir. J.* 2017, vol. 49(1).
43. Marshall C.R., et al. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. In: *G3 (Bethesda).* 2015, vol. 5(8), pp. 1775-1781.

**Oxana Munteanu**, conferențiar universitar,  
Disciplina de pneumologie și alergologie,  
Departamentul Medicină Internă,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 069010766, e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

SINDROMUL DE FRAGILITATE  
LA PERSOANELE VÂRSTNICE:  
SINTEZA LITERATURII

Anatolie NEGARĂ, Gabriela ȘORIC, Elena COȘCIUG,  
Ana POPESCU, Ana POPA, Irina STOICOVA,  
Laboratorul de Geriatrie și Gerontologie,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

### Rezumat

Fragilitatea este un concept relativ nou în practica medicală mondială, reprezintă un sindrom geriatric complex, caracterizat prin scăderea vitalității și creșterea vulnerabilității. Este frecvent întâlnit la persoanele peste 60 de ani și adesea este însoțit de dizabilitate și polipatologie. Există numeroase instrumente pentru evaluarea fragilității, însă niciunul nu reprezintă un instrument general acceptat. Dintre acestea, "fenotipul de fragilitate" și "indexul de fragilitate" sunt cele mai cunoscute metode. Fenotipul de fragilitate propus de Fried conține un șir de criterii ce delimitează pacienții în robuști, prefragili și fragili. Alți autori afirmă că fragilitatea apare ca rezultat al unei acumulării sistemice de deficite. Conceptualizarea fragilității ca stare de vulnerabilitate globală constituie un pas înainte pentru a atrage atenția asupra acelor vârstnici care au un risc înalt de a deveni dependenți. În acest scop, a fost realizat un studiu al literaturii de specialitate pentru a elucidă principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra sindromului de fragilitate, cauzele apariției și impactul acestuia asupra societății. Pentru realizarea obiectivului trasat, au fost studiate diverse manuale de specialitate, circa 30 de publicații din baza de date Google Search, HINARI, după cuvintele-cheie „sindrom de fragilitate”, „vârstnic”, „vulnerabilitate” etc. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane în lucrări din ultimii cinci ani. Odată cu creșterea speranței de viață și a tendinței de îmbătrânire demografică, se estimează o majorare a prevalenței pacienților fragili, aceasta devenind o problemă majoră de sănătate publică, a cărei diagnosticare la timp poate preveni instalarea dependenței.

**Cuvinte-cheie:** sindrom de fragilitate, vârstnic, vulnerabilitate

### Summary

#### **Fragility syndrome in elderly people: review of the specialized literature**

Fragility (frailty) is a relatively new concept in world medical practice, it is a complex geriatric syndrome characterized by decreased vitality and increased vulnerability. It is commonly found in people over 60 years of age and is often accompanied by disability and polyopathy. There are numerous tools for assessing frailty, but none have proven to be a generally valid tool. Of these, "the fragility phenotype" and "the fragility index" are the most popular methods. The Fried fragility phenotype proposes a set of criteria that delimit patients into robust, pre-fragile and fragile. Other authors claim that fragility occurs as a result of systemic deficit accumulation. The conceptualization of fragility as a state of global vulnerability represents a step forward in order to draw attention to those elderly people who are at high risk of becoming addicted. For this purpose, a study of the specialized literature was proposed to elucidate the main aspects of the contemporary vision of

the fragility syndrome, the causes of their appearance and the impact on society. In order to achieve the objective set, various specialized manuals were studied, cc. 30 publications from the Google Search database, HINARI, by keywords "fragility syndrome", "elderly", "vulnerability", etc. The information was systematized, highlighting the main aspects of the contemporary vision in works of the last 5 years. With the increase of life expectancy and the tendency of demographic aging, an increase in the prevalence of fragile patients is estimated, an important public health problem due to the high incidence, whose diagnosis in time can prevent the installation of addiction.

**Keywords:** fragility syndrome, elderly, vulnerability

### Резюме

#### **Синдром хрупкости у пожилых людей: обзор специализированной литературы**

Хрупкость – это относительно новая концепция в мировой медицинской практике, это сложный гериатрический синдром, характеризующийся пониженной жизненной силой и повышенной уязвимостью. Он обычно встречается у людей старше 60 лет и часто сопровождается инвалидностью и полипатологией. Существует множество инструментов для оценки слабости, но ни один из них не оказался общепринятым. Из них «фенотип хрупкости» и «индекс хрупкости» являются наиболее популярными методами. Фенотип хрупкости Фрида предлагает набор критериев, которые разделяют пациентов на крепких, прехрупких и хрупких. Другие авторы утверждают, что хрупкость возникает в результате накопления системного дефицита. Концептуализация хрупкости как состояния глобальной уязвимости представляет собой шаг вперед для привлечения внимания к тем пожилым людям, которые подвергаются высокому риску зависимости. С этой целью было проведено изучение специализированной литературы для выяснения основных аспектов современного видения синдрома хрупкости, причин их появления и влияния на общество. Для достижения поставленной цели были изучены различные специализированные публикации, около 30 из базы данных Google Search, HINARI, по ключевым словам: «синдром хрупкости», «пожилые люди», «уязвимость» и т.д. Информация была систематизирована, освещая основные аспекты современного видения в работах последних пяти лет. С увеличением продолжительности жизни и тенденцией демографического старения возрастает распространенность хрупких пациентов, что является важной проблемой общественного здравоохранения из-за высокой заболеваемости, чья своевременная диагностика может предотвратить возникновение зависимости.

**Ключевые слова:** синдром хрупкости, пожилые люди, уязвимость

## Introducere

Îmbătrânirea populației reprezintă una dintre cele mai importante probleme ale umanității, iar creșterea procentuală și absolută a populației vârstnice este una dintre caracteristicile esențiale ale epocii contemporane, fiind un fenomen demografic comun tuturor țărilor – atât avansate, cât și în curs de dezvoltare. Astfel, actualmente, îmbătrânirea „cu succes” este una dintre nevoile psihologice de bază ale populației [5]. Acest concept include diverși factori, cum ar fi sănătatea psihologică, fizică și socială, mobilitatea și satisfacția de calitate a vieții, stabilitatea financiară, activitatea fizică, spiritualitatea etc., această atitudine fiind relevantă pentru populație [15].

În contextul noilor schimbări apare necesitatea unor noi cercetări științifice în domeniul geriatriei, care ar permite planificarea domeniului de aplicare și determinarea naturii îngrijirilor medicale pentru persoanele vârstnice, având în vedere creșterea speranței de viață a populației în medie până la circa 78 de ani (până în 2030, se preconizează o majorare până la 80 de ani), ceea ce dictează nevoia unor abordări speciale pentru rezolvarea problemelor persoanelor vârstnice. La nivel mondial există încă multe întrebări cu privire la cauzele dezvoltării, abordarea eficientă, depistarea timpurie, prevenirea primară și secundară a diferitor sindroame geriatrice: căderile, incontinența, confuzia, demența, sindromul depresiv etc. Unul dintre cele mai relevante, dar, în același timp, puțin înțelese este *sindromul de fragilitate* (SF) [15].

Sindromul de fragilitate reprezintă unul dintre cele mai importante sindroame medicale multifactoriale. În consensul experților internaționali din 2013, numit *Apel la acțiune*, sindromul de fragilitate este definit ca un sindrom medical multifactorial, caracterizat printr-o scădere a forței, a rezistenței și a funcționării fiziologice, ceea ce duce la pierderea funcțiilor de rezervă ale organismului uman, atunci când este expus factorilor patologici, și contribuie la instalarea dependenței [20]. În cadrul numeroaselor studii realizate au fost evidențiate cele mai recente date despre prevalența fragilității și diverși factori ce influențează cel mai adesea apariția și dezvoltarea SF.

Prezența fragilității este considerată un predictor al prognosticului negativ și al ratelor ridicate de morbiditate și de mortalitate. Având în vedere creșterea incidenței SF în rândul populației din diferite țări și prognosticul nefavorabil al pacienților fragili, apare necesitatea unor studii clinice care ar viza implementarea măsurilor pentru prevenirea primară și cea secundară, precum și elaborarea metodelor eficiente de tratament al SF [15].

**Scopul** cercetării realizate a fost evidențierea și identificarea principalelor aspecte ale viziunilor

contemporane asupra sindromului de fragilitate, a cauzelor apariției acestuia și a impactului asupra stării fizice a persoanelor vârstnice.

## Materiale și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost consultată literatura de specialitate, au fost căutate publicațiile științifice din baza de date *Google Search*, *HINARI*, după cuvintele-cheie: *sindrom de fragilitate*, *vârstnic*, *vulnerabilitate*, *îmbătrânire*, *sindroame geriatrice* etc. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra sindromului de fragilitate.

## Rezultate și discuții

### Definiții

Fragilitatea în geriatrie se referă la pacienții vârstnici predispuși la decompensări frecvente ce apar la solicitări minime sau chiar în absența acestora (afecțiuni intercurrente, deshidratare, variații ale temperaturii mediului ambiant, stres psihic etc.). Această grupă de pacienți este caracterizată de o stare de vulnerabilitate și prezintă prevalențe crescute ale dizabilităților, spitalizări frecvente, recuperare incompletă și rate crescute ale mortalității.

Un grup de consens format din delegați din șase societăți internaționale importante, europene și americane, au creat patru puncte majore de consens asupra unei forme specifice de fragilitate – *fragilitatea fizică*, precum că fragilitatea fizică este un important sindrom medical, poate fi prevenit sau tratat prin modalități specifice, cum ar fi exercițiile fizice, regimul alimentar cu proteine, vitamina D, reducerea polipragmăziei; pot fi elaborate teste de screening, pot fi examinați toți vârstnicii >70 de ani, cu pierderea masei corporale >5% și cu alte patologii cronice [20]. Grupul de consens a definit fragilitatea ca fiind „un sindrom medical cu multiple cauze și factori de risc ce se caracterizează printr-o forță diminuată, rezistență și funcție fiziologică redusă, care cresc vulnerabilitatea unui individ pentru dezvoltarea dependenței și/sau survenirea decesului” [20].

Conform recomandărilor clinice din 2018 ale Asociației Gerontologilor și Geriatrilor din Rusia privind sindromul de fragilitate, acesta este un sindrom geriatric caracterizat printr-o scădere a rezervei fiziologice și a funcțiile multor sisteme ale organismului asociată vârstei, ceea ce duce la o vulnerabilitate crescută a organismului vârstnic la acțiunea factorilor endo- și exogeni, cu un nivel ridicat de prognostic negativ asupra sănătății, pierdere a autonomiei și deces [15]. Societatea Britanică de Geriatrie, în consensul din 2013, definește sindromul de fragilitate ca o stare specială de sănătate, asociată procesului de îmbătrânire, în care mai multe sisteme corporale își pierd treptat capacitățile de rezervă



[28], iar prefragilitatea este o afecțiune anterioară dezvoltării SF, caracterizată prin prezența semnelor sale individuale, insuficiente cantitativ pentru diagnosticul de SF.

### Factorii de risc și patogeneza sindromului de fragilitate

Factorii de risc pentru dezvoltarea SF, pe lângă vârstă, includ un nivel scăzut de activitate fizică, alimentație insuficientă, depresie, polipragmazie și anumiți factori sociali (venituri mici, singurătate, nivel scăzut de educație). Ei pot fi clasificați în: factori de risc *neinfluențabili* (vârsta, predispoziția genetică) și factori de risc *influențabili* (stilul de viață, mediul de trai, polipatologia).

În prezent, mecanismul etiopatogenic nu este stabilit clar, însă tot mai multe rezultate ale unor studii sugerează inflamația cronică și activarea sistemului imunitar ca fiind un posibil mecanism [6]. Este cunoscută legătura dintre fragilitate și maladiile cronice cum ar fi ateroscleroza, insuficiența cardiacă, bolile pulmonare cronice, diabetul zaharat, anemia și depresia. Această legătură se explică prin tetrada entropică: *stres, uzură, îmbătrânire și polipatologie*. Fiecare proces acționează asupra următorului prin creșterea vulnerabilității și scăderea adaptabilității, determinând îmbătrânirea patologică [7]. Majoritatea vârstnicilor cu sindrom de fragilitate prezintă mai multe patologii cronice, fiind depistați bătrâni cu boli cardiovasculare – hipertensiune arterială, boli coronariene, insuficiență cardiacă cronică, precum și cu diabet zaharat, maladii renale cronice, patologii reumatice și ale tractului respirator inferior, patologii oncologice [15].

Baza patogenezei SF este decompensarea sistemelor imun, endocrin și metabolic, ceea ce duce la o scădere a rezervelor restante ale organismului, în special după expunerea la agenți de stres patologic [1, 16]. Nu există nicio îndoială că procesul de decompensare a sistemelor organismului face parte din procesul normal de îmbătrânire. Mai multe studii au identificat diferențele dintre îmbătrânirea celulară „sănătoasă” și apoptoză la pacienții cu SF. Astfel, tulburările metabolice și nutriționale, combinate cu pierderea masei musculare, determină rezistența scăzută a pacienților fragili la efectele diversilor agenți de stres [16]. Mai mult decât atât, modificările menționate duc la scăderea tonusului vascular și a activității cardiace, care determină un risc crescut de boli cardiovasculare (BCV) și rezultate adverse la pacienții cu BCV pe fundalul fragilității.

În prezent, cele mai populare sunt două metode de evaluare a sindromului de fragilitate, elaborate pe baza modelelor de dezvoltare a asteniei senile. Fenotipică și modelul de acumulare de „deficite”, cu

calculul indicelui de fragilitate [4, 28]. Una dintre primele încercări de operaționalizare a fost făcută de L.P. Fried, care a elaborat modelul fenotipic alcătuit dintr-o serie de criterii derivate din *Cardiovascular Health Study* [10].

Fenotipul de fragilitate Fried cuprinde cinci dimensiuni:

- 1) *scădere ponderală involuntară* (>5% G/ultimul an);
- 2) *scăderea forței de prehensiune digitopalmară* (forța de strângere a pumnului), măsurată cu ajutorul unui dinamometru;
- 3) *fatigabilitate*, evaluată prin întrebări derivate dintr-un chestionar privind depresia (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*);
- 4) *viteza de mers în pas obișnuit scăzută* pe distanța de 5 m ( $\leq 1$  m/s);
- 5) *nivel scăzut al activităților fizice*, evaluat printr-un chestionar special.

Pentru fiecare dintre aceste criterii se folosesc valori-prag specifice. La un indice rezultat  $\geq 3$  criterii, pacienții sunt considerați fragili, la o valoare de 1-2 criterii – prefragili, absența criteriilor (indice zero) definind pacienții robuști. Un rol important în formarea manifestărilor fenotipice ale SF îl are sarcopenia – pierderea generalizată progresivă a masei și a forței musculare [24].

K. Rockwood a propus un model de acumulare a deficitelor sau un indice de fragilitate bazat pe *Studiul canadian de îmbătrânire*. A fost elaborată o listă de 70 de patologii, simptome și sindroame geriatrice, care au fost denumite prin termenul „deficite”. Ulterior, lista a fost redusă la 40 [18], aceste deficite fiind identificate în cadrul unor studii populaționale în care s-a selectat un cumul de factori de prognostic pentru mortalitate și instituționalizare, deficite care au fost incluse în cadrul unui **indice de fragilitate** [24]: cu cât este mai aproape valoarea indicelui obținut de o unitate, sindromul de fragilitate este mai pronunțat. *Evaluarea geriatrică cuprinzătoare* (Comprehensive Geriatric Assessment – GCA) este considerată „standardul de aur” pentru evaluarea și managementul fragilității. Aceasta reprezintă un model de evaluare globală, multidisciplinară, atât a problemelor de sănătate fizice și psihice, cât și a statutului funcțional și social al persoanelor vârstnice [9].

Indicele de fragilitate Groningene este un alt chestionar valid, utilizat în asistența primară, ce constă din 15 întrebări la care trebuie să răspundă pacientul. Acesta identifică vârstnicii fragili sau prefragili prin evaluarea: statutului funcțional, nutrițional, cognitiv; deficitului vizual, auditiv; comorbidităților și funcției psihosociale [10]. Alte teste de evaluare cu sensibilitate mare și specificitate redusă sunt: încetinirea vitezei de mers (slow walking speed) – un

instrument utilizat la evaluarea fragilității, precum și a tulburărilor cognitive; testul de cronometrare a echilibrului și a mersului (Timed Get Up and Go Test), ce indică riscul de cădere prin evaluarea mersului și a echilibrului [11].

### Epidemiologie

Conform studiilor străine, prevalența SF în rândul persoanelor care se află la domiciliu în vârstă  $\geq 65$  de ani constituie în medie aproximativ 10,7%, iar prevalența generală – 41,6% [8]. Prevalența SF crește odată cu înaintarea în vârstă, atingând cifra de 26,1% în rândul persoanelor  $\geq 85$  de ani. SF este semnificativ mai frecvent diagnosticat la femei decât la bărbați. În instituțiile de îngrijire medicală, prevalența SF atinge 52,3% [17]. Conform studiilor din Rusia, în rândul populației din Sankt Petersburg (Kolpino) cu vârsta  $\geq 65$  de ani, prevalența acestui sindrom constituie de la 21,1% până la 43,9%, iar rata de deces este de la 24,7% la 65,5%. Printre pacienți din policlinicile din Moscova, SF reprezintă 4,2–8,9%, iar moartea – 45,8–61,3% [15].

### Codificarea CIM (Clasificarea Internațională a Maladiilor)

Îmbătrânirea la om este extrem de eterogenă și variabilitatea sa crește odată cu înaintarea în vârstă [7]. În consecință, vârsta cronologică are o utilitate limitată pentru diagnostic, prognostic și tratament. Pe măsură ce societățile îmbătrânesc în întreaga lume, apare necesitatea de a îmbunătăți capacitatea de a evalua sănătatea populației, de a menține funcția fizică și cea cognitivă din punct de vedere holistic, și acest lucru poate fi realizat prin îmbunătățirea CIM de raportare. Codificarea conform CIM-10 conține codul R54: "Senilitatea", fără mențiune de psihoză. Astfel, actualmente există necesitatea de a introduce un nou cod pentru sindromul de fragilitate, care afectează un număr mare din populația vârstnică [13].

### Clasificarea sindromului de fragilitate

În funcție de gravitatea scăderii activității funcționale, se face distincție între SF *ușor*, *moderat* și *sever*. Evoluția sindromului de fragilitate la vârstnici și gradarea sa conform severității sunt clar ilustrate în **Scala clinică de fragilitate** [15, 20]:

**1. În formă** – oameni robuști, activi, energici și motivați. Acești oameni se antrenează, de regulă. Sunt printre cei mai adaptați/mai în formă conform vârstei lor.

**2. Bine/Potrivit** – persoane care nu au simptome și semne vizibile de boală, dar sunt mai puțin energice decât categoria 1. Adesea, ele se antrenează sau sunt foarte active ocazional, de exemplu sezonier.

**3. Moderat** – oameni ale căror probleme medicale sunt bine controlate, dar nu sunt activi în mod regulat dincolo de mersul de rutină.

**4. Vulnerabil** – deși nu depind de alții pentru ajutor zilnic, de multe ori simptomele limitează activitățile. O plângere comună este „încetinirea” și/sau oboseala în timpul zilei.

**5. Ușor fragil/slab** – acești oameni au adesea o încetinire mai evidentă; conform IADL, necesită ajutor (finanțe, transport, lucrări casnice grele, medicamente). De obicei, fragilitatea ușoară afectează progresiv cumpărăturile și mersul pe jos singuri, pregătirea mesei și treburile casnice.

**6. Moderat vulnerabil** – au nevoie de ajutor pentru toate activitățile exterioare și pentru a menține casa. În interior, au adesea probleme cu scările, au nevoie de ajutor la scăldat și ar putea avea nevoie de asistență minimă cu pansamentul.

**7. Sever/Grav** – depind complet de alții în îngrijirea personală, indiferent de cauză (fizică sau cognitivă). Chiar și așa, par stabili și nu prezintă risc mare de deces (în termen de ~ 6 luni).

**8. Foarte sever** – oameni complet dependenți, care se apropie de sfârșitul vieții. De obicei, nu se pot recupera nici măcar de o boală minoră.

**9. Terminal III** – sfârșitului vieții. Această categorie se aplică persoanelor cu o speranță de viață  $< 6$  luni, care sunt în mod evident vulnerabile.

### Tabloul clinic

Pacienții vârstnici și senili pot avea o serie de semne și simptome nespecifice, care indică o posibilă prezență a sindromului de fragilitate sau un risc crescut. Anumite simptome, cum ar fi pierderea nedorită în greutate cu mai mult de 4-5 kilograme în ultimul an, căderi, incontinență urinară, delir, demență, dependență de persoane terțe, limitarea semnificativă a mobilității, sunt cei mai semnificativi markeri ai prezenței SF [15].

Metodele de cercetare cu raze X pentru detectarea sarcopeniei, osteopeniei, calcificărilor vasculare, obezității sarcopenice, degenerării coloanei cervicale și atrofiei cerebrale ca criterii probabile de fragilitate sunt considerate instrumente suplimentare pentru depistarea timpurie a pacienților vârstnici cu risc ridicat de SF [3, 6].

Prevalența sindromului de fragilitate, conform diferitor studii, variază mult și depinde de diverși factori, precum vârsta eșantionului studiat, sexul, rasa, caracteristicile geografice și economice ale locului de reședință, criteriile de diagnostic utilizate, nivelul activității fizice și mulți alții. De exemplu, în studiul realizat de L.P. Fried și colab. în rândul populației de peste 65 de ani, bărbații au avut criteriile de SF în 31,5% cazuri, iar femeile – în 68,5% cazuri ( $p < 0,001$ )

[10]. Într-un studiu realizat de M. Cesari și colab., din 81 de subiecți cu vârsta de 74,8 ani ( $\pm 6,8$  ani), 8,8% au fost fragili în conformitate cu criteriile modelului fenotipic [14]. Un studiu asupra prevalenței prefragilității și a fragilității în rândul bărbaților cu vârsta peste 65 de ani, precum și a efectelor acestor fenomene asupra prognosticului pe termen lung (urmărire de 12 ani), a relevat 4% participanți fragili și 40% prefragili [14]. SF a fost cel mai des detectat în rândul afroamericanilor (6,6%) și al asiaticilor (5,8%). La reprezentanții rasei albe, acesta a fost depistat în doar 3,8% cazuri. Totodată, riscul de deces la bărbații fragili a fost mai mare – 95%.

O serie de alte studii au obținut rate de prevalență mare a SF. În unul din studiile epidemiologice asupra vârstnicilor ( $\geq 70$  de ani) din Spania, au fost identificați 20% de pacienți fragili [11]. În studiul realizat de B.A. Mohr și colab. în rândul populației cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani, fragilitatea a fost detectată la 11%, printre cei de la 80 la 86 de ani – la 36,5% [21]. Tendința de creștere a incidenței SF din ultimii ani indică necesitatea depistării timpurii a simptomelor lui, întrucât semne și simptome pot apărea adesea în rândul populației din categoria vârstei medii (între 44 și 60 de ani), numărul acestor cercetări este însă limitat [9, 12, 27]. Este de menționat că prevalența manifestărilor SF în rândul populației variază în funcție de limitele de vârstă alese ale eșantionului studiat, de sex, rasă și de alți factori.

Pe lângă vârsta și sexul vârstnicilor, alți factori importanți ce determină dezvoltarea SF sunt condițiile socioeconomice și stilul de viață. Astfel, în 2004, în Uniunea Europeană a fost realizat un studiu multidisciplinar, care a inclus o populație din 10 țări: Austria, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Spania, Suedia și Elveția [2]. Din 18.227 de participanți în studiu cu vârsta de peste 50 de ani, doar 9% au arătat absența a cel puțin unui criteriu de fragilitate. În rândul populației de vârstă mijlocie, 4,1% au fost fragili, pe când în 37,4% cazuri au fost identificate unele criterii de fragilitate. Femeile din eșantionul de studiu au suferit mai des de fragilitate și de prefragilitate (5,2% și, respectiv, 42%;  $p < 0,001$ ) decât bărbații (2,9% și, respectiv, 32,7%;  $p < 0,001$ ). În grupa de peste 65 de ani, 17% erau fragili și 42,3% – prefragili. Femeile au fost fragile în 21% și prefragile în 42,7% din cazuri. Bărbații fragili au constituit 11,9%, iar cei prefragili – 41,9% din cazuri ( $p < 0,001$ ).

În rândul populației de peste 65 de ani, fragilitatea a fost cea mai răspândită în Europa de Sud (21% în Spania, 14,3% în Italia, 11,3% în Grecia, 9,3% în Franța), pe când în alte țări aceasta a înregistrat sub 9%. Prefragilitatea a fost atestată cel mai frecvent în Spania (53,7%), Italia (48,8%) și Grecia (45,8%). Nu au existat

diferențe în prevalența SF în funcție de sex, nivelul de educație, profesie, starea civilă sau locul de reședință. Incidența a crescut odată cu vârsta și a fost mai mare la persoanele cu depresie, dizabilitate, boli cardiovasculare și leziuni ale sistemului nervos central.

Într-un studiu, E.G. Lewis și colab. au analizat prevalența SF în rândul populației țărilor cu venituri mici sau medii, folosind criteriile modelului fenotipic [29]. Prevalența fenotipului de fragilitate, calculat în funcție de datele complete pentru 196 de participanți, a constituit 9,25%.

Conform rezultatelor diverselor studii clinice, pacienții cu SF au un grad ridicat de comorbiditate [19], acesta adesea fiind combinat cu boli ale sistemelor respirator, musculo-scheletic, cardiovascular și cu cancer cu diversă localizare. Cu toate acestea, cel mai adesea, pacienții cu SF suferă de BCV și, probabil, aceste afecțiuni se bazează pe factori de risc și mecanisme fiziopatologice comune. Astfel, într-un studiu privind SF realizat de N. Veronese și colab. s-a evidențiat un risc crescut de BCV în rândul pacienților fragili, comparativ cu cei fără semne de fragilitate [25]. Pe baza rezultatelor, autorii au concluzionat că fragilitatea este un factor de risc independent pentru BCV în rândul persoanelor vârstnice. Într-o cercetare desfășurată de N.A. Ricci și colab. cu 761 de participanți, 9,7% au fost fragili, 48% – prefragili și 42,3% nu au avut semne de fragilitate [26]. Cel mai frecvent factor de risc pentru BCV în rândul participanților în acest studiu a fost hipertensiunea arterială (84,4%), urmată de diabetul zaharat de tip 2. La pacienții cu SF, riscul ridicat de a dezvolta diverse complicații este de asemenea asociat cu polipragmazia și complianța scăzută la terapia medicamentoasă [22, 23].

Studiile care evaluează prevalența fragilității în țările cu niveluri diferite de venit sunt unice, ceea ce confirmă necesitatea unor cercetări epidemiologice suplimentare în acest domeniu, deoarece fenomenul de îmbătrânire globală duce la o creștere a speranței de viață, dat totodată la o scădere a calității vieții. Riscul de a deveni fragil se majorează și el odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât, în viitor, numărul de persoane vârstnice și fragile va fi tot mai mare, în lipsa unor metode de prevenție, screening și tratament. Îmbătrânirea activă și sănătoasă depinde în mare parte de metodele de profilaxie [22, 23].

## Concluzii

1. Având în vedere creșterea speranței de viață a populației din diferite țări, problema sindromului de fragilitate este extrem de relevantă.

2. Variabilitatea datelor privind prevalența fragilității și a prefragilității în cadrul populației generale, conform rezultatelor diferitor studii epidemiologice și clinice, este ridicată.

3. Fragilitatea înrăutățește calitatea vieții populației, mărește riscul de dependență, ceea ce duce la o vulnerabilitate crescută a populației fragile la efectele factorilor endo- și exogeni, cu un risc ridicat de pierdere a autonomiei și de deces, dar încă nu există un consens cu privire la cel mai corect instrument de diagnostic al SF. Așadar, sunt necesare studii suplimentare pentru a identifica metodele eficiente de profilaxie, prevenție și diagnostic.

### Bibliografie

- Afilalo J., Lauck S., Kim D.H. Older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. In: *J. Am. College of Cardiol.* 2017, vol. 70(6), pp. 689-700. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.jacc (citat la 24.06.2017).
- Bauer J.M., Biolo G., Cederholm T. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROTAGE study group. In: *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013, vol. 14(8), pp. 542-559.
- Brown M., Sinacore D.R., Ehsani A.A. et al. Low-Intensity Exercise as a Modifier of Physical Frailty in Older Adults. In: *Arch. Phys. Med. Rehab.* 2000, vol. 81, pp. 960-965.
- Buta B.J. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. In: *Ageing Res. Rev.* 2016, vol. 26, pp. 53-61.
- Carver L.F., Beamish R., Phillips S.P. Successful Aging: Illness and Social Connections. In: *Geriatrics* (Basel). 2018, vol. 3(1), p. 3. Disponibil pe: doi: 10.3390/geriatrics 3010003
- Chandler J.M., Duncan P.W., Kochersberger G., Studenski S. Is Lower Extremity Strength Gain Associated with Improvement in Physical Performance and Disability in Frail, Community Dwelling Elders? In: *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1998, vol. 79, pp. 24-30.
- Clegg A., Bates C., Young J., et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. In: *Age Ageing.* 2016, vol. 45(3), pp. 353-360.
- Collard R.M. et al. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012, vol. 60(8), pp. 1487-1492.
- Ehsani A.A., Spina R.J., Peterson L.R. et al. Attenuation of Cardiovascular Adaptations to Exercise in Frail Octogenarians. In: *J. Appl. Phys.* 2003, vol. 95, pp. 1781-1788.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. In: *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, vol. 56(3), pp. 146-156. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Gill T.M., Baker D.I., Gottschalk M. et al. A Program to Prevent Functional Decline in Physically Frail, Elderly Persons Who Live at Home. In: *New Engl. J. Med.* 2002, vol. 347, pp. 1068-1074.
- Harber M.P., Konopka A.R., Douglass M.D., et al. Aerobic Exercise Training Improves Whole Muscle and Single Myofiber Size and Function in Older Women. In: *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2009, vol. 297, pp. 1452-1459.
- International Classification of Diseases (ICD) Information Sheet.* 2019. Disponibil pe: <https://www.who.int/classifications/icd/factsheet/en/> (citat la 4.12.2019).
- Izquierdo M., Lusa Cadore E. Muscle Power Training in the Institutionalized Frail: A New Approach to Counteracting Functional Declines and Very Late-Life Disability. In: *Curr. Med. Res. Opin.* 2014, vol. 30, pp. 1385-1390.
- Клинические рекомендации по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 года. Доступно по: [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recomend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf)
- Koh L.Y., Hwang N.C. Frailty in cardiac surgery. In: *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018, vol. 33(2), pp. 521-531.
- Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. In: *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015, vol. 16, pp. 940-945.
- Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. In: *Scientific World J.* 2001, vol. 1, pp. 323-336.
- Montero-Odasso M. et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. In: *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005, vol. 60(10), pp. 1304-1309.
- Morley J.E., Vellas B., van Kan G.A., et al. Frailty consensus: a call to action. In: *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013, vol. 14(6), pp. 392-397. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
- Pahor M., Guralnik J.M., Ambrosius W.T., et al. Effect of Structured Physical Activity on Prevention of Major Mobility Disability in Older Adults: The Life Study Randomized Clinical Trial. In: *JAMA.* 2014, vol. 311, pp. 2387-2389.
- Остапенко В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2017. 157 с.
- Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Под ред. Д.А. Сычева. Спб.: ЦОП «Профессия», 2016. 224 с.
- Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. In: *CMAJ.* 2005, vol. 173, pp. 489-495.
- Shinkai S. et al. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. In: *Age Ageing.* 2000, vol. 29(5), pp. 441-446.
- Studenski S. et al. Gait speed and survival in older adults. In: *JAMA.* 2011, vol. 305(1), pp. 50-58.
- Sugawara J., Miyachi M., Moreau K.L. et al. Age-Related Reductions in Appendicular Skeletal Muscle Mass: Association with Habitual Aerobic Exercise Status. In: *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2002, vol. 22, pp. 169-172.
- Turner G. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. In: *Age Ageing.* 2014, vol. 43(6), pp. 744-747. Disponibil pe: doi: 10.1093/ageing/afu138
- Waters D.L., Baumgartner R.N., Garry P.J., Vellas B. Advantages of dietary, exercise related and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. In: *Clinical Interventions in Aging.* 2010, vol. 5, pp. 259-270.

**Ana Popescu**, cercetător științific, asist. univ.,  
Laboratorul de Geriatrie și Gerontologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.:+37369279937,  
e-mail: ana.popescu@usmf.md

## ASPECTE CONTEMPORANE ALE UNGUENTELOR

**Diana GURANDA, Cristina CIOBANU,  
Tamara POLIȘCIUC, Nicolae CIOBANU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Formularea, elaborarea, controlul calității și evaluarea aspectelor biofarmaceutice ale preparatelor medicamentoase noi și optimizarea celor tradiționale reprezintă un domeniu de bază al farmaciei. Formele farmaceutice semisolide nu și-au pierdut actualitatea și importanța terapeutică, rămânând prioritare în dermatologie, ele se utilizează pe larg și în alte domenii ale medicinei: oftalmologie, otorinolaringologie, chirurgie, ginecologie, proctologie, cardiologie. Această utilizare largă se explică prin faptul că ele pot manifesta acțiune atât locală, cât și sistemică. În anii '60 ai secolului trecut apare o direcție științifică nouă – biofarmacia. Biofarmacia urmărește optimizarea efectului terapeutic al substanțelor medicamentoase prin formularea și elaborarea unor preparate cu biodisponibilitate mărită și prin administrarea rațională a acestora, în funcție de proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active și de caracteristicile individuale ale organismului pacientului. Așadar, cercetările biofarmaceutice au ca scop obținerea unor medicamente cu efecte terapeutice optime și toleranță ameliorată, prin eliminarea efectelor secundare nedorite. Prepararea medicamentelor a fost întotdeauna subordonată scopului terapeutic urmărit, dar pentru aprecierea calității este suficientă obținerea unui preparat corect dozat într-o formă farmaceutică și cu un aspect acceptabil la administrare. Ținând cont de cele menționate, a fost efectuată analiza cercetărilor direcționate spre optimizarea formei farmaceutice date. Scopul studiului a fost analiza factorilor farmaceutici care influențează într-o măsură suficientă eliberarea substanțelor active din bazele de excipienți și obținerea efectului terapeutic scontat. Ca materiale al acestui studiu au servit sursele bibliografice de specialitate farmaceutică și medicală. Rezultatele numeroaselor cercetări confirmă importanța acțiunii factorilor farmaceutici (starea chimică a substanței medicamentoase active; starea fizică a substanței medicamentoase; natura și cantitatea substanțelor auxiliare; procedeele tehnologice aplicate) asupra efectului terapeutic al unguentelor.

**Cuvinte-cheie:** unguent, cercetare biofarmaceutică, eficacitate

### Summary

#### Contemporary aspects of ointments

Formulation, elaboration, quality control and evaluation of biopharmaceutical aspects of new drug preparations and optimization of traditional ones is a basic area of pharmacy. Semisolid pharmaceutical forms have not lost their relevance and therapeutic importance, remaining a priority in dermatology, they are widely used in other areas of medicine: ophthalmology, otolaryngology, surgery, gynecology, proctology but also in cardiology, due to both local and systemic action. At the turn of the '60s of the last century, a new scientific direction

in pharmacy appeared – biopharmacy. Biopharmacy aims to optimize therapeutic effect of medicines by developing drugs with increased bioavailability, depending on pharmacokinetic properties of the active substances and body individual characteristics. Biopharmaceutical studies are carried out in order to obtain drugs with an optimal therapeutic effect and improved tolerance by elimination of undesirable side effects. Drug development is subordinate to the therapeutic goal, but for relevance attainment is important to prepare a proper pharmaceutical form with an acceptable appearance within administration. Based on the foregoing, an evaluation of up to date studies regarding semisolids optimization was performed. The purpose of this work consists in the analysis of pharmaceutical factors that affect the release of active substances from ointment bases in order to obtain the expected therapeutic effect. The materials for this study pharmaceutical and medicinal bibliographic research served. The results of numerous studies confirm the importance of the influence of pharmaceutical factors (chemical state of the active drug substance; physical state of the drug substance; nature and amount of excipients; technological processes) upon ointments therapeutic effect.

**Keywords:** ointment, biopharmaceutical research, effectiveness

### Резюме

#### Современные аспекты мазей

Разработка оптимального состава прописей мазей, технологии с учетом биофармацевтических аспектов лекарственных препаратов – актуальная проблема фармации. Мази как лекарственная форма не утратили своего терапевтического значения, оставаясь приоритетными в дерматологии, они широко используются в других областях медицины: офтальмологии, отоларингологии, хирургии, гинекологии, проктологии, кардиологии. Данный факт объясняется тем, что мази могут оказывать как местное, так и системное действие на организм. На рубеже 60-х годов прошлого столетия появляется новое научное направление в фармации – биофармация. Биофармация направлена на оптимизацию терапевтического действия лекарственных веществ путем разработки препаратов с повышенной биодоступностью. Биофармацевтические исследования направлены на получение лекарств с оптимальным терапевтическим эффектом и улучшенной переносимостью путем устранения нежелательных побочных эффектов. Разработка состава лекарственного препарата в форме мази подчинена терапевтической цели. Исходя из вышесказанного проведен анализ исследований, направленных на оптимизацию данной лекарственной формы. Цель данной статьи – анализ фармацевтических факторов, которые влияют на высвобождение активных веществ

из мазевых основ и получение ожидаемого терапевтического эффекта. Материалами данного исследования послужили библиографические источники фармации и медицины. Результаты многочисленных исследований подтверждают важность влияния фармацевтических факторов (химическое состояние активного лекарственного вещества: кислота, основание, соль, сложный эфир; физическое состояние вещества: кристаллическая или аморфная форма, размер частиц, полиморфизм; природа и количество вспомогательных веществ; технологические процессы) на лечебное действие мазей.

**Ключевые слова:** мазь, биофармацевтические исследования, эффективность

## Introducere

O sarcină de bază a farmaciei ca parte a sistemului de ocrotire a sănătății este activitatea științifică și de producere, legată de căutarea, cercetarea, prepararea, păstrarea și eliberarea preparatelor medicamentoase populației. Perfecționarea rațională a formelor farmaceutice utilizate în medicină și elaborarea celor noi constituie o problemă actuală pentru farmacie. Fiind o formă medicamentoasă antică, unguentele nu și-au pierdut importanța lor, ci și-au găsit aplicare în tratarea maladiilor dermatologice, chirurgicale, oftalmologice, otorinolaringologice, urologice, proctologice și cardiologice. Posibilitatea folosirii unguentelor în diferite domenii ale medicinei este legată de apariția unei ramuri noi în farmacie – *biofarmacia*. Această ramură modernă a științei farmaceutice a permis optimizarea eficacității substanțelor medicamentoase în unguente prin

formularea și prepararea acestora cu o biodisponibilitate mărită, în funcție de factorii farmaceutici care influențează efectul terapeutic al preparatului. Apariția biofarmaciei a deschis posibilități de elaborare a preparatelor topice atât cu acțiune locală, cât și cu acțiune sistemică.

**Scopul** studiului a fost analiza profundă a datelor cu referire la aspectele biofarmaceutice ale formelor semisolide, a acțiunii factorilor farmaceutici care influențează efectul terapeutic al acestora.

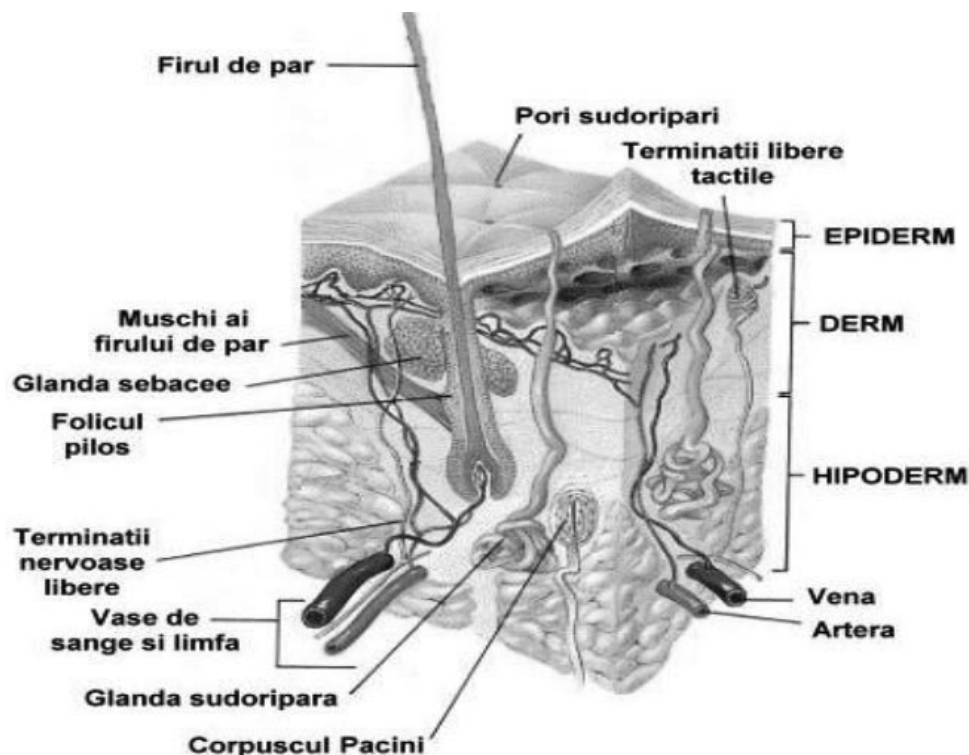
## Materiale și metode

Drept materiale au servit bazele de date ale farmacoterapiei contemporane. Au fost studiate diferite surse bibliografice și informative din literatura de specialitate (articole din reviste de specialitate, publicații periodice, manuale) din diferite țări, inclusiv din Republica Moldova.

## Rezultate și discuții

Datorită multiplelor avantaje ale unguentelor față de alte forme farmaceutice, acestea își găsesc o largă întrebuițare în practica medicală. Cerințele de bază privind acțiunea substanțelor medicamentoase din unguente sunt: eliberarea din forma farmaceutică, absorbția prin membrane și transportul la locul de acțiune. Absorbția prin piele are particularitățile sale. Pielea este un organ de origine ectodermică de natură epitelial-conjunctivă, care îndeplinește funcții de importanță vitală pentru organism. Pielea externă are trei straturi principale: *epiderma*, *derma* și *hipoderma* [3].

## Structura pielii



Bariera protectoare pe care o reprezintă pielea nu este absolută, deoarece este permeabilă pentru un număr mare de substanțe medicamentoase. Gradul de permeabilitate depinde de: starea fiziologică și proprietățile fizico-chimice ale componentelor pielii, proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active și natura excipienților formei sau a sistemului farmaceutic.

Medicamentele aplicate pe piele pot acționa local la diferite nivele, și anume local la suprafața pielii: substanțe care acționează asupra stratului cornos – cheratolitice, antiseptice, antifungice, antibiotice, sulfanilamide etc. Substanțele cu efect de profunzime pătrund la locul de aplicare la nivel de epiderm și derm: cicatrizante, antiacneice, corticosteroizi, anestezice locale etc. Substanțele cu efect regional intermediar, atât cu acțiune topică, cât și cu acțiune sistemică, în mușchi și articulații: antiinflamatoare, miorelaxante, analgezice etc.

Tratamentul sistemic cu substanțe medicamentoase active prin piele este determinat de faptul că pielea le absoarbe lent și incomplet prin stratul cornos și o mare parte din preparatul aplicat se pierde prin spălare, aderare de haine, prin descumarea stratului cornos, totuși această administrare este justificată pentru nitroglicerina, testosteron, fentanil, clonidină, nicotină ș.a. [10]. Potența efectului medicamentos sistemic depinde și de suprafața aplicării, ca în cazul administrării nitroglicerinei în unguent, când se constată o creștere de 3,5 ori a concentrației plasmatice după aplicarea pe o suprafață mai mare de 100 cm<sup>2</sup>.

Acțiunea în profunzime a formelor farmaceutice administrate extern crește de la pulberi, suspensii fluide și soluții la hidrogel emulsie ulei/apă, paste, hidrogel emulsie apă/ulei, culminând cu lipogelul.

La elaborarea preparatelor topice cu acțiune locală sau sistemică se iau în considerație factorii farmaceutici, numiți și "biofarmaceutici", care influențează calitatea produsului finit. Din factorii farmaceutici cu influență directă asupra biodisponibilității medicamentului aplicat topic menționăm următorii:

- starea chimică a substanței medicamentoase (acid, bază, sare, ester);
- starea fizică a substanței medicamentoase (forma cristalină sau amorfă, mărimea particulelor, polimorfismul);
- natura și cantitatea substanțelor auxiliare;
- procedeele tehnologice aplicate.

Rezultatele cercetărilor farmaceutice din ultimii ani demonstrează că aceeași substanță medicamentoasă, însă cu proprietăți structurale diferite, condiționează obținerea deosebirilor în răspunsul farmacodinamic și farmacocinetic.

De exemplu, starea chimică influențează cedarea hidrocortizonului din preparatele dermatologice,

care se poate prezenta sub formă de acetat sau de bază liberă, efectul terapeutic antialergic fiind mai amplu la forma acetat de hidrocortizon; izomerul levogir a ibuprofenului este o formă activă, iar izomerul dextrogir este inactiv farmacodinamic.

Multe substanțe medicamentoase există în câteva forme polimorfe, care diferă prin proprietăți fizico-chimice (solubilitate, stabilitate, temperatură de topire). Astfel, cortizonul acetat există în cinci modificări polimorfe, dar biodisponibilă este doar forma 1 [17]; indometacina se prezintă sub trei forme polimorfe cristaline, polimorfii 1 și 2 au o biodisponibilitate mai înaltă comparativ cu polimorfii 3 [6]. O substanță solidă poate fi amorfă sau cristalină. Substanțele necristalizate, deci amorfe, sunt instabile din punct de vedere terapeutic.

Un rol important în eliberarea substanțelor active din excipienți îl joacă mărimea particulelor. De mărimea particulelor în mare măsură va depinde viteza și partea absorbită în orice mod de administrare. Dar alegerea mărimii particulelor substanței medicamentoase în fiecare caz aparte trebuie să fie demonstrată științific. Gama dimensiunilor particulelor trebuie să fie precizată pentru fiecare substanță în parte, în funcție de acțiunea unguentului – locală ori sistemică. O creștere a suprafeței efective a particulelor solide de substanță medicamentoasă, realizată prin micșorarea dimensiunilor acestora, va mări viteza de absorbție din unguente. Aceasta relevă importanța pe care o are mărimea particulelor de substanță în biodisponibilitate. Dintre substanțele a căror biodisponibilitate crește prin micșorarea dimensiunii particulelor în unguente enumerăm: antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfanilamidele, nitrofuranii, antibioticele, antisepticele ș.a. [9]. Rezultate clare privind influența mărimii particulelor asupra eliberării și absorbției substanțelor din unguente, după cum demonstrează datele din literatura de specialitate, sunt obținute în studiul unguentelor-suspensii. Reducerea dimensiunilor particulelor acidului salicilic, hidrocortizonului, prednisolonului de la 100-125 μm până la 2-10 μm mărește de 3-4 ori absorbția lor din unguente.

În lucrările dedicate studiului acțiunii substanțelor auxiliare asupra eficacității preparatelor medicamentoase se acordă o atenție deosebită excipienților folosiți în tehnologia creării unguentelor, cremelor și gelurilor. Excipienții, alături de proprietățile substanțelor medicamentoase, au un rol important în difuziunea percutanată a principiilor active, acestea trebuie să asigure o bioadeziune optimă la aplicare pe piele sau mucoase fără separare de faze.

Substanțele auxiliare pot fi clasificate în funcție de origine, rol și destinație. După originea

lor, substanțele auxiliare se clasifică în: substanțe naturale; substanțe sintetice; substanțe semisintetice; produse biotehnologice. Iar după destinația lor, în: materiale de bază, stabilizatori; promotori de penetrație; prolongatori; aromatizanți ș.a. [2].

O problemă importantă în cazul unguentelor este determinată de afinitatea substanțelor active pentru excipient. Inertitatea chimică a unei baze determină, într-o măsură considerabilă, stabilitatea întregii compoziții [11]. Potențialele interacțiuni dintre medicamente și excipienți pot afecta proprietățile chimice, fizice, terapeutice și stabilitatea formei de dozare prin reacții de oxidare, izomerizare, fotoliză, polimerizare etc. Pentru determinarea

compatibilității dintre medicament și excipient, se utilizează metode de analiză termică, precum calorimetria cu scanare diferențială, termoanaliza gravimetrică, analiza termică diferențială și alte metode analitice, inclusiv cele cu difracție de raze X. Selectarea calitativă și cantitativă a excipienților se efectuează prin intermediul conceptului calității prin design, prin identificarea atributelor critice și a parametrilor de proces într-un spațiu proiectat la computer [11].

În prezent, pentru a asigura calitatea, stabilitatea și eficacitatea formelor semisolide, se utilizează o gamă largă de excipienți (v. tabelul) [12, 13].

Componente de actualitate în formularea produselor topice

Funcționalitatea componentelor	Descrierea componentelor	Exemple
Baza de unguent emolient / rigidizant / unguent	Materiale principale de formare a structurii pentru forma de dozare semisolidă. Pe baza compoziției și a caracteristicilor lor fizice, farmacopea clasifică bazele de unguent în: hidrocarburi (baze oleaginoase), baze de absorbție, baze nemiscibile cu apă și baze solubile în apă.	Lanolină hidrică, lanolină anhidră, alcooli lanolină, ceară microcristalină, parafină, petrolatum (vaselină), polietilenglicoli, acid stearic, alcool stearil, ceară albă, ceară galbenă, ceară de carnauba, alcool cetilic, ceară de ester estetic, ceară emulsionantă
Agent emulsionant / agent de solubilizare	Surfactanți folosiți pentru a reduce tensiunea interfacială și a stabili bazele emulsive; pentru a îmbunătăți umectarea și solubilitatea materialelor hidrofobe.	Polisorbat 20, polisorbat 80, polisorbat 60, poloxamer, ceară emulsionantă, monostearat de sorbitan, monooleat de sorbitan, lauril sulfat de sodiu, monostearat de propilen glicol, eter de etilen glicol monoetil, sodiu docusat
Umectant (polioli)	Promovează reținerea apei în sistem.	Glicerină, propilenglicol, polietilenglicol, soluție de sorbitol; 1, 2, 6 hexanetriol
Agent de îngroșare / gelifiere	Crește vâscozitatea.  Materiale principale pentru formarea structurii gelurilor	Carbomer, metil celuloză, sodiu carboxil metil celuloză, carrageenan, dioxid de siliciu coloidal, gumă de guar Hidroxiopropil celuloză, hidroxiopropil metil celuloză, gelatină, oxid de polietilenă, acid alginic, alginat de sodiu, silice fumată
Conservant	Previne creșterea microbiană.	Acid benzoic, propil paraben, metil paraben, imidurea, acid sorbic, sorbat de potasiu, clorură de benzalconiu, acetat de fenil mercuric, clorobutanol, fenoxietanol
Intensificator de penetrare	Crește permeabilitatea prin promovarea difuziei, compartimentării sau solubilității medicamentoase a unui ingredient activ prin stratul cornos.	Propilenglicol, etanol, alcool izopropilic, acid oleic, polietilenglicol
Agent de chelare	Leagă ionii de metal pentru a reduce la minimum degradarea catalizată de metal și pentru a îmbunătăți efectul de conservare.	Tetraacetat de etilenă diamină
Antioxidant	Pentru a minimiza deteriorarea oxidativă.	Hidroxianizol butilat, hidroxitoluen butilat
Agent de acidifiere / alcalinizare / tamponare	Menține un pH corespunzător formei de dozare.	Acid citric, acid fosforic, hidroxid de sodiu, fosfat de sodiu monobazic, trolamină
Vehicul / solvent	Facilitează dispersia și / sau dizolvarea substanței medicamentoase active.	Apă purificată, hexilenglicol, propilenglicol, alcool oleic, carbonat de propilenă, ulei mineral

Pentru a mări permeabilitatea substanțelor medicamentoase, precum în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene (indometacină, diclofenac, fenilbutazonă, ketoprofen ș.a.), se folosesc ca vehicul baze emulsive ulei/apă în asociere cu promotori de penetrare, astfel intensificând ajungerea fragmen-

telor active farmacologic la receptori. Absorbția substanțelor crește în măsura în care există o fază uleioasă și este favorizată penetrația în profunzime prin pansamente ocluzive.

Antihistaminicele receptorilor H<sub>1</sub> și H<sub>2</sub> trebuie administrate local în hidrogel de hidroxipropilmetil-



celuloză, care actualmente reprezintă o materie de elecție pentru crearea gelurilor farmaceutice [15], în hidrogel de carbomer și cromoglicat de sodiu pentru a evita reacțiile de sensibilizare.

Substanțele tensioactive, folosite ca adjuvanți pentru preparatele topice, pot avea efect asupra penetrării prin micșorarea tensiunii interfaciale și prin mărirea solubilității aparente. Pentru a determina capacitatea de penetrare a substanței medicamentoase prin membranele celulare, actualmente sunt aplicate pe larg metode *in vitro*, cu utilizarea celulelor de difuzie, analiza paralelă a permeabilității membranei artificiale (piele-PAMPA) și *tape-strippingul* [8].

În funcție de natura bazei de unguent, s-a stabilit următoarea ordine de cedare a substanțelor medicamentoase: baze de unguent hidrocarburi < baze de unguent grăsimi animale și vegetale < baze de unguent emulsive de tip apă/ulei < baze emulsive de tip ulei/apă < baze de unguent hidrofiele.

Pe parcursul mai multor ani (1991-2020), la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică și la Catedra de tehnologie a medicamentelor de la USMF Nicolae Testemițanu se desfășoară studii referitor la modificarea compușilor nitrofuranici, determinarea disponibilității farmaceutice, activității microbiologice a substanțelor medicamentoase sub formă de unguente [1, 4, 17].

Predispunerea spre o cedare mai înaltă a substanțelor din excipienții hidrofilii a fost demonstrată și pentru compuși nitrofuranici, care, formulați topic pe bază de PEG-uri, cedează substanțele active mai bine în comparație cu cele preparate pe excipienți grași [5]; la fel și griseofulvina micronizată, administrată topic, are o cedare mai înaltă dacă e preparată pe PEG 4000.

Un alt factor farmaceutic este tehnologia de preparare a formulărilor semisolide, care are la bază crearea unor sisteme disperse din substanțele active și auxiliare ce pot fi introduse în baza de unguent în mai multe moduri: a) prin *dizolvare*, obținându-se unguente soluții; b) prin *emulsionare*, obținându-se unguente emulsii; c) prin *suspendare*, obținându-se unguente suspensii, d) prin *mixajul* acestora, obținându-se unguente polifazice. Unguentele-soluție conțin substanța medicamentoasă sub formă de dispersie moleculară, de unde este bine absorbită, dacă afinitatea ei este mai mare pentru piele și baza de unguent o cedează ușor; unguentele-suspensie conțin substanța medicamentoasă insolubilă în baza de unguent, care este cedată ușor, iar absorbția va depinde de mărimea particulelor și de gradul de solubilitate; unguentele-emulsii asigură o distribuție uniformă a substanțelor solubile în ambele faze.

Astfel, acidul salicilic are acțiune moderată când este suspendat în baze grase, în baze emulsive apă/ulei are acțiune cheratolitică intensă [14]; crema ce conține 1% hidrocortizon dizolvat prezintă o activitate vasoconstrictoare mai mare decât crema cu hidrocortizon dispersat sub formă de suspensie [7].

Unele substanțe medicinale, datorită bunei solubilități în apă, sunt introduse în unguente după tipul suspensiei, deoarece dizolvate în apă fie își pierd efectul terapeutic, fie prezintă toxicitate la dizolvare. Antibioticele sunt inactivate cu ușurință în prezența apei, de aceea unguentele sunt preparate pe baze de absorbție de natură lipofilă – petrolatum: lanolină anhidră, în proporție de 6: 4. Sulfatul de zinc, resorcina ș.a., atunci când sunt dizolvate în apă, sunt absorbite rapid în sânge, ceea ce poate duce la efecte toxice asupra organismului și la necroză tisulară.

Din cele expuse putem concluziona că factorii fizico-chimici ai substanței medicamentoase active, substanțele auxiliare și tehnologia de preparare au un rol foarte important pentru eficacitatea și biodisponibilitatea unguentelor, iar varietatea excipienților utilizați în formularea produselor topice trebuie să fi argumentată fundamental atât farmacotehnic, cât și din punct de vedere dermatologic în raport cu stadiul îmbolnăvirii, simptomele leziunilor, tipul de piele etc.

## Concluzii

Pentru obținerea efectului terapeutic dorit al unguentelor, o cerință importantă este eliberarea substanțelor medicamentoase din excipienți, absorbția prin membrane și transportul acestora la locul de acțiune.

Activitatea substanțelor medicamentoase în unguente depinde de un șir de factori: starea fiziologică și proprietățile fizico-chimice ale componentelor pielii, proprietățile substanțelor active, factorii farmaceutici (starea chimică și cea fizică a substanței medicamentoase; natura și cantitatea substanțelor auxiliare; procedeele tehnologice aplicate) etc.

Analiza literaturii de specialitate denotă importanța acțiunii factorilor farmaceutici asupra eficacității terapeutice a unguentelor.

## Bibliografie

1. Babără D. *Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a formelor medicamentoase cu izohidrafural*: tz. dr. șt. farm. Chișinău, 1997.
2. Buhs L., Kolinski R., Westenberger B. Topical drug classification. In: *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, vol. 295, pp. 101–111.
3. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. *Biofarmacie și farmacocinetică*. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
4. Donici E. *Elaborarea, analiza și standardizarea formelor farmaceutice combinate cu conținut de izohidrafural*: tz. dr. șt. farm. Chișinău, 2019.

5. Guranda D., Polișciuc T., Ciobanu C. ș.a. Perspectivele utilizării nitrofuranilor în tratamentul plăgilor. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2019, nr. 1-4, pp. 59-62.
6. Kaiser R., Pramod K., Shanti R. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. In: *Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. Open Access.
7. Kerryn A., Barnes G., Barnes T. Increased bioavailability of hydrocortisone dissolved in a cream base. In: *Australasian Journal of Dermatology*. 2015, vol. 56, pp. 30-34.
8. Lehman P.A., Franz T.J. Assessing topical bioavailability and bioequivalence: a comparison of the in vitro permeation test and the vasoconstrictor assay. In: *Pharm. Res.* 2014, vol. 31, pp. 3529-3537.
9. Popovici I., Lupuleasa D. *Tehnologie farmaceutică*. Tratat, vol. 1, ed. a 2-a. București: Editura Polirom, 2011. 720 p.
10. Popovici I., Lupuleasa D. *Tehnologie farmaceutică*. Tratat, vol. 2. București: Editura Polirom, 2008. 1071 p.
11. Rong-Kun C., Raw A., Lionberger R. et al. Development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. In: *AAPS J.* 2013, vol. 15, nr. 1, pp. 41-52.
12. Semkina O.A., Dzhavakhyan M.A., Levchuk T.A., et al. Auxiliary substances used in technology of soft medicinal forms: ointments, gels, liniments, and creams (a review). In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005, vol. 39, nr. 9, pp. 497-499.
13. Tarun Garg, Goutam Rath, Amit K. Goyal. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. In: *Drug Delivery*. 2015, vol. 22, nr. 8, pp. 969-987.
14. Vicaș L.G. *Tehnică farmaceutică*. Editura Universității din Oradea, 2006. 457 p.
15. Vlaia L., Coneac G., Olariu I. Cellulose derivatives-based hydrogels as vehicles for dermal and transdermal drug delivery. In: *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels*. Chapter 7. Intech, 2016, pp. 159-200.
16. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. *Технология лекарств*. Харьков, 2006, с. 41-48.
17. Панина Т.П., Истранов Л.П., Чех А.П., Заплитная С.В. Опыт получения мази фурацилина на коллагеновой основе. В: *Тезисы докладов Всесоюзной научной конференции*. Кишинев, 1991, с. 72.

**Diana Guranda**, conferențiar universitar,  
Catedra de tehnologie a medicamentelor,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373 22205466, +373 67101107;  
e-mail: diana.guranda@usmf.md

METODE CONTEMPORANE  
DE SCREENING ȘI PREVENIRE  
A PREECLAMPSIEI ÎN PRIMUL  
TRIMESTRU DE SARCINĂ

Vera OLEINIC,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Preeclampsia afectează 2-5% din femeile însărcinate și este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, mai ales atunci când debutul bolii este timpuriu. Scopul principal al acestui articol este revizuirea literaturii privind metodele eficiente de prezicere a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină pentru a identifica femeile cu risc ridicat de a dezvolta preeclampsie, astfel încât măsurile necesare să poată fi inițiate cât mai devreme, pentru a preveni sau a reduce cel puțin frecvența apariției acestei afecțiuni. Până în prezent au fost găsiți câțiva biomarkeri promițători pentru predicția preeclampsiei, folosiți aparte sau în combinație. Aceștia includ: a) markeri biochimici, cum ar fi nivelul factorului de creștere placentar (PIGF), al tirozin-kinazei 1 solubile (sFlt-1) și al raportului sFlt-1/PIGF, precum și nivelul de proteină placentară 13 (PP13), endoglină solubilă (sEng), proteină plasmatică A (PAPP-A) asociată cu sarcina; b) markeri fiziologici și biofizici, cum ar fi presiunea arterială medie și indicele de pulsilitate al arterei uterine. În concluzie, markerii biochimici s-au dovedit a fi promițători în predicția preeclampsiei încă din primul trimestru de sarcină la gravidele cu factori de risc.

**Cuvinte-cheie:** preeclampsie, predicție, primul trimestru de sarcină

### Summary

#### Contemporary methods of screening and preventing preeclampsia in the first trimester of pregnancy

Preeclampsia affects 2-5% of pregnant women and is one of the main causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially when the state of onset is early. The main purpose of this article is the literature review of methods for predicting effective preeclampsia in the first trimester of pregnancy, to identify women at high risk of developing preeclampsia, so that the necessary measures can be initiated early enough to prevent or reduce at least the frequency of preeclampsia. So far, some promising biomarkers have been found for predicting preeclampsia, either alone or in combination. These include: a) biochemical markers, such as levels of placental growth factor (PIGF), soluble tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and sFlt-1/PIGF ratio, as well as levels of placental protein 13 (PP13), soluble endoglin. (sEng), plasma protein A (PAPP-A) associated with pregnancy; b) physiological and biophysical markers, such as mean blood pressure and uterine artery pulsatility index. In conclusion, these biochemical markers proved to be promising in predicting preeclampsia from the first trimester of pregnancy on pregnant women with risk factors.

**Keywords:** preeclampsia, prediction, first trimester of pregnancy

### Резюме

#### Современные методы скрининга и профилактики преэклампсии в первом триместре беременности

Преэклампсия встречается у 2-5% беременных женщин и является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в ранних стадиях. Основная цель этой статьи – обзор литературы об эффективных методах прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности, чтобы выявить женщин с высоким риском развития преэклампсии, а необходимые меры были бы приняты достаточно рано, чтобы предотвратить или уменьшить по крайней мере частоту этой болезни. До настоящего времени были найдены некоторые многообещающие биомаркеры для прогнозирования преэклампсии, отдельно или в комбинации. К ним относятся: а) биохимические маркеры, такие как уровни фактора роста плаценты (PIGF), соотношение растворимой tirozin-киназы 1 (sFlt-1) и sFlt-1/PIGF, а также уровни белка плаценты 13 (PP13), растворимого эндоглина (sEng), белка плазмы А (PAPP-A), связанного с беременностью; б) физиологические и биофизические маркеры, такие как среднее артериальное давление и индекс пульсирующей маточной артерии. Биохимические маркеры оказались многообещающими в прогнозировании преэклампсии у беременных женщин с факторами риска с первого триместра беременности.

**Ключевые слова:** преэклампсия, прогнозирование, первый триместр беременности

### Introducere

Preeclampsia este o afecțiune multisistemică ce afectează circa 2-5% din femeile însărcinate și este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, mai ales atunci când are un debut timpuriu. La nivel mondial, 76.000 de femei și 500.000 de nou-născuți mor în fiecare an din cauza acestei afecțiuni. Mai mult, femeile din țările cu resurse reduse prezintă un risc mai mare de a dezvolta preeclampsie, în comparație cu cele din țările dezvoltate [14].

Un sondaj realizat de Organizația Mondială a Sănătății privind mortalitatea maternă arată că numărul de decese cauzate de hipertensiunea arterială indusă de sarcină este în continuare mare la nivel mondial, HTA fiind una dintre primele trei cauze ale deceselor materne [18]. Morbiditatea și mortalitatea femeilor și a copiilor provocate de

preeclampsie sunt probleme majore de sănătate publică, în special în țările cu venituri mici sau medii. La nivel mondial, 2-10% din femei sunt afectate de preeclampsie și circa 0,03-0,05% sunt afectate de eclampsie. Incidența eclampsiei în țările dezvoltate din America de Nord și Europa este similară și este estimată la aproximativ 5-7 cazuri la 10.000 nașteri. Incidența mai mare a preeclampsiei din țările în curs de dezvoltare este cauzată de posibilitățile ratate de prevenire a hipertensiunii – tulburări legate de calitatea joasă a asistenței medicale [7, 17]

**Scopul** acestui studiu este revizuirea literaturii privind cele mai eficiente metode de predicție a preeclampsiei, pentru a preveni apariția ei și a complicațiilor severe pe care le poate cauza această afecțiune.

### **Materiale și metode**

Metodologia de selectare a surselor literare: au fost folosite cuvintele-cheie *preeclampsie*, *predicția preeclampsiei*, *markeri de predicție a preeclampsiei*, fiind selectate aproximativ 730 de articole științifice. Ulterior au fost alese sursele ce au prezentat un interes mai sporit la tema dată dintre cele mai recente publicații (anii 2019-2020), iar în această revizuire a literaturii au fost incluse date din 20 de articole.

Preeclampsia a fost definită anterior ca apariția hipertensiunii arteriale însoțite de proteinurie semnificativă după 20 de săptămâni de gestație. Recent, definirea preeclampsiei a fost extinsă și actualmente la nivel internațional este acceptată definiția propusă de Societatea Internațională pentru Studiul Hipertensiunii Arteriale în Sarcină (ISSHP). Conform ISSHP, preeclampsia este definită ca tensiune arterială sistolică  $\geq 140$  mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică  $\geq 90$  mm Hg în cel puțin două ocazii măsurate la patru ore distanță la femeile anterior normotensive, cu debut după 20 de săptămâni de gestație, și este însoțită de una sau mai multe dintre manifestările [2, 4, 19]: proteinurie ( $\geq 300$  mg/24 ore sau  $\geq 2$  + picătură); evidența altor disfuncții ale organelor materne, inclusiv leziuni renale acute (creatinină  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$ ; 1 mg/dL); afectarea ficatului (transaminaze crescute, de ex., alanina aminotransferaza sau aspartat aminotransferaza  $>40$  UI/L) cu sau fără dureri abdominale epigastrice; complicații neurologice (de ex., eclampsie, status mental alterat, orbire, accident vascular cerebral, clon, dureri de cap severe și sco-toame persistente) sau complicații hematologice (trombocitopenie  $<150.000/\mu\text{L}$ , coagulare intravasculară diseminată, hemoliză), sau disfuncție utero-placentară (de ex., restricția de creștere intrauterină a fătului) [14, 20].

Ghidul Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din 2019 (din Marea

Britanie) clasifică o femeie ca având un risc ridicat de preeclampsie dacă există antecedente de boală hipertensivă în timpul unei sarcini anterioare sau de boli materne, incluzând boli renale cronice, maladii autoimune, diabet, sau hipertensiune arterială cronică. Femeile prezintă un risc moderat dacă sunt nulipare, cu vârsta  $\geq 40$  de ani, au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 35$ , un istoric familial de preeclampsie, o sarcină multifetală sau un interval de sarcină mai mare de 10 ani [15].

Preeclampsia este o cauză majoră a mortalității materne și e considerată un factor de risc de mortalitate cardiovasculară. Preeclampsia crește riscul de deces prematur, boli ischemice și cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2 și hipotiroidism la mame. Complicațiile maladiei se extind și la urmași, cu un risc crescut de tulburări cardiovasculare și metabolice mai târziu în viață [1, 5]. Complicațiile materne asociate cu preeclampsia includ dezlipirea placentei și boala renală acută. În cazuri severe, preeclampsia duce la convulsii eclamptice și hemoliză, care pot pune viața în pericol, la enzime hepatice crescute și sindrom scăzut de trombocite (HELLP). Complicațiile fetale legate de preeclampsie includ creșterea fetală afectată și sindromul de detresă respiratorie neonatală.

Preeclampsia poate fi clasificată în: *preeclampsie cu debut timpuriu*, care se dezvoltă înainte de 34 de săptămâni de gestație, și *preeclampsie cu debut tardiv*, care se dezvoltă la sau după 34 de săptămâni de gestație, întâlnită mai frecvent. În ciuda consecințelor clinice grave, în prezent nu există o măsură preventivă eficientă pentru preeclampsie. Supravegherea atentă și depistarea la timp, care permit monitorizarea rapidă a acesteia, constituie strategia principală de management clinic [9]. Preeclampsia și restricția creșterii fetale sunt cauzele majore ale morbidității perinatale atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, însă boala are un impact sever în țările mai puțin dezvoltate din cauza prezentării tardive a cazurilor, astfel că prevenirea și tratamentul devin imposibile [12].

Cauzele exacte ale apariției preeclampsiei rămân necunoscute până în prezent, dar au fost propuse mai multe teorii. O ipoteză demnă de remarcat a postulat că preeclampsia provine din disfuncția placentară. Se pare că factorii hipotensivi sunt eliberați în circulație ca răspuns la capacitatea adaptativă diminuată a vascularizării în unitatea utero-placentară, la ischemia placentară și reperfuzie [1, 5].

În prezent, cea mai populară teorie este că boala se dezvoltă în două etape. Prima etapă apare în timpul dezvoltării placentei timpurii, când invazia afectată de trofoblastele extravilozice la arterele spi-

ralate materno determină o remodelare defectuoasă a arterelor și o adaptare vasculară incompletă la sarcină. Acest lucru provoacă un flux de sânge neuniform în spațiul intervilos al placentei, hipoxie intermitentă și stres oxidativ. Urmează deteriorarea barierei dintre placenta și sânge și există o scurgere crescută a produselor placentare și fetale în circulația sângelui matern. Se știe că placentă slabă este asociată cu preeclampsie cu debut timpuriu și cu nou-născuți mici pentru vârsta gestațională [8, 10, 19].

Pentru a evita ulterioarele complicații severe cauzate de preeclampsie, toate femeile însărcinate cu factori de risc matern și hipertensiune arterială ar trebui să fie testate pentru preeclampsie timpurie în primul trimestru al sarcinii. Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) a reunit experți internaționali pentru a discuta și a evalua cunoștințele actuale despre preeclampsie și a elabora un document ce ar încadra problemele și acțiunile-cheie necesare pentru a aborda povara pentru sănătate pe care o prezintă preeclampsia. Obiectivele FIGO prezentate în acest document sunt: concretizarea legăturilor dintre preeclampsie și rezultatele slabe ale mamei și ale perinatalelor, precum și a riscurilor viitoare pentru sănătatea mamei și a urmașilor; solicitarea unei agende de sănătate globală clar definite, care să abordeze această problemă; crearea unui document de consens, care să ofere îndrumări pentru screeningul din primul trimestru și prevenirea preeclampsiei timpurii, difuzându-l și încurajând utilizarea lui.

Pe baza unor dovezi de înaltă calitate, documentul prezintă standardele globale actuale pentru screeningul și prevenirea preeclampsiei în primul trimestru, fiind în conformitate cu sfaturile de bune practici clinice ale FIGO în acest sens. Acesta oferă atât cele mai bune, cât și cele mai pragmatice recomandări în funcție de nivelul de acceptabilitate, fezabilitate și ușurință de implementare, care pot produce cel mai semnificativ impact în diferite selectări de resurse. Sunt oferite sugestii pentru o varietate de opțiuni regionale și de resurse, bazate pe resursele financiare, umane și de infrastructură, precum și pentru prioritățile de cercetare cu scopul de a lichida diferența actuală de cunoștințe și dovezi.

Pentru a rezolva problema preeclampsiei, FIGO recomandă următoarele: atenție asupra sănătății publice; o atenție internațională mai mare preeclampsiei și legăturilor dintre sănătatea maternă și bolile netransmisibile pe agenda Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă; prioritate măsurilor de sănătate publică pentru creșterea gradului de conștientizare, accesibilitate și acceptare a consilierii preconcepționale, precum și a serviciilor prenatale și postnatale pentru femeile în vârstă de reproducere. Sunt necesare

eforturi mai mari pentru a conștientiza beneficiile vizitelor prenatale timpurii destinate femeilor în vârstă de reproducere, în special în țările cu resurse reduse [14].

Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică încurajează toate țările și asociațiile membre să adopte și să promoveze strategii pentru a asigura o cercetare de calitate și un consens posibil. Consensul global privind parametrii specifici poate fi afectat atât de caracteristicile populației, cât și de alegerea resurselor. Cercetările curente investighează presiunea arterială medie (MAP), factorul de creștere placentar seric (PLGF), indicele de pulsilitate al arterei uterine (UTPI) și proteina A plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) [13, 14].

Biomarkerii oferă un potențial de diagnostic timpuriu și de tratament eficient, cu toate acestea, comunitatea globală recunoaște că în această etapă sunt necesare dovezi suplimentare privind aplicabilitatea lor în toate populațiile și grupurile etnice. Deși mai multe studii au evaluat rolul biomarkerilor sau o combinație de măsurători fizice și chimice, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a le defini rolul în îmbunătățirea prezicerii timpurii a preeclampsiei. Cei mai promițători biomarkeri fetali și placentari pentru identificarea preeclampsiei sunt factorul de creștere placentar (PIGF) și Flt-1 solubil (sFlt-1), care sunt discutați în continuare. Unele metaanalize au descris o asocierie potențială între preeclampsie și nivelurile crescute de trigliceride serice, colesterol și markeri inflamatori, incluzând CRP, IL-6, IL-8 și TNF $\alpha$ , unele dintre acestea precedând debutul maladiei [15].

Circulația maternă a biomarkerilor proangiogenici și antiangiogenici este modificată în preeclampsie. În special, studiile au arătat că raportul dintre tirozin-kinaza solubilă ca fms-1 (sFlt-1) și factorul de creștere placentar (PIGF) este crescut în preeclampsie și chiar înainte de debutul clinic al bolii. Acest raport a fost utilizat cu succes în studiile clinice pentru a îmbunătăți predicția preeclampsiei la femeile cu risc de afecțiune. S-a arătat că raportul sFlt-1/PIGF are capacitate predictivă mai bună în comparație cu utilizarea unui singur parametru (de ex., numai PIGF) [13]. Raportul sFlt-1/PIGF  $\leq 38$  a avut o valoare de predicție negativă cu privir la absența preeclampsiei într-o săptămână de la momentul testării. Totodată, raportul sFlt-1/PIGF  $> 38$  poate prezice apariția afecțiunii în următoarele patru săptămâni. De asemenea, s-a demonstrat că testarea femeilor cu preeclampsie suspectată la două sau trei săptămâni după testul inițial îmbunătățește stratificarea riscului pentru preeclampsie. Aceste date sugerează că utilizarea raportului sFlt-1/PIGF poate asigura un management mai bun al femeilor cu preeclampsie suspectată, deoarece clinicienii pot identifica pacienții cu risc

scăzut sau cu risc ridicat și se pot asigura că aceștia sunt monitorizați corespunzător. Aceasta poate conduce la reducerea spitalizării inutile și, prin urmare, la economisirea resurselor sistemului de asistență medicală [13].

Utilizarea testării PIGF alături de un algoritm de management clinic le poate ajuta clinicienilor să direcționeze resursele către cei care au cea mai mare nevoie (femeile cu un PLGF <100 pg/ml). Acest lucru ar facilita luarea deciziilor clinice, permițând stratificarea adecvată a riscurilor pentru îngrijire. Femeile cu PIGF normal (>100 pg/ml) ar putea fi supravegheate mai puțin intens, aceasta oferind o reducere de costuri pentru fiecare femeie testată. Ghidurile naționale din Marea Britanie au aprobat testarea PIGF pentru a exclude preeclampsia suspectată. Modelele economice ipotetice au descoperit că testarea bazată pe PIGF oferă o economie de costuri [11].

Ecografia Doppler a arterei uterine a prezentat rezultate mixte în predicția preeclampsiei. O metaanaliză recentă a raportat că utilizarea acesteia între 11 și 14 săptămâni de sarcină poate prezice preeclampsia cu o precizie similară factorilor de risc clinici. Adăugarea testelor de specialitate, cum ar fi indicele de pulsilitate al arterei uterine și proteina plasmatică A (PAPP-A) asociată sarcinii, în modelele de predicție a riscurilor clinice poate crește, de asemenea, valoarea predictivă pozitivă pentru detectarea femeilor cu risc de preeclampsie [15].

Examenul Doppler este o metodă utilă pentru predicția preeclampsiei, deoarece manifestările clinice ale maladiei s-au dovedit a fi precedate de dovezi de perfuzie placentară afectată la ecografie. Sângele din artera uterină prezintă starea hemodinamică maternă, iar indicele de pulsilitate (IP) și indicele de rezistență (IR) crescute ale arterei uterine au fost asociate cu un risc înalt de preeclampsie. În plus, prezența unei creștături diastolice timpurii în formă de undă a fost demonstrată în mai multe studii ca fiind asociată cu rezultate adverse. Alte studii au inclus și artera ombilicală ca vas relevant în evaluarea preeclampsiei. Cu toate acestea, nu există date complete despre parametrii Doppler cel mai frecvent modificați în forma lor individuală sau combinată pentru fiecare arteră [3].

Actualmente, nu există încă metode neinvazive și expresive (în special pentru diagnosticul timpuriu sau predicția preeclampsiei), care nu ar necesita echipamente sofisticate și teste biochimice complexe și ar permite prevenirea sau începerea tratamentului preeclampsiei în timp util, înainte de manifestarea clinică a bolii [6].

În ciuda progreselor medicale semnificative, preeclampsia nu poate fi prevenită și tratată în mod adecvat. Prin urmare, diagnosticul clinic al bolii și al

complicațiilor acesteia necesită depistarea femeilor în vârstă și inducerea nașterii fătului și a placentei atunci când este necesar, aceasta constituind în prezent singurul remediu pentru preeclampsie [16].

În obstetrica contemporană se acordă o atenție deosebită metodelor de predicție și de prevenire a preeclampsiei, deoarece această afecțiune duce la complicații severe atât materne, cât și fetale.

## Concluzii

1. Factorii de risc pentru apariția preeclampsiei pot fi: boala hipertensivă în timpul unei sarcini anterioare, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cronică, vârsta >40 de ani și <18 ani, IMC >35, istoricul familial de preeclampsie.

2. Preeclampsia poate duce la complicații foarte severe pentru mamă: boli cardiovasculare, dereglări hepatice chiar și până la insuficiență hepatică, boală renală acută. Complicațiile fetale legate de preeclampsie sunt creșterea fetală afectată și sindromul de detresă respiratorie neonatală.

3. Cea mai utilă metodă de predicție a preeclampsiei se dovedește a fi asocierea dintre markerii biochimici, precum factorul de creștere placentar (PIGF), tirozin-kinaza 1 solubilă, asemănătoare Fms-ului (sFlt-1), raportul sFlt-1/PIGF, nivelul proteinei placentare 13 (PP13), proteina plasmatică A (PAPP-A) asociată cu sarcina, în combinație cu parametrii Doppler ai arterei uterine. Indicii crescuți de pulsilitate și de rezistență ai arterei uterine au fost asociați cu un risc înalt de preeclampsie.

4. Utilizarea metodelor de screening timpurii al preeclampsiei poate reduce spitalizarea inutilă, monitorizarea extinsă și, prin urmare, poate contribui la reducerea costurilor pentru sistemul de asistență medicală.

## Bibliografie

1. Alec W.R. Langlois, Alison L. Park, Eric J.M. Lentz, et al. Preeclampsia Brings the Risk of Premature Cardiovascular Disease in Women Closer to That of Men. In: *Canadian Journal of Cardiology*. 2020, nr. 36, p. 60. Disponibil pe: <http://www.onlinecjc.ca/article/S0828282X19304647/pdf>
2. Ali S. Khashan, Marie Evans, Marius Kublickas, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. In: *Journal PLOS Medicine*. 2019, vol. 16, nr. 10, p. 4. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002977>
3. Adekanmi A.J., Roberts A., Akinmoladun J.A., et al. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes. In: *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2019, vol. 26, nr. 2, pp. 106–107. Disponibil pe: [www.npmj.org](http://www.npmj.org)
4. Cynthia Abraham, Natalya Kusheleva. Management of Pre-eclampsia and Eclampsia: A Simulation. In: *The AAMC Journal of Teaching and Learning Resources*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: [https://doi.org/10.15766/mep\\_2374-8265.10832](https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.10832)

5. Dalia Yousif, Ioannis Bellos, Ana Isabel Penzlin, et al. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review. In: *Journal Frontiers in Neurology*. 2019, pp. 2–3. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00816>
6. Elizaveta M. Gerasimova, Sergey A. Fedotov, Daniel V. Kachkin, et al. Protein Misfolding during Pregnancy: New Approaches to Preeclampsia Diagnostics. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, vol. 20, nr. 24, pp. 1–4. Disponibil pe: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
7. Frances I. Conti-Ramsden, Hannah L. Nathan, Anemarie De Greeff, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia Risk Factors and Renal Outcomes. In: *Journal Hypertension*. 2019, p. 1144. Disponibil pe: <https://www.ahajournals.org/journal/hyp>
8. Jin Huang, Yating Qian, Qing Cheng, et al. Over expression of long non-coding RNA uc.187 induces preeclampsia-like symptoms in pregnancy rats. In: *American Journal of Hypertension*. 2020, vol. 17, p. 1. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa011>
9. Jhee J.H., Lee S., Park Y., et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. In: *Journal PLOS One*. 2019, p. 2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221202>
10. Katja Murtoniemi, Grigorios Kalapotharakos, Tero Vahlberg, et al. Longitudinal changes in plasma hemopexin and alpha-1-microglobulin concentrations in women with and without clinical risk factors for pre-eclampsia. In: *PLOS One Journal*. 2019, pp. 1–3. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226520>
11. Duhig K.E., Seed P.T., Myers J.E., et al. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. In: *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019, pp. 1390–1391. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15889>
12. Lakshmy S., Ziyaulla T., Rose N. The need for implementation of first trimester screening for preeclampsia and fetal growth restriction in low resource settings. In: *Journal Matern Fetal Neonatal Med*. 2020, vol. 3, nr. 6, pp. 1–2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1704246>
13. Markus Hodel, Patricia R. Blank, Petra Marty, et al. sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. In: *Hindawi Disease Markers*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1155/2019/4096847>
14. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. Erratum to “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention”. In: *International Journal Gynecology and Obstetrics*. 2019, pp. 1–5. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
15. Rachael Fox, Jamie Kitt, Paul Leeson, et al. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2019, pp. 2–4. Disponibil pe: [www.mdpi.com/journal/jcm](http://www.mdpi.com/journal/jcm)
16. Sarah Pasyar, Lauren M. Wilson, Jessica Pudwell, et al. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. In: *Pregnancy Hypertension Journal* 2019, pp. 106–108. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.010>
17. Titilayo Olaoye, Oyewole O. Oyerinde, Oluwatoyin J. Elebuji, et al. Knowledge, Perception and Management of Pre-eclampsia among Health Care Providers in a Maternity Hospital. In: *International Journal of MCH and AIDS*. 2019, vol. 8, nr. 2, p. 81. Disponibil pe: [www.mchandaids.org](http://www.mchandaids.org)
18. Wen-Fei Zheng, Jingqiong Zhan, Aihua Chen, et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. In: *Journal Medicini*. 2019, pp. 1–2. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018496>
19. Yanling Chang, Yunyan Chen, Qiong Zhou, et al. Short-chain fatty acids accompanying changes in the gut microbiome contribute to the development of hypertension in patients with preeclampsia. In: *Clinical Science*. 2020, vol. 134, nr. 2, pp. 289–291. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1042/CS20191253>
20. Yiping Le, Jing Ye, Jianhua Lin. Expectant management of early-onset severe preeclampsia: a principal component analysis. In: *Annals of Translational Medicine*. 2019, p. 1. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.10.11>

**Vera Oleinic**, doctorandă,  
 Departamentul *Obstetrică și Ginecologie*,  
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*,  
 tel.: 069099090, e-mail: vera.oleinic@mail.ru

## REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE ȘI FORMAREA BIOFILMELOR DE CĂTRE TULPINILE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS IZOLATE DIN ULCERE TROFICE

**Greta BĂLAN,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Rezistența în creștere a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* la antibiotice, împreună cu rezistența inductibilă la clindamicină, rezistența la meticilină și formarea biofilmelor reprezintă probleme grave pentru terapia infecțiilor provocate de această specie. Au fost luate în studiu 53 de tulpini de *S. aureus* izolate din ulcere trofice. Toate tulpinile au fost identificate și testate conform ghidurilor în vigoare. Astfel, 36 (67,9%) de tulpini izolate din ulcere trofice au fost polirezistente la antibiotice, 23 (43,4%) au fost rezistente la meticilină (MRSA), 12 (22,6%) au fost pozitive prin testul D și 39 (73,6%) au produs biofilme. Tulpinile de *S. aureus* au prezentat sensibilitate mai mare față de vancomicină (100%) și linezolid (90,6%). Rată mai mare de rezistență inductibilă la clindamicină a fost observată în rândul MRSA, în comparație cu *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA). Similar, au fost înregistrate rate mai mari de polirezistență și rezistență la meticilină printre tulpinile producătoare de biofilm, comparativ cu cele care nu produc biofilm. Așadar, pentru un management bun al infecțiilor provocate de *S. aureus*, este important de inclus în diagnosticul de laborator de rutină testul D pentru detectarea rezistenței inductibile la clindamicină. Vancomicina și linezolidul sunt preparatele ce rămân a fi indicate în tratamentul empiric al infecțiilor severe cauzate de *S. aureus*. Detectarea producerii de biofilme de asemenea ar trebui inclusă în testele de rutină.

**Cuvinte-cheie:** *Staphylococcus aureus*, rezistență la antibiotice, biofilme, ulcere trofice

### Summary

#### Antibiotic resistance and biofilm production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from trophic ulcers

The increasing resistance of *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics, along with the inducible resistance to clindamycin, methicillin resistance and biofilm formation are major problems in the management of infections caused by these bacteria. The study was conducted on 53 *S. aureus* strains isolated from trophic ulcers. All isolated strains were identified and tested according to the current guidelines. 36 (67,9%) of *S. aureus* strains isolated from trophic ulcers were polyresistant to antibiotics, 23 (43,4%) were methicillin resistant (MRSA), 12 (22,6%) were positive on D test and 39 (73,6%) produced biofilms. *S. aureus* strains showed greater sensitivity to vancomycin (100%) and linezolid (90,6%). A higher rate of inducible clindamycin resistance was found in MRSA compared to methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA). Similarly, higher rate of multidrug and methicillin resistance was recorded

among biofilm-producing strains compared to non-biofilm-producing strains. The D test should be included within the routine laboratory diagnosis for detecting inducible resistance, as well as for a proper management of infections caused by *S. aureus*. Vancomycin and linezolid are the antibiotics that are still indicated in the empirical treatment of severe infections caused by *S. aureus*. Moreover, detection of biofilm production should also be included in routine laboratory tests.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, resistance to antibiotics, biofilms, trophic ulcer

### Резюме

#### Антибиотикорезистентность и образование биофильмов штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из трофических язв

Повышенная резистентность штаммов *Staphylococcus aureus* к антибиотикам, наряду с индуцибельной устойчивостью к клиндамицину, резистентностью к метициллину и образованием биопленок, являются серьезными проблемами в терапии инфекций, вызываемых этим видом. В исследование были включены 53 штамма *S. aureus*, выделенных из трофических язв. Все выделенные штаммы были идентифицированы и протестированы в соответствии с действующими правилами. 36 (67,9%) штаммов *S. aureus* были полирезистентными к антибиотикам, 23 (43,4%) были устойчивыми к метициллину (MRSA), 12 (22,6%) были положительными по тесту D и 39 (73,6%) образовали биопленки. Штаммы *S. aureus* показали наибольшую чувствительность к ванкомицину (100%) и линезолиду (90,6%). Наибольшая скорость развития индуцибельной резистентности к клиндамицину наблюдалась у штаммов MRSA по сравнению с чувствительными к метициллину MRSA штаммами. Аналогично, более высокие показатели полирезистентности и устойчивости к метициллину были зарегистрированы среди штаммов, образующих биопленку, по сравнению с штаммами, не образующими биопленку. Для успешного контроля инфекций, вызванных *S. aureus*, важно включить в рутинную лабораторную диагностику тест D для выявления индуцибельной устойчивости к клиндамицину. Ванкомицин и линезолид являются препаратами, которые остаются в назначениях при эмпирическом лечении тяжелых инфекций, вызванных *S. aureus*. Определение формирования биопленки также должно быть включено в рутинные тесты.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, устойчивость к антибиотикам, биофильмы, трофические язвы



## Introducere

Ulcerul trofic continuă să fie o problemă clinică majoră, acesta fiind considerat în prezent o afecțiune cu un puternic impact socioeconomic. Spitalizările persoanelor cu această boală sunt de durată și repetate, crescând exponențial cheltuielile pentru îngrijirile medicale, și sunt frecvente cazurile când se ajunge la invaliditate și pensionări premature pe caz de boală. Ulcerul trofic nu este considerat o boală aparte, ci o consecință a unei patologii mai grave [17]. Motivele pentru apariția ulcerului trofic sunt multiple: patologii care implică dereglarea fluxului sanguin prin vase, tulburări metabolice, leziuni de diverse etiologii la nivelul pielii. Cauzele și factorii ce determină apariția ulcerelor trofice sunt foarte diverse. Deși teoretic „punctul de plecare” al ulcerelor este extrem de variat, peste 95% din acestea sunt expresia insuficienței venoase cronice [14]. Tratamentul ulcerelor trofice este unul de durată și complex. Spre deosebire de plăgile obișnuite, vindecarea ulcerelor trofice se oprește în faza inflamatorie și nu progresează din cauza vârstei, infecțiilor asociate, ischemiei, diabetului zaharat, stărilor neoplazice, malnutriției etc. [11, 19].

Una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic este asocierea infecției microbiene. Spectrul etiologic al acestor infecții este divers și aproximativ 60% din ulcerurile trofice sunt infectate cu floră bacteriană mixtă. Chiar dacă unele bacterii implicate în infecție nu sunt patogene, asocierea multiplă a acestora determină o evoluție către colonizarea critică, însoțită de o evoluție lentă a vindecării [20].

Microorganismele izolate cel mai des din ulcerurile trofice sunt din genul *Staphylococcus*, urmate de germeni din familia *Enterobacteriaceae* sau de specia *Pseudomonas aeruginosa*. Mai rar se izolează streptococi hemolitici  $\alpha$  sau  $\beta$  și bacterii anaerobe, mai ales din genurile *Clostridium* și *Bacteroides* [12].

Patologia infecțioasă provocată de acești germeni constituie o problemă de interes în contextul medicinei actuale, din cauza frecvenței ridicate de manifestare și a problemelor serioase de tratament pe care le ridică. O preocupare majoră legată de aceste microorganisme este faptul că ele pot forma biofilme. Celulele incluse în biofilmul microbial prezintă o înaltă rezistență la antibiotice, ceea ce face să existe subpopulații de supraviețuitori din populația microbială a biofilmului în proporție relativ mică, dar aceste câteva celule supraviețuitoare inițiază o stare de înaltă protecție. Succesul tratamentului ulcerelor trofice infectate depinde atât de sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor implicate în proces, cât și de proprietățile de persistență a acestor germeni. Este

cunoscut faptul că potențialul de persistență al microorganismelor influențează durata de viabilitate a lor în macroorganism [18, 21].

Situarea stafilococilor pe primele locuri în apariția infecțiilor bacteriene, creșterea anuală a numărului de tulpini de stafilococi rezistenți la metilicilină și apariția unor tulpini rezistente la antibioticele antistafilococice de rezervă încadrează această patologie în rândul bolilor infecțioase emergente.

**Scopul** studiului realizat a fost cercetarea tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din ulcere trofice din punctul de vedere al rezistenței lor la antibiotice și al formării biofilmelor.

## Material și metode

A fost studiată rezistența la antibiotice a 53 de tulpini de *Staphylococcus aureus* izolate din ulcere trofice. Produsele patologice au fost însămânțate pe medii de cultură selective și neselective, iar identificarea s-a făcut pe baza caracterelor de cultură, morfotinctoriale, a prezenței coagulazei și a proprietăților biochimice [10, 22]. Sensibilitatea la antibiotice a fost testată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice au fost realizate standardizat, respectând ghidurile EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) de testare la antibiotice [5]. Discurile cu antibiotice utilizate pentru testare au fost: cefoxitină (30  $\mu$ g), eritromicină (15  $\mu$ g), clindamicină (2  $\mu$ g), gentamicină (10  $\mu$ g), ciprofloxacina (5  $\mu$ g), linezolid (10  $\mu$ g), tetraciclină (30  $\mu$ g), cloramfenicol (30  $\mu$ g) și rifampicină (5  $\mu$ g). Tulpinile care au prezentat rezistență la trei sau mai multe grupe de antibiotice au fost considerate polirezistente [13]. Caracterul metilicilinorezistent sau metilicinosensibil al tulpinilor de *Staphylococcus aureus* a fost determinat în funcție de diametrul zonei de inhibiție create de discul cu cefoxitină (30  $\mu$ g), conform EUCAST: *S. aureus* sensibil la metilicilină (MSSA) dacă diametrul este de cel puțin 22 mm; *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA) dacă este mai mic de 22 mm [4]. Rezistența inductibilă la clindamicină a fost detectată prin testul dublu disc (testul D). Discurile de eritromicină (15  $\mu$ g) și clindamicină (2  $\mu$ g) sunt plasate la o distanță de 12-20 mm măsurată de la marginile discurilor. În cazul aplatizării zonei de inhibiție din jurul discului de clindamicină (test D pozitiv), clindamicina se raportează ca rezistentă [2].

Producerea biofilmului de către tulpinile de *S. aureus* izolate din ulcere trofice a fost determinată cantitativ, utilizând metoda microtitrării [9]. În acest scop, într-o placă cu 96 de godeuri s-au adăugat 150  $\mu$ l bulion peptonat și 15  $\mu$ l de suspensie bacteriană,

ajustată la etalonul de turbiditate McFarland 0,5 (respectiv  $1,5 \times 10^8$  UFC/ml), preparată anterior din culturi bacteriene de 18-24 de ore, cultivate pe geloză sânge 5%. Testările au fost efectuate în duplicat. Plăcile au fost acoperite și incubate aerobic timp de 24-48 de ore la temperatura de 37°C. Ulterior, pentru evaluarea gradului de aderență a tulpinilor testate la substratul inert, conținutul fiecărui godeu a fost înlăturat și clătit de cinci ori cu soluție fiziologică sterilă, fiind fixate cu metanol rece timp de cinci minute. După îndepărtarea metanolului, plăcuțele uscate au fost colorate timp de 30 minute cu soluție de cristal violet 0,1%. După colorare, excesul de colorant a fost spălat cu apă de robinet, iar biofilmul colorat a fost repus în suspensie cu o soluție de acid acetic glacial 33%. Suspensiile astfel obținute au fost utilizate pentru determinarea densității optice (DO), pe baza citirilor spectrofotometrice ale absorbanței suspensiilor colorate la 490 nm (A490).

Densitatea optică a cut-offului (ODc) este definită ca media DO a controlului negativ + 3x deviația standard (DS) a controlului negativ. Formarea biofilmului de către tulpinile testate a fost analizată și clasificată pe baza adsorbției colorantului cristal violet de către celule. Izolatele au fost clasificate în patru categorii: *neaderente*, cu densitate optică  $<0,056$ ; *slab aderente* ( $0,056 < DO \leq 0,112$ ); *moderat aderente* ( $0,112 < DO \leq 0,222$ ) și *puternic aderente*, cu densitate optică  $>0,222$ .

Pentru controlul calității a fost utilizată tulpina de referință *S. aureus* ATCC 25923. Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului *EpilInfo 2000*.

**Aspecte etice.** Tulpinile utilizate în acest studiu au fost obținute din prelevatele clinice de rutină. Deoarece preluarea probelor nu a implicat contactul direct cu pacientul, consimțământul nu a fost necesar. Acest studiu a fost realizat cu aprobarea Comitetului de etică nr. 65/12.04.2017 al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Republica Moldova.

## Rezultate obținute

Dintre cele 53 de tulpini de *S. aureus* izolate din ulcere trofice, 36 (67,9%) au fost polirezistente la antibiotice, 23 (43,4%) au fost MRSA, 12 (22,6%) au fost pozitive prin testul D și 39 (73,6%) au produs biofilme.

Cel mai ridicat nivel de sensibilitate a tulpinilor de *S. aureus* a fost înregistrat față de vancomicină (100%), urmată de tetraciclină (92,4%), linezolid (90,6%) și cloramfenicol (88,6%), rezultatele fiind prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1**

*Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de S. aureus izolate din ulcere trofice*

Antibioticul	MRSA (n=23)	MSSA (n=30)	Total (n=53)
Cefoxitină	0 (0%)	30 (100%)	30 (56,6%)
Ciprofloxacina	6 (26,1%)	9 (30%)	15 (28,3%)
Gentamicină	12 (52,2%)	22 (73,3%)	34 (64,1%)
Cloramfenicol	20 (86,9%)	27 (90%)	47 (88,6%)
Eritromicină	8 (34,8%)	16 (53,3%)	24 (45,3%)
Clindamicină	19 (82,6%)	26 (86,7%)	45 (84,9%)
Tetraciclină	21 (91,3%)	28 (93,3%)	49 (92,4%)
Linezolid	19 (82,6%)	29 (96,7%)	48 (90,6%)
Rifampicină	4 (17,39%)	13 (43,3%)	17 (32,1%)
Vancomicină	23 (100%)	30 (100%)	53 (100%)

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus* a pus în evidență un număr mare de tulpini cu antibioretistență multiplă, iar 7 (13,2%) tulpini din cele 53 au fost sensibile la toate antibioticele testate.

Din 53 de tulpini de *S. aureus* testate, 12 (22,6%) au prezentat rezistență  $MLS_B$  inductibilă (macrolide-lincosamide-streptograminele B), 4 (7,5%) – rezistență  $MLS_B$  constitutivă, iar 12 (22,6%) tulpini – rezistență la macrolide-streptograminele B ( $MS_B$ ). Rezistența inductibilă  $MLS_B$  a fost mai mare în rândul MRSA, în comparație cu MSSA ( $p < 0,05$ ). Rezultatele respective sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2**

*Rezistența inductibilă la clindamicină a tulpinilor de S. aureus izolate din ulcere trofice*

Fenotipurile	ERY	CLI	Testul D	MRSA (n=23)	MSSA (n=30)	S. aureus total (n=53)
$MLS_B$ inductibile	R	S	+	10 (43,5%)	2 (6,7%)	12 (22,6%)
$MLS_B$ constitutive	R	R	-	2 (8,7%)	2 (6,7%)	4 (7,5%)
$MS_B$	R	S	-	5 (21,7%)	7 (23,3%)	12 (22,6%)
Sensibile	S	S	-	6 (26,1%)	19 (63,3%)	25 (47,2%)

Notă.  $MLS_B$  – macrolide-lincosamide-streptogramine B;  $MS_B$  – macrolide-streptogramine B; ERY – eritromicină; CLI – clindamicină.

Dintre cele 53 de tulpini *S. aureus* izolate din ulcere trofice, 39 (73,6%) au produs biofilm detectabil ( $OD_{630} > 0,120$ ). În ceea ce privește statutul biofilmului, 19 (48,7%) izolate au produs biofilm puternic ( $OD > 0,222$ ), iar 20 (51,3%) izolate au produs biofilm moderat ( $0,112 < DO \leq 0,222$ ). Dintre acestea, 21 (53,8%) au fost MRSA și 28 (71,8%) au fost multi-drogrezistente (MDR). Dintre cele 14 (26,4%) tulpini de *S. aureus* care nu au produs biofilme, 2 (14,3%) tulpini au fost MRSA și 8 (57,1%) – MDR.

## Discuții

Testarea sensibilității tulpinilor de *S. aureus*, izolate din ulcere trofice, la antibiotice a evidențiat niveluri ridicate de rezistență la agenții antimicrobieni, cu prezența unor fenotipuri de importanță clinică și epidemiologică, dintre care se remarcă incidența crescută a tulpinilor metilicilino-rezistente (43,4%) și a fenotipurilor MDR (67,7%). *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină este cea mai importantă cauză a infecțiilor asociate asistenței medicale în întreaga lume. În anul 2009, în Europa, doar șase țări au raportat tendințe de scădere pentru MRSA [1]. În 2016, deși problema pare să se fi stabilizat sau chiar, în unele țări europene, incidența infecțiilor determinate de această tulpină bacteriană să fi scăzut, MRSA rămâne o problemă de sănătate publică, deoarece proporția acestora este încă mai mare de 20% [3]. Cele mai recente date ale EARS (Auris Medical Holding Ltd. Common Shares, 2016) indică România (39,0%) și Croația (35,1%) cu un procent al MRSA de peste 35% – singurele țări din Europa cu așa nivel de rezistență. Rate similare de *S. aureus* metilicilino-rezistent au fost raportate și în alte studii, efectuate în Republica Moldova (40,4%) [7].

În ceea ce privește rezistența la rifampicină, comparativ cu rapoartele EARS, constatăm că nivelul de rezistență este foarte înalt: 82,6% pentru tulpinile MRSA și 56,7% pentru tulpinile MSSA.

Conform aceluiași raport al EARS cu privire la rezistența antimicrobiană în Europa pentru anul 2016, tulpinile de MRSA au asociat rezistență la fluorochinolone (10,7%), comparativ cu tulpinile de MRSS, pentru care frecvența a fost de doar 6% [3]. În cazul studiului nostru, tulpinile izolate de MRSA au asociat o rezistență la fluorochinolone de 73,9% (mult superioară celei raportate de EARS).

Clindamicina este unul dintre preparatele ce se utilizează pentru tratamentul infecțiilor cauzate de MRSA [6]. Însă, din cauza ratei crescute de rezistență inductibilă la clindamicină printre tulpinile de *S. aureus*, în principal MRSA, există șanse mari de eșec terapeutic la utilizarea acestui remediu pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpinile cu acest tip de rezistență [16]. Așadar, un simplu test, cum este testul D, pentru detectarea rezistenței inductibile la clindamicină este crucial pentru a ghida tratamentul infecțiilor cauzate de *S. aureus*.

Rate mai mari de rezistență la metilicină și polirezistență au fost înregistrate la tulpinile de *S. aureus* producătoare de biofilme, în comparație cu tulpinile care nu au format biofilme. Aceasta se datorează naturii protectoare a biofilmului, bacteriile care cresc în el sunt intrinsec rezistente la multe antibiotice. Rezistența la antibiotice a tulpinilor bac-

teriene care se află în biofilme poate crește până la 1000 de ori. Principalele motive pot fi pătrunderea dificilă a antibioticelor prin biofilm, viteza lentă de creștere a bacteriilor și prezența mecanismelor de degradare a antibioticelor [8]. Mai mult, biofilmul formează o platformă pentru transferul orizontal de gene între bacterii, astfel determinând răspândirea markerilor de rezistență la antibiotice și a altor factori de virulență [15].

## Concluzii

În rândul tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din ulcere trofice au fost înregistrate rate înalte de rezistență la antibiotice. Rata de izolare a tulpinilor MRSA s-a dovedit a fi înaltă. Rezistența inductibilă la clindamicină constituie o gravă problemă pentru managementul infecțiilor cauzate de *S. aureus*. Deci, D testul pentru detectarea rezistenței inductibile la clindamicină trebuie să fie inclus în diagnosticul de laborator de rutină. Mai mult, având în vedere nivelul ridicat de tulpini de *S. aureus* producătoare de biofilm, detectarea formării biofilmului de asemenea ar trebui să fie inclusă în testele de rutină.

În baza rezultatelor de testare a sensibilității la antibiotice, tetraciclină și cloramfenicolul pot fi utilizate pentru tratamentul empiric al infecțiilor cauzate de *S. aureus*. Cu toate acestea, linezolidul și vancomicina rămân a fi indicate pentru tratamentul empiric al infecțiilor severe, cauzate de *S. aureus*.

## Bibliografie

1. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009*. Disponibil pe: <https://www.ecdc.europa.eu/>
2. D test Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document M100-S25. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty fifth informational supplement edition*. Wayne: CLSI; 2015. Disponibil pe: <http://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI2015.pdf>
3. *EARSS Annual Report 2016*. Disponibil pe: <https://www.ecdc.europa.eu/>
4. *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*. Version 2.01. 2017. Disponibil pe: <https://pdfs.semanticscholar.org/8fa9/0d4e48d77c9fb0e33a4e700d45cdd09b232.pdf>
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 9.0. 2019. Disponibil pe: [http://www.nicd.ac.za/wpcontent/uploads/2019/10/v\\_9.0\\_EUCAST\\_QC\\_tables\\_routine\\_and\\_extended\\_QC.pdf](http://www.nicd.ac.za/wpcontent/uploads/2019/10/v_9.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC.pdf)
6. Ansari S., Nepal H., Gautam R., et al. Threat of drug resistant *Staphylococcus aureus* to health in Nepal. In: *BMC Infect. Dis.* 2014, nr. 14, p. 157.
7. Balan G., Covantev S., Cazacu-Stratu A. et al. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in healthcare associated infections in the Republic of Moldova. In: *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*, 2017, pp. 79-84.

8. Butt A., Khan A. Antibiotics resistance of bacterial biofilms. In: *Middle East Journal of Business*, 2015, vol. 10(4), pp. 38-45. Disponibil pe: doi 10.5742/MEJB.2015.92718
9. Christensen G., Simpson W., Younger J. et al. Adherence of coagulase negative Staphylococci to plastic tissue cultures: a quantitative model for the adherence of Staphylococci to medical devices. In: *J. Clin. Microbiol.* 1995, nr. 22, pp. 996-1006.
10. Holt J., Krieg N., Sneath P., et al. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Baltimore: Williamsons and Wilkins, 1994, pp. 544-551.
11. Ionescu-Călinești L. Tratatamentul multidisciplinar al ulcerului de gambă. In: *Săptămânal al personalului medico-sanitar*. 2015, nr. 9(1311).
12. Jankūnas V., Rimdeika R., Pilipaitytė L. Treatment of the leg ulcers by skin grafting. In: *Medicina*. Kaunas, 2004, vol. 40(5), pp. 429-433.
13. Magiorakos A., Srinivasan A., Carey R., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. In: *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, nr. 18, pp. 268-281.
14. Margolis D. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. In: *The American Journal of Medicine*. 2002, vol. 46(3), pp. 381-386.
15. Neupane S., Pant N., Khatiwada S., et al. Correlation between biofilm formation and resistance toward different commonly used antibiotics along with extended spectrum beta lactamase production in Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from the patients suspected of urinary tract infections visiting Shree Birendra Hospital, Chhauni, Kathmandu Nepal. In: *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2016, nr. 5, p. 5.
16. Prabhu K., Rao S., Rao V. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. In: *J. Lab. Physicians*. 2011, vol. 3(1), pp. 25-27.
17. Sasanka C. Venous ulcers of the lower limb: where do we stand? In: *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2012, vol. 45(2), pp. 266-274.
18. Skrlin J. Impact of biofilm on healing and a method for identifying it in the wound. In: *Acta Med. Croatica*. 2016, vol. 70(1), pp. 29-32.
19. Szewczyk M., Mościcka P., Jawień A. Quality of life in patients with leg ulcers or skin lesions – a pilot study. In: *Advances in Dermatology and Allergology*. 2015, pp. 465-469. Disponibil pe: doi: 10.5114/pdia.2014.40983
20. Потехина Л.П., Карташова О.Л., Уткина Т.М., Вальшева И.В. Таксономическая структура микрофлоры, колонизирующей венозные трофические язвы, и ее персистентные свойства. В: *Бюллетень Оренбургского Научного Центра УрО РАН*. 2012, № 3. <https://cyberleninka.ru/article/>
21. Мустафаев М.Ш., Кудаев Ш.С., Хараева З.Ф. Факторы персистенции микроорганизмов, выделенных при гнойно-воспалительных осложнениях переломов челюстных костей. В: *Фундаментальные исследования*. 2005, № 5, с. 78-79.
22. Лабинская А., Волина Е. *Руководство по медицинской микробиологии*. Москва, 2010, с. 50-71.

**Greta Bălan**, dr. șt. med., conferențiar universitar,  
 IP USMF Nicolae Testemițanu,  
 tel.: 069156019, e-mail: greta.balan@usmf.md

## INFLUENȚA PREPARATELOR DE ORIGINE ENTOMOLOGICĂ ASUPRA PROCESELOR EXSUDATIVE ȘI PROLIFERATIVE ALE INFLAMAȚIEI

Ina GUȚU, Ianoș COREȚCHI,  
Carolina CATCOV, Nicolae BACINSCHI,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Preparatele de origine entomologică sunt utilizate pentru efectele lor imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antibacteriene și antiinflamatorii. Scopul studiului a fost determinarea influenței preparatelor imuheptin și imupurin asupra evoluției inflamației subacute. Au fost selectați 38 de șobolani cu o greutate de 160-250 g, preparatele cercetate și de referință au fost administrate timp de șapte zile, după inducerea inflamației subacute prin plasarea sub pielea animalelor a două discuri de fetru sterilizate. La a 8-a zi după intervenție au fost extrase discurile împreună cu țesutul de granulare format, fiind cântărite și uscate la 60°C până la o masă constantă. Reacția proliferativă se apreciază după diferența dintre masa granulomului format și masa inițială a discului. De asemenea, a fost evaluat tabloul sângelui periferic și s-a determinat nivelul seric al citokinelor TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-10. Dexametazona a prezentat o inhibiție de 51% a proceselor exsudative și de 26% a celor proliferative, a scăzut procentul limfocitelor și conținutul citokinelor TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6. Imuheptinul nu a influențat semnificativ evoluția inflamației subacute. Imupurina a determinat o inhibiție nesemnificativă de 1-5% a proceselor exsudative și de 3-8% a celor proliferative, dar o micșorare a nivelului IL-6 și o majorare a IL-10 semnificative statistic ( $p < 0,05$ ). Așadar, imupurina a demonstrat o tendință de reducere a proceselor exsudative și proliferative, mai slab pronunțate decât la dexametazonă, dar a micșorat conținutul citokinei proinflamatorii IL-6 și a majorat semnificativ IL-10 – citokină antiinflamatoare. Imuheptinul a redus nivelul IL-6.

**Cuvinte-cheie:** imupurin, imuheptin, inflamație, granulom, disc de fetru, IL-6, IL-10

### Summary

#### The influence of entomological drugs on the exudative and proliferative processes of inflammation

Entomological preparations are used for their immunomodulatory, hepatoprotective, antibacterial and anti-inflammatory effects. The aim of the presented study was to determine the influence of imuheptin and imupurin on the evolution of subacute inflammation. 38 rats weighing 160-250 g were selected, the tested and reference preparations were administered for 7 days, after inducing subacute inflammation by implanting sterile felt pellets subcutaneously. On 8th day the pellets together with granulomatous tissues were removed, weighed and dried to a constant mass at 60°C. The proliferative reaction was estimated by the difference between the weight of the dry granuloma formed and the initial mass of the pellets. Similarly, complete blood count was performed and serum levels of TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6, IL-10 cytokines were determined. Dexamethasone significantly decreased formation of the inflammatory exudates by 51% and weight of granulation tissue

by 26%, compared with control group, decreased lymphocyte number and TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6 levels. Imuheptin did not significantly influence the evolution of subacute inflammation. Imupurin insignificantly inhibited inflammatory exudates by 1-5% and weight of granulation tissue by 3-8%, but importantly decreased IL-6 level and increase IL-10 level ( $p < 0,05$ ). Imupurin has shown a tendency to reduce exudative and proliferative processes, which is less pronounced than dexamethasone, but decreased the pro-inflammatory cytokine IL-6 content and significantly increased anti-inflammatory IL-10. Imuheptin decreased IL-6 level.

**Keywords:** imupurin, imuheptin, inflammation, granuloma, felt pellets, IL-6, IL-10

### Резюме

#### Влияние энтомологических препаратов на экссудативные и пролиферативные процессы воспаления

Энтомологические препараты обладают иммуномодулирующим, гепатозащитным, антибактериальным и противовоспалительным действием. Целью представленного исследования было определить влияние имугептина и имупурина на развитие подострого воспаления. Были отобраны 38 крыс весом 160-250 г, тестируемые и контрольные препараты вводили в течение семи дней после моделирования подострого воспаления путем подкожной имплантации стерильных фетровых дисков. На 8-й день гранулы вместе с гранулематозными тканями удаляли, взвешивали и высушивали до постоянной массы при 60°C. Проллиферативную реакцию оценивали по разнице между массой образовавшейся сухой гранулемы и начальной массой гранул. Аналогичным образом проводили полный анализ крови и определяли сывороточные уровни цитокинов TNF-альфа, IL-1-бета, IL-6, IL-10. Дексаметазон значительно уменьшил образование воспалительного экссудата на 51% и массу грануляционной ткани на 26% по сравнению с контрольной группой, а также уменьшил количество лимфоцитов и уровень TNF-альфа, IL-1-бета, IL-6 в сыворотке. Имугептин не оказал значительного влияния на развитие подострого воспаления. Имупурин вызывал незначительное снижение экссудативных (процент ингибирования 1-5%) и пролиферативных процессов (процент ингибирования 3-8%) со значительным снижением уровня IL-6 и повышением IL-10 ( $p < 0,05$ ). Таким образом, имупурин показал тенденцию к снижению экссудативных и пролиферативных процессов, которые менее выражены, чем у дексаметазона, но снизил содержание про-воспалительного цитокина IL-6 и значительно увеличил содержание противовоспалительного IL-10. Имугептин снизил уровень IL-6.

**Ключевые слова:** имупурин, имугептин, воспаление, фетровая гранулема, IL-6, IL-10

## Introducere

Arsenalul actual de preparate pentru tratamentul proceselor inflamatorii este constituit din medicamente nesteroidiene și medicamente steroidiene cu acțiune specifică și eficacitate bună, însă cerințele de inofensivitate impun necesitatea cercetării unor substanțe noi cu proprietăți antiinflamatoare, posibil și cu mecanisme diferite, ce ar permite creșterea tolerabilității acestora. Actualmente există o bază variată și documentată de recomandări metodice de studiu in vitro și in vivo al proprietăților antiinflamatoare ale substanțelor noi, ce permit determinarea influenței lor asupra proceselor inflamației, cu elucidarea mecanismelor și a particularităților de acțiune [7, 8, 14, 15].

Insectele au devenit un obiect de cercetare prin capacitatea lor de a supraviețui în condițiile nefavorabile ale mediului, inclusiv la acțiunea factorilor infecțioși și care provoacă procese inflamatorii. Compușii bioactivi, precum fenolii, flavonoidele, terpenele, saponinele, zaharurile, alcaloizii, glicozidele și acizii grași, identificați la o mare varietate de insecte, au demonstrat proprietăți biologice, inclusiv: antioxidantă, antiinflamatoare, antiproliferativă, citotoxică, analgezică, imunomodulatoare, antidiabetică, cardioprotectoare, antihipertensivă, antimicrobiană și insecticidă. Analiza datelor literaturii de specialitate a demonstrat că un șir de extracte, peptide și analogi sintetici manifestau proprietăți antiinflamatoare [2, 3, 4].

**Scopul** studiului a constat în determinarea influenței preparatelor de origine entomologică asupra proceselor exsudative și proliferative ale inflamației subacute.

## Material și metode

În studiu au fost folosiți 49 de șobolani cu masa de 160-250 g, la care s-a modelat inflamația subcronică prin implantarea subcutanată a două discuri de fetru cu greutatea  $26 \pm 1$  mg. Discul stâng a fost implantat ca atare, iar cel drept a fost infiltrat cu adjuvant Freund. Intervenția a fost efectuată în condiții aseptice, sub anestezie generală cu tiopental de sodiu (50 mg/kg intraperitoneal). Substanțele de origine entomologică (imuheptin, imupurin) se administrau intern zilnic timp de șapte zile, în doze de 500 mg/kg, și dexametazona (preparatul de referință) – în doză de 2,5 mg/kg intraperitoneal. Șobolanilor din lotul-martor li s-a injectat intraperitoneal soluție fiziologică. La a 8-a zi, sub anestezie generală, au fost extrase discurile împreună cu țesutul de granulare format, fiind cântărite în stare umedă, apoi au fost uscate la  $60^\circ\text{C}$  până la o masă constantă.

Pentru aprecierea procesului inflamator a fost evaluat gradul de manifestare a reacției exsudative (diferența dintre masa granulomului umed și masa granulomului uscat, procentul de inhibiție a fazei exsudative) și a celei proliferative (diferența dintre masa granulomului uscat format și masa inițială a discului, procentul de inhibiție a fazei proliferative). Pentru calcularea procentului de inhibiție a fazelor exsudativă și proliferativă s-a utilizat formula:

$$Pi = (1 - Mt/Mm) \times 100,$$

unde:  $Pi$  – procentul de inhibiție;  $Mt$  – masa discului de fetru în lotul tratat;  $Mm$  – masa discului de fetru în lotul-martor [6, 7].

Concomitent a fost studiat tabloul sângelui periferic prin determinarea numărului eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor, a conținutului hemoglobinei, hematocritului și a procentului neutrofilelor, limfocitelor, monocitelor, bazofilelor, eozinofilelor și granulocitelor imature.

## Rezultate și discuții

Datele prezentate în *tabelul 1* au demonstrat că masa inițială a discurilor de fetru și a celor infiltrate cu adjuvant Freund a fost practic identică în toate grupurile. După extragerea discurilor cu granulomul format în jurul lor, s-a constatat că masa acestora a crescut semnificativ, fapt ce demonstrează dezvoltarea procesului inflamator. Astfel, masa granulomului stâng umed în lotul-martor a constituit  $274,8 \pm 69,8$  mg (masa inițială a discului =  $26,3 \pm 1,3$ ), iar cea a granulomului drept umed –  $495,0 \pm 138,0$  mg (masa inițială a discului =  $26,0 \pm 1,0$ ). Date similare au fost raportate de Kuum M.G.M. și coaut. (2018), Nair V. și coaut. (2012), Lagishetty C.V. și coaut. (2008). Analiza masei granulomului stâng uscat a relevat că dexametazona a determinat o reacție inflamatorie semnificativ redusă comparativ cu lotul-martor, pe când imuheptinul și imupurinul nu au influențat semnificativ masa granulomului. Date similare au fost constatate și în cazul granuloamelor formate în jurul discurilor de fetru îmbibate cu adjuvant Freund. Analiza dinamicii greutății granulomului uscat a arătat că în lotul-martor aceasta a constituit  $73,2 \pm 23,6$  mg (masa inițială a discului =  $26,3 \pm 1,3$ ), iar cea a granulomului drept (cu adjuvant Freund) –  $154,3 \pm 41,9$  mg (masa inițială a discului =  $26,0 \pm 1,0$ ).

Pentru aprecierea gradului de inflamație exsudativă și proliferativă, au fost determinate diferențele dintre masa granulomului umed și cea a granulomului uscat (*tabelul 2*). În lotul de control s-a constatat un grad mai exprimat al inflamației exsudative în jurul discurilor infiltrate cu adjuvant Freund. Astfel, diferența dintre granulomul stâng umed și cel uscat a constituit  $201,6 \pm 51,4$  mg, iar

diferența dintre granulomul drept (cu adjuvant Freund) umed și cel uscat –  $384,2 \pm 138,4$  mg. Dexametazona a determinat o reacție exsudativă semnificativ redusă, atât în jurul discurilor fără adjuvant, cât și în jurul celor cu adjuvant Freund. Astfel, pentru granulomul stâng, diferența dintre masa în stare umedă și în stare uscată a constituit  $149,0 \pm 20,9$  mg ( $P < 0,05$ ), iar pentru cel drept (cu adjuvant Freund) –  $151,0 \pm 22,29$  mg ( $P < 0,05$ ). Preparatele entomologice practic n-au influențat faza exsudativă a inflamației în jurul discului stâng (fără adjuvant), iar în cazul inflamației exsudative induse de adjuvantul Freund, imupurinel manifesta o acțiune de micșorare a diferenței dintre masa granulomului umed și masa inițială a discului ( $360,6 \pm 103,3$ ), comparativ cu lotul-

martor –  $384,2 \pm 138,4$  mg ( $P > 0,05$ ), iar imuheptinul prezenta o acțiune de creștere a acestei diferențe –  $455,2 \pm 114,1$  mg față de lotul-martor ( $P > 0,05$ ). Determinarea procentului de inhibiție a proceselor exsudative a demonstrat că dexametazona în cazul discului stâng diminuea exudația cu 26%, iar a celui drept cu adjuvant Freund – cu 51%. Imuheptinul a intensificat procesele exsudative cu 7% și, respectiv, 14%, iar imupurinel le-a redus cu 1% și, corespunzător, 5%. Studiile cu utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în condiții similare au demonstrat capacitatea diclofenacului de a diminua cu circa 50-60% gradul de manifestare a proceselor exsudative și proliferative, induse de implantarea discurilor de fetru [6, 12].

Tabelul 1

*Influența preparatelor de origine entomologică asupra inflamației subacute*

Loturile de animale	Masa (greutatea) discului/granulomului					
	Disc stâng inițial	Disc drept (cu adjuvant) inițial	Granulom umed stâng	Granulom umed drept (cu adjuvant)	Granulom uscat stâng	Granulom uscat drept (cu adjuvant)
Lot-martor, soluție fiziologică, 7 zile (n=9)	26,3±1,3	26,0±1,0	274,8±69,8	495,0±138,0	73,2±23,6	154,3±41,9
Dexametazonă 2,5 mg/kg, 7 zile (n=9)	26,8±0,6 $P_{1-2} > 0,05$	26,9±1,1 $P_{1-2} > 0,05$	203,7±24,6 $P_{1-2} < 0,05$	240,7±31,5 $P_{1-2} < 0,05$	54,7±8,1 $P_{1-2} < 0,05$	89,7±12,8 $P_{1-2} < 0,05$
Imuheptin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	26,9±0,7 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	26,4±1,1 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	294,3±53,6 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	566,6±114,5 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	84,0±26,1 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	179,1±39,1 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Imupurin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	26,2±1,0 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	26,4±1,2 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	273,6±40,3 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	472,0±103,6 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	68,0±14,0 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	150,4±41,3 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$

Tabelul 2

*Influența preparatelor de origine entomologică asupra proceselor exsudative și proliferative ale inflamației subacute*

Loturile de animale	Diferența dintre masa (greutatea) discurilor/granulomului					
	Granulom umed stâng – masa inițială a discului	Granulom umed stâng – granulom uscat stâng (FEx)	Granulom uscat stâng – masa inițială a discului (FPr)	Granulom umed drept (cu adjuvant) – masa inițială a discului	Granulom umed drept (cu adjuvant) – granulom uscat drept (FEx)	Granulom uscat drept (cu adjuvant) – masa inițială a discului (FPr)
Lot-martor, soluție fiziologică 7 zile (n=9)	248,3±69,6	201,6±51,4	46,8±23,7	384,2±138,4	340,67±104,9	128,48±42,1
Dexametazonă 2,5 g/kg, 7 zile (n=9)	177,0±24,6 $P_{1-2} < 0,05$	149,0±20,9 $P_{1-2} < 0,05$	28,0±8,1 $P_{1-2} < 0,05$	128,7±31,7 $P_{1-2} < 0,05$	151,0±22,3 $P_{1-2} < 0,05$	62,7±13,0 $P_{1-2} < 0,05$
Imuheptin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	267,4±53,4 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	210,3±33,6 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	57,1±25,9 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	455,2±114,1 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	387,5±80,4 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	152,7±38,9 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$
Imupurin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	247,4±40,4 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	205,6±32,6 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	41,8±13,5 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	360,6±103,3 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	321,6±70,1 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	124,0±41,0 $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$

Analiza diferențelor dintre masa granulomului uscat și masa inițială a discurilor a permis de a elucida intensitatea proceselor proliferative. Astfel, în lotul-martor, diferența dintre masa granulomului uscat stâng și masa inițială a discului a constituit  $46,8 \pm 23,7$  mg, iar în cazul celui drept cu adjuvant Freud –  $128,48 \pm 42,1$  mg, fapt ce demonstrează un grad mai marcat al inflamației, inclusiv proliferative, induse de adjuvant. Antiinflamatorul steroidian a inhibat pronunțat dezvoltarea proceselor proliferative cu valori de două ori mai mici ale diferenței dintre masa granulomului stâng și masa inițială a discurilor ( $28,0 \pm 8,1$  mg versus  $46,8 \pm 23,7$  mg în lotul-martor;  $P < 0,05$ ) și ale diferenței dintre masa granulomului drept și masa inițială a discurilor ( $62,7 \pm 13,0$  versus  $128,48 \pm 42,1$  mg;  $P < 0,05$ ). Imuheptinul a influențat nesemnificativ evoluția proceselor proliferative, cu o tendință de majorare a diferenței dintre masa granulomului uscat stâng și a celui drept cu adjuvantul Freund și masa inițială a discurilor (tabelul 2). Imupurinul a demonstrat o tendință de micșorare a diferenței dintre masa granulomului uscat stâng și masa inițială a discurilor respective ( $41,8 \pm 13,5$  mg versus  $46,8 \pm 23,7$  mg în lotul-martor;  $P > 0,05$ ), precum și în cazul discului cu adjuvant Freund ( $124,0 \pm 41,0$  mg vs  $128,48 \pm 42,1$  mg;  $P > 0,05$ ).

Intensitatea proceselor proliferative a fost evaluată și prin determinarea procentului de inhibiție comparativ cu lotul-martor. Dexametazona a inhibat

procesele proliferative cu 26% (masa granulomului uscat stâng fără adjuvant) și, respectiv, cu 42% (masa granulomului uscat drept cu adjuvant Freund). Imuheptinul a determinat o majorare a intensității proceselor proliferative cu 14% și, corespunzător, 16%. Imupurinul a redus intensitatea proceselor proliferative cu 8% și, respectiv, 3%.

Analiza tabloului sângelui periferic n-a relevat o modificare esențială a numărului de eritrocite în lotul-martor, cel cu dexametazonă și imuheptin. La animalele cărora li s-a administrat imupurin s-a constatat o tendință de micșorare a numărului de eritrocite. Nivelul hemoglobinei și cel al hematocritului practic nu au fost modificate de dexametazonă, pe când sub acțiunea imuheptinului și a imupurinului s-a observat o tendință de micșorare a acestora (tabelul 3). Antiinflamatorul steroidian a determinat o reducere a numărului leucocitelor față de lotul-martor ( $3,9 \pm 1,8$  versus  $6,7 \pm 1,8$ ;  $P > 0,05$ ), iar imupurinul – o reducere mai puțin semnificativă ( $6,2 \pm 1,7$  versus  $6,7 \pm 1,8$ ;  $P > 0,05$ ). Imuheptinul, în condițiile modelării inflamației subacute, a determinat o majorare a numărului de leucocite ( $7,8 \pm 5,3$ ) comparativ cu lotul-martor ( $P > 0,05$ ). Dexametazona, imuheptinul și imupurinul au redus nesemnificativ numărul trombocitelor. Antiinflamatorul steroidian a micșorat de două ori ( $P > 0,05$ ) nivelul reticulocitelor, iar imuheptinul și imupurinul practic nu l-au influențat (tabelul 3).

Tabelul 3

Influența preparatelor de origine entomologică asupra tabloului sângelui periferic în inflamația subacută

Loturile de animale	Eritrocite, $10^{12}/L$	Hb, g/L	Hematocrit, %	Leucocite, $10^9/L$	Trombocite, $10^9/L$	Reticulocite, %
Lot-martor, soluție fiziologică, 7 zile (n=9)	$8,6 \pm 0,4$	$147,0 \pm 8,4$	$45,9 \pm 2,3$	$6,7 \pm 1,8$	$1016,8 \pm 294,6$	$4,8 \pm 1,7$
Dexametazonă 2,5 mg/kg, 7 zile (n=9)	$8,6 \pm 0,7$ $P_{1-2} > 0,05$	$146,5 \pm 8,7$ $P_{1-2} > 0,05$	$44,9 \pm 2,7$ $P_{1-2} > 0,05$	$3,9 \pm 1,8$ $P_{1-2} > 0,05$	$770,5 \pm 132,9$ $P_{1-2} > 0,05$	$2,4 \pm 1,0$ $P_{1-2} > 0,05$
Imuheptin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	$8,6 \pm 1,0$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$136,8 \pm 10,9$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$43,1 \pm 2,7$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$7,8 \pm 5,3$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$897,7 \pm 325,2$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$	$4,4 \pm 2,0$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Imupurin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	$8,2 \pm 0,5$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$134,2 \pm 9,9$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$41,36 \pm 2,7$ $P_{1-4} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$	$6,2 \pm 1,7$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$938,5 \pm 217,2$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$	$4,5 \pm 1,3$ $P_{1-4} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$

În cazul inflamației subacute, dexametazona a majorat procentul neutrofilelor și l-a micșorat pe cel al limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor și granulocitelor imature. Imuheptinul și imupurinul au redus procentul neutrofilelor, monocitelor și granulocitelor imature, cu o creștere neesențială a procentului limfocitelor, bazofilelor și eozinofilelor (tabelul 4).

A fost determinat nivelul seric al citokinelor, cu includerea suplimentară a unui lot de cercetare intact, format din 11 șobolani, cărora li s-a injectat doar soluție fiziologică intraperitoneal, fără a se modela inflamația

subacută. Dexametazona a determinat o micșorare nesemnificativă a nivelului citokinelor proinflamatorii TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6 și antiinflamatorii IL-10. Imuheptinul a avut un efect similar cu antiinflamatorul steroidian asupra nivelului de TNF-alfa, IL-1-beta și IL-10, dar a redus conținutul IL-6 de la  $25,24 \pm 3,81$  pg/ml (lotul-martor) și  $26,34 \pm 3,43$  pg/ml (lotul intact) până la  $19,02 \pm 1,56$  pg/ml ( $P < 0,05$ ). Imupurinul a micșorat semnificativ ( $P < 0,05$ ) nivelul IL-6 ( $19,21 \pm 6,38$  pg/ml) și l-a majorat pe cel al IL-10 ( $157,05 \pm 41,27$  pg/ml), comparativ cu lotul-martor (tabelul 5).



**Tabelul 4**

Influența preparatelor de origine entomologică asupra formulei leucocitare a sângelui periferic în inflamația subacută

Loturile de animale	Neutrofile, %	Limfocite, %	Monocite, %	Eozinofile, %	Bazofile, %	Granulocite imature, %
Lot-martor, soluție fiziologică, 7 zile (n=9)	33,4±10,1	51,9±9,1	7,1±0,4	7,5±7,8	0,08±0,12	0,97±2,03
Dexametazonă 2,5 mg/kg, 7 zile (n=9)	84,7±4,8 P <sub>1-2</sub> <0,05	12,2±2,9 P <sub>1-2</sub> <0,05	2,1±1,3 P <sub>1-2</sub> <0,05	1,9±2,9 P <sub>1-2</sub> >0,05	0	0,4±0,57 P <sub>1-2</sub> >0,05
Imuheptin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	28,4±10,7 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	59,8±8,7 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	4,6±2,2 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	8,0±8,13 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	0,13±0,1 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	0,63±0,61 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
Imupurin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	32,2±10,5 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	54,5±11,3 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	5,5±2,5 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	7,7±6,6 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05	0,15±0,1 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	0,75±1,2 P <sub>1-4</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05

**Tabelul 5**

Influența preparatelor de origine entomologică asupra nivelului citokinelor în inflamația subacută

Loturile de animale	TNF-alfa, pg/ml	IL-1-beta, pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Lotul intact, soluție fiziologică (n=11)	70,55±8,19	48,73±20,77	26,34±3,43	165,25±42,98
Lotul-martor cu inflamație (n=9)	72,82±19,79 P <sub>1-2</sub> >0,05	59,18±16,86 P <sub>1-2</sub> >0,05	25,24±3,81 P <sub>1-2</sub> >0,05	92,92±33,54 P <sub>1-2</sub> <0,05
Dexametazonă 2,5 mg/kg, 7 zile (n=9)	68,57±15,12 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	50,45±12,73 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	19,88±4,56 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	84,66±15,98 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
Imuheptin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	66,64±12,58 P <sub>2-4</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05	53,43±11,42 P <sub>2-4</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05	19,02±1,56 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05	85,28±15,72 P <sub>2-4</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05
Imupurin 500 mg/kg, 7 zile (n=10)	84,07±12,72 P <sub>2-5</sub> >0,05 P <sub>3-5</sub> >0,05	63,07±15,61 P <sub>2-5</sub> >0,05 P <sub>3-5</sub> >0,05	19,21±6,38 P <sub>2-5</sub> <0,05 P <sub>1-5</sub> <0,05	157,05±41,27 P <sub>2-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05

Inflamația subacută și cronică constituie un răspuns la acțiunea prelungită a factorilor proinflamatori asupra țesuturilor și se caracterizează prin infiltrarea leucocitelor în locul inflamației, fibroză și formarea granulomului. Mecanismul inflamației cronice este atribuit, în parte, eliberării speciilor reactive de oxigen din neutrofilele și macrofagele activate, producerii excesive de citokine, dereglării semnalizării celulare și pierderii funcției de barieră. Această supraproducție provoacă peroxidarea lipidelor membranale, ceea ce duce la lezarea țesuturilor prin deteriorarea macromoleculilor. Speciile reactive ale oxigenului provoacă sau extind inflamația, stimulând eliberarea citokinelor (IL-1-beta, TNF-alfa, INF-alfa), care stimulează recrutarea neutrofilelor și a macrofagelor suplimentare [6].

Implantarea subcutanată a discurilor de fetru provoacă formarea țesutului granulomatos. Acest țesut este condiționat de acumularea macrofagelor, neutrofilelor și limfocitelor în jurul particulelor străine, urmată de proliferarea fibroblastelor. Discul de

fetru implantat stimulează sistemul imunitar pentru a produce interleukine și anticorpi ce stimulează proliferarea limfocitelor și acumularea celulelor în jurul acestora. Inițial se dezvoltă procesele exsudative prin transsudarea lichidului și creșterea marcată a greutății discurilor de fetru umede. Este demonstrat că antiinflamatoarele steroidiene și nesteroidiene reduc dimensiunea granulomului și cantitatea de transsudat prin inhibarea producției de mediatori proinflamatori (citokine inflamatorii, leucotriene și prostaglandine), inhibarea infiltrării cu celule (leucocite) și prevenirea proliferării fibroblastelor, producerii fibrelor de colagen și sintezei mucopolizaharidelor. Un efect similar a demonstrat și dexametazona în studiul nostru. Imupurinul a manifestat o capacitate mai redusă de a reduce procesele exsudative și proliferative, comparativ cu dexametazona. Posibil, spre deosebire de antiinflamatorul steroidian, preparatul de origine entomologică are un efect mai lent, datorită proprietăților imunotrope, asupra imunității celulare (modularea limfocitelor T) [6].

Adjuvantul Freund poate determina o acțiune modulatorie asupra hemopoiezei, Astfel, în studii experimentale și clinice, vaccinul BCG a demonstrat capacitatea de a crește apărarea organismului-gazdă în leucemie și în alte tumori prin sporirea repopulării măduvei osoase și leucopoiezei după chimioterapia mieloablative. Pretratarea șoarecilor cu BCG sau cu adjuvant Freund a contribuit la recuperarea funcțiilor leucopoietice în urma unei injecții mielosupresoare ulterioare cu ciclofosamidă. Tratamentul cu BCG sau cu adjuvant a determinat creșterea unităților formatoare de colonii în măduva osoasă. În mod similar, s-a constatat că imunoadjuvanții cu micobacterii, de natură chimică definită, au efecte hemopoietice, precum și provoacă o creștere a nivelului activității de stimulare a coloniilor monocitelor-macrofage în ser și proliferarea celulelor stem multipotențiale în măduva osoasă [1].

În studii experimentale s-a constatat că adjuvantul Freund complet produce o majorare a nivelului citokinelor proinflamatoare (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, INF-gama), cu declanșarea proceselor imunității celulare preponderent pe calea Th1, iar în lipsa micobacteriilor (adjuvant incomplet) diferențierea limfocitelor T tinde spre profilul Th2, cu producerea intensă a anticorpilor [1].

Implantarea discurilor de fetru determină o reacție exsudativă și proliferativă și creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii TNF-alfa, IL-1-beta și IL-6, produși ce caracterizează funcția macrofagelor (activare, infiltrare, agregare). Administrarea indometacinei, antiinflamator nesteroidian, provoacă o diminuare a masei granulomului și a nivelului de IL-6, cu o creștere a TNF-alfa, fără a-l modifica pe cel al IL-1-beta [10].

Incubarea macrofagelor cu dexametazonă timp de 24 de ore a provocat o reducere a nivelului IL-1-beta, ceea ce demonstrează o diminuare a activității macrofagelor implicate în procesul inflamator [13].

În studii in vitro s-a constatat că lipopolizaharidele intensifică activitatea macrofagelor, cu majorarea eliberării de citokine proinflamatorii, iar extractul din larvele de *Musca domestica*, ce conține molecule proteice cu masă moleculară mică, a determinat micșorarea producerii TNF-alfa și IL-6. S-a estimat că efectul antiinflamator poate fi provocat de diminuarea expresiei factorului nuclear de transcripție NF- $\kappa$ B [2].

La pătrunderea corpilor străini, precum implantarea discurilor de fetru, are loc producția de oxid nitric sub acțiunea nitric oxid sintazei. Ulterior se activează cascada de mediatori proinflamatori și de citokine, care include ciclooxigenaza 2, interleukinele IL-1 $\beta$  și IL-6, și TNF-alfa. Acești mediatori proinflamatori și citokinele determină activarea căii inflamatorii clasice, a factorului nuclear NF- $\kappa$ B și a protein kinazei

activate de mitogeni (MAPK), cu declanșarea unui răspuns inflamator necontrolat. Utilizarea veninului de viespe a suprimat producția de oxid nitric și a redus expresia ARNm ale IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  [11].

Extractul de hemocite de *Bombyx mori* (viermele de mătase) a redus inflamația indusă de lipopolizaharidele bacteriilor gramnegative prin inhibarea nitric oxid sintazei inductibile (iNOS) și expresia ciclooxigenazei (COX-2), precum și a citokinelor proinflamatorii IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 și TNF-alfa. S-a sugerat că aceste efecte pot fi cauzate de influența asupra căii factorului nuclear de transcripție NF- $\kappa$ B, care mediază numeroase gene, inclusiv ale mediatorilor proinflamatori respectivi [5].

## Concluzii

În baza rezultatelor prezentate, putem constata următoarele:

1. Adjuvantul Freund produce o inflamație marcată, relevantă prin procese exsudative (apreciate prin diferența dintre greutatea granulomului umed și a celui uscat) și proliferative (apreciate prin diferența dintre greutatea granulomului uscat și masa inițială a discurilor).

2. Dexametazona a manifestat un efect antiinflamator marcat, relevat prin diminuarea proceselor exsudative și proliferative, precum și printr-o micșorare a nivelului citokinelor proinflamatorii (TNF-alfa, IL-1-beta și IL-6).

3. Imuheptinul nu a influențat procesele exsudative și proliferative, dar a micșorat nivelul citokinelor inflamatorii, îndeosebi al IL-6.

4. Imupurinul a demonstrat o acțiune de reducere a proceselor exsudative și proliferative, mai slab pronunțate decât la dexametazonă, dar a micșorat conținutul citokinei proinflamatorii IL-6 și a majorat semnificativ IL-10, citokină antiinflamatoare.

## Bibliografie

1. Billiau A., Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. In: *Journal of Leukocyte Biology*. 2001, nr. 70, pp. 849-860.
2. Faast R., Weinstein P. Plant-derived medicinal entomochemicals: an integrated approach to biodiscovery in Australia. In: *Austral Entomology*. 2019, November. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/aen.12433>
3. Kim S.R. et al. Antibacterial and anti-inflammatory activities of the immune-challenged silkworm (*Bombyx mori*) hemolymph with *Lactobacillus* cell wall extracts. In: *Entomological Research*. 2019, vol. 49(8), pp. 354-362.
4. Kim Y.I., Choi K.H., Kim S.R. et al. *Bombyx mori* hemocyte extract has anti-inflammatory effects on human phorbol myristate acetate-differentiated THP-1 cells via TLR4-mediated suppression of the NF- $\kappa$ B signaling pathway. In: *Molecular Medicine Reports*. 2017, vol. 16(4).

5. Kuum M.G.M. et al. Anti-inflammatory Effects of the Stem Barks from Albizia Ferruginea (Mimosaceae) on Chronic Inflammation Induced in Rats. In: *International Journal of Innovative Research in Medical Science*. 2018, vol. 3(9), pp. 2183-2194.
6. Lagishetty C.V., Naik S.R. Polyamines: Potential anti-inflammatory agents and their possible mechanism of action. In: *Indian J. Pharmacol.* 2008, nr. 40, pp. 121-125.
7. Vogel H. Gerhard, et al., eds. *Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays*. New York: Springer, 2006.
8. Leelaprakash G., Dass S.M. In vitro Anti-Inflammatory activity of Methanol extract of *Enicostemma axillare*. In: *International Journal of Drug Development & Research*. 2011, vol. 3(3), pp. 189-196.
9. Nair V., Kumar R., Singh S., Gupta Y.K. Anti-Granuloma Activity of *Terminalia Chebula* Retz in Wistar Rats. In: *European Journal of Inflammation*. 2012, vol. 18(2), pp. 185-191.
10. Saba R., Shafeeq T., Irfan M. et al. Anti-Inflammatory Activity of Crude Venom Isolated from Parasitoid Wasp, *Bracon Hebetor* Say. In: *Mediators of Inflammation*. 2017, ID article 6978194.
11. Tatiya A.U., Saluja A.K. Further studies on membrane stabilizing, anti-inflammatory and FCA induced arthritic activity of various fractions of bark of *Machilus macrantha* in rats. In: *Rev. Bras. Farmacogn.* 2011, vol. 21(6).
12. Долматова Л.С., Уланова О.А., Долматов И.Ю. Сравнительное исследование действия дексаметазона и нового экстракта из голотурий на уровень цитокиноподобных веществ в отдельных типах иммуноцитов голотурии *Eupentacta Fraudatrix*. В: *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014, № 1, с. 34-38.
13. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* (под ред. Мироннова А.Н.). Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
14. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* (под ред. Хабриева Р.У.). Второе изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.

**Nicolae Bacinschi**, profesor universitar,  
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,  
tel.: 079 104662,  
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

ASPECTE  
EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIILOR  
SEPTICO-PURULENTE NOSOCOMIALE  
LA PACIENȚI DUPĂ CARDIOCHIRURGIE

Aliona NASTAS,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Infecțiile asociate asistenței medicale reprezintă a patra cauză de boală în țările industrializate, fiind o problemă majoră de sănătate. Astfel de infecții nosocomiale (dobândite în spital) sunt astăzi, de departe, cele mai frecvente complicații care afectează pacienții spitalizați. Scopul acestui studiu a fost determinarea morbidității reale prin infecții septico-purulente nosocomiale (ISPNI) postoperatorii cardiocirurgicale. Studiul a fost realizat prin metoda de analiză retrospectivă a fișelor de observație ale 1332 de pacienți spitalizați în Secția de chirurgie cardiacă a viciilor dobândite a IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2010-2013. Nivelul morbidității prin ISPNI în perioada respectivă a constituit 317,57 cazuri la 1000 pacienți. Incidența prin ISPNI la pacienții tratați conservativ alcătuiește 34,97%, la cei tratați chirurgical – 351,56%. Incidența prin ISPNI cardiocirurgicale a constituit 296,14% la sexul feminin, față de 387,28% la cel masculin. Incidența este mai înaltă la persoanele din mediul urban (354,43 la 1000 operații), față de cei din mediul rural (349,06%). Pacienții cu grupa de sânge A(II) au prezentat incidența cea mai înaltă – 378,79% și factorul Rh pozitiv de 352,37%. Așadar, morbiditatea reală prin ISPNI cardiocirurgicale este de 21,15 ori mai înaltă față de cea raportată în Centrul de Sănătate Publică din mun. Chișinău. Incidența prin ISPNI postoperatorii cardiocirurgicale este de 10,06 ori mai înaltă decât incidența la pacienții tratați conservativ.

**Cuvinte-cheie:** infecții asociate asistenței medicale, infecție septico-purulentă nosocomială, complicație postoperatorie, cardiocirurgie

### Summary

#### Epidemiological aspects of nosocomial septic-purulent infections in post-operative cardio-surgical patients

Health Care Associated Infections represent the 4<sup>th</sup> highest cause of diseases in industrialized countries, being a major health problem. Such nosocomial infections (hospital-acquired) are now by far the most common complications affecting hospitalized patients. The aim of this study was to determine the actual morbidity caused by postoperative cardio-surgical SPNI. The study was conducted by the method of retrospective analysis of 1332 records of hospitalized patients in the Department of Surgery of Acquired Heart Diseases PHI The Republican Clinical Hospital during the years 2010-2013. The rate of morbidity of SPNI was 317,57 per 1000 patients. The incidence of SPNI in patients treated conservatively was 34,97%, and in those treated surgically the rate was 351,56%. The incidence of cardio-surgical SPNI in females was 296,14%, and in males 387,28%. The incidences were higher in urban areas, 354,43 per 1000 operations, versus 349,06% in rural

populations. Patients with blood group A (II) had the highest incidence – 378,79% and patients with positive Rh factor – 352,37%. Actual morbidity rate of cardio-surgical SPNI is 21,15 times higher than that reported in Public Health Centre municipal Chisinau. The incidences of postoperative cardio-surgical SPNI is 10,06 times higher than those of patients treated conservatively.

**Keywords:** health care associated infections, septic-purulent nosocomial infections, postoperative complications, cardiac surgery

### Резюме

#### Эпидемиологические аспекты внутрибольничных гнойно-септических инфекций у пациентов после кардиохирургии

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются 4-й причинной болезнью в промышленно развитых странах и одной из основных проблем здравоохранения. Такие нозокомиальные инфекции (приобретенные в больнице) являются сегодня наиболее распространенными осложнениями, поражающими госпитализированных больных. Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить реальную заболеваемость послеоперационными гнойно-септическими нозокомиальными инфекциями (ГСНИ). Исследование проводилось методом ретроспективного анализа дневников наблюдения 1332-х пациентов, госпитализированных в отделении кардиохирургии Республиканской клинической больницы в 2010-2013 годах. Уровень заболеваемости ГСНИ за этот период составил 317,57 на 1000 пациентов. Заболеваемость ГСНИ у пациентов, получавших консервативное лечение, составляет 34,97%, у хирургических – 351,56%. Частота кардиохирургических ГСНИ у женского пола было 296,14%, у мужского – 387,28%. Заболеваемость ГСНИ выше у городских лиц – 354,43 на 1000 оперированных, чем у лиц из сельских районов – 349,06%. Пациенты с группой крови A(II) и положительным резус-фактором имели самый высокий уровень заболеваемости, соответственно 378,79% и 352,37%. Фактическая заболеваемость кардиохирургическими ГСНИ в 21,15 раза выше, чем заболеваемость сообщенная в ЦОЗ мун. Кишинэу. Частота послеоперационных кардиохирургических ГСНИ в 10,06 раза выше, чем у пациентов, получавших консервативное лечение.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; гнойно-септические нозокомиальные инфекции, послеоперационные осложнения, кардиохирургия

## Introducere

Infecțiile septico-purulente nosocomiale (ISPN) reprezintă una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică. Actualitatea acestei probleme în primul rând ține de răspândirea largă a acestor infecții, cu un puternic impact psihologic, social și economic [1]. Situația privind infecțiile nosocomiale în Republica Moldova este ridicolă sub aspectul realității. Numărul infecțiilor este foarte mare în orice țară din Europa, ceea ce demonstrează că infecțiile nosocomiale nu se depistează în țara noastră sau, mai rău, se depistează și nu se raportează. Infecțiile nosocomiale ce prelungesc durata spitalizării sunt cele postchirurgicale, manifestate prin infecții ale plăgilor operatorii, infecție care poate fi: *superficială*, apărută în 30 de zile de la intervenție, la nivelul pielii, țesutului subcutanat, deasupra aponeurozelor; *profundă*, apărută în 30 de zile de la intervenție până la 1 an, la nivelul țesutului sau al spațiilor subaponeurotice, cu febră  $>38^{\circ}\text{C}$ , durere localizată, sensibilitate la palpare, dehiscentă; *infecții de organ sau ale unei zone anatomice*, apărute în 30 de zile după intervenție până la 1 an, afectând un organ sau o zonă deschisă în timpul intervenției [6, 8, 9].

În urma unui studiu epidemiologic retrospectiv al incidenței prin infecții septico-purulente, efectuat pe modelul unor secții chirurgicale, s-a constatat că, oficial, în municipiul Chișinău se înregistrează nu mai mult de 9% din morbiditatea reală [2]. Incidența reală prin ISPN în secțiile de chirurgie abdominală constituie 83,16 cazuri la 1000 operați, iar în cele traumatologice – 74,2 la 1000 operați [3]. Incidența reală prin ISPN în staționările traumatologice cu patologie a coloanei vertebrale este de 351,26 cazuri la 1000 pacienți operați [4]. Așadar, în Republica Moldova, infecțiile nosocomiale rămân a fi o problemă pentru toate serviciile de sănătate publică [5].

**Scopul** acestui studiu a fost determinarea morbidității reale provocate de infecțiile septico-purulente nosocomiale postoperatorii cardiochirurgicale.

## Materiale și metode

Studiul a fost realizat în baza diagnosticului activ al infecțiilor septico-purulente nosocomiale postoperatorii cardiochirurgicale, prin analiza retrospectivă a fișelor de observație ale pacienților spitalizați în Secția de chirurgie cardiacă a viciilor dobândite a IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*, în perioada 2010-2013. Au fost examinate în total 1332 de fișe de observație, inclusiv: în anul 2010 – 396 fișe, în 2011 – 294, în 2012 – 274, în

2013 – 368 fișe. Datele obținute au fost trecute în fișa de studiu epidemiologic, elaborată la Catedra de epidemiologie a IP USMF *Nicolae Testemițanu*. Pentru prelucrarea informației a fost utilizată metoda epidemiologică de analiză descriptivă, cu tehnoredactare computerizată [10].

## Rezultate și discuții

Pe parcursul anilor 2010-2013, în Secția de cardiocirurgie a SCR au primit tratament 1332 de pacienți, inclusiv 143 sau 10,74% au primit tratament conservativ, 1189 sau 89,26% – tratament chirurgical. Acest raport de tratament conservativ/chirurgical este aproximativ același în anii 2010–2013, având un interval de numai 1-2%. După examinarea documentației medicale, au fost depistate în total 423 de cazuri cu ISPN, inclusiv 5 cazuri cu ISPN au primit tratament conservativ (1,18%), 418 cazuri – tratament chirurgical (98,82%). Este de menționat că în anii 2010 și 2013, din pacienții cu ISPN înregistrați, 127 și, corespunzător, 99 au fost supuși tratamentului chirurgical în 100% cazuri.

Nivelul morbidității prin ISPN în perioada 2010-2013 constituie 317,57 la 1000 pacienți. Incidența ISPN la pacienții tratați conservativ în această perioadă alcătuiește 34,97‰, la cei tratați chirurgical – 351,56‰, fiind de 10 ori mai înaltă (*figura 1*). Cea mai înaltă incidență prin ISPN la pacienții operați a fost înregistrată în anul 2012 – 377,51‰, urmat de anul 2011 cu 376,92‰. Cea mai joasă incidență prin ISPN cardiochirurgicale a fost atestată în anul 2013 – 302,75‰.

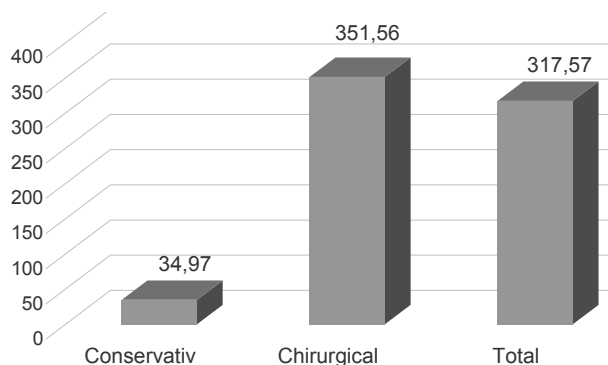


Figura 1. Incidența prin ISPN cardiochirurgicale în funcție de modul de tratament (‰)

În anii 2010-2013, în staționarul cardiochirurgical au fost înregistrate 423 de cazuri ISPN, incidența la 1000 de pacienți constituind 317,57. Cea mai înaltă morbiditate prin ISPN s-a înregistrat în 2012, când incidența a atins indicele de 350,36‰, urmată de anul 2011 cu incidența de 343,54‰, iar 2013 este anul cu cea mai joasă cifră – 269,02‰. Incidența

prin ISPN în anii 2010, 2011 și 2012 a fost în creștere – respectiv 320,71‰, 343,54‰ și 350,36‰.

Din cele 423 de cazuri cu ISPN înregistrate în perioada 2010-2013, numai 20 au fost raportate oficial la Centrul de Sănătate Publică (CSP) din mun. Chișinău, acestea constituind 4,72%, inclusiv raportate: 3 (2,36%) cazuri în 2010, 4 (3,96%) în 2011, 1 (1,04%) în 2012, 12 (12,12%) cazuri în 2013. Este de menționat că au fost raportate mai multe cazuri de ISPN în 2013, anul cu o incidență mai joasă – 269,02‰, comparativ cu ceilalți ani studiați. Incidența prin ISPN raportată la CSP în perioada 2010-2013 în staționarul cardiocirurgical este de 15,02‰ sau de 21,15 ori mai mică față de incidența reală (317,57‰) (figura 2). În anul 2010, incidența raportată la CSP constituia 7,58‰, fiind de 42,31 ori mai mică decât cea reală înregistrată în acest an – 320,71‰; în 2011 este de 13,61‰ – de 25,24 ori mai mică decât incidența reală (96,04‰); în anul 2012, incidența raportată la CSP este de 3,65‰, adică de 96 de ori mai mică față de incidența reală înregistrată în acest an; în 2013, incidența raportată este de 32,61‰, fiind de 8,25 ori mai mică decât cea reală.

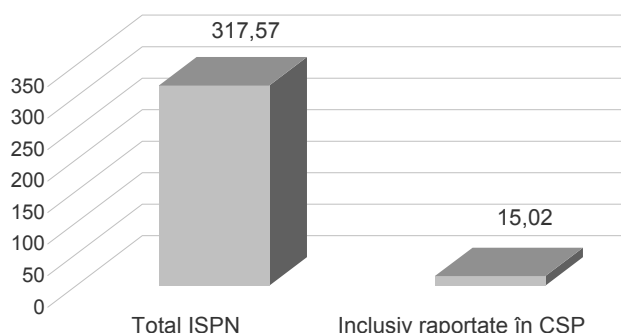


Figura 2. Incidența prin ISPN în staționarul cardiocirurgical, inclusiv incidența raportată la CSP din mun. Chișinău (%)

Din 418 cazuri cu ISPN postoperatorii, 138 (33,01%) de cazuri le constituie sexul feminin, iar 280 (66,99%) – sexul masculin. Această structură se respectă parțial în toți anii de studiu. Incidența prin ISPN postoperatorii în perioada 2010-2013 la femei a fost de 296,14‰, față de 387,28‰ la bărbați, la care aceasta este de 1,31 ori mai înaltă (figura 3). Incidența prin ISPN postoperatorii în anul 2010 este de 1,33 ori mai mare la bărbați și constituie 397,26‰ versus 298,51‰ la femei; în anii 2011 și 2012 a fost de 1,56 ori mai înaltă, constituind corespunzător 441,56‰ și 437,91‰ la bărbați și 283,02‰ și 281,25‰ la femei. Excepție este anul 2013, când incidența prin ISPN postoperatorii a fost mai înaltă la femei – 315,38‰ față de 294,42‰ la bărbați.

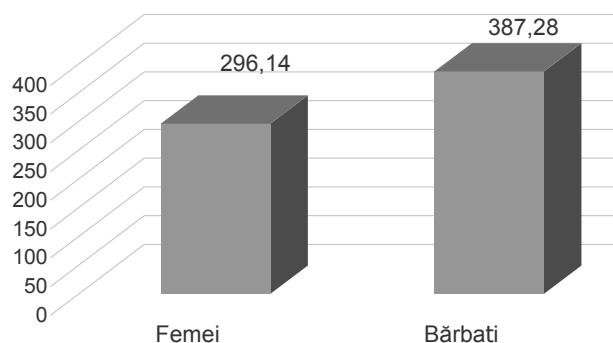


Figura 3. Incidența prin ISPN cardiochirurgicale în funcție de sexul pacienților (%)

Cele mai multe cazuri de ISPN cardiochirurgicale au fost înregistrate la pacienții din grupa de vârstă 50-59 de ani – 178 (42,58%) cazuri, urmată de grupa  $\geq 60$  de ani – 144 (34,46%), 40-49 de ani – 73 (17,46%) cazuri, 30-39 de ani – 20 (4,78%), iar la pacienții de 20-29 de ani – 3 (0,72%) cazuri (figura 4).

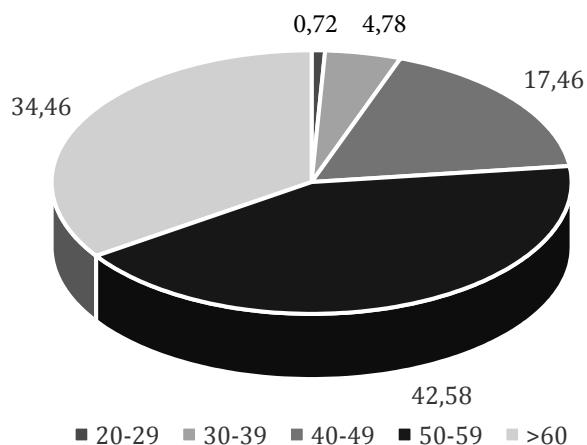


Figura 4. Structura ISPN cardiochirurgicale conform grupelor de vârstă (%)

Incidența prin ISPN cardiochirurgicale este mai înaltă în grupa de vârstă  $\geq 60$  de ani, constituind 362,72 la 1000 pacienți operați, urmată de grupele 40-49 de ani și 50-59 de ani, în care incidența a constituit 352,66‰ și, corespunzător, 351,08‰. Incidența în grupa de vârstă 30-39 de ani este de 317,46‰, în cea de 20-29 de ani – 200,0‰, fiind cea mai joasă din toate grupele de vârstă.

Din 1189 de pacienți operați în 2010-2013, 553 (46,51%) sunt din mediul urban și 636 (53,49%) din mediul rural. Pe parcursul acestor ani au fost spitalizați pacienți preponderent din mediul rural, corespunzător anilor: 54,11%, 56,92% și 55,42%, excepție fiind 2013, când bolnavii din mediul rural au fost spitalizați în 48,62% cazuri. În structura ISPN sunt înregistrate 196 (46,89%) cazuri la pacienți din mediul urban și 222 (53,11%) cazuri din mediul rural.

În perioada de studiu, numărul ISPN este mai mare la persoanele ce vin din mediul rural, a. 2010 – 75 cazuri (59,06%), a. 2011 – 54 cazuri (55,1%), a. 2012 – 48 cazuri (51,06%). În anul 2013, mai multe cazuri cu ISPN au fost înregistrate la persoanele ce provin din mediul urban – 54 (54,55%).

Incidența prin ISPN postoperatorii cardiocirurgicale este mai înaltă la persoanele din mediul urban și constituie 354,43 la 1000 pacienți, față de incidența la persoanele care provin din mediul rural – 349,06‰. În anii 2011, 2012 și 2013 incidența a fost mai înaltă la cei din mediul urban, corespunzător 392,86‰, 414,41‰ și 321,43‰. În 2010, incidența prin ISPN este mai înaltă la pacienții din mediul rural și constituie 392,67‰, față de mediul urban cu 320,89‰.

Din 418 cazuri de ISPN postoperatorii înregistrate în perioada 2010-2013, 113 (27,03%) aveau grupa sangvină O(I), 200 (47,85%) – grupa e A(II), 77 (18,42%) – grupa B(III), 28 (6,7%) – grupa de sânge AB(IV). În această perioadă, persoanele cu ISPN cu grupa de sânge A(II) sunt înregistrate cu mai multe cazuri, comparativ cu alte grupe și constituie: în anul 2010 – 61 (48,03%) cazuri, în 2011 – 46 (46,94%), în 2012 – 42 (44,68%), iar în 2013 – 51 (51,52%) cazuri de ISPN. Tot în grupa de sânge A(II) se atestă în această perioadă și cea mai înaltă incidență prin ISPN postoperatorii – 378,79‰, urmată de grupa O(I) cu incidența de 339,34‰, B(III) cu 337,72‰, AB(IV) cu 280,0‰. Incidența prin ISPN postoperatorii cardiocirurgicale la pacienții cu grupa de sânge A(II) a fost cea mai înaltă în anul 2010 – 396,1‰ și în 2013 – 375,0‰. În 2011, cea mai înaltă morbiditate prin ISPN postoperatorii a fost înregistrată în grupa de sânge B(III), cu incidența de 480,0‰, urmată de A(II) cu 365,1‰, O(I) cu 342,9‰ și AB(IV) cu incidența 285,7‰. În anul 2012, la pacienții cu grupa sangvină AB(IV) este evidențiată cea mai înaltă incidență – 478,3‰, urmată de grupa A(II) cu incidența de 375,0‰, O(I) cu 367,6‰ și grupa B(III) cu incidența 347,8‰.

Din 418 pacienți cu ISPN postoperatorii cardiocirurgicale, 364 (87,08%) au avut factor Rhesus (Rh) pozitiv, 54 (12,92%) – factor Rh negativ. Persoanele cu ISPN și cu factor Rh pozitiv sunt evidențiate și în anul de studiu 2010 în 86,61% cazuri, în 2011 – 84,69% cazuri, în 2012 – 86,14%, în 2013 – 87,08% cazuri. Altă situație reflectă incidența prin ISPN cardiocirurgicale la persoanele cu Rh pozitiv sau negativ, care este de 352,37‰ la cei cu Rh+ și de 346,15‰ la cei cu Rh-. Tot grupul cu Rh+ a înregistrat o incidență mai înaltă în anii 2010 și 2013, cu indicii de 361,84‰ și, corespunzător, 316,90‰, față de grupul cu Rh-, care au incidența în acești ani de 346,94 și, respectiv,

209,30 la 1000 pacienți operați. În anii 2011 și 2012, o morbiditate mai înaltă prin ISPN cardiocirurgicale se evidențiază la persoanele cu factor Rhesus negativ, incidența fiind de 405,41‰ și, corespunzător, 481,48‰, față de cei cu Rh+, care au incidența de 372,20 și 364,86 la 1000 pacienți operați.

Din numărul total de cazuri cu ISPN postoperatorii cardiocirurgicale înregistrate în anii 2010-2013, 254 sau 60,77% sunt cu diagnoza de bază de cardiopatie, 106 sau 25,36% – cu diagnoza de valvulopatie, 22 sau 5,26% – cu endocardite, 11 sau 2,63% – cu viciu aorto-mitrato-tricuspid, 10 sau 2,39% – cu reumatism, 8 sau 1,91% – cu anevrism disecant (sindromul Marfan), 4 sau 0,96% – cu formațiune de volum/mixom, 2 sau 0,48% – cu alte afecțiuni, 1 caz sau 0,24% – cu pericardită. Diagnosticul de cardiopatie este mai pregnant și în fiecare an luat în parte: în 2010 – 59,06%, 2011 – 56,12%, 2012 – 59,57%, 2013 – 68,69%. În structură, pe locul doi în acești ani se plasează diagnoza de valvulopatie: în 2010 – 29,13%, 2011 – 31,63%, 2012 – 20,21%, 2013 – 19,19%. Endocarditele în anul 2010 reprezintă 3,15%, în 2011 – 6,12%, 2012 – 8,51%, 2013 – 3,03%. Cea mai înaltă incidență prin ISPN cardiocirurgicale în perioada de studiu a fost înregistrată la bolnavii cu diagnoza de bază anevrism disecant (sindromul Marfan), cu indicele de 533,33 la 1000 pacienți operați, urmați de cei cu viciu aorto-mitrato-tricuspid cu 500,00 la 1000 de operați, apoi urmează: alte diagnoze – 400,0‰, cardiopatie – 391,98‰, endocardită – 392,86‰, valvulopatie – 279,7‰, formațiune de volum/mixom – 279,68‰, reumatism – 227,27‰, pericardită – 200,0‰.

## Concluzii

1. Raportarea rămâne a fi una defectuoasă la capitolul conformității cu regulile și măsurile ce trebuie luate în staționarul cardiocirurgical, aceste circumstanțe determinând comiterea erorilor semnificative în evidența și raportarea cazurilor de ISPN în CSP din mun. Chișinău.

2. Necesitatea de a reintervenii chirurgical în tratamentul ISPN sporește vădit incidența prin aceste infecții – de 10,06 ori în comparație cu pacienții tratați conservativ.

3. Un risc sporit de a dezvolta ISPN postoperatorii cardiocirurgicale poate fi prognozat la persoanele de sex masculin, din grupa de vârstă 60 ani și mai mulți, din mediul urban și cu grupa de sânge A(II). Se cere o abordare proactivă din partea personalului medical întru reducerea frecvenței și a gravității ISPN postcardiocirurgicale.

4. Din punct de vedere clinic, diagnozele mai puțin favorabile sunt anevrismul disecant (sindromul Marfan), urmat de viciul aorto-mitrato-tricuspid.

**Bibliografie**

1. Шкарин В.В. и др. Эпидемиологические особенности госпитальной гнойно-септической инфекции в кардиохирургическом стационаре. В: *ЖМЭИ*. 1998, № 5, с. 43-47.
2. Plop T., Prisacari V. Unele aspecte epidemiologice în infecțiile septico-purulente nosocomiale. In: *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Probleme de sănătate publică (igienice, epidemiologice și de management)*. Chișinău, 2001, vol. 2, pp. 211-215.
3. Paraschiv A. Studiu asupra epidemiologiei infecțiilor septico-purulente nosocomiale postchirurgicale în staționarele de chirurgie abdominală și traume multiple. In: *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2009, vol. 2, pp. 25-32.
4. Prisacari V., Baranețchi I. Aspecte epidemiologice ale infecțiilor septico-purulente la pacienții cu patologie spinală. In: *Curierul Medical*. 2013, nr. 56/5, pp. 155-161.
5. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. In: *Curierul Medical*. 2005, nr. 3, pp. 47-52.
6. Ivan A. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Editura Polirom, 2002, pp. 738-754.
7. Prisacari V. *Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi*. Chișinău, 2012, p. 379.
8. Зуева Л., Гамбреус А. *Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Докладные данные*. 2009, с. 355.
9. Prisacari V. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009, p. 312.
10. Настас А.Ф. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций у послеоперационных кардиохирургических пациентов. В: *Научные горизонты*. 2018, № 2(6). ISSN 2587-618X.

**Aliona Nastas**, asistent universitar,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373 68868882,  
e-mail: nastastaliona@gmail.com



## COPIII MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ: SĂNĂTATEA FIZICĂ ȘI CEA PSIHOSOCIALĂ

Galina GORBUNOV,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Republica Moldova se află în topul țărilor afectate de procesele migraționale. În migrația provizorie în scop de muncă sunt antrenate circa 25% din populația economic activă a țării. Conform datelor MSMPS pentru anul 2017, numărul total de copii rămași fără îngrijire părintească în urma migrației a constituit 36.114, iar la începutul anului 2019 au fost înregistrați 37.866 de copii cu părinți plecați la muncă. Scopul studiului a fost aprecierea calității vieții (CV) copiilor marcați de migrația parentală de muncă în diferite aspecte ale vieții: funcționarea fizică (FF), funcționarea emoțională (FE), funcționarea socială (FS), funcționarea școlară (FȘ). În studiu au participat 150 de copii din Republica Moldova de diferite vârste (5-7, 8-12, 13-18 ani), din ei 75 cu părinții migrați la muncă și părinții rămași în țară/tutorii, 75 de copii și părinți fără experiența migrației de muncă. Drept instrument de cercetare a servit chestionarul Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0). În cadrul cercetărilor s-a evidențiat CV copiilor cu nivel înalt al punctajului – de la 100 la 91, moderat – de la 90 la 81, mic – de la 80 la 71, foarte mic – mai puțin de 70 puncte. Rezultatele cercetării au demonstrat că copiii cu părinți migrați la muncă, în toate categoriile de vârstă, în toate aspectele studiate posedau un nivel foarte scăzut al CV (<70 puncte). Rezultatele obținute demonstrează convingător că copiii cu părinți migrați, comparativ cu semenii din familiile fără asemenea experiență, prezentau clar indici scăzuți pe toate scorurile și pe caracteristica integrală a CV.

**Cuvinte-cheie:** calitate a vieții în sănătate, practică clinică, pediatrie, copii, servicii medicale

### Summary

#### Children of migrant workers: physical and psycho-social health

The Republic of Moldova is today one of the countries which is considerably affected by migration. Almost 25% of the economically active population of the country is involved in temporary labor migration. According to the data offered by the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova, at the beginning of 2019, the total number of children affected by parental labor migration was 37.866. In order to define the quality of life (QL) of migrants' children, there were researched different aspects of their lives, such as physical functioning (FF), emotional functioning (EF), social functioning (SF) and school functioning (SF). The given research involved 150 children from Moldova. They were of different age groups (5-7, 8-12, 13-18), from whom 75 children were of the labor migrants and their parents/tutors who remain in the country and 75 children of the labor migrants without labor migration experience. As the instrument for given research there was used the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0) questionnaire. In the course of the

research there was emphasized the quality of life of children of the highest level with the score from 100 to 91, the middle level from 90 to 81, the low level from 80 to 71 and the lowest level less than 70 points. According to the results of the investigation it was established that the migrants' children of various age groups, from all the examined aspects had a very low level of QL (less than 70 points). The presented results perform a very convincing fact that labor migrants' children in comparison to their peers from the families without labor migration experience had a considerably low index on all the scales and on integral characteristics of quality of life.

**Keywords:** health-related quality of life, clinical practice, pediatrics, children, healthcare services

### Резюме

#### Дети трудовых мигрантов: физическое и психосоциальное здоровье

Республика Молдова находится в топе стран подверженных миграционным процессам. Более 25% экономически активных жителей страны находятся в трудовой миграции. Согласно данным Министерства здравоохранения, труда и социальной защиты в Республике Молдова в 2017 году числилось 36.114 детей мигрантов, а на начало 2019 года были зарегистрированы 37.866 детей с родителями, находящимися в трудовой миграции. Целью данной работы было определение качества жизни (КЖ) детей трудовых мигрантов в разных аспектах их жизни: физическое функционирование (ФФ); эмоциональное функционирование (ЭФ); социальное функционирование (СФ); школьное/ролевое функционирование (ШФ). В исследовании участвовали 150 детей Республики Молдова, разных возрастных групп (5-7, 8-12, 13-18 лет), из них 75 детей трудовых мигрантов и их оставшиеся в стране родители/опекуны и 75 детей и их родители без опыта трудовой миграции. Инструментом исследования был опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0). В ходе исследования выделяли КЖ детей при высоком уровне баллов – от 100 до 91, при среднем – от 90 до 81, низком – от 80 до 71 и очень низком – менее 70 баллов. По результатам исследования установлено, что дети мигрантов всех возрастных групп, во всех изучаемых аспектах имели очень низкий уровень КЖ (менее 70 баллов). Представленные результаты являются убедительным фактом того, что дети трудовых мигрантов по сравнению с их сверстниками из семей без опыта трудовой миграции имели достоверно низкие показатели по всем шкалам и интегральной характеристики качества жизни.

**Ключевые слова:** качество жизни, связанное со здоровьем; клиническая практика, педиатрия, дети, медицинские услуги

## Introducere

Faptul de a avea „o viață de calitate” este în mod firesc dezirabil, mai ales datorită puternicului accent pe care societatea contemporană îl pune pe experiența nemijlocită a vieții, asociind trăirea cu vitalitatea și dinamismul, pe de o parte, dar și pe calitate (a produselor, serviciilor), considerată unul dintre cele mai importante criterii de evaluare a activității organizate. Pe de altă parte, publicul pare să se considere tot mai îndreptățit să se manifeste prin satisfacție sau evaluarea condițiilor de viață, în calitate de „beneficiar” al programelor și politicilor sociale. Astfel, asigurarea unei calități a vieții cât mai ridicate pentru populație devine scopul suprem al dezvoltării sociale [1].

Ca urmare a conștientizării de către umanitate că bunăstarea economică nu este capabilă să satisfacă multitudinea de necesități de ordin material și spiritual, a fost generat conceptul *calitatea vieții* (CV). Acesta s-a considerat ca o renovare a noțiunii sociologice și economice de *bună stare* (materială sau fizică/psihologică). Calitatea vieții pare a fi o nouă „întruchipare” a conceptului cunoscut deja, infiltrând elemente noi ale cerințelor unei societăți moderne [2].

*Calitatea vieții* este definită în Oxford Dictionary of Sociology ca fiind un concept care, deși în mare parte își are originea în sociologie, a depășit de mult granițele acesteia prin multitudinea indicatorilor economici care sunt folosiți pentru a măsura acest concept. I. Mărginean dă o definiție cuprinzătoare a calității vieții, plecând de la premisa că acest concept nu poate fi separat de elementele care îl determină și îl definesc în același timp (bunăstarea, dezvoltarea umană, capitalul social, calitatea societății, excluderea/includerea socială etc.). Cercetătorul definește: „Calitatea vieții cuprinde ansamblul condițiilor fizice, economice, sociale, culturale, politice, de sănătate etc. în care oamenii trăiesc, conținutul și natura activităților pe care le desfășoară, caracteristicile relațiilor și proceselor sociale la care participă, bunurile și serviciile la care au acces, modelele de consum adoptate, modul și stilul de viață, evaluarea gradului în care împrejurările și rezultatele corespund așteptărilor populației, stările subiective de satisfacție sau insatisfacție, fericire, frustrare etc.” [3].

Conceptul actual de calitate a vieții are un caracter complex și multidimensional, bazându-se pe recunoașterea faptului că îmbunătățirea calității vieții – atât la nivel societal, cât și la nivel personal – presupune progrese în toate domeniile. Componente precum mediul fizic și cel economic (nivelul de trai) sunt, desigur, foarte importante, dar aspectele

ce țin de viața socială, cultură, politică trebuie luate și ele în considerare. De aceea este foarte importantă conceperea de sisteme de indicatori care să acopere întreaga gamă de dimensiuni ale vieții.

Prin *calitatea vieții* în medicină se înțelege buna stare fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite în existența lor cotidiană [4]. Calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății, ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității și care se exprimă printr-un singur indice ponderat – ani de viață standardizați, în funcție de calitatea vieții. Analizele consacrate calității vieții sunt deosebit de utile pentru practica medicală, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale îmbolnăvirilor și tratamentelor medicale asupra vieții de zi cu zi a oamenilor; în analiza efectelor tratamentelor sau ale bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic sau social pe durata îmbolnăvirii. Folosirea instrumentelor pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă între diferite tratamente de alternativă, să informeze pacienții despre efectele posibile ale diferitor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punctul de vedere al pacientului, și, în fine, îi permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficiente și eficiente.

Numeroși cercetători s-au ocupat cu prezentarea sintetică a unor instrumente destinate evaluării calității vieții în practica medicală [5, 6, 7]. *Instrumentele specifice* sunt destinate unor grupe speciale de pacienți și unor patologii sau grupe de patologii distincte. Pentru *pacienții pediatrici* cele mai utilizate și informative sunt: a) PedsQL – Pediatric Quality of Life, aplicabil la copii în vârstă de 5–12 ani (prin interviu al medicului sau al asistentei) și prin auto-administrare pentru copiii de 13–18 ani, și b) KINDL – chestionar pentru evaluarea calității vieții copiilor și adolescenților [8, 9, 10].

Republica Moldova se află în topul țărilor afectate de procesele migraționale. În migrația provizorie în scop de muncă sunt antrenate circa 25% din populația economic activă a țării. În țara noastră, fenomenul copiilor separați de unul sau de ambii părinți plecați la muncă în străinătate a atins unul dintre cele mai înalte niveluri din Europa. Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS) pentru anul 2017, numărul total de copii rămași fără îngrijire părintească în urma migrației a constituit 36.114, iar la începutul anului 2019 au fost înregistrați 37.866 de copii cu părinți migrați [11, 12, 13]. Studiul realizat a demonstrat impactul migrației parentale de muncă asupra calității vieții copiilor.

**Scopul** studiului a fost stabilirea particularităților calității vieții copiilor cu părinți migrați la muncă, utilizând instrumentul de evaluare a calității vieții în pediatrie Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0).

### Materiale și metode

În cadrul studiului a fost analizată CV copiilor marcați de migrația parentală de muncă. În lotul-martor au fost incluși 75 de copii cu diferite vârste: 5-7 ani (26,7%); 8-12 ani (40%); 13-18 ani (33,3%) cu părinți migrați și părinții/tutorii (n. 75) lor rămași în țară. În lotul de control au fost luați 75 de copii și părinții lor (n. 75) fără experiența migrației la muncă. Ca instrument de cercetare a servit chestionarul Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0). Chestionarul conține 23 de itemi, combinați în module: funcționarea fizică (FF) – 8 itemi, funcționarea emoțională (FE) – 5 itemi, funcționarea socială (FS) – 5 itemi, funcționarea școlară (FȘ) – 5 itemi. Punctajul

funcționării fizice determină *sănătatea fizică*, iar punctajul total al FE, FS și FȘ determină *sănătatea psihosocială*. Chestionarul este divizat în module pe categoriile de vârstă 5–7, 8–12 și 13–18 ani, care conțin formulare de completare separată pentru copii și părinți. Punctajul total pentru toate modulele este calculat după scorul de 100 de puncte: cu cât este mai mare punctajul total, cu atât este mai înaltă calitatea vieții copilului. În cadrul cercetărilor se considera CV copiilor cu nivel *înalt* al punctajului – de la 100 la 91, *moderat* – de la 90 la 81, *mic* – de la 80 la 71, nivel *foarte mic* – mai puțin de 70 de puncte.

### Rezultate și discuții

Rezultatele obținute au demonstrat că, pe toate modulele, mediile valorilor CV copiilor din lotul-martor (anchetarea copiilor) sunt veritabil mai mici, comparativ cu valorile copiilor din lotul de control (v. tabelul).

*Calitatea vieții copiilor în funcție de prezența în familie a fenomenului migrației parentale de muncă (puncte, M±σ)*

Module	Vârsta copiilor (ani)	Familie cu migrați la muncă		Familie fără migrați la muncă	
		Copii (M±σ)	Părinți (M±σ)	Copii (M±σ)	Părinți (M±σ)
Funcționare fizică/ Sănătate fizică	5-7	59,7±28,95*	49,8±17,91	86,6±23,61	80,0±17,91**
	8-12	54,6±25,97*	36,8±26,15	83,3±20,30	80,2±20,16**
	13-18	48,4±26,36*	44,1±25,92	82,6±19,21	81,1±22,56**
Funcționare emoțională	5-7	43,5±35,29*	40,3±17,50	89,0±20,82	76,8±17,50**
	8-12	43,7±25,94*	42,5±22,94	85,8±19,30	82,4±21,65**
	13-18	42,0±25,32*	37,7±26,77	85,0±19,83	81,0±20,99**
Funcționare socială	5-7	64,3±29,60*	53,0±18,77	84,5±24,30	84,8±18,77**
	8-12	53,5±28,57*	43,6±25,06	85,7±19,93	81,2±21,47**
	13-18	51,4±22,96*	52,1±23,85	84,5±19,02	82,6±20,39**
Funcționare școlară	5-7	54,0±26,29*	42,3±23,30	83,2±25,83	75,5±23,30**
	8-12	52,2±21,66*	38,3±20,62	81,0±20,89	75,3±23,33**
	13-18	44,4±19,28*	43,8±20,74	78,6±20,01	71,4±20,50**
Sănătate psihosocială	5-7	53,9±28,95*	45,2±22,56	85,6±23,80	79,0±20,36**
	8-12	49,8±25,85*	42,4±23,12	84,2±20,13	79,6±22,32**
	13-18	45,9±22,95*	44,5±24,55	82,7±19,79	78,3±21,16**
Punctaj total	5-7	55,9±30,85*	46,8±19,53	85,9±23,70	79,3±19,53**
	8-12	51,5±25,98*	40,4±24,34	83,9±20,18	79,8±21,59**
	13-18	48,8±24,19*	44,3±25,02	82,7±19,57	79,2±21,67**

Notă. \* – p<0,001: pragul de semnificație al valorilor la copiii cu/fără migrație parentală; \*\* – p<0,001: pragul de semnificație al valorilor la părinții copiilor cu/fără migrație parentală.

La aprecierea *sănătății fizice (funcționării fizice)* s-a determinat că, în toate categoriile de vârstă ale copiilor migraților (anchetarea copiilor), CV este semnificativ (p<0,001) mai joasă, comparativ cu cea a copiilor lotului de control. Un nivel mai înalt al CV

îl aveau copiii cu vârsta de 5-7 ani, iar un nivel mai jos – copiii migraților cu vârsta de 13-18 ani (figura 1). Aceeași tendință se observă la aprecierea CV conform părerii părinților.

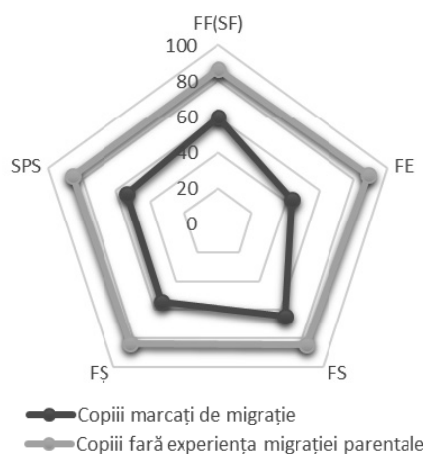


Figura 1. Calitatea vieții copiilor (5-7 ani) în funcție de prezența/lipsa experienței migrației parentale de muncă (puncte)

La aprecierea calității vieții copiilor din lotul de control (fără experiența migrației parentale), atât după părerea copiilor, cât și după părerea părinților lor, a fost evidențiat un nivel mediu al CV (de la 90 la 81 puncte). Totodată, este de menționat că copiii au apreciat nivelul propriu al CV (de la  $82,6 \pm 19,21$  la  $86,6 \pm 23,61$  puncte) mai înalt decât părinții lor (de la  $80,0 \pm 17,91$  la  $81,1 \pm 22,56$  puncte).

Studiind CV copiilor din lotul-martor, în toate categoriile de vârstă s-au detectat cele mai mici valori în modulul *Funcționarea emoțională*, comparativ cu celelalte module (FF, FS, FȘ). Asemenea tendință s-a observat la interviuarea atât a copiilor, cât și a părinților lor (figura 2).

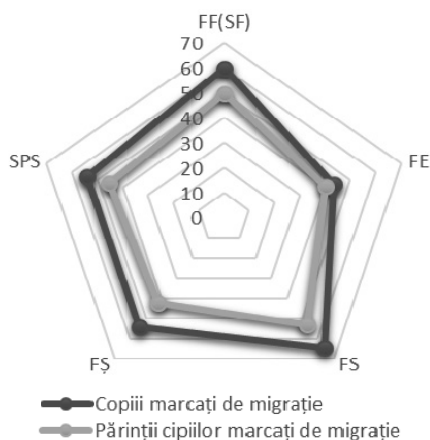


Figura 2. Calitatea vieții copiilor (5-7 ani) marcați de migrație, după părerea copiilor și a părinților rămași în țară (puncte)

Nivelul foarte scăzut al CV (în aspectul funcționării emoționale) copiilor lotului-martor (de la  $42,0 \pm 25,32$  la  $43,7 \pm 25,94$  puncte) se deosebea semnificativ ( $p < 0,001$ ) de nivelul mediu al CV celor din lotul de control (de la  $85,0 \pm 19,83$  la  $89,0 \pm 20,82$  puncte). Se deosebeau semnificativ și valorile CV

copiilor lotului-martor în aspectul relatat și după părerea părinților. Cele mai mici valori ale CV în aspectul FE au demonstrat copii cu părinți migranți în vârstă de 13-18 ani ( $42,0 \pm 25,32$  puncte), ceea ce poate fi explicat prin faptul că adolescenții suportă mai dificil lipsa atenției și grijii părintești, aflându-se într-o stare deosebită de stres emoțional.

La evaluarea CV copiilor în aspectul *funcționării sociale* a fost determinat că copiii lotului-martor prezentau valori foarte mici, care se deosebeau semnificativ de valorile medii ale CV la cei din lotul de control (figura 3).

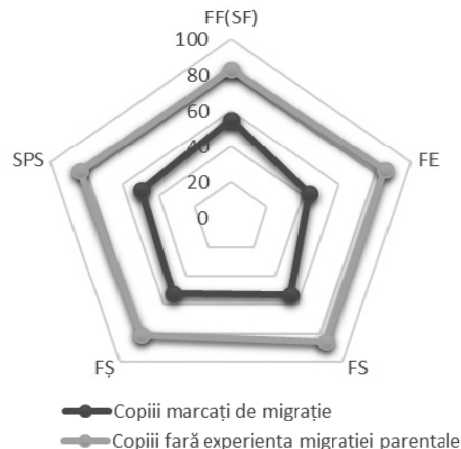


Figura 3. Calitatea vieții copiilor (8-12 ani) în funcție de prezența/lipsa experienței migrației parentale de muncă (puncte)

Părinții/tutorii copiilor lotului-martor au apreciat CV cu valori mai mici decât înșiși copiii ( $46,3 \pm 25,06$  puncte, comparativ cu  $53,5 \pm 28,57$  puncte la vârsta 8-12 ani). Calitatea vieții copiilor în aspect social se deosebea semnificativ ( $p < 0,001$ ) în ambele loturi studiate, ceea ce a fost elucidat la interviuarea părinților copiilor din ambele loturi.

Calitatea vieții copiilor în *aspect școlar* (FȘ) a fost apreciată de părinții ambelor loturi studiate cu valori mai mici decât înșiși copiii lor. Cele mai mici valori ale CV au fost prezentate de copiii cu părinți migranți în vârstă de 13-18 ani ( $44,4 \pm 19,28$  puncte), comparativ cu cei de vârstă 5-7 ani ( $54,0 \pm 26,29$  puncte). Comparând datele obținute, s-a constatat că valorile foarte scăzute ale copiilor lotului-martor se deosebeau semnificativ de cele ale copiilor lotului de control, atât în opinia acestora, cât și în opinia părinților lor.

Despre *sănătatea psihosocială* (SPS) a copiilor am putut judeca după combinarea punctajului a trei module: funcționarea emoțională, funcționarea socială, funcționarea școlară. Evaluând familiile cu migranți, am constatat că părinții/tutorii copiilor au apreciat SPS cu valori mai mici (de la  $42,4 \pm 23,12$  la  $45,9 \pm 22,95$  puncte) decât copiii (de la  $49,8 \pm 25,85$  la  $53,9 \pm 28,95$  puncte) (figura 4).

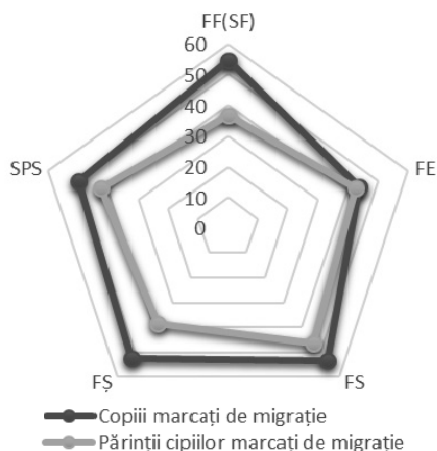


Figura 4. Calitatea vieții (SPS) copiilor (8-12 ani) marcați de migrație după părerea lor și a părinților rămași în țară (puncte)

La aprecierea SPS a copiilor lotului-martor am determinat că părinții lor au apreciat indicele cu valori mai mici (de la  $78,3 \pm 21,16$  la  $79,6 \pm 22,32$  puncte), comparativ cu înșiși copiii (de la  $82,7 \pm 19,79$  la  $85,6 \pm 23,80$  puncte). Cele mai mici valori ale SPS au fost prezentate de adolescenții de 13-18 ani din lotul-martor ( $45,9 \pm 22,95$  puncte), care se deosebeau semnificativ ( $p < 0,001$ ) de valorile adolescenților din lotul de control ( $82,7 \pm 19,79$  puncte).

Valorile *punctajului total al CV*, obținute la anchetarea părinților din ambele loturi, s-au dovedit a fi mai scăzute comparativ cu cele obținute la interviuarea copiilor. Cele mai mari valori ale punctajului total le-au prezentat copiii cu vârsta 5-7 ani atât din lotul-martor ( $55,9 \pm 30,85$  puncte), cât și din lotul de control ( $85,9 \pm 23,70$ ), care totodată se deosebeau semnificativ ( $p < 0,001$ ). Valorile foarte mici ale punctajului total al CV la copiii lotului-martor se deosebeau semnificativ de nivelul mediu al punctajului total la cei din lotul de control, atât după părerea copiilor, cât și după părerea părinților. Cele mai mici valori ale punctajului total al CV a fost detectat la categoria de vârstă 13-18 ani atât în lotul-martor ( $46,8 \pm 24,19$  puncte), cât și în cel de control ( $82,7 \pm 19,57$  puncte).

## Concluzii

Rezultatele obținute demonstrează elocvent că copiii marcați de migrația parentală de muncă prezintă valori foarte mici pe toate modulele și caracteristicile integrale ale calității vieții. Toți copiii marcați de migrația părinților la muncă se clasau ca subiecți cu un nivel foarte jos al calității vieții.

Calitatea vieții în aspectele *sănătate fizică și sănătate psihosocială* a copiilor cu părinți migranți prezintă valori semnificativ mai mici, comparativ cu cele ale copiilor fără experiența migrației parentale.

## Bibliografie

- Bălțătescu S. Abordări psihosociale ale satisfacției și fericirii. In: *Calitatea Vieții*. 2003, vol. XIV, nr. 2, p. 14.
- Lucuț G., Rădulescu S.M. *Calitatea vieții și indicatorii sociali*. București: Editura Babel, 2000. 59 p.
- Mărginean I. Modelul social românesc din perspectiva calității vieții populației. In: *Calitatea Vieții*. 2004, vol. XV, nr. 3-4, pp. 215-216.
- Lupu I. Calitatea vieții în sănătate: definiții și instrumente de evaluare. In: *Calitatea Vieții*. 2006, vol. XVII, nr. 1-2, pp. 73-91.
- Butz C., Valleru J., Castillo A., Butter E.M. Implementation of an Outcome Measure in Pediatric Behavioral Health: A Process Improvement Initiative. In: *Pediatr. Qual. Saf.* 2017, vol. 2(6): e043. Disponibil pe: doi: 10.1097/pq9.0000000000000043
- Clarke S.A., Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in pediatric clinical trials: a systematic review. In: *Health Qual. Life Outcomes*. 2004, vol. 2, p. 66. Disponibil pe: doi: 10.1186/1477-7525-2-66
- Guannan Bai, Marieke Houben-van Hertten, Jeanne M. Landgraf, et al. Childhood chronic conditions and health-related quality of life: Findings from a large population-based study. In: *PLoS One*. 2017, vol. 12(6): e0178539. Disponibil pe: doi: 10.1371/journal.pone.0178539
- Varni J.W., Burwinkle T.M., Lane M.M. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. In: *Health Qual. Life Outcomes*. 2005, vol. 3, p. 34. Disponibil pe: doi: 10.1186/1477-7525-3-34
- Varni J.W., Limbers C.A., Burwinkle T.M. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. In: *Health Qual. Life Outcomes*. 2007, vol. 5, p. 2. Disponibil pe: doi: 10.1186/1477-7525-5-2
- Varni J.W., Burwinkle T.M., Seid M., Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. In: *Ambulatory Pediatrics*. 2003, vol. 3(6), pp. 329-341. Disponibil pe: DOI:10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2
- Buletin statistic*. BNS. 2019, I trimestru, pp. 77-82. Disponibil pe: [http://statistica.gov.md/public/files/publicatii\\_electronice/Buletin\\_trimestrial/Buletin\\_trim\\_I\\_2019.pdf](http://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Buletin_trimestrial/Buletin_trim_I_2019.pdf)
- Buletin statistic*. BNS. 2018. Disponibil pe: [http://statistica.gov.md/public/files/publicatii\\_electronice/Buletin\\_trimestrial/Buletin\\_I\\_2018.pdf](http://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Buletin_trimestrial/Buletin_I_2018.pdf)
- Raport de evaluare ex-/post de impact a Legii nr. 140 cu privire la protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți*. Parlamentul Republicii Moldova. 2018. Disponibil pe: <http://www.parliament.md/Controlparlamentar/Audieri%c3%aencomisie/tabid/263/ContentId/5033/Page/0/language/en-US/Default.aspx>

**Galina Gorbunov**, conferențiar universitar,  
Departamentul *Pediatrie*,  
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,  
tel.: 069991116,  
e-mail: galina.gorbunov@usmf.md

CUNOȘTINȚELE  
ȘI ATITUDINILE POPULAȚIEI  
ADULTE DIN REPUBLICA MOLDOVA  
PRIVIND RISCURILE  
ALIMENTAȚIEI NESĂNĂTOASE

Angela TOMACINSCHII,  
IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală  
Primară a IP USMF Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Alimentația dezechilibrată este principala cauză a bolilor grave ce apar în prezent la nivel global. Unele studii au demonstrat că, de regulă, oamenii sunt conștienți în ceea ce privește alimentația, însă cunosc slab legăturile dintre dietă și boală. Ne-am propus să cercetăm cunoștințele privind consecințele alimentației nesănătoase, aserțiunile corespunzătoare obezității și atitudinea față de regimul alimentar în rândul populației adulte din Republica Moldova. Studiul realizat este unul descriptiv, transversal, bazat pe interviu și pe consimțământul informat. Eșantionul a cuprins 1200 de persoane adulte. Analiza statistică a datelor a presupus: analiză de frecvențe și comparații de grup. Datele au fost interpretate în bază semnificației statistice ( $p < 0,05$ ) la intervalul de confidență 95%. Majoritatea respondenților au indicat drept consecințe ale greșelilor alimentare obezitatea ( $70,3 \pm 1,32\%$ ) și diabetul zaharat ( $62,0 \pm 1,40\%$ ). În ceea ce ține de cunoștințele privind aserțiunile legate de obezitate, majoritatea ( $63,8 \pm 1,39\%$ ) persoanelor chestionate au menționat lipsa de energie și oboseala. Cercetarea nu a determinat diferențe între afirmațiile legate de obezitate și categoriile indicelui masei corporale (IMC). Practic fiecare al doilea ( $45,4\%$ ) dintre subiecții luați în studiu au specificat că urmează diete speciale. Motivele respectării dietelor au variat între grupuri. Majoritatea ( $74,2\%$ ) din cei care au raportat că urmează diete în perioada postului religios au fost cu IMC  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ . În general, populația R. Moldova a indicat drept consecințe ale greșelilor alimentare obezitatea și diabetul zaharat. Nu s-au determinat diferențe între afirmațiile legate de obezitate și categoriile IMC. Populația adultă tinde să respecte diete speciale, însă acestea sunt dezechilibrate și determinate de motive extrinseci.

**Cuvinte-cheie:** alimentație nesănătoasă, dietă, indicele masei corporale

### Summary

#### Knowledge and attitudes of adult population in the Republic of Moldova concerning health risks related to unhealthy eating

Unbalanced nutrition is the leading cause of serious illnesses that are now occurring worldwide. Some studies have shown that people are usually aware of good nutrition, but knowledge of the connection between nutrition and disease is less robust. It was proposed to study the knowledge regarding the consequences of the inadequate nutrition, the assertions regarding obesity and the attitude towards the diet among the adult population, from the Republic of Moldova. Descriptive, cross-sectional study based on interview and informed consent. The study sample 1200 people. Statistical analysis of the data involved: frequency analysis and group comparisons. Data interpretation was performed on the basis of statistical

significance ( $p < 0,05$ ) at the 95% confidence interval. Most of the respondents indicated as consequences of eating disorders – the obesity ( $70,3 \pm 1,32\%$ ) and diabetes ( $62,0 \pm 1,40\%$ ). With regard to the knowledge of the assertions related to obesity, the majority ( $63,8 \pm 1,39\%$ ) of the people surveyed mentioned the lack of energy and fatigue. The research did not determine the differences between the statements related to obesity and the BMI categories. Practically every second ( $45,4\%$ ) of the study subjects specified that they follow special diets. The reasons for following special diets varied between groups. The majority ( $74,2\%$ ) of those who indicated that they maintain diets during the religious fasting period were with BMI  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ . Overall, the country's population indicated as consequences of eating disorders the obesity and diabetes. The study did not reveal differences between statements related to obesity and the BMI categories. The adult population of the country is inclined to follow special diets, but these diets are unbalanced and driven by extrinsic motivation.

**Keywords:** unhealthy eating, diet, body mass index

### Резюме

#### Знания и отношение к рискам нездорового питания взрослого населения Республики Молдова

Несбалансированное питание является основной причиной серьезных заболеваний, распространенных в настоящее время во всем мире. Некоторые исследования показали, что люди, как правило, знают о питании, но мало знают о связи между диетой и болезнью. Было предложено изучить знания о последствиях несоответствующего питания, утверждения связанные с ожирением и отношение к диете среди взрослого населения Республики Молдова. Было проведено описательное, поперечное исследование, основанное на интервью и информированном согласии. Были исследованы 1200 человек. Статистический анализ соответствующих данных: анализ частот и групповые сравнения. Интерпретация данных осуществлялась на основе статистической значимости ( $p < 0,05$ ) с интервалом доверия 95%. Большинство респондентов указали на пищевые ошибки – ожирение ( $70,3 \pm 1,32\%$ ) и сахарный диабет ( $62,0 \pm 1,40\%$ ). Что касается знаний об утверждениях, связанных с ожирением, то большинство ( $63,8 \pm 1,39\%$ ) опрошенных отметили нехватку энергии и усталость. Исследование не вызвало различий между утверждениями, соответствующими категориям ожирения, и индексом массы тела (ИМТ). Практически каждый второй ( $45,4\%$ ) участник исследования уточнил, что придерживается специальной диеты. Причины соблюдения специальных диет варьировали в зависимости от группы. Большинство ( $74,2\%$ ) из тех, кто указали, что они придерживаются диеты во время религиозного по-

ста, было с ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>. В целом население Р. Молдова указало ожирение и сахарный диабет как результат пищевых ошибок. Не было определено никаких различий между утверждениями, связанными с ожирения и ИМТ. Взрослое население страны, как правило, придерживается специальных диет, но они несбалансированные и определяются внешними причинами.

**Ключевые слова:** нездоровое питание, диета, индекс массы тела

## Introducere

Alimentația dezechilibrată este principala cauză a bolilor grave ce apar în prezent, 14 milioane de decese fiind cauzate anual, la nivel global, de o alimentație incorectă și dezechilibrată, potrivit celor mai recente date oferite de Organizația Mondială a Sănătății [1]. Cercetătorii sunt de părere ca peste 70% din bolile cu care se confrunta populația din țările industrializate sunt determinate de alimentație și de stilul de viață. În special alimentația nesănătoasă, lipsa mișcării și kilogramele în exces joacă un rol important. Legătura dintre stilul de viață și alimentație a fost deja dovedită pentru numeroase maladii, cum ar fi afecțiunile sistemului circulator, diabetul zaharat, cancerul, obezitatea [2–5]. Se estimează că peste 650 milioane de oameni din întreaga lume suferă de obezitate [6, 7]. Literatura de specialitate atrage atenția asupra relației prevalenței înalte a obezității în rândul adulților cu obiceiurile nesănătoase ale stilului de viață, inclusiv alimentația nesănătoasă și inactivitatea fizică [8, 9, 10]. Unele studii au demonstrat că, de regulă, oamenii sunt conștienți în ceea ce privește alimentația [11, 12], însă cunosc prea puțin despre legăturile dintre dietă și boală [13].

**Scopul** studiului a fost de a analiza în rândul populației adulte din Republica Moldova, inclusiv în subgrupuri divizate după categoriile indicelui masei corporale (IMC): 1) cunoștințele privind consecințele alimentației nesănătoase; 2) cunoștințele privind aserțiunile legate de obezitate; 3) atitudinea față de diete.

## Material și metode

Studiul realizat este unul descriptiv, transversal, bazat pe colectarea primară a datelor. Criteriile de includere în studiu au fost: 1) vârsta mai mare de 18 ani; 2) locuitor al Republicii Moldova; 3) prezența acordului de participare în studiu; 4) abilitate mentală de a răspunde la întrebări. Eșantionul a fost calculat din numărul total al populației adulte din anul 2014, în baza irevocabilității selective, și a cuprins 1200 de persoane. Eșantionul a fost compus prin metoda de stratificare: regiune (Nord, Centru, Sud, municipii) → raion → localitate (oraș/comună/sat). În prima etapă a fost întocmită lista raioanelor și a municipiilor pen-

tru fiecare regiune separat. S-a calculat în cifre absolute numărul estimativ de persoane care urmau să fie intervievate în fiecare raion sau municipiu; acesta fiind apreciat în baza volumului total al eșantionului, estimat în raport cu ponderea populației adulte. În cea de-a doua etapă au fost selectate localitățile (sau sectoarele) prin metoda de selecție aleatorie.

Pasul de eșantionare pentru selectarea localităților a fost stabilit pentru fiecare regiune/municipiu, respectiv pentru mun. Chișinău – pasul 4, mun. Bălți – pasul 2; regiunea Nord – pasul 26, regiunea Centru – pasul 24, regiunea Sud – pasul 23. Astfel au fost determinate 73 de localități/sectoare. Selectarea subiecților pentru interviu s-a efectuat în baza listei persoanelor aflate în evidență la medicul de familie, iar persoanele pentru interviuri au fost alese prin selecție aleatorie simplă, utilizând tabelul numerelor întâmplătoare; în cazul în care persoana selectată pentru interviu nu a fost disponibilă, eșantionul a fost completat cu persoana următoare, conform listei. Respectiv, numărul de persoane intervievate a fost: în mun. Chișinău – 281; mun. Bălți – 52; Nord – 287; Centru – 349; Sud – 231. Datele au fost colectate în perioada 2014-2015.

La baza studiului a fost luat interviul, bazat pe chestionar, și consimțământul informat, aprobate de Comitetul de etică. Chestionarul a fost elaborat în baza revizuirii literaturii de specialitate privind determinantele excesului în greutate. Parametrii urmăriți în studiu au cuprins compartimentele: sociodemografic – vârsta, sexul, mediul de reședință; măsurătorile clinice – masa corpului, talia, indicele de masă corporală; cunoștințele privind riscurile unei alimentații necorespunzătoare – consecințe (maladii) ale greșelilor de alimentație, aserțiuni legate de obezitate, necesitatea informațiilor privind alimentația corectă, urmarea dietelor speciale (în înțelegerea respondentului). Întru asigurarea confidențialității datelor, informația colectată a fost depersonalizată și codificată.

Noțiunea de *dietă specială* nu a presupus careva caracteristici speciale, ci un regim alimentară care, în opinia respondentului, este urmat într-un scop terapeutic sau pentru menținerea sănătății. Indicele de masă corporală a fost calculat prin formula:  $IMC = G (kg) / T^2 (m^2)$ , unde  $G$  este greutatea corporală,  $T$  – talia. În corespundere cu clasificarea internațională a IMC, subponderali au fost considerați cei cu IMC în intervalul de la 15 până la 19,9 kg/m<sup>2</sup>; cei cu greutatea normală au un IMC de la 20 până la 24,9 kg/m<sup>2</sup>; preobezii – de la 25 până la 29,9 kg/m<sup>2</sup>; obezii – peste 30 kg/m<sup>2</sup> [14, 15]. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows), versiunea 20. Analiza statistică a datelor a presupus: analiză de frecvențe

și comparații de grup. Datele au fost interpretate în baza semnificației statistice ( $p < 0,05$ ) la intervalul de confidență de 95%.

### Rezultate obținute

Dintre 1200 de persoane adulte chestionate, în peste jumătate ( $56,5 \pm 1,43\%$ ) de cazuri respondenții au fost de proveniență din mediul rural, femeile au constituit  $52,8 \pm 1,44\%$ , iar persoanele din grupa de vârstă de peste 40 de ani au alcătuit  $59,4 \pm 1,41\%$ . Conform divizării după indicele de masă corporală,  $2,2 \pm 0,42\%$  din subiecți au fost subponderali,  $40,2 \pm 1,41\%$  – normoponderali,  $57,6 \pm 1,43\%$  – preozezi, iar  $25,9 \pm 1,26\%$  – obezi.

În cadrul cercetării, respondenților li s-a solicitat opinia privind stările și/sau maladiile care ar putea fi consecințe ale greșelilor alimentare. Marea majoritate ( $70,3 \pm 1,32\%$ ;  $n=843$ ) din respondenți au indicat drept consecințe obezitatea, doi din trei ( $62,0 \pm 1,40\%$ ;  $n=744$ ) – diabetul zaharat, doi din cinci ( $39,8 \pm 1,41\%$ ;  $n=478$ ) – hipertensiunea arterială; fiecare al șaptelea ( $12,7 \pm 0,96\%$ ;  $n=152$ ) – maladiile oncologice, iar  $4,4 \pm 0,59\%$  ( $n=53$ ) și  $1,6 \pm 0,36\%$  ( $n=20$ ) au indicat fertilitatea (la femei) și, respectiv, HIV/SIDA (figura 1).

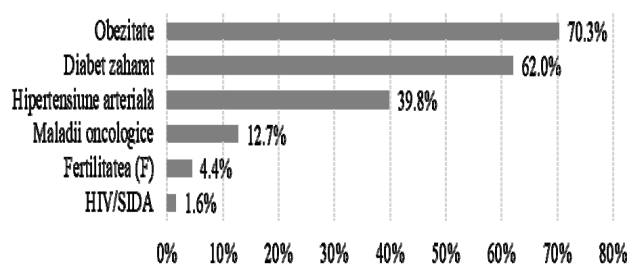


Figura 1. Repartizarea eșantionului de studiu în funcție de nivelul cunoștințelor referitoare la maladiile ce pot apărea drept consecință a unei alimentații necorespunzătoare

Mai mult de jumătate dintre respondenții care au considerat obezitatea și diabetul zaharat drept consecințe ale greșelilor alimentare ( $57,1 \pm 1,68\%$  și, respectiv,  $58,5 \pm 1,83\%$ ) au fost cu IMC preobez, iar circa o treime ( $26,7 \pm 1,5\%$  și, corespunzător,  $27,6 \pm 1,66\%$ ) – cu IMC obez. Dintre respondenții care au indicat hipertensiunea arterială o urmare a greșelilor alimentare,  $57,8 \pm 2,18\%$  au fost cu IMC preobez și circa o pătrime ( $25,8 \pm 1,93\%$ ) – cu IMC obez.

În ceea ce privește cunoștințele despre aserțiunile legate de obezitate, majoritatea ( $63,8 \pm 1,39\%$ ) persoanele chestionate au menționat că acestea sunt lipsa de energie și oboseala. Circa jumătate din persoane au indicat afecțiunile cardiovasculare ( $50,0 \pm 1,44\%$ ) și diabe-

tul zaharat ( $47,0 \pm 1,44\%$ ) (figura 2). Cât privește selectarea afirmațiilor legate de obezitate și categoriile după IMC, nu au fost determinate diferențe între răspunsurilor oferite și categorisite per grupuri de respondenți după valoarea IMC –  $p > 0,05$  (figura 3).

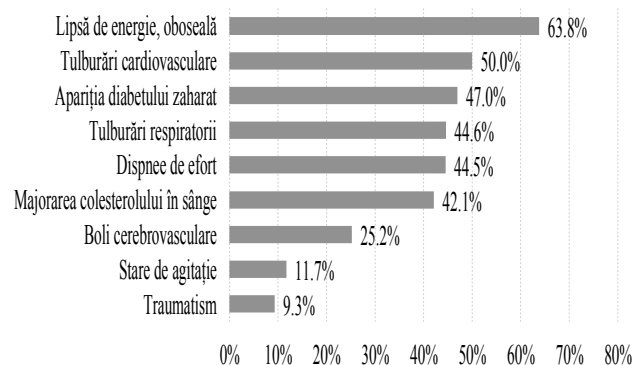


Figura 2. Repartizarea eșantionului de studiu în funcție de nivelul cunoștințelor referitoare la afirmațiile legate de obezitate

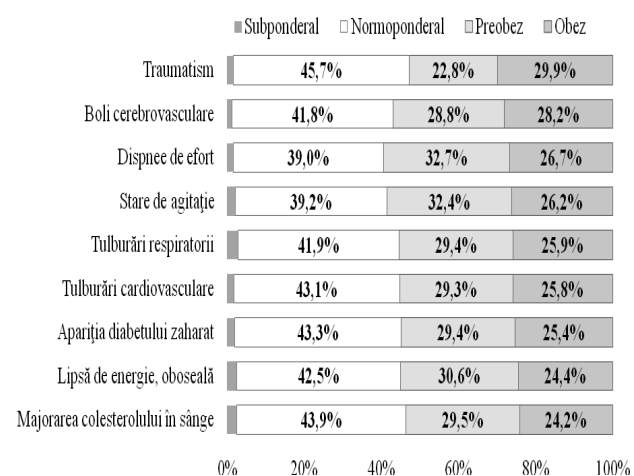


Figura 3. Repartizarea eșantionului de studiu în funcție de afirmațiile legate de obezitate și categoriile IMC

Un alt obiectiv a fost determinarea motivului respectării dietelor speciale sau a regimurilor alimentare care, în opinia respondenților, sunt urmate pentru un scop terapeutic sau pentru menținerea sănătății. Practic fiecare al doilea ( $45,4 \pm 2,65\%$ ;  $n=545$ ) dintre subiecții luați în studiu a specificat că urmează diete speciale, nu au fost careva caracteristici speciale. Astfel, mai mult de o treime ( $37,8 \pm 2,08\%$ ) dintre cei care au indicat că respectă diete speciale le urmează în perioada postului religios, fiecare al patrulea ( $26,6 \pm 1,89\%$ ) – din motivul unei anumite boli, fiecare al cincilea ( $18,7 \pm 1,67\%$ ) – pentru menținerea sănătății, iar fiecare al șaselea ( $16,9 \pm 1,61\%$ ) – pentru a slăbi. S-a observat că majoritatea ( $66,2 \pm 3,93\%$ ) respondenților care au menționat că țin diete speciale le urmează din cauza unei



maladii după indicații medicale, fiecare al cincilea ( $19,7 \pm 3,30\%$ ) – fiind sfătuiți de familie, iar fiecare al optulea ( $12,0 \pm 2,70\%$ ) a decis acest lucru de sine stătător. Dintre respondenții care au raportat ținerea dietelor pentru slăbire, circa o cincime ( $26,1 \pm 4,58\%$ ) dintre ei o fac la ghidarea medicului, aproximativ jumătate ( $47,8 \pm 5,21\%$ ) au decis de sine stătător, fiecare al nouălea ( $10,9 \pm 3,25\%$ ) a fost sfătuit de prieteni sau colegi (figura 4).

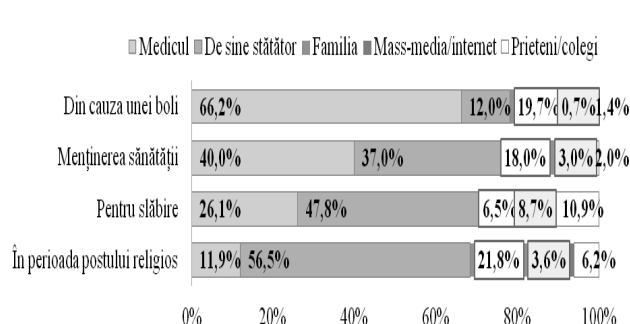


Figura 4. Repartizarea eșantionului de studiu în funcție de motivul și îndrumările de respectare a dietelor speciale

În majoritatea cazurilor a fost apreciat un IMC preobez ( $66,6 \pm 1,98\%$ ) printre subiecții studiului care au specificat că urmează diete speciale –  $45,4 \pm 2,65\%$ , în comparație cu  $49,5 \pm 1,97\%$  ( $p < 0,001$ ) printre cei care au indicat că nu țin diete. În același timp, s-a apreciat un IMC obez pentru o treime ( $31,7 \pm 1,96\%$ ) din respondenții care urmează diete speciale și pentru circa o cincime ( $20,7 \pm 1,60\%$ ) din cei care nu le urmează ( $p < 0,001$ ).

Motivul respectării dietelor speciale au variat între grupuri (figura 5). Ponderea respondenților cu exces în greutate este mai mare în rândul celor care au indicat că țin diete speciale, în special în perioada postului religios. În grupul respondenților care țin diete în postul religios nu au fost observate diferențe între motivele dietei și valorile IMC. Au decis să le urmeze de sine stătător  $61,1 \pm 5,6\%$  din grupul cu IMC obez și  $57,1 \pm 7,82\%$  din cel cu IMC normoponderal ( $p > 0,05$ ); la sfatul familiei, rudelor și/sau prietenilor –  $25,0 \pm 5,0\%$  din grupul obezilor și  $16,7 \pm 7,82\%$  din cel al normoponderalilor ( $p > 0,05$ ); la indicația personalului medical –  $11,1 \pm 3,63\%$  în grupul cu IMC obez și  $17,6 \pm 6,02\%$  în cel cu IMC normoponderal ( $p > 0,05$ ); s-au informat din sursele media că trebuie să țină diete în perioada postului religios  $5,6 \pm 2,65\%$  din grupul cu IMC obez și  $4,1 \pm 3,13\%$  din cel cu IMC normoponderal ( $p > 0,05$ ).

Deși prevalează motivele de ordin extrinsec pentru respectarea dietelor speciale, în grupul persoanelor care susțin că le țin pentru a slăbi și au IMC obez nu au fost determinate diferențe

comparativ cu cei cu IMC normoponderal. Astfel, urmează diete din decizie proprie ( $40,0 \pm 8,28\%$  versus  $56,3 \pm 8,77\%$ ;  $p > 0,05$ ), la indicația personalului medical ( $37,1 \pm 8,16\%$  vs  $18,8 \pm 6,91\%$ ;  $p > 0,05$ ), la sfatul familiei, rudelor și/sau al prietenilor ( $20,3 \pm 6,79\%$  vs  $9,4 \pm 5,16\%$ ;  $p > 0,05$ ) și au decis să le țină informându-se din surse media ( $2,5 \pm 6,64\%$  versus  $12,5 \pm 5,84\%$ ;  $p > 0,05$ ).

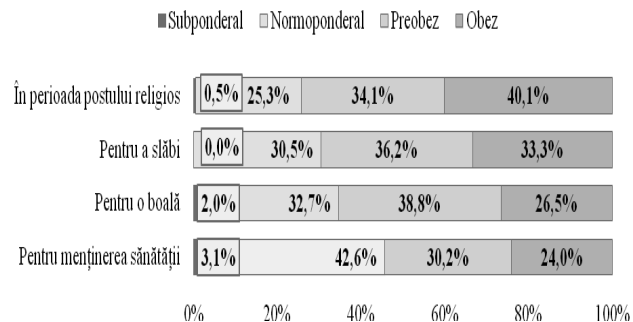


Figura 5. Repartizarea respondenților în funcție de motivele ținării dietelor speciale și corelarea acestora cu categoriile IMC (%)

## Discuții

În general, populația Republicii Moldova conștientizează riscurile unei alimentații necorespunzătoare, menționând că aceasta poate duce la apariția obezității. În același timp, în societate persistă cunoștințe eronate referitoare la consecințele unei alimentații greșite. Despre aceasta ne sugerează și faptul că afirmațiile legate de obezitate nu diferă între persoanele cu diferit indice al masei corporale.

Actualmente este deja dovedit faptul că alimentația joacă un rol important în promovarea și menținerea stării de sănătate de-a lungul întregii vieți, regimul alimentar neechilibrat jucând un rol important în apariția a numeroase boli cronice, cu incidență și prevalență în creștere alarmantă în întreaga lume, precum sunt obezitatea, diabetul zaharat de tip II, bolile cardiovasculare, cancerul, osteoporoza și maladiile dentare [16]. Populația adultă din Republica Moldova tinde să urmeze diete speciale. Datele prezentului studiu scot la iveală faptul că deseori persoanele țin diete din inițiativă proprie sau fiind influențate de anumiți factori, precum postul religios sau kilogramele în plus. În cadrul studiului realizat nu a fost posibil de a aprecia la sfaturile cui se țin dietele respective, de aceea acest fenomen trebuie cercetat în continuare. Se știe că cunoștințele populației referitoare la o alimentație corectă și sănătoasă sunt bazate în mare măsură pe corectitudinea informațiilor pe care aceștia le recepționează și le percep.

## Concluzii

1. Majoritatea persoanelor chestionate au indicat drept consecințe ale greșelilor alimentare obezitatea (70,3%) și diabetul zaharat (62,0%), totodată în societate încă persistă cunoștințe eronate privind riscurile unei alimentații necorespunzătoare.

2. Mai mult de jumătate (57,1% și, respectiv, 58,5%) din respondenții care au considerat obezitatea și diabetul zaharat drept consecință a greșelilor alimentare au fost cu IMC preobez, iar circa o treime (26,7% și, corespunzător, 27,6%) – cu IMC obez.

3. Populația adultă din țară tinde să urmeze diete speciale, însă acestea sunt dezechilibrate și sunt determinate de motive extrinseci. Majoritatea (74,2%) din cei care au indicat că țin diete în perioada postului religios aveau un IMC  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>.

## Bibliografie

- WHO. *Landscape assessment on global monitoring of diet quality*. 2019. Disponibil pe: <https://www.who.int/publications-detail/9789240001329>
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. 2003. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12503980>
- Zhang P., Wang R. *Prevalence of Central Obesity among Adults with Normal BMI and Its Association with Metabolic Diseases in Northeast China*. 2016. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467819>
- Esther van 't Riet. Role of Adiposity and Lifestyle in the Relationship Between Family History of Diabetes and 20-Year Incidence of Type 2 Diabetes in U.S. Women. In: *Diabetes Care*. 2010, vol. 33(4), pp. 763-767. Disponibil pe: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/4/763>
- Jane L. Rich, Jennifer M. Byrne. *Prevalence and correlates of depression among Australian women: a systematic literature review, January 1999 – January 2010*. 2013. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827921/>
- WHO. *Global Health Observatory (GHO) data. Obesity. Situation and trends. 2009-2017*. Disponibil pe: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/) & <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2450A?lang=en>
- WHO. *Obesity and overweight. Key facts*. 18 February 2018. Disponibil pe: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Nelson M.C., Story M., Larson N.I., et al. Emerging adult hood and college-aged youth: an overlooked age for weight-related behavior change. In: *Obesity* (Silver Spring). 2008, vol. 16, pp. 2205–2211. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719665>
- Unwin B.K., Goodie J., Reamy B.V., Quinlan J. Care of the college student. In: *Am. Fam. Physician*. 2013, vol. 88, pp. 596–604. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24364636>
- Cha E., Akazawa M.K., Kim K.H., et al. Lifestyle habits and obesity progression in over weight and obese American young adults: Lessons for promoting cardiometabolic health. In: *Nursing & Health Sciences*. 2015, vol. 17(4), pp. 467-475. doi:10.1111/nhs.12218 Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609221/#:po=97.8261>
- Goode J., Beardsworth A., Keil T., et al. Changing the nations diet: a study of responses to current nutrition al messages. In: *Health Educ. J*. 1996, vol. 55. Disponibil pe: <http://dx.doi.org/10.1177/001789699605500304>
- Hansboro J., Bridgwood A., Morgan A., Hickman A. *Health in England, 1996, 1997*. London H.M. Stationary Office.
- Parmenter K., Waller J., Wardle J. Demographic variation in nutrition knowledge in England. In: *Health Educ. Res*. 2000, vol. 15, p. 2. Disponibil pe: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751375>
- WHO. *Body mass index – BMI*. Disponibil pe: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- WHO. *BMI classification*. Disponibil pe: <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>
- Societatea de Nutriție din România / Centrul clinic de diabet, nutriție și boli metabolice. *Ghid pentru alimentația sănătoasă*. Iași: Performantica, 2006. Disponibil pe: <http://www.fao.org/3/a-as693o.pdf>.

**Angela Tomacinschii**, medic-șef,  
IMSP Clinica Universitară de AMP  
a USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 373 22205656,  
e-mail: [angela.tomacinschii@gmail.com](mailto:angela.tomacinschii@gmail.com)

CONSTANTIN MATCOVSCHI –  
DASCĂL, SAVANT  
ȘI PERSONALITATE A NEAMULUI

90 de ani de la naștere



O filă aparte a medicinei și a farmacologiei autohtone o constituie activitatea prodigioasă a profesorului universitar Constantin Matcovschi – Om Emerit, renumit savant, personalitate cu o inteligență deosebită, tenacitate și responsabilitate impecabilă, cu o experiență impunătoare. El reprezintă

pleiada de aur a medicinei moldave, formată în anii grei de după război, care a stat la bazele formării și creșterii cadrelor naționale de medici și farmaciști.

S-a născut la 5 februarie 1930, în satul Lipceni, județul Orhei, într-o familie de basarabeni cultivați, care au pus accentul pe bogățiile spirituale. Îndemnul tatălui său l-a respectat de pe băncile școlii primare și ale liceelor, în care s-a manifestat ca un elev și licean model. În anul 1947 este înmatriculat în Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea *Medicină Generală*. După absolvire în 1952, își începe activitatea ca medic de circumscripție în localitățile Cucuruzeni și Chiperceni, raionul Orhei. Dorința de a cunoaște, de a studia ceva nou îl face ca din 1953 să fie acceptat ca doctorand (aspirant), perioadă în care, cu un deosebit entuziasm, colectează date și cunoștințe, sistematizează și susține cu succes teza de doctor în științe medicale cu tema *Acțiunea comparativă a novocainei, xilocainei și trimecainei asupra sistemului nervos central*.

Anul 1959 devine unul de cotitură radicală în activitatea profesională a lui Constantin Matcovschi, deoarece este invitat de către Nicolae Testemițanu, rectorul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, la Catedra de farmacologie, unde activează până în 1993, deținând succesiv funcțiile de asistent universitar, conferențiar, șef de catedră. În cadrul acestei catedre contribuie activ la dezvoltarea disciplinei, la revenirea la predarea medicinei în limba română, cu traducerea mai multor manuale de farmacologie din limba rusă (S. Anicikov, 1958; V. Zakusov, 1972; D. Harkevici, 1990). În anii 1970-1980 se ocupă de

studiul interacțiunii substanțelor medicamentoase cu oxigenul hiperbar și publică un șir de lucrări științifice, prezentate la mai multe foruri unionale și internaționale, printre care: *Oxygen Toxicity and Drugs* în cadrul VI-th International Hyperbaric Congress, Aberdeen (1977), monografiile *Ocerki ghiperbariceskoi farmakologhii* și *Ghiperbariceskaia farmakologhia*. În această perioadă sunt editate mai multe lucrări didactice în limba română – *Practicum la farmacologie*, indicații metodice.

Constantin Matcovschi a desfășurat o activitate marcantă în Institutul de Medicină din or. Vientiane, Laos, unde a citit cursul de farmacologie în limba franceză. Distinsul savant și pedagog a fondat aici și Catedra de farmacologie, cu pregătirea specialiștilor în domeniu. Activitatea pedagogică în această instituție s-a soldat cu editarea manualului *Cours de Pharmacologie donné par C. Matcovschi* (Vientiane, 1980, și versiunea laoțiană, Bangkok, 1981).

Profesorul Constantin Matcovschi a desfășurat și o vastă activitate organizatorică. Astfel, a fost primul decan al Facultății *Farmacie*, fondată în 1964, iar în anii 1966-1968 a activat în calitate de prorector didactic al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În 1968 a fost destituit din posturile de profesor și șef de catedră pentru așa-numita „politică antileninistă”, dar și-a păstrat verticalitatea și în acele timpuri grele, activând modest în calitate de conferențiar la Catedra de farmacologie.

O perioadă importantă în viața profesională a lui C. Matcovschi o constituie anii 1991-2015, când a activat în cadrul Centrului farmaceutic științific și de producție din Institutul Național de Farmacie (actualmente – Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale). În acești ani, munca sa este axată pe elaborarea și perfectarea legislației în domeniul medicamentului, pe editarea unor ghiduri pentru medici, farmaciști, studenți, consumatori de medicamente.

Profesorul Constantin Matcovschi este autorul a circa 120 de lucrări științifice, publicate în cele mai prestigioase reviste de specialitate, inclusiv cărți, monografii farmaceutice, îndrumare, brevete de invenție, printre care se numără: manualele *Receptura* și *Manual de receptură*, manualul în traducere *Farmacologia*; ghiduri în cinci ediții: *Medicamente omologate în Republica Moldova*, *Compendium*

*Medicamentorum, Ghidul farmacoterapeutic* (trei ediții), *Farmaco- și fitoterapia în cardiologie, Elemente de fitofarmacologie, 100 plante de leac* etc. Aceste lucrări au fost manuale de căpătâi pentru mai multe generații de medici și farmaciști.

Pentru meritele sale în domeniile farmacologiei și medicinei, profesorul și savantul Constantin Matcovschi a fost menționat cu un șir de distincții în țară și peste hotare. Academia Europeană de Științe Naturale din Hanovra, Germania, îi conferă Medalia *Wilhelm Conrad Röntgen* (2004), Medalia *Robert Koch* (2005) și Ordinul *Nikolai Pirogov* (2005); Academia Internațională de Științe despre Natură și Societate din Federația Rusă – Medalia comemorativă *Petru I Pentru merite în cauza renașterii științei și economiei Rusiei* (1996) și Medalia de argint *Ivan Pavlov* a Academiei *Pentru dezvoltarea medicinei și a ocrotirii sănătății*. Onoruri speciale i s-au acordat în 2001 prin conferirea Ordinului Suveran *Sfântul Ioan de Ierusalim*, Ordinului Suveran al Cavalerilor de Malta; Gradul de Comandor din partea Academiei Europene de Științe din Hanovra. În anul 2000 i se conferă titlul onorific *Om Emerit* al Republicii Moldova, iar în 2010 – Ordinul *Gloria Muncii: Pentru muncă îndelungată și prodigioasă în domeniul ocrotirii sănătății, contribuție la implementarea în medicină a realizărilor*

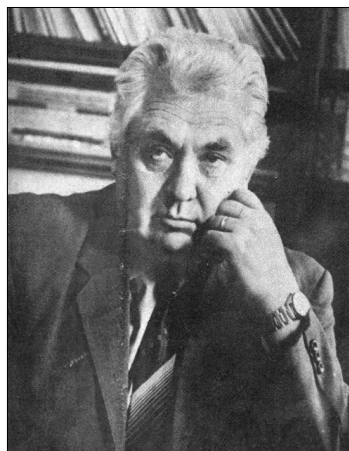
*științei și activitate metodic-organizatorică*. În semn de recunoștință pentru aportul adus în educarea și creșterea generațiilor de medici și farmaciști, în dezvoltarea științei și a sistemului de sănătate din țară, a fost inaugurat bustul renumitului savant pe Aleea personalităților ilustre ale medicinei autohtone din Campusul universitar din regiunea Mălina Mică a capitalei.

Constantin Matcovschi, pentru cei care au activat cu el și l-au cunoscut personal, reprezintă un model de dascăl de o inteligență și o cultură deosebite, o personalitate cu înalte calități morale, impresionând prin atitudine, spirit, respect, responsabilitate, verticalitate, manieră de a aborda problemele, cu concepte și convingeri pe care le-a respectat întreaga sa viață. Profesorul C. Matcovschi face parte din „generațiile de aur” ale medicinei autohtone și va servi drept exemplu de patriot care și-a iubit rădăcinile, care a respectat cu demnitate și fidelitate îndemnul părinților și al predecesorilor săi. Iar noi suntem datori să-i păstrăm vie memoria, să-i urmărim îndemnul și gândurile, astfel continuând tradițiile înaintașilor noștri.

**Societatea Științifică a Farmacologilor  
din Republica Moldova**

ION PRISACARI –  
NUME DE REZONANȚĂ  
ÎN MEDICINA AUTOHTONĂ

85 de ani de la naștere



Remarcabilul savant și om de stat Ion Prisacari ar fi împlinit, la 5 februarie 2020, 85 de ani de la naștere. A fost un pedagog de o ținută impecabilă, înzestrat cu calități deosebite de orator și cu o putere fenomenală de convingere. Profesorul universitar Ion Prisacari s-a bucurat întotdeauna de respect și apreciere din partea studenților, a medicilor-cursanți și a colegilor de breaslă.

În 1959, a absolvit cu eminentă Institutul de Stat de Medicină din Chișinău și a activat în funcția de medic-șef și chirurg la spitalul din orașul Cornești, raionul Ungheni. Pe parcursul anilor 1963-1967 și-a făcut studiile în aspiratură la Institutul de Stat de Perfecționare a Medicilor din orașul Kiev, Ucraina. În 1967 și-a susținut teza de doctor în științe medicale, abordând tema *Traumatismul și profilaxia acestuia la întreprinderile din industria de conserve*. Continuând cercetările științifice în acest domeniu, în 1977 a susținut cu succes teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema *Aspectele social-igienice ale traumatismului și organizarea asistenței medicale traumatologice pentru populația din mediul urban și cel rural*.

În cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău activează din anul 1968, începând cu funcția de asistent, ulterior – lector superior (1968), student-doctorand (1979) și profesor (1982). În 1982, prin concurs, este promovat în funcția de șef al Catedrei de medicină socială și organizare a ocrotirii sănătății din cadrul Facultății *Perfecționarea Medicilor*. În această funcție, profesorul Ion Prisacari s-a manifestat ca un manager iscusit și pedagog de mare valoare, ținând prelegeri la toate compartimentele de bază ale medicinei sociale. Sub conducerea lui, la catedră a fost elaborat un șir de recomandări metodice pentru prelegeri, seminare și lucrări practice, care elucidează aspectele prioritare în instruirea cadrelor de conducere în specialitatea *Medicină socială și or-*

*ganizarea ocrotirii sănătății* din republică. Prelegerile ținute de profesorul I. Prisacari, orator desăvârșit cu o dicție deosebită, erau apreciate de cursanți, deoarece se evidenția printr-un înalt profesionalism și inteligență incontestabilă.

În anii 1986-1990, profesorul Ion Prisacari activează în funcția de decan al Facultății *Perfecționarea Medicilor*. În această postură participă plenar în activitatea de perfecționare a sistemului de instruire postuniversitară, prin elaborarea unui concept performant, ce includea metode și strategii de instruire a conducătorilor și a medicilor-specialiști.

Pentru merite deosebite în domeniile științei și pedagogiei, în anul 1989 savantul s-a învrednicit de titlul onorific *Om Emerit în Știință al Republicii Moldova*. Profesorul Prisacari este autorul a peste 200 de publicații științifice, inclusiv opt monografii consacrate problemelor sociale ce țin de morbiditatea, mortalitatea, traumatismul și organizarea asistenței medicale acordate populației din mediul urban și cel rural. Prin cercetările sale științifice a fondat o direcție nouă de studiere a aspectelor sociale ale traumatismului și de răspândire a altor boli, a implementat metode de prognozare a dinamicii și a diferitor tipuri de traumatisme și maladii.

Pe parcursul a zece ani a pledat și a argumentat științific implementarea unor programe complexe de întremare, menținere și îmbunătățire a sănătății populației din Republica Moldova. Au fost puse în practică diverse metode și forme noi de organizare ce țin de: acordarea asistenței medicale conform *principiului teritorial-profesional*, a asistenței medicale de urgență sau ambulatorie pentru populația rurală, inclusiv pentru copii, remunerarea muncii personalului medical, organizarea ajutorului traumatologic acordat populației.

Sub conducerea lui Ion Prisacari au fost elaborate și susținute nouă teze de doctor în științe medicale și patru teze de doctor habilitat. El este unul dintre fondatorii și conducătorii Laboratorului de cercetări științifice privind reformarea sistemului de asistență medicală în condițiile de tranziție la economia de piață, care are în vizor studiul complex al asigurării medicale a populației.

Cercetarea științifică ocupa un loc deosebit în activitatea profesorului Ion Prisacari. Împreună cu marele savant Nicolae Testemițanu, au fondat La-

boratorul de cercetări științifice privind *modelarea asistenței medicale a populației de la sate*, identificând *căile de apropiere a asistenței medicale a populației rurale și a celei urbane din Republica Moldova*. O direcție prioritară de cercetare în activitatea sa a fost orientată spre efectuarea studiilor științifice la tema *Aspecte medico-sociale ale sănătății și organizarea asistenței medicale a lucrătorilor din sectorul agroindustrial, cu implementări performante*.

Profesorul Ion Prisacari a adus un aport substanțial și în domeniul definitivării căilor de dezvoltare a asistenței medicale a populației rurale prin aplicarea noilor forme de organizare a asistenței medicale primare, cum ar fi: formele de brigadă, staționarul de zi și trecerea la acordarea asistenței medicale primare prin intermediul medicului de familie. A fost primul savant care a elaborat și a implementat (în anul 1992) un program de instruire a medicilor de familie cu o durată de cinci luni, a selectat primii medici-generalști care au efectuat stagii de specializare și au obținut primele certificate la specialitatea *Medic de familie*. În același scop, a contribuit la întocmirea și realizarea planurilor

de conlucrare științifică cu catedrele și secțiile respective din Federația Rusă (Novosibirsk), Ungaria (Universitatea din Peci), Bulgaria (Universitatea din Plovdiv) și România. În acest domeniu, au fost efectuate cercetări comune și publicate lucrări științifice în edițiile periodice din țară și de peste hotare.

Profesorul Ion Prisacari a fost deputat în primul Parlament al Republicii Moldova, votând *Declarația de Independență*, și președinte al Comisiei parlamentare pentru ocrotirea sănătății și asistență socială și membru al Prezidiului Parlamentului Republicii Moldova. În această funcție a contribuit la trasarea liniilor strategice de dezvoltare a sistemului de sănătate, inclusiv la elaborarea legislației și a materialelor directive, necesare pentru tranziția la sistemul de asigurări obligatorii de asistență medicală.

Ion Prisăcari va rămâne unul dintre pilonii medicinei autohtone, iar personalitatea sa notorie și activitatea sa prodigioasă vor fi mereu modele de urmat pentru toate generațiile de medici.

**Colectivul Catedrei de medicină socială și management sanitar Nicolae Testemițanu**

VALERIU PANTEA:  
O VIAȚĂ DEDICATĂ ȘTIINȚEI,  
PROFESIEI ȘI OAMENILOR DIN PREAMĂ

Omagiu la 70 de ani



În luna decembrie 2019, Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP) a marcat jubileul celor 70 de ani de la nașterea domnului Valeriu Pantea, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător, ex-vice-director al acestei instituții în perioada 2010-2016.

Valeriu Pantea s-a născut la 11 decembrie 1949 în or. Ialoveni, într-o familie de lucrători medicali. După exemplul părinților, absolvă Școala medicală de bază din or. Chișinău în anul 1968 (actualmente – Colegiul Național de Medicină și Farmacie *Raisa Paca-lo*). După serviciul militar, în luna august 1970 susține cu succes examenele și devine student al Facultății *Medicină Preventivă (sau Igienă și Sanitarie)* a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (în prezent – IP USMF *Nicolae Testemițanu*), pe care o absolvă cu mențiune în anul 1976. Pe parcursul perioadei de învățământ, paralel cu studierea obiectelor de profil, participă activ la viața obștească a universității, conduce societatea studențească de cercetare în cadrul facultății, participă la lucrările a trei cercuri științifice studențești în domeniul epidemiologiei (condus de prof. Eli Șleahov), al igienei (prof. Boris Reznic) și al organizării ocrotirii sănătății (prof. Vladimir Kant și prof. Nicolae Testemițanu).

Prin decizia membrilor comisiei de stat, Valeriu Pantea este repartizat în calitate de medic-igienist la Sanepidul republican, după care doar peste cinci luni este rechemat la alma mater și angajat ca cercetător științific în laboratorul din cadrul Catedrei (nr. 1) de medicină socială și organizare a ocrotirii sănătății, condusă de renumitul savant, profesorul Nicolae Testemițanu. În cadrul acestei catedre, sub îndrumarea profesorului Nicolae Testemițanu și a altor colaboratori, a profesorilor Ion Prisăcaru, Eugen Popușoi, Constantin Ețco, Dumitru Tintiuc etc., tânărul cercetător V. Pantea îmbină cu insistență activitatea de cercetare cu cea de pedagog. Pe parcursul a circa 20 de ani de activitate, acumulează o bună experiență teoretică și practică în organizarea metodologică a cercetărilor de profil în medicina

socială și managementul sanitar, ca ulterior aceasta să-i fie un suport bun în susținerea cu succes a tezei de doctor în științe medicale (1997).

În anii 1987-1990, dl V. Pantea activează în calitate de epidemiolog-specialist principal al Ministerului Sănătății, unde i-au fost încredințate formarea și conducerea unei echipe de medici-specialiști pentru cercetarea epidemiologică a primelor cazuri de HIV/SIDA. Ulterior (în 1990) se transferă cu activitatea în cadrul Sanepidului republican, această instituție cunoscând apoi un șir de redenumiri și transformări în: CRIE, CNȘPMP, CNSP și ultima – ANSP, activând în diferite funcții: șef secție organizator-metodică, șef secție analitico-informativă și management, vice-director în probleme de management sanitar și sănătate publică, șef Centru de dezvoltare strategică și management în sănătate publică, șef laborator științific de management în cercetare și sănătate publică. Un scurt timp (în 2008) activează în calitate de șef al Direcției de Sănătate Publică și prim-adjunct al Medicului-șef Sanitar de Stat al Republicii Moldova în cadrul Ministerului Sănătății. Atracția față de activitatea pedagogică face ca un timp să continue să activeze în calitate de asistent (prin cumul) la Catedra de economie, management și psihopedagogie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* sub conducerea profesorului Constantin Ețco.

Domnul Valeriu Pantea, pe parcursul activității profesionale, a ținut permanent să-și perfecționeze cunoștințele în cadrul diferitor catedre și centre de instruire din țară și de peste hotare, astfel deține peste 20 de instruirii și stagii profesionale. Totodată, deține o amplă experiență în organizarea cercetărilor de ordin populațional și a manifestărilor științifice. Astfel, a participat în diferite ipostaze la organizarea și desfășurarea Studiului Demografic și de Sănătate din republică, a Studiului Populațional MICS 4, a realizat patru proiecte instituționale de cercetare și dezvoltare. Este membru al comitetelor de organizare și desfășurare a lucrărilor unui șir de congrese și conferințe științifice.

O contribuție aparte a dlui V. Pantea în domeniul sănătății publice constă în elaborarea și argumentarea (în calitate de coautor) a unui șir de proiecte de legi și acte normative, cum ar fi: *Legea privind asigurarea sanitar-epidemiologică a populației,*

nr. 1513 din 16.06.1993; *Legea privind supravegherea de stat a sănătății publice*, nr. 10 din 02.02.2009; a unei serii de hotărâri de Guvern: HG nr. 816 din 12.12.1995 *Regulamentul privind supravegherea sanitar-epidemiologică de stat în Republica Moldova*; HG nr. 717 din 20.12.2002 *Privind aprobarea Regulamentului despre monitoringul socioigienic al Republicii Moldova*; HG nr. 886 din 06.08.2007 *Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate (2017-2021)*; HG nr. 1424 din 15.12.2008 *Concepția privind reformarea Serviciului Sanitar-epidemiologic de Stat în Serviciul de Stat de Supraveghere a Sănătății Publice*; HG nr. 384 din 12.05.2010, cu privire la Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice; HG nr.165 din 17.03.2011 *Cu privire la aprobarea Programului de stat privind dezvoltarea și dotarea tehnico-materială a Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice pentru anii 2011-2016*; HG nr. 1032 din 20.12.2012 *Cu privire la aprobarea Strategiei naționale de sănătate publică pentru a.a. 2014-2020 ș.a.*

Fiind recunoscut pe tărâmul profesional, dl Valeriu Pantea este ales ca membru al mai multor comisii și seminare științifico-metodice de profil *Medicină socială și management* (cifrul 331.03), *Igienă* (cifrul 331.02), dar și în calitate de membru al Consiliului științific al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. De asemenea este membru al Asociației *Economie și Management în Medicină* din Republica Moldova, al Societății *Igieniștilor* din Moldova, dar și membru de onoare al Societății de *Igienă și Sănătate Publică* din România. În calitate de membru (secretar) al Comisiilor CNAA, participă activ la evaluarea activității în domeniul cercetării a Centrului Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie (a. 2004) și a activității Universității de Stat de Medicina

și Farmacie *Nicolae Testemițanu* la profilul sănătate publică și management (30.05.2011), pentru acreditarea acestor instituții la capitolul activității de cercetare și inovare.

Dl Valeriu Pantea desfășoară o activitate de mare responsabilitate în calitate de membru al consiliilor redacționale ale revistelor din țară *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină; Cronica Sănătății Publice*, precum și al revistei *Journal of Hygiene and Public Health* din România.

Pe parcursul întregii activități, doctorul conferențiar V. Pantea a publicat peste 170 de lucrări științifice și științifico-metodice, inclusiv patru monografii, nouă indicații și recomandări metodice, într-un volum de circa 6650 de pagini, sau, raportat fiind la o coală de tipar, ar însemna câte o carte de 150 pagini în fiecare an de muncă.

Pentru activitatea prodigioasă și aportul personal adus în domeniul științei de profil, dezvoltării și promovării principiilor fundamentale ale sănătății publice, dl Pantea a fost menționat cu două Diplome de onoare din partea Guvernului Republicii Moldova, cu Medalia Jubiliară a Academiei de Științe a Moldovei și cu mai multe diplome ale Ministerului Sănătății.

În trecut, dl Valeriu Pantea a fost un sportiv de performanță, care a practicat luptele sportive sambo și judo, a participat la două universiade sportive unionale (studentești). Este un bun familist, a educat o fiică, care a urmat calea tatălui său, devenind și dânsa doctor în științe.

Îi dorim domnului doctor conferențiar mulți ani înaintea, mult succes și noi realizări.

**Colegiul de redacție**