

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHLOGIE 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

4(86)/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.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder 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 Gîlca, Larisa Spinei, Aliona Serbulenco, Nicolae Bodrug, Anatolie Negară

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
Ion Mereuța
Kurtulus Ongel (Turcia)
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 Grossu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspemm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

PROBLEME ACTUALE ÎN GERIATRIE

AFEȚIUNI NEUROLOGICE LA VÂRSTNICI ȘI LA BĂTRÂNI

SVETLANA PLEȘCA, DIANA ISTRATII, MARINA SANGHELI, ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL Managementul durerii cronice la vârstnic: aspecte de diagnostic și de evaluare (<i>partea I</i>).....	4
SVETLANA PLEȘCA, DIANA ISTRATII, MARINA SANGHELI, ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL Managementul durerii cronice la vârstnic: abordări terapeutice (<i>partea II</i>).....	11
DIANA DRAGAN, STANISLAV GROPPA Epilepsia la vârstnici: cauze ale subdiagnosticului și hiperdiagnosticului crizelor epileptice și al epilepsiei.....	18
ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL, SVETLANA PLEȘCA, MARINA BULAI Comorbidități și dizabilități în reabilitarea vârstnicilor cu accident vascular cerebral.....	25

AFEȚIUNI ONCOLOGICE LA VÂRSTNICI ȘI LA BĂTRÂNI

VASILE MUSTEAȚĂ, VALENTINA STRATAN, MARIA ROBU, LARISA MUSTEAȚĂ, VICTOR SÎTNIC, VALERI ȚUȚUIANU Realizări și controverse în diagnosticul și managementul pacienților în etate cu neoplazii mieloproliferative cronice	31
MARIA ROBU, VICTOR TOMACINSCHII, ION CORCIMARU, LARISA MUSTEAȚĂ, SANDA BURUIANA, MARIA POPESCU, CRISTINA CATAN, MARIA CHIU Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectare primară a ganglionilor limfatici periferici la persoanele în etate.....	40

AFEȚIUNI RESPIRATORII LA VÂRSTNICI ȘI LA BĂTRÂNI

CONSTANTIN IAVORSCHI, SOFIA ALEXANDRU, ELENA TUDOR, VALENTINA BOLOTNICOVA, ALBINA BRUMARU, ANNA MOSCOVCIUC, ANDREI CORLOTEANU, IRINA ȘINCARENCO Tuberculoza și alte afecțiuni ale plămânilor la vârstnici și la bătrâni: datele publicațiilor științifice și ale observațiilor personale	45
--	----

SINTEZA LITERATURII

OXANA MUNTEANU Bronșiectaziile la pacientul vârstnic	52
VIRGINIA CAȘCAVAL Biomarkerii inflamației la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă	59
DIANA FETCO-MEREUȚĂ Particularitățile pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu obezitate	65

AFEȚIUNI GASTRICE LA VÂRSTNICI ȘI LA BĂTRÂNI

ADRIANA BOTEZATU Clasificarea gastritelor cronice: actualități și discuții.....	71
ADRIANA BOTEZATU Leziunile precanceroase gastrice: definiție, clasificare, epidemiologie	79

AFEȚIUNI OFTALMOLOGICE LA VÂRSTNICI ȘI LA BĂTRÂNI

SERGIU ANDRONIC, VALERIU CUȘNIR Aprecierea eficacității tratamentului intravitreal cu inhibitori anti-VEGF în degenerescenta maculară legată de vârstă, forma exsudativă, aplicând tomografia în coerență optică.....	85
---	----

CONTENT

CURRENT PROBLEMS IN GERIATRICS

NEUROLOGICAL DISORDERS IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

SVETLANA PLESCA, DIANA ISTRATII, MARINA SANGHELI, ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL Management of chronic pain in the elderly: diagnostic and evaluation aspects (<i>part I</i>).....	4
SVETLANA PLESCA, DIANA ISTRATII, MARINA SANGHELI, ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL Management of chronic pain in the elderly: therapeutic approaches (<i>part II</i>).....	11
DIANA DRAGAN, STANISLAV GROPPA Epilepsy in the elderly: causes of underdiagnosis and overdiagnosis of seizures and epilepsy	18
ADRIAN MELNIC, OLEG PASCAL, SVETLANA PLESCA, MARINA BULAI Comorbidities and disabilities in the rehabilitation of the elderly with stroke.....	25

ONCOLOGICAL DISEASES IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

VASILE MUSTEATA, VALENTINA STRATAN, MARIA ROBU, LARISA MUSTEATA, VICTOR SITNIC, VALERI TUTUIANU Achievements and controversies in the diagnosis and management of elderly patients with chronic myeloproliferative neoplasms	31
MARIA ROBU, VICTOR TOMACINSCHII, ION CORCIMARU, LARISA MUSTEATA, SANDA BURUIANA, MARIA POPESCU, CRISTINA CATAN, MARIA CHIU Clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas with primary involvement of peripheral lymph nodes in the elderly.....	40

RESPIRATORY DISORDERS IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

CONSTANTIN IAVORSCHI, SOFIA ALEXANDRU, ELENA TUDOR, VALENTINA BOLOTNICOVA, ALBINA BRUMARU, ANNA MOSCOVCIUC, ANDREI CORLOTEANU, IRINA SINCARENCO Tuberculosis and other lung diseases in older people and senile: data based on scientific works and personal evidence	45
---	----

LITERATURE REVIEW

OXANA MUNTEANU Bronchiectasis in the elderly	52
VIRGINIA CASCAVAL Inflammatory biomarkers in elderly patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure	59
DIANA FETCO-MEREUTA Characteristics of community-acquired pneumonia in elderly patients with obesity.....	65

GASTRIC DISORDERS IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

ADRIANA BOTEZATU Classification of chronic gastritis: news and discussions.....	71
ADRIANA BOTEZATU Gastric precancerous lesions: definition, classification, epidemiology (literature review)	79

OPHTHALMIC DISEASES IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

SERGIU ANDRONIC, VALERIU CUSNIR Assessment of the efficacy of intravitreal treatment with anti-VEGF inhibitors in age-related macular degeneration exudative form by applying optical coherence tomography	85
--	----

MANAGEMENTUL DURERII
CRONICE LA VÂRSTNIC: ASPECTE
DE DIAGNOSTIC ȘI DE EVALUARE
(PARTEA I)

CZU: 616.8-009.7-036.12-053.9

Svetlana PLEȘCA^{1,2}, Diana ISTRATII¹,Marina SANGHELI^{1,2}, Adrian MELNIC^{1,2}, Oleg PASCAL^{1,2},¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Dionid Gherman

Rezumat

Durerea cronică la vârstnic reprezintă o problemă complexă, ce necesită abordare multidisciplinară. Odată cu avansarea în vârstă are loc și o creștere a prevalenței durerii de diversă etiologie, iar condițiile ce o pot genera sunt multiple: afecțiunile musculoscheletice, somatice, neurologice, psihologice etc. În managementul durerii la populația vârstnică, pot fi întâmpinate o serie de bariere ce fac tratamentul durerii dificil, în special din cauza tulburărilor cognitive și afective, comorbidităților, medicației multiple și interacțiunilor dintre medicamente. Astfel, durerea are un impact social negativ, deoarece vârstnicii se pot confrunta cu deficiențe în activitatea cotidiană, în îngrijire și comunicare, cu tulburări de mers și singurătate. În scopul evaluării durerii au fost concepute o serie de scale specifice geriatrie, scale pentru cuantificarea dizabilității sau de observare a comportamentului, ce pot demasca durerea la persoane cu deficite cognitive sau de comunicare (scala Doloplus, PAINAD sau PACSLAC), care se bazează pe identificarea unor indicatori neverbali ai sindromului dolo. Drept surse pentru această sinteză au servit articolele publicate (anii 2000–2019) din bazele de date și bibliotecile medicale electronice. Deși comunitatea medicală conștientizează diverse aspecte ale managementului durerii cronice, acest fenomen rămâne subestimat la vârstnici.

Cuvinte-cheie: durere cronică, managementul durerii, vârstnic, evaluarea durerii

Summary**Chronic pain management in the elderly: diagnostic and evaluation aspects**

Chronic pain in the elderly is a complex problem that requires a multidisciplinary approach. Along with advancing age, there is an increase in the prevalence of pain of various etiologies and the conditions that can generate it are multiple, such as musculoskeletal, somatic, neurological and psychological disorders. Pain management in the elderly population can encounter a number of barriers that make the treatment of pain difficult, especially due to cognitive and affective disorders, comorbidities, polypharmacy. Thus, pain has a negative social impact because the elderly may face impairments in daily activity, gait disorders, care, communication and loneliness. In the assessment of pain, a series of specific geriatric scales were designed, scales for quantifying disability or behavioral observation that can unmask pain in people with communication deficits (Doloplus, PAINAD or PACSLAC scale) in order to reveal non-verbal painful signs. Published articles (y. 2000–2019) from electronic medical databases and libraries have been used as sources for this synthesis. Although various aspects of chronic pain management are clearer for the medical community, this phenomenon remains underestimated in the elderly.

Keywords: chronic pain, pain management, elderly, pain assessment

Резюме**Менеджмент хронической боли у пожилых: аспекты диагностики и оценки**

Хроническая боль у пожилых людей является сложной проблемой, которая требует междисциплинарного подхода. С возрастом распространенность болей различной этиологии возрастает, а состояния, которые провоцируют её множественны: скелетно-мышечные, соматические, неврологические и психологические расстройства. В менеджменте болевых синдромов у пожилых людей можно встретить ряд барьеров, затрудняющих лечение боли, особенно из-за когнитивных и аффективных расстройств, сопутствующих заболеваний, полимедикации и взаимодействия лекарств. Таким образом, боль оказывает негативное социальное влияние, поскольку пожилые люди могут столкнуться с проблемами в повседневной деятельности, в уходе, общении, с нарушениями походки и одиночеством. При оценке боли была разработана серия конкретных гериатрических шкал, шкалы для количественной оценки инвалидности или поведенческих наблюдений, которые могут выявить боль у людей с нарушениями коммуникации (шкала Doloplus, PAINAD или PACSLAC), основанные на идентификации невербальных индикаторов болевых синдромов. В качестве источников для данного синтеза были использованы статьи (2000–2019 гг.) из электронных медицинских баз данных и библиотек. Хотя медицинскому сообществу известно о различных аспектах лечения хронической боли, этот феномен остается недооцененным у пожилых людей.

Ключевые слова: хроническая боль, менеджмент боли, пожилые, оценка боли

Introducere

Durerea cronică în rândul pacienților vârstnici (≥65 de ani) este una dintre cele mai frecvente probleme cu care se confruntă profesioniștii din domeniul sănătății, reprezentând, de asemenea, o povară socială și economică semnificativă [1]. Prevalența durerii crește odată cu înaintarea în vârstă, iar potrivit estimărilor lui Carrington și colab., până în 2035, aproximativ un sfert din populația Uniunii Europene va avea 65 de ani sau mai mult, crescând astfel impactul durerii asupra sănătății publice [2].

În pofida eforturilor depuse de furnizorii de servicii medicale din diferite domenii, totuși durerea cronică la vârstnici rămâne subdiagnosticată, iar ca urmare – netratată, aceasta atrăgând după sine alte probleme de sănătate, precum depresia,

anxietatea, afectarea mersului, riscul crescut de căderi, malnutriția, tulburări de somn și scăderea calității vieții.

Luând în considerare barierele existente privind managementul durerii la această categorie de populație, printre care: schimbările fiziologice legate de înaintarea în vârstă, comorbiditățile multiple, medicația multiplă, riscurile interacțiunilor medicamentoase, tulburările cognitive asociate, combinate cu limitările legate de evaluarea corespunzătoare a pacientului cu durere cronică și dovezile limitate privind gestionarea durerii la populația geriatrică, fără însă a subestima consecințele durerii asupra calității vieții și a capacităților funcționale, sunt argumente pentru o abordare multidisciplinară, care va fi esențială în identificarea țintelor de intervenție pentru ameliorarea durerii.

Astfel, identificarea impactului pe care îl are durerea cronică la vârstnici asupra tuturor aspectelor vieții pacientului, într-o abordare biopsihosocială, devine foarte importantă. Principalul obiectiv terapeutic în managementul durerii cronice la acești pacienți nu este neapărat eliminarea în totalitate a durerii în fiecare caz, ci un obiectiv mai realist ar fi sporirea funcționalității și creșterea calității vieții, reducând în același timp efectele adverse legate de tratament.

Această sinteză a literaturii induce claritate asupra stării actuale a cunoștințelor cu privire la evaluarea durerii cronice la vârstnici.

Scopul studiului a constat în analiza particularităților fenomenului durerii la persoanele vârstnice, evidențiind metodele de evaluare și barierele întâmpinate de personalul medical în gestionarea durerii cronice la vârstnici.

Materiale și metode

Această revizuire a literaturii a fost realizată folosind bazele de date *Hinari, Pubmed, Medline* pentru colectarea articolelor relevante, în limba engleză sau franceză, din anii 2000–2019, utilizând cuvintele-cheie: *durere cronică, managementul durerii, vârstnic, evaluarea durerii*.

În acest articol vom rezuma dovezile recente privind evaluarea durerii la pacienții mai în vârstă în baza recenziilor sistematice, metaanalizelor, studiilor individuale și ghidurilor clinice.

Rezultate și discuții

Fenomenul durerii la vârstnici

Potrivit Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii, durerea se definește drept „o experiență senzorială și emoțională neplăcută, asociată cu o leziune tisulară reală sau potențială, sau descrisă în termenii unei astfel de leziuni”. De fapt, durerea

se caracterizează prin subiectivitate, precum și prin absența unor examene medicale care să permită o cuantificare obiectivă a acesteia [3, 4].

Odată cu înaintarea în vârstă crește și prevalența durerii, fapt evidențiat de analiza sistemică a literaturii epidemiologice [4, 5, 6]. Majoritatea studiilor prezintă o prevalență maximă a durerii la vârsta mijlocie târzie (50-65 ani; de la 20% până la 80%), urmată de un platou sau chiar un declin al prevalenței către decada a șaptea de viață (75-85 ani), iar la persoanele cu vârsta peste 85 de ani se atestă din nou o creștere a acesteia (25-60%) [4, 7].

Spre deosebire de durerea cronică sau durerea persistentă, care este definită drept durere resimțită în majoritatea zilelor și care persistă peste trei luni, prevalența durerii acute pare să rămână constantă – în jur de 5%, indiferent de vârstă. Durerea cronică afectează 50% din persoanele în vârstă care trăiesc în comunitate și de la 49% până la 83% din cei care locuiesc în instituții specializate, iar 80% din bătrâni suferă de această problemă către sfârșitul vieții [4].

Potrivit estimărilor lui Eggermont și colab., afectarea sistemului musculoscheletic este responsabilă de fenomenele dureroase în mod primordial. Durerea musculoscheletică variază de la 25% la 43% la adulții mai în vârstă instituționalizați, iar 40% din adulții în vârstă au raportat asemenea dureri cu două sau mai multe localizări [8].

Spre deosebire de durerile cu alte localizări anatomice și care au la bază o altă patogenie, durerile din cadrul patologiei articulare degenerative, precum boala artrozică, fac o excepție privind faza de platou sau scăderea prevalenței la vârstele foarte înaintate, având o creștere exponențială a durerii până la vârsta de 90 de ani [4]. Concomitent, bolile cardiovasculare, stadiul final al bolii cronice renale, maladiile obstructive pulmonare, cancerul și maladiile neurologice (accidentul vascular cerebral, cefaleea, neuropatiile periferice, neuropatiile compresive, radiculopatiile, boala Parkinson) de asemenea provoacă adesea durere [2, 9].

Prezența durerii cronice poate fi generată și de fracturile vertebrale prin compresie secundare osteoporozei, de artrită, neuropatiile diabetice, de traumatisme rezultate din căderi sau intervențiile chirurgicale [4, 10, 11]. Cu toate acestea, chiar dacă cauza durerii nu poate fi determinată, ea trebuie recunoscută cât mai devreme posibil pentru a iniția un tratament cât mai eficient [3, 4].

Investigarea etiologică și identificarea unor cauze specifice de durere la vârstnici sunt adesea dificile din cauza mecanismelor mixte ale durerii: durerea nociceptivă și cea neuropatică, care sunt frecvente și deseori coexistă [12]. Durerea nociceptivă apare din lezarea reală a țesutului neural prin

activarea nociceptorilor, în timp ce durerea neuropatică este o consecință a disfuncțiilor sistemului nervos somatosenzorial central sau periferic [13]. În plus, durerea cronică are adesea un impact mai mare asupra funcționării fizice și psihosociale la vârstnici, comparativ cu populația tânără, expresia acesteia putând fi atipică la această populație foarte eterogenă, fiind și generatoare de dizabilități.

În pofida prevalenței înalte a durerii la persoanele în vârstă și a gravității consecințelor, există puține articole publicate care abordează subiectul dat. Potrivit lui Pautex și colab., din 4000 de articole ce tratează subiectul durerii, identificate în fiecare an în biblioteca electronică *Medline*, doar 1% se referă la acest fenomen în cadrul populației vârstnice [14].

Situația specifică a persoanelor vârstnice justifică mai mult decât oricând o abordare integrativă a experienței dureroase, identificarea timpurie a durerilor la vârstnici fiind imperativă, deoarece aceasta poate avea un impact negativ asupra autonomiei și calității vieții persoanei în vârstă prin agravarea dizabilității, retragere socială, anxietate, depresie, anorexie, subnutriție, tulburări de somn [15].

Un grup de experți, interesați de durerea la vârstnici, menționează că evaluarea durerii trebuie să acopere trei componente [16]. Prima corespunde evaluării inițiale și monitorizării durerii, inclusiv autoevaluarea și observarea comportamentală a durerii. A doua parte corespunde examinării fizice, incluzând evaluarea senzorială, funcțională, precum și evaluarea tratamentului farmacologic. Ultima parte se referă la evaluarea tuturor celorlalți factori care influențează durerea, inclusiv strategiile de confruntare, particularitățile emoționale și cognitive. De fapt, toate aceste elemente ar trebui evaluate pentru a stabili un plan de tratament adecvat, precum și obiective realiste și personalizate [4, 16].

Evaluarea durerii

Primul pas în gestionarea durerii constă în evaluarea acesteia, ținând cont de anumite particularități ale vârstei, precum afectarea senzorială (diminuarea auzului, a văzului), patologii care afectează cogniția (accidentul vascular cerebral, boala Parkinson, demența, boala Alzheimer, tratamentele sedative, deficitul de atenție).

Utilizarea sistematică a diferitor instrumente de autoevaluare a durerii a crescut în ultima perioadă, însă este departe să fie generalizată la vârstnici, devenind o etapă plină de provocări, dar esențială în managementul durerii. Prin urmare, este important să se aprecieze intensitatea durerii, localizarea acesteia, caracteristicile nociceptive sau neuropatice, evoluția în timp, precum și factorii ce o influențează, impactul afectiv și funcțional și, în final, impactul acesteia asupra calității vieții.

Pentru aprecierea intensității durerii se utilizează scalele unidimensionale: scala vizuală analogică, scala verbală numerică, scala verbală simplă, planșele cu fețe [4, 17, 18]. Din scalele standardizate multidimensionale de evaluare a durerii fac parte: *Brief Pain Inventory – Short Form*, *Geriatric Pain Measure*, *Pain Disability Index, Short-form*, *McGill Pain Questionnaire*, *Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*, *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*, *Roland Morris Disability Questionnaire* [2].

Metodologia de utilizare a diferitor scale trebuie să fie prezentată într-un mod clar și simplu. Evaluatorul trebuie să asigure înțelegerea perfectă a instrucțiunilor prin reformularea acestora de către pacient. Toate aceste scale au fost validate pentru a fi utilizate în geriatrie la pacienții cu funcții cognitive intacte sau cu deficit cognitiv moderat ($MMSE \geq 18$) prin consensul experților [16]. Cu toate acestea, scala vizuală analogică nu pare să fie scala recomandată de primă intenție pentru a fi utilizată la un subiect vârstnic. O îmbunătățire poate fi totuși adusă prin folosirea scalei vizuale analogice colorimetrice [19].

Scala vizuală simplă are cea mai mică rată de eșec atunci când este utilizată în evaluarea durerii la persoanele în vârstă. Spre deosebire de scala vizuală analogică, aceasta folosește cuvinte și concepte familiare, ce nu necesită o pregătire specială. Totodată, scala vizuală analogică este o metodă fiabilă utilizată, de obicei, în studii clinice și de cercetare, deoarece este simplă, minim intruzivă și este ușor de aplicat [4].

În cazul în care autoevaluarea este imposibilă, trebuie să existe o scală de heteroevaluare, bazată pe aprecierea durerii de către o persoană terță, care ar trebui să fie întotdeauna utilizată pentru a se asigura de lipsa durerii. Aceste scale se bazează pe observația de către îngrijitori a schimbărilor de comportament provocate de durere la persoanele în vârstă cu tulburări de comunicare și au obiective diferite.

Societatea Americană de Geriatrie a identificat șase clase principale de comportamente potențiale legate de durerea cronică [4, 20]:

- 1) *expresii faciale*: grimase, încruntări;
- 2) *verbalizare, vocalizare*: gemete, suspine;
- 3) *mișcări ale corpului*: protecție, schimbarea mobilității;
- 4) *schimbări în relațiile sociale*: rezistență la îngrijire, scăderea socializării;
- 5) *modificări ale activităților*: refuzul alimentelor, modificarea somnului;
- 6) *modificări ale stării mentale*: iritabilitate, confuzie, plâns.

Sintezele literaturii la acest subiect au catalogat mai mult de 20 de scale de evaluare comportamen-

tală a durerii pentru utilizare specifică la vârstnicii cu demență [21, 22]. Potrivit opiniei cercetătorului lui Lints-Martindale și colab., niciuna nu s-a dovedit a fi superioară alteia [23].

În 2007, un grup de experți internaționali au publicat recomandări privind strategia optimă de evaluare a unei persoane în vârstă cu dureri [16]. Acest consens insistă în special pe utilizarea combinată a scalelor de autoevaluare și a celor de heteroevaluare pentru identificarea durerii, inclusiv la persoanele capabile să se autoevalueze. Scala vizuală simplă și scala numerică sunt preferate față de scala vizuală analogică convențională. În cazul afectării cognitive ușoare până la moderate, grupul de experți lasă alegerea între scala analogică vizuală colorimetrică, scala verbală numerică sau scala verbală simplă. Dintre scalele de heteroevaluare se recomandă utilizarea *Doloplus* și *PACSLAC*.

Scala *Doloplus* este prima scală pentru heteroevaluarea durerii la persoanele în vârstă cu tulburări de comunicare verbală, care a fost validată în limba franceză în ianuarie 1999, și apoi publicată [4, 24]. Scala constă din 10 itemi cu un scor de la 0 la 3 reprezentativ pentru intensitatea durerii și care încorporează trei dimensiuni (cinci itemi somatici, doi itemi psihomotorii și trei itemi psihosociali), având un scor general de 30. Durerea este clar indicată pentru un scor mai mare sau egal cu 5 din 30 [24].

Scala canadiană *PACSLAC* (Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate) include 60 de itemi grupați în patru dimensiuni: 1 – expresii faciale; 2 – activități și mișcări ale corpului; 3 – comportament/ personalitate/ dispoziție; 4 – altele [4]. Însă, potrivit opiniei lui Ngamkham și colab., la persoanele în vârstă cu demență avansată, observația comportamentală este necesară pentru a identifica prezența durerii, pentru care pot fi utilizate instrumente precum *PAINAD* (Pain Assessment in Advanced Dementia) și *CNPI* (Checklist on Nonverbal Pain Indicators) [25]. Scalele de heteroevaluare completează câmpurile de investigare lăsate vacante de instrumentele de autoevaluare.

După evaluarea intensității durerii, examinarea va continua cu o evaluare detaliată a durerii, cu revizuirea localizării acesteia, caracterului, frecvenței și duratei durerii. Factorii de ameliorare și cei de exacerbare vor ajuta la demonstrarea naturii durerii, inclusiv istoricul medical detaliat și examinarea fizică, revizuirea sistemelor și a rezultatelor de laborator pertinente, precum și studiile imagistice și testele de diagnostic. De asemenea, se va efectua screeningul pentru tulburările cognitive, depresie, evaluarea mersului și a echilibrului.

Funcția psihosocială a pacientului poate fi determinată prin aprecierea stării de spirit, a statusului

socioeconomic, a relațiilor de familie și cu îngrijitorii. Evaluarea durerii trebuie să fie complexă, iar metodele se vor aplica în mod sistematic și repetat. Acest lucru este esențial pentru ca durerea să nu fie subestimată la populația în vârstă, iar beneficiile terapeutice sau efectele adverse să fie monitorizate.

Barierile în evaluarea durerii cronice la vârstnici

Mai multe studii în domeniul durerii cronice la vârstnici au evidențiat barierele care împiedică identificarea acesteia:

- *Pacienții în vârstă nu raportează experiențele dureroase, acceptându-le și percepend durerea drept o parte componentă a procesului de îmbătrânire.* „Suferința” și „Îmbătrânirea” nu sunt însă sinonime. Această abordare eronată și atribuirea simptomelor dureroase procesului de înaintare în vârstă pot să modifice simțul real al durerii, să ducă la neglijarea durerii de intensitate moderată ca semnal de alarmă și, prin urmare, să reducă probabilitatea unui tratament adecvat.

- *Schimbările fiziologice la populația vârstnică.* În timpul îmbătrânirii normale, apare o scădere constantă a mecanismelor homeostatice și a funcției sistemelor de organe, care duce la modificări ale farmacocineticii (de ex., alterarea absorbției medicamentelor, scăderea excreției renale și a clearance-ului hepatic al medicamentelor din organism), dar și la schimbări ale farmacodinamicii care apar odată cu vârsta (precum creșterea sensibilității la anumite analgezice, în special la opioide). Odată cu înaintarea în vârstă se modifică, de asemenea, și pragul de percepție a durerii, fapt dovedit și de Gibson în rezultatul metaanalizei a peste 50 de studii care au examinat sensibilitatea la durerea indusă în funcție de vârstă și a dovedit creșterea pragului durerii odată cu îmbătrânirea, cu unele diferențe în raport cu tipul durerii [26].

- *Tulburările cognitive.* Demența este o patologie frecventă la vârstnici. Într-un studiu de prevalență realizat la Geneva, 2,7% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 69 de ani și 3,6% dintre cei cu vârsta cuprinsă între 75 și 79 de ani au demență. Ulterior, riscul dezvoltării demenței se dublează la fiecare cinci ani, ajungând la 25% la cei peste 90 de ani [14, 27]. Mai multe studii au arătat, de asemenea, că deficiența cognitivă este, la fel ca vârsta, un factor de risc independent pentru primirea tratamentului analgezic inadecvat în raport cu intensitatea durerii prezentate. Având în vedere deficiența de memorie și dezorientarea temporospațială, evaluarea durerii este mai dificilă la pacienții cu demență. Diferite scale de heteroevaluare a durerii au fost validate la acești pacienți în ultimii ani, cu toate acestea, trebuie de subliniat că aceste scale vor fi rezervate pacienților cu demență severă care nu pot comunica [14].

Revizuirea literaturii pe acest subiect de către McAuliffe și colab. a permis formularea a patru observații. În primul rând, a fost evidențiată o lipsă de recunoaștere a durerii, împiedicând diagnosticarea acesteia și elaborarea unui plan de îngrijire adecvat la pacienții vârstnici cu tulburări cognitive [4, 28].

Deși prevalența durerii este similară la persoanele în vârstă fără și la cele cu deficiențe cognitive, acestea din urmă raportează într-o măsură mai mică durerea [16]. De fapt, deficiențele cognitive de care suferă le limitează capacitatea de a-și aminti durerea, de a înțelege întrebările, precum și capacitatea lor de a o comunica [16, 29]. În ciuda acestui fapt, auto-raportarea este considerată cea mai fiabilă sursă de date pentru evaluarea durerii [16, 29, 30].

Indiferent dacă este vorba de prevalența sau severitatea durerii, la subiecții cu afectarea cognitivă mai severă ambele au fost reduse. De exemplu, durerea a fost detectată la doar 31,5% din rezidenții cu deficiențe cognitive, comparativ cu 61% din rezidenții cu funcționalitate cognitivă intactă, în pofida faptului că ambele grupuri au fost afectate de o boală potențial dureroasă [4].

În al doilea rând, lipsa pregătirii membrilor echipei de asistență medicală limitează gestionarea adecvată a durerii. De exemplu, agitația este adesea asociată cu o tulburare de comportament mai degrabă, decât luarea în considerare a altor cauze, inclusiv prezența durerii. În al treilea rând, interpretarea greșită a simptomelor duce la diagnosticarea greșită din partea medicilor. În al patrulea rând, nefolosirea unui instrument de evaluare a durerii adecvat pentru această categorie de pacienți de asemenea a fost identificată ca o barieră pentru evaluarea durerii.

Totodată, McAuliffe și colab. menționează alte bariere în evaluarea durerii la persoanele cu deficiență cognitivă, inclusiv lipsa de dovezi cu privire la prezența acesteia, dificultatea de documentare și de cuantificare, posibilitatea că nu există durere și acest lucru – în ciuda prezenței unei patologii dureroase, precum și dificultatea de a detecta durerea cronică, care nu este asociată cu modificările parametrilor fiziologici [4, 26, 28].

- *Medicația multiplă.* Multimorbiditatea frecventă odată cu înaintarea în vârstă a persoanei duce la prescrierea multiplelor medicamente și a tratamentului analgezic, fapt ce crește riscul de interacțiuni medicamentoase și de efecte adverse legate de tratament. Pacientul în vârstă care ia șase medicamente are o probabilitate de 14 ori mai mare să aibă un efect secundar decât un pacient tânăr care ia același număr de medicamente [26].

- *Multimorbiditatea.* Este incontestabil faptul că prelungirea duratei vieții este însoțită de o creștere concomitentă a prevalenței condițiilor medicale, în

special a afecțiunilor cronice, cum ar fi tulburările de mers și de echilibru, bolile renale, pulmonare și cardiovasculare, dintre care unele sunt dureroase, interferează cu activitățile vieții cotidiene, duc la tulburări psihologice și la pierderea autonomiei. Iar acumularea acestor dificultăți, la fel ca și îmbătrânirea vizibilă a corpului, precum și schimbările statutului social și, uneori, financiar, duc la modificări majore ale imaginii de sine. La toate acestea se adaugă și îngustarea cercului obișnuit de persoane cu care aceștia socializează, și deci singurătatea. Ulterior, sentimentele de tristețe sau anhedonia sunt înlocuite de plângeri dureroase, deseori însoțite de tulburări de somn, oboseală și diverse simptome neurovegetative, iar toate acestea luate împreună sunt premisele instalării unei stări depresive [4].

În plus, comorbidități precum depresia, întâlnită frecvent la vârsta înaintată, pot fi de asemenea un impediment în gestionarea adecvată a durerii cronice la acești pacienți. De fapt, depresia este factorul psihopatologic cel mai constant care se asociază cu durerea cronică [31]. Conform majorității studiilor clinice, de la 25% până la 60% din pacienții cu durere cronică suportă un episod depresiv major [32]. Totodată, este din ce în ce mai acceptat faptul că durerea ar trebui să fie considerată unul dintre simptome – chiar unul dintre criteriile – unei stări depresive. Cercetările recente au demonstrat că durerea era prezentă la jumătate din pacienții care suferă de o stare depresivă majoră, vârsta înaintată reprezentând un factor favorizant. În plus, este clar demonstrat faptul că prezența unei stări depresive este asociată cu plângeri dureroase mai frecvente, de intensitate mai mare și cu o durată mai lungă decât în absența acestei probleme [4].

Nu întotdeauna este ușor de diferențiat o depresie cauzată de durerea cronică de o depresie pre-existentă, posibil ulterior agravată de durere. Fiecare poate fi un factor de risc pentru celălalt. În clinicile de geriatrie, cel mai frecvent se întâlnește combinația dintre anxietate și depresie. Această coexistență afectează cel puțin o treime din pacienții vârstnici depresivi. La pacienții cu durere cronică, prevalența anxietății este de două ori mai mare decât la alte persoane în vârstă [4, 33].

Vârstnicii la care durerea cronică coexistă cu anxietatea și depresia necesită o abordare mai atentă. Motivarea acestor pacienți spre a adera la o schemă de tratament este deseori dificilă, deoarece prescripția medicamentelor antidepressivă este întâmpinată adesea cu o reticență inițială foarte puternică din partea lor [34].

- *Dovezile limitate privind managementul durerii la vârstnici.* Deși în ultima perioadă numărul de studii concepute să evalueze particularitățile

tratamentului medicamentos sau nemedicamentos la populația geriatrică cu durere cronică este în creștere, există o serie de limitări importante conform dovezilor existente. Factorii ce limitează generalizarea rezultatelor sunt: utilizarea unor măsurări diferite ale rezultatelor, care fac dificilă compararea studiilor; durata scurtă a majorității studiilor (≤ 12 săptămâni), lipsa diversității în populațiile de studiu (incluzând în mare parte pacienți albi, nehispanici), o mai mare înscriere a participanților cu vârstă tânără (cu puțini participanți cu vârsta ≥ 80 de ani) și fără comorbidități majore [34].

- *Îngrijorările medicilor privind pericolele legate de tratament.* Alte motive invocate de către medici drept bariere pentru controlul adecvat al durerii includ lipsa pregătirii necesare, evaluarea inadecvată a durerii și reticența față de prescrierea opioizilor [2]. Reacțiile adverse asociate cu administrarea opioidelor la pacienții vârstnici nu ar trebui să împiedice utilizarea lor în caz de necesitate, deoarece aceste reacții pot fi adesea prevenite sau tratate adecvat.

- *Percepțiile vârstnicilor privind durerea.* Deseori, în rândul persoanelor în vârstă sunt întâlnite cazuri ale unor pacienți cu afecțiuni de severitate ușoară, dar care pot avea dureri foarte intense, în timp ce alții cu patologii grave și decompensate pot avea plângeri minime [35]. Prin urmare, factorii biologici, psihologici și sociali joacă un rol în conturarea experienței dureroase și raportarea acesteia.

Deoarece durerea este o experiență senzorială și emoțională complexă, abordarea biopsihosocială ar trebui folosită în modelul de gestionare a durerii. Programele de autogestionare îmbină dimensiunile fizice, psihologice și sociale și conțin o abordare educativă în mare parte, învățând pacienții strategii specifice de reducere a durerii prin schimbarea răspunsurilor comportamentale, cognitive și emoționale la durere și crearea eficacității de sine pentru gestionarea durerii și a sechelelor ei. Aceste programe combină educația despre durere și despre consecințele acesteia, formarea abilităților de relaxare și strategiile de confruntare a durerii și de comunicare.

Mai mult, variabilele sociale și de mediu ale fiecărui pacient trebuie ajustate pentru a-l ajuta să facă față durerii. Ar trebui instituit un sistem consolidat de asistență pentru persoanele care suferă de durere, în care să fie incluse rudele și îngrijitorii. Numeroase studii asupra durerii cronice sunt realizate în fiecare an, iar conceptul de colaborare între membrii unei echipe multidisciplinare se bucură în mod constant de popularitate și pare a fi o modalitate preferată de îmbunătățire a calității asistenței medicale. Această echipă va fi formată din geriatriu, reumatolog, neurolog, specialist în medicina fizică

și de reabilitare, fizio-/kinetoterapeut, specialist în terapia ocupațională și psiholog/psihiatru la necesitate [34].

Concluzii

Fenomenul durerii la vârstnici este complex, eterogen și poate fi generat de un spectru larg de afecțiuni și de modificări legate de îmbătrânire. În evaluarea pacientului vârstnic cu durere trebuie să se țină cont de un șir de factori, cum ar fi: tulburările cognitive, prezența depresiei, percepțiile personale legate de afecțiune și durere, tulburările de comunicare, ce interferează cu activitatea și sfera socială a acestei categorii de persoane. Utilizarea scalelor specifice și evidențierea indicatorilor neverbali ai durerii vor contribui esențial la calitatea evaluării durerii și la inițierea unui tratament timpuriu.

În pofida unui progres în evaluarea și managementul durerii, impactul acestui fenomen rămâne încă subestimat și tratat insuficient în rândul persoanelor vârstnice.

Bibliografie

1. Kress H.G., Ahlbeck K., Aldington D., et al. Managing chronic pain in elderly patients requires a CHANGE of approach. In: *Curr. Med. Res. Opin.* 2014, vol. 30(6), pp. 1153-1164. Disponibil pe: doi:10.1185/03007995.2014.887005
2. Carrington R.M., Eccleston C., Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. In: *BMJ.* 2015, vol. 350. Disponibil pe: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h532>
3. Marchand S. *Le phénomène de la douleur.* (2e éd.). Montréal: Chenelière Éducation, 2009. 392 p. ISBN: 9782765012382.
4. Bérout F. *Douleur et personne âgées.* Propos empruntés à la conférence de consensus des 14 et 15 janvier 2004 sur l'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches, initiée par la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), se rapportent aux soins palliatifs. Paris: Institut UPSA de la douleur. 2010. 200 p. ISBN: 2-910844-18-8.
5. Helme R.D., Gibson S.J. The epidemiology of pain in elderly people. In: *Clinics in Geriatric Medicine.* 2001, vol. 17, pp. 417-431.
6. McBeth J., Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. In: *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007, vol. 21(3), pp. 403-425.
7. Tsang A., et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression anxiety disorders. In: *The Journal of Pain.* 2008, vol. 10, pp. 883-891.
8. Eggermont L.H., Leveille S.G., Shi L., et al. Pain characteristics associated with the onset of disability in older adults: The maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly Boston study. In: *Journal of the American Geriatrics Society.* 2014, vol. 62(6), pp. 1007-1016.
9. Smith A.K., Cenzler I.S., Knight S.J., et al. The epidemiology of pain during the last 2 years of life. In: *Ann. Intern. Med.* 2010, vol. 153(9), pp. 563-569.

10. D'Arcy Y.M. *How to manage pain in elderly*. Indianapolis: Sigma Theta Tau International, 2010. 192 p. ISBN-10: 1930538847.
11. Wyldea V., Hewlett S., Learmonth I.D. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. In: *Pain*. 2011, vol. 152, pp. 457-476.
12. Varrassi G., Müller-Schwefe G., Pergolizzi J., et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. In: *Curr. Med. Res. Opin.* 2010, vol. 26(5), pp. 1231-1245. Disponibil pe: doi:10.1185/03007991003689175
13. International Association for the Study of Pain. *IASP taxonomy*. 2012. Disponibil pe: www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576
14. Pautex S., Vogt-Ferrier N. Prise en charge de la douleur chronique chez la personne âgée. In: *Rev. Med. Suisse*. 2006, vol. 2: 31463. Disponibil pe: https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-71/31463
15. Nawai A. *Chronic Pain Management Among Older Adults: A Scoping Review*. First Published September 12, 2019. Research Article. Disponibil pe: https://doi.org/10.1177/2377960819874259
16. Hadjistavropoulos T., Herr K., Turk D.C., et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. In: *Clin. J. Pain*. 2007, vol. 23(1 suppl), pp. 1–43.
17. Herr K., Coyne P.J., McCaffery M., et al. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. In: *Pain Manag. Nurs.* 2011, vol. 12(4), pp. 230–250.
18. Horgas A.L., Elliott A.F., Marsiske M. Pain assessment in persons with dementia: relationship between self-report and behavioral observation. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009, vol. 57(1), pp. 126–132.
19. Herr K. Pain assessment in the older adult with verbal communication skills. In: *Pain in the elderly*. Seattle, WA: IASP Press, 2005, pp. 377-402.
20. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002, vol. 50 (6 suppl), pp. 205–224.
21. Herr K., Bjoro K., Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. In: *J. Pain Symptom Manag.* 2006, vol. 31, pp. 170–192.
22. Stolee P., Hillier L., Esbaugh J., et al. Instruments for the assessment of pain in older persons with cognitive impairment. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, vol. 53, pp. 319–326.
23. Lints-Martindale A.C., Hadjistavropoulos T., Lix L.M., Thorpe L.A. Comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. In: *Clin. J. Pain*. 2012, vol. 28(3), pp. 226-237.
24. Wary B., Serbouti S. Doloplus: validation d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée. In: *Revue Douleurs*. 2001, vol. 2(1), pp. 35-38.
25. Ngamkham S., Vincent C., Finnegan L., et al. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. In: *Pain Manag. Nurs.* 2012, vol. 13, pp. 27–51.
26. Kaye A.D., Baluch A., Scott J., Ochsner J. Pain Management in the Elderly Population: A Review. In: *Ochsner*. 2010, vol. 10(3), pp. 179–187.
27. Cravello L., Di Santo S., Varrassi G., et al. Chronic Pain in the Elderly with Cognitive Decline: A Narrative Review. In: *Pain Ther.* 2019, vol. 8, pp. 53–65. Disponibil pe: https://doi.org/10.1007/s40122-019-0111-7
28. McAuliffe L., Nay R., O'Donnell M., Fetherstonhaugh D. Pain assessment in older people with dementia: literature review. In: *Journal of Advanced Nursing*. 2009, vol. 65(1), pp. 2-10. Disponibil pe: doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04861.x
29. Burns M., McIlpatrick S. Palliative care in dementia: literature review of nurses' knowledge and attitudes towards pain assessment. In: *Int. J. Palliat. Nurs.* 2015, vol. 21(8), pp. 400-407. Disponibil pe: doi:10.12968/ijpn.2015.21.8.400
30. Herr K., Coyne P.J., McCaffery M., et al. Pain Assessment in the Patient Unable to Self-Report: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. In: *Pain Management Nursing*. 2011, vol. 12(4), pp. 230-250. Disponibil pe: https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.10.002
31. Rentsch D., Piguet V., Cedraschi C., et al. Douleurs chroniques et dépression: un aller-retour? In: *Rev. Med. Suisse*. 2009, vol. 5, pp. 1364-1369.
32. Demyttenaere K., Bonnewyn A., Bruffaerts R., et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss and help seeking. In: *J. Affect. Disord.* 2006, vol. 92, pp. 185-193.
33. *The Assessment of Pain in Older People: UK National Guidelines, Age and Ageing*. Volume 47, Issue suppl. 1, March 2018, Pages i1–i22. Disponibil pe: https://doi.org/10.1093/ageing/afx192
34. Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Carrington M.R. Management of Persistent Pain in the Older Patient. A Clinical Review. In: *JAMA*. 2014, vol. 312(8), pp. 825–836. Disponibil pe: doi:10.1001/jama.2014.9405
35. Dansie E.J., Turk D.C. Assessment of patients with chronic pain. In: *Br. J. Anaesth.* 2013, vol. 111, pp. 19-25.

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

MANAGEMENTUL
DURERII CRONICE LA VÂRSTNIC:
ABORDĂRI TERAPEUTICE
(PARTEA II)

CZU: 616.8-009.7-036.12-08-053.9-0.8

Svetlana PLEȘCA^{1,2}, Diana ISTRATIU¹,

Marina SANGHELI^{1,2}, Adrian MELNIC^{1,2}, Oleg PASCAL^{1,2},

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Diomid Gherman

Rezumat

Fenomenul durerii cronice la vârstnici rămâne un motiv de atenție pentru sănătatea publică, având în vedere creșterea progresivă a populației vârstnice la nivel global, controlul slab al durerii cronice și impactul dramatic al acesteia asupra calității vieții pacienților geriatrici. Managementul terapeutic al durerii cronice este complicat, pe de o parte, de schimbările fiziologice care au loc în organism odată cu înaintarea în vârstă, precum modificările în sistemul senzorial, alături de modificările imunologice, inflamatorii, farmacocinetice și farmacodinamice. Pe de altă parte, prezența comorbidităților multiple la bătrâni și a polimedicatiei crește probabilitatea interacțiunilor medicamentoase și a reacțiilor adverse, reprezentând adevărate provocări pentru clinicieni, care încearcă să ofere regimuri farmacoterapeutice eficiente și sigure. Această revizuire a literaturii își propune să consolideze cunoștințele privind strategiile terapeutice farmacologice și cele nefarmacologice ale durerii cronice la vârstnici, utilizând drept surse ghiduri, articole și sinteze de literatură, publicate în bazele de date electronice (anii 2000-2019). Tratatamentul multimodal, dar în același timp individualizat, precum și constituirea unei relații proactive între medic, pacient și îngrijitor pot oferi beneficii terapeutice suplimentare în gestionarea durerii cronice la populația geriatrică.

Cuvinte-cheie: durere cronică, tratamentul durerii, vârstnic, comorbidități, polimedicatie

Summary

Management of chronic pain in the elderly: therapeutic approaches

Chronic pain in the elderly continues to be a cause for attention to public health given the progressive growth of the elderly population globally, poor control of chronic pain and its dramatic impact on the quality of life of geriatric patients. Therapeutic management of chronic pain is complicated on the one hand by physiological changes that occur in the body with age, such as changes in the sensory system, along with immunological, inflammatory, pharmacokinetics and pharmacodynamics changes. On the other hand, the presence of multiple comorbidities in the elderly and polypharmacy increase the likelihood of drug interactions and side effects, representing challenges for clinicians trying to provide effective and safe pharmacologic regimens. This literature review aims to strengthen knowledge on pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies for chronic pain in the elderly, using as source guides, articles and literature reviews published in electronic databases (2000-2019). Multi-modal and at the same time individualized treatment, as well as the establishment of a proactive relationship between doctor – patient – caregiver can offer additional therapeutic benefits in the management of chronic pain in the geriatric population.

Keywords: chronic pain, pain treatment, elderly, comorbidity, polypharmacy

Резюме

Менеджмент хронической боли у пожилых: терапевтические подходы

Феномен хронической боли у пожилых людей продолжает оставаться причиной общественного внимания, учитывая прогрессивный рост пожилого населения во всем мире, затруднения при контроле хронической боли и её драматическое влияние на качество жизни пожилых пациентов. Терапия хронической боли осложняется, с одной стороны, физиологическими изменениями, которые происходят в организме с возрастом, такими как изменения в сенсорной системе, наряду с иммунологическими, воспалительными, фармакокинетическими и фармакодинамическими изменениями. С другой стороны, наличие коморбидности у пожилых людей и полифармация увеличивают вероятность лекарственного взаимодействия и побочных эффектов, что представляет собой реальную проблему для клиницистов, пытающихся обеспечить эффективные и безопасные схемы фармакотерапии. Этот обзор литературы направлен на укрепление знаний о фармакологических и нефармакологических терапевтических стратегиях хронической боли у пожилых людей с использованием в качестве источников руководств, статей и обзоров литературы, опубликованных в электронных базах данных (2000–2019 годы). Мультимодальное и в то же время индивидуальное лечение, а также установление активных отношений между врачом, пациентом и лицом, осуществляющим уход, дают дополнительные терапевтические преимущества в лечении хронической боли в гериатрической популяции.

Ключевые слова: хроническая боль, лечение боли, пожилые, коморбидность, полифармация

Introducere

Managementul durerii cronice la vârstnici reprezintă o problemă dificilă pentru medici, deoarece implică o serie de aspecte legate de modificările ce intervin odată cu îmbătrânirea, modificări fiziopatologice provocate de farmacocinetica și farmacodinamica substanțelor medicamentoase, comorbidități și polimedicatie, ce pot genera efecte adverse, care într-un final fac dificilă strategia terapeutică. Astfel, după o evaluare comprehensivă a durerii la pacientul geriatric, este important de a selecta o abordare multimodală, care să includă atât tratament farmacologic, cât și nefarmacologic [1].

Rata înaltă a comorbidităților/multimorbidităților îi impune pe clinicieni să prescrie mai multe prepa-

rate medicamentoase, ceea ce duce la o „cascadă de prescriere”, asociată cu reacții adverse: oboseală, somnolență sau scăderea vigilenței, constipație, diaree sau incontinență, pierderea poftei de mâncare, confuzie, căderi, depresie sau lipsă de interes pentru activitățile obișnuite, slăbiciune, tremor, halucinații vizuale sau auditive, anxietate, excitabilitate sau amețeli [2]. Fenomenul polimedicatiei (medicației multiple) este unul comun la vârstnici și este definit de majoritatea cercetătorilor drept administrarea concomitentă a mai multor preparate (mai mult de cinci), deși nu există un consens asupra unor definiții și terminologii precise [2, 3].

Astfel, abordarea terapeutică a vârstnicilor cu durere cronică trasează câteva principii de bază în vederea ajustării dozei preparatelor, a modului de administrare, evidenței reacțiilor adverse și interacțiunilor medicamentoase, în concordanță cu profilul de comorbidități ale persoanei, și reevaluarea prescrierilor, cu ajustarea indicațiilor în scopul asigurării unui beneficiu terapeutic [1, 3]. Grupa vulnerabilă de pacienți cu vârsta peste 65 de ani pot beneficia de mai multe medicamente, în cazul în care sunt luate în considerare bolile concomitente, potențiale alergii, interacțiunea medicament – medicament sau medicament – boală, cu evitarea prescrierilor neadecvate (polipragmaziei) și utilizarea recomandărilor actuale bazate pe dovezi [4]. Prin urmare, se va ține cont de inițierea tratamentului cu doza cea mai mică posibilă și titrarea pe baza tolerabilității și eficienței, dar se va lua în considerare și potențialul tratamentului insuficient prin această abordare.

Totodată, persistența și cronicizarea durerii, combinarea componentelor nociceptive și neuropate ale durerii cronice la vârstnic, prezența unor comorbidități ce pot genera, dar și susține, fenomenele algice legate de îmbătrânirea și degenerarea sistemului somatosenzorial, de asemenea pot fi cauze ale unui tratament cu eficiență scăzută [3, 5]. Tulburările afective, în special depresia, fiind una din cele mai frecvente comorbidități, împovărează gestionarea unui pacient în vârstă cu dureri cronice. Atât durerea, cât și depresia poate fi un factor de risc una pentru cealaltă. Iar în aspect terapeutic, bineînțeles, un pacient poate primi tratament pentru fiecare afecțiune separat; cu toate acestea, existența unor legături între cele două condiții trasează direcții farmacologice comune și unele abordări nefarmacologice demne de luat în considerare [6].

Așadar, clinicienii trebuie să ia decizii de tratament pe baza interacțiunii dovezilor existente și a nevoilor individuale. Având în vedere ratele scăzute de utilizare a multor abordări nefarmacologice la pacienții mai în vârstă, este recomandată în special încurajarea implicării și a adoptării acestor modalități, incluzând terapia cognitivă comportamentală, exercițiile, metodele fizice de reabilitare,

intervențiile medicinei complementare și suportul psihologic, permițându-le pacienților geriatrici cu dureri să ducă o viață funcțională, activă și independentă [5, 7].

Pentru a spori aderența pacientului la tratament, medicul poate apela la sprijinul social prin membri ai familiei, însoțitori la domiciliu și agenții comunitare. Pacienții vârstnici vor fi încurajați să participe la diverse activități desfășurate în grupuri, să socializeze mai mult, ceea ce va reduce din intensitatea durerii și a deficienței funcționale [8].

Toate aceste aspecte ale îmbătrânirii, sindromul algic persistent la pacienții vârstnici, în pofida existenței modalităților multiple de tratament, și barierele în calea unei gestionări eficiente a durerii cronice la această categorie de populație subliniază nevoia de a ne completa cunoștințele printr-o revizuire a literaturii cu subiectul dat.

Scopul lucrării este de a elucida particularitățile terapiei durerii cronice la vârstnic în contextul modificărilor fiziopatologice legate de îmbătrânire și al barierelor existente în gestionarea durerii.

Materiale și metode

Această revizuire a literaturii a fost realizată folosind bazele de date *Hinari, Pubmed, Medline* pentru colectarea articolelor relevante în limba engleză sau franceză din anii 2000–2019, utilizând cuvintele-cheie: *durere cronică, tratamentul durerii, vârstnic, comorbidități, polimedicatie*. În acest context, vom rezuma dovezile recente privind tratamentul durerii cronice la pacienții vârstnici în baza recenziilor sistematice, metaanalizelor, studiilor individuale și ghidurilor clinice.

Rezultate și discuții

Modificările neurofiziologice ale sistemului somatosenzorial legate de vârstă

Pentru a putea face față provocărilor ce țin de managementul durerii cronice la vârstnici, atât în procesul de evaluare a durerii, cât și în aspect terapeutic, este fundamental să se țină cont de modificările fiziologice progresive ce apar odată cu înaintarea în vârstă. Declinul fiziologic la populația geriatrică implică, pe de o parte, o serie de schimbări în circuitele senzoriale și în sistemul imunitar, care modifică percepția unei senzații dureroase, astfel făcând dificilă evaluarea durerii cronice. Pe de altă parte, schimbările fiziopatologice cu afectarea sistemelor hepatic, renal, gastrointestinal, la care se adaugă și riscurile legate de polimedicatie și de interacțiunile medicamentoase, influențează opțiunile eficiente și sigure de tratament.

Înțelegerea farmacocineticii și a farmacodinamicii analgezicelor la persoanele în vârstă este esențială pentru prescrierea și monitorizarea lor optimă. Efectele îmbătrânirii asupra acestor două

procesele au constituit subiectul unor revizuiți pe scară largă [9, 10].

În general, la vârstnici, sistemul nervos central și cel periferic suferă schimbări semnificative structurale, biochimice și funcționale [11]. Astfel, studiile morfologice au raportat o pierdere a fibrelor nervoase mielinizate și mai multe anomalii cu implicarea acestora, cum ar fi demielinizarea, remielinizarea, scăderea secundară a vitezei de conducere la pacienții vârstnici, precum și o scădere a densității fibrelor nemielinizate [12]. Pierderea structurii și a funcției nervilor periferici legată de vârstă implică, în special, fibrele A δ , care sunt responsabile de transmiterea durerii epicritice, în timp ce senzațiile legate de fibrele C în raportarea durerii capătă rezonanță și sunt mai prelungite și difuze [13]. Prin urmare, ne putem aștepta, în mod rezonabil, la unele schimbări ale calității și intensității durerii în procesul de îmbătrânire.

Pragul de percepție a durerii, care reprezintă, de fapt, capacitatea sistemului somatosenzorial de a recunoaște și a procesa un stimul dureros, crește semnificativ la vârstnici, fapt demonstrat de o metaanaliză a mai mult de 50 de studii [14]. Astfel, vârstnicii tind să aibă un prag mai mare pentru stimulii termici și o creștere minoră a pragului durerii pentru stimulii electrice, pe când pragul pentru durerea mecanică poate scădea. Semnificația acestor observații în context clinic rămâne incertă, deși acestea ar putea indica un anumit deficit în funcția de avertizare timpurie a durerii și ar conduce la un risc mai mare de diagnostic tardiv al traumatismelor, al leziunilor tisulare sau al altor afecțiuni [14, 15].

Variațiile de sensibilitate la durere depind nu numai de activitatea la nivel de căi nociceptive aferente, ci și de mecanismele de inhibare endogene pentru controlul durerii, care sunt descendente din cortex și mezencefal până la neuronii din măduva spinării [11].

Sistemele endogene de modulare a durerii sunt, de asemenea, modificate de prezența bolilor concomitente sau a comorbidităților. În special, prevalența ridicată a bolilor cronice care afectează sistemul nervos central (SNC) la vârstnici ar putea conduce atât la neuroplasticitate modificată, cât și la o predispoziție crescută de a dezvolta senzitivizarea centrală. De exemplu, demența ar putea agrava deficitul legat de vârstă în procesarea durerii [16]. Astfel, modificările degenerative din neuronii senzoriali, scăderea numărului de neuroni noradrenergici și serotonergici și o pierdere a mielinei în coarnele dorsale ale măduvei spinării ar putea provoca modificări în procesarea semnalelor nociceptive la vârstnici, determinând toleranța scăzută la durere [11].

Modificările sistemului imunitar la persoanele în vârstă

De rând cu modificările din sistemul nervos survenite la persoanele vârstnice, durerea cronică

este complicată și de schimbările care afectează progresiv sistemul imunitar. Mastocitele și microglia sunt interlocutorii primari pentru neuronii durerii, astfel încât alterarea lor duce la modificări ce provoacă neuroinflamație persistentă, având astfel un impact asupra funcționalității celulelor neuronale [16].

Schimbările farmacocinetice

Absorbția orală. Aproximativ 25% din persoanele cu vârsta de peste 50 de ani se confruntă cu o scădere a nivelului secreției gastrice, ceea ce duce la o creștere a pH-ului gastric. Diminuarea motilității gastrointestinale, a fluxului sangvin splanhnic, a transportatorilor activi și a suprafeței de absorbție de asemenea a fost raportată ca motiv de modificări în contextul procesului de îmbătrânire a organismului. Alți factori care pot influența absorbția orală a medicamentelor, întâlniți adesea la pacienții vârstnici, pot fi: diverse comorbidități, medicamente care încetinesc tranzitul gastrointestinal, constipația, utilizarea cronică a laxativelor, refluxul gastroesofagian și disfagia [17].

Distribuția. Un alt aspect în farmacocinetica medicamentelor la vârstnici ține de distribuție, aceasta fiind influențată de scăderea masei corpului și a apei totale din organism, dar și de creșterea masei adipoase. Prin urmare, medicamentele hidrosolubile sunt distribuite mai puțin eficient și concentrația plasmatică a acestora crește, inducând un risc mai mare de efecte adverse, aceste remedii necesitând o administrare în doză mai mică, pe când volumul distribuției medicamentelor liposolubile (de ex., lidocaina, fentanilul) este crescut, fapt ce duce la scăderea concentrației plasmatică și la prelungirea timpului lor de înjumătățire, adesea cu riscuri de acumulare [18].

Scăderea nivelului albuminei serice odată cu vârsta crește disponibilitatea medicamentelor libere. Cu toate acestea, modificările sunt semnificative doar pentru remediile cu o rată de legare a proteinelor mai mare de 90%, un volum redus de distribuție și un indice terapeutic îngust [11, 18]. Timpul de înjumătățire plasmatică a medicamentului, raportul dintre volumul de distribuție și clearance sunt crescute, în special pentru mai multe benzodiazepine și antidepresante triciclice, în legătură cu scăderea metabolismului renal și a celui hepatic [17].

Modificările hepatice. Un ficat îmbătrânit poate prelungi eliberarea medicamentelor din organism secundar cauzelor prehepatice, intrahepatice sau posthepatice [17]. Disfuncția prehepatice include scăderea activității reacțiilor enzimice de fază I (oxidarea, reducerea, hidroliza) și a extracției de sânge, care poate fi secundară unei absorbții gastrointestinale mai scăzute sau a reducerii fluxului sangvin portal și a celui arterial. Patologia hepatocelulară, cum ar fi ciroza, poate fi cauza disfuncției intrahepatice. Disfuncția posthepatice e provocată, de obicei, fie de

patologia arborelui biliar, fie de blocajul circulației enterohepatice. Testele funcției hepatice sunt adesea normale, în pofida acestor modificări ale ficatului vârstnic. Există, de asemenea, o scădere predictibilă legată de vârstă a funcției citocromului P-450 și, în combinație cu polimedicația care este prezentă la o mare parte din populația vârstnică, aceasta poate duce la o reacție toxică a medicamentelor [17].

Modificările renale. Masa renală și secreția tubulară se reduc semnificativ odată cu vârsta. Declinul funcției renale începe după vârsta de 40 de ani, cu o rată de aproximativ 1% pe an sau cu o scădere de 1 ml/min pe an a clearance-ului creatininei. Deși structura și funcția rinichilor scade, clinic funcția lor pare să fie menținută la pacienții vârstnici sănătoși. Reducerea clearance-ului renal pare însă să aibă cel mai mare efect farmacodinamic asupra vârstnicilor [2, 18].

Schimbările farmacodinamice. În general, pacienții geriatrici au o sensibilitate crescută la medicamentele cu acțiune centrală, cum ar fi benzodiazepinele și opioidele [17]. Un alt aspect important al farmacodinamicii, legat de modificările apărute odată cu înaintarea în vârstă, ține de scăderea sensibilității la medicamentele receptor-specifice, cum ar fi beta-blocantele. Aceste modificări sunt puternic asociate cu schimbările structurale și funcționale din sistemul nervos central [17]. Diferențele de neuroanatomie, fiziologie și biochimie ale căilor nociceptive pot provoca modificări ale percepției durerii, în timp ce diferențele în farmacodinamica medicamentelor la vârstnici pot altera răspunsurile așteptate [19].

Luând în considerare implicațiile farmacocinetice și farmacodinamice importante, ca rezultat al modificărilor fiziologice care apar odată cu înaintarea în vârstă, ce se traduce în riscuri crescute pentru reacții adverse și interacțiuni medicamentoase la această populație eterogenă, doza optimă și efectele secundare ale medicamentelor sunt greu de prevăzut.

Abordările farmacologice și cele nefarmacologice. Reușita tratamentului la pacientul vârstnic cu durere cronică depinde de o serie de factori, și anume: cauza durerii, mecanismele implicate, intensitatea durerii, comorbiditățile pacientului, alături de statutul funcțional și cel cognitiv ale acestuia. Evaluând impactul pe care îl are fiecare din acești factori, următoarea etapă o constituie inițierea terapiei, nu înainte însă de a se revizui modalitățile de tratament farmacologic și nefarmacologic utilizate anterior. Astfel, în deciziile terapeutice ulterioare, este important să se ia în considerare beneficiile și riscurile terapeutice potențiale și obiectivele importante ale pacientului (de ex., capacitatea crescută de a efectua activități cotidiene), oferindu-i speranță acestuia, însă fără a supraestima succesul terapeutic [8].

Conform opiniei experților și recomandărilor ghidurilor internaționale, tratamentul va fi unul complex și va include abordări farmacologice, ne-

farmacologice și modalități de reabilitare fizică și ocupațională [8].

Tratamentul farmacologic constă din următoarele puncte-cheie:

- **Acetaminofenul.** Potrivit Societății Americane de Geriatrie, acetaminofenul este agentul de primă linie pentru durerile cronice ușoare până la moderate la vârstnici [20, 21, 22], datorită profilului său favorabil de siguranță. Cu toate acestea, doza maximă zilnică de acetaminofen nu va depăși 4 g, cu ajustări ale dozei până la 50-70% necesare la pacienții cu disfuncție hepatică. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate a arătat o eficacitate superioară a acetaminofenului în comparație cu placebo în reducerea durerii moderate, dar inferioară antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), atât pentru reducerea durerii, cât și pentru funcționarea fizică [1]. Acetaminofenul este un agent eficient pentru ameliorarea simptomelor de osteoartrită și de dureri lombare [22]. Cu toate acestea, este mai puțin eficient pentru durerile inflamatorii cronice (cum ar fi durerea asociată cu artrita reumatoidă) decât AINS [22].

- **Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).** Decizia generală privind administrarea de AINS pentru dureri cronice la vârstnici trebuie individualizată pe baza comorbidităților și a altor factori de risc.

Medicamentele AINS trebuie utilizate cu precauție la persoanele în vârstă, după ce alte tratamente mai sigure, precum acetaminofenul, nu au asigurat o ameliorare suficientă a durerii. Există un consens al ambelor ghiduri – atât al Societății Americane de Geriatrie, cât și al Societății Britanice de Geriatrie – privind recomandarea utilizării cu mare precauție a terapiei cu AINS la vârstnici, din cauza efectelor secundare gastrointestinale, renale și cardiovasculare; de asemenea, a administrării de AINS de preferat doar pentru perioade scurte în timpul acutizărilor episodice [17, 20, 21]. Un studiu asupra reacțiilor medicamentoase la vârstnici ce au dus la spitalizări a arătat reacții adverse legate de AINS ca fiind cauza spitalizării la 23,5% din aceștia [21]. Pentru asigurarea protecției împotriva toxicității gastrointestinale, AINS se vor administra concomitent cu un inhibitor al pompei de protoni sau cu un blocant de H₂ și, dacă este necesar, terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*. O altă metaanaliză a arătat un profil de siguranță cardiovascular superior al naproxenului în comparație cu alte AINS, inhibitoare COX selective sau neselective [23, 24].

Adulții în vârstă tratați cu AINS trebuie reevaluați în mod regulat pentru a asigura eficacitatea terapiei, precum și absența toxicității și a interacțiunilor medicamentoase nefavorabile [22].

- **Opioidele.** Acestea sunt preparatele medicamentoase recomandate în durerea moderată sau severă, în special în cazul în care pacienții continuă să suporte afectarea funcțională semnificativă pro-

vocată de durere și reducerea calității vieții [20, 21, 25]. Însă tratamentul trebuie să fie individualizat și monitorizat cu atenție pentru eficacitate și tolerabilitate, întrucât există o variabilitate marcată a modului în care pacienții reacționează la opioide.

• **Anticonvulsivantele și antidepresivele.** Medicamentele antiepileptice precum carbamazepina, gabapentina și pregabalina sunt utilizate în principal în tratamentul durerilor neuropatice. Carbamazepina în prezent este considerată terapia de primă linie pentru nevralgia trigeminală. Gabapentina și pregabalina se recomandă să fie luate în cure scurte (de la două până la patru luni) pentru anumite tipuri de dureri neuropatice, inclusiv neuropatia diabetică. Un studiu de metaanaliză, care a evaluat efectul a 300 mg de pregabalina zilnic pentru dureri neuropatice, a arătat o reducere de 50% a durerii [26].

Deși antidepresivele triciclice (de ex., amitriptilina) au efecte benefice dovedite în durerea neuropată, utilizarea lor la populația vârstnică ar trebui limitată sau evitată din cauza riscului mai mare de efecte adverse, cum ar fi efectele anticolinergice și afectarea cognitivă [17, 20, 21]. Alte antidepresive (de ex., inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) au dovezi foarte limitate de eficacitate analgezică și nu trebuie folosite ca analgezice [21].

Antidepresivele cu acțiune dublă, cum ar fi inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei – venlafaxină și duloxetină – oferă un spectru larg de îmbunătățire a neurotransmiterii în doze moderate până la mari, și din acest motiv se consideră că au efecte analgezice superioare celor ale inhibitorilor selectivi tradiționali ai recaptării serotoninei [8, 20, 21, 27].

În caz de dureri localizate, se vor utiliza AINS topice (creme sau geluri ce conțin antiinflamatoare sau capsaicină), care constituie o alternativă a antiinflamatoarelor administrate per os, fiind lipsite de toxicitate sistemică [21].

Există puține dovezi în ceea ce privește utilizarea procedurilor invazive pentru managementul durerii la populația vârstnică. Sunt însă câteva proceduri pentru care dovezile sunt relativ mai evidente: injectarea intraarticulară a corticosteroizilor pentru durerile de genunchi, injecțiile cu anestezice locale și steroizi pentru herpes zoster și infiltrațiile nervilor spinali în caz de patologie lombară degenerativă și stenoză spinală [21].

• **Canabinoidele.** Deși dovezile privind eficacitatea și siguranța canabisului în tratarea vârstnicilor sunt limitate, pe lângă indicațiile potențiale pentru utilizarea canabisului medical în durerea cronică se includ și tulburările de somn, greața și vomela, boala Parkinson, tulburările de stres posttraumatic, demența și paliatia, ce oferă acestei grupe de preparate o perspectivă terapeutică largă [28]. Riscurile

potențiale ale canabisului nu trebuie ignorate, ținând cont de polimedicație, modificările farmacocinetice, afectarea sistemului nervos și creșterea riscului cardiovascular legate de acesta. După o examinare individuală și o analiză personală de risc/beneficiu pentru fiecare pacient, tratamentul cu canabinoide trebuie inițiat lent și treptat [28, 29].

Abordările nefarmacologice

Preocupările pacientului și ale medicului privind potențialul efectelor adverse legate de medicamente, precum și interacțiunile medicamentoase, au făcut să crească interesul pentru abordările nefarmacologice în gestionarea durerii la adulții în vârstă.

Măsurile nefarmacologice de management al durerii cronice implică tehnici cognitive (de ex., distragerea sau relaxarea), tehnici comportamentale (de ex., stabilirea obiectivelor, exercițiul), programe de kinetoterapie, precum și combinarea lor [8]. Aceste metode sunt sigure și pot reduce durerea, iar în multe cazuri îmbunătățesc funcționalitatea și eficiența în activitățile cotidiene [8, 20, 21, 30].

Terapia cognitiv-comportamentală presupune instruirea pacienților privind utilizarea tehnicilor de gândire și de modificare a comportamentului, învățându-i cum anumite gânduri, credințe, atitudini și emoții influențează durerea și evidențiază rolul propriu al pacientului în controlul și adaptarea la durerea cronică (strategii de confruntare) [31]. Integrarea unor tehnici de medicină de alternativă și complementară, precum acupunctura, masajul, yoga și meditația, încurajează practicile de îmbătrânire sănătoasă, care pun accent pe un model holistic de îngrijire în consolidarea abilităților de apărare și de vindecare a organismului și pot fi benefice în managementul durerii cronice [32].

Activitatea fizică constituie o componentă de bază a tratamentului nefarmacologic în managementul durerii cronice. Exercițiile vor avea drept scop consolidarea rezistenței, flexibilității și echilibrului și trebuie personalizate în funcție de capacitatea și nevoile individuale ale persoanei, dar și de preferințele acesteia [21].

Va fi luată în considerare și utilizarea dispozitivelor de asistență pentru vârstnici în managementul durerii, acestea permițând reducerea declinului funcțional, a intensității durerii, având de asemenea avantajul reducerii costurilor de îngrijire [21].

Deși pentru multe din metodele nefarmacologice nu există studii suficiente bazate pe dovezi pentru a le documenta eficacitatea, totuși utilizarea acestora în combinație cu medicația oferă beneficii suplimentare pentru gestionarea durerii [8, 21].

Pe parcursul tratamentului, preocupările specialiștilor implicați în managementul durerii cronice în rândul populației geriatrice vor fi legate

de implementarea unui plan de supraveghere (de ex., eficacitatea, tolerabilitatea, aderența) pentru fiecare tratament nou, precum și de determinarea dacă obiectivele tratamentului sunt îndeplinite; în cazul în care nu sunt îndeplinite, medicația va fi întreruptă, iar terapia fizică și cea ocupațională sau ambele vor fi modificate [20, 21, 25]. Iar în caz de succes terapeutic, rezultatele pozitive vor fi consolidate în fiecare etapă.

Potrivit opiniei lui Makris și colab. într-o revizuire clinică a managementului durerii cronice la adulți, există un șir de factori importanți care trebuie luați în considerare în încercarea de a determina dacă un anumit analgezic este eficient, și anume: proprietățile medicamentului (de ex., viteza de debut a acțiunii, timpul de înjumătățire, gradul de legare de proteine), caracteristicile individuale ale pacientului (de ex., severitatea și durata durerii, comorbiditățile ce ar putea predispuce pacientul la toxicitate medicamentoasă, potențial de interacțiune cu alte analgezice luate simultan, capacitatea de legare de proteine) și obiectivele tratamentului (de ex., reducerea durerii, îmbunătățirea dispoziției, sporirea mobilității) [8].

Sporirea aderenței la tratament poate fi obținută și prin implicarea și angajarea îngrijitorilor, a aparținătorilor și căutarea altor resurse (programe comunitare), precum și prin consolidarea relației medic – pacient.

Consolidarea relației medic – pacient

Alte elemente de bază ale alianței terapeutice sunt: (1) stabilirea așteptărilor realiste cu privire la ceea ce poate și nu poate fi realizat, ținând cont de factorii nemodificabili precum vârsta pacientului, etiologia și durata durerii; (2) disponibilitatea medicului pentru sfaturi, reasigurare și asistență după diminuarea durerii; (3) tenacitatea și angajamentul medicului, precum și ale pacientului; (4) respectul reciproc; (5) o legătură reciprocă generată de investițiile emoționale ale ambelor părți în rezultatele tratamentului [8].

Vizitele efectuate de medic la domiciliul pacientului pot avea beneficii potențiale pentru ambele părți. Din perspectiva lucrătorului medical, observarea mediului în care se află pacientul oferă informații valoroase despre starea acestuia. Din perspectiva pacientului, o vizită la domiciliu e percepută drept un suport și o implicare enormă din partea medicului [1].

Progresele recente ale tehnologiilor mobile în sănătate sugerează că aceste dispozitive pot juca un rol important în viitorul apropiat, facilitând colectarea și transmiterea informațiilor pentru evaluarea durerii [8, 33]. Aceste dispozitive ar putea îmbunătăți îngrijirea pacientului printr-o monitorizare mai eficientă

a rezultatelor tratamentului [34]. S-a constatat că intervențiile de suport social prin intermediul mesajelor SMS și al aplicațiilor mobile au un impact emoțional pozitiv și reduc percepția durerii în rândul pacienților vârstnici [35].

Concluzii

Această revizuire a literaturii a făcut posibilă crearea unui tablou al complexității fenomenului durerii, caracterizat prin subiectivitatea acestuia. Multe afecțiuni dureroase cronice afectează vârstnicii. În managementul terapeutic al durerii persistente se vor lua în considerare mai multe aspecte, cum ar fi interacțiunea dintre patogenia bolii ce induce durere și fiziologia legată de vârstă, prezența comorbidităților, evaluarea farmacologiei și a aspectelor psihosociale. Pentru a evita generalizarea durerii cronice și perceperea acesteia drept o componentă „normală” a îmbătrânirii, problema durerii cronice trebuie tratată ca atare.

Pentru că se pune problema adaptării și individualizării managementului durerii la vârstnici, identificarea, evaluarea, tratarea, reevaluarea, prevenirea reacțiilor adverse la medicamente, într-o abordare comună cu pacientul, personalul și/sau familia sunt esențiale.

În pofida unei mari mobilizări a resurselor medicale, durerea cronică rămâne subestimată și insuficient tratată în rândul persoanelor vârstnice care locuiesc atât acasă, cât și în instituții. Sunt necesare programe naționale de sensibilizare față de problema durerii cronice la vârstnici, care ar avea drept scop îmbunătățirea gestionării durerii cronice la această populație vulnerabilă.

Bibliografie

1. Carrington Reid M., Eccleston C., Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. In: *BMJ*. 2015, vol. 350. Disponibil pe: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h532>
2. Dagli R.J., Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. In: *J. Int. Oral Health*. 2014, vol. 6(6): i-ii.
3. Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. In: *BMC Geriatr*. 2017, vol. 17(1), p. 230. Disponibil pe: doi:10.1186/s12877-017-0621-2
4. *Medication Safety in Polypharmacy*. Geneva: World Health Organization, 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Stompór M., Grodzicki T., Stompór T., et al. Prevalence of Chronic Pain, Particularly with Neuropathic Component, and Its Effect on Overall Functioning of Elderly Patients. In: *Med. Sci. Monit*. 2019, vol. 25, pp. 2695-2701. Disponibil pe: doi:10.12659/MSM.911260
6. Zis P., Daskalaki A., Bountouni I., et al. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. In: *Clin. Interv. Aging*. 2017, vol. 12, pp. 709-720. Disponibil pe: doi:10.2147/CIA.S113576

7. Kaye A.D., Baluch A.R., Kaye R.J., et al. Geriatric pain management, pharmacological and nonpharmacological considerations. In: *Psychology & Neuroscience*. 2014, vol. 7(1), pp. 15-26. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3922/j.psns.2014.1.04>
8. Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Carrington M.R. Management of Persistent Pain in the Older Patient. A Clinical Review. In: *JAMA*. 2014, vol. 312(8), pp. 825-836. Disponibil pe: doi: 10.1001/jama.2014.9405
9. McLachlan A.J., Bath S., Naganathan V., et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011, vol. 71(3), pp. 351-364. Disponibil pe: doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03847.x
10. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. In: *Exp. Gerontol.* 2003, vol. 38(8), pp. 843-853.
11. Bérout F., *Douleur et personne agees*. Propos empruntés à la conférence de consensus des 14 et 15 janvier 2004 sur l'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches, initiée par la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), se rapportent aux soins palliatifs. Paris: Institut UPSA de la douleur 2010. 200 p. ISBN: 2-910844-18-8.
12. Verdú E., Ceballos D., Vilches J.J., Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. In: *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2000, vol. 5, pp. 191-208.
13. Kemp J., Després O., Pebayle T., Dufour A. Differences in age-related effects on myelinated and unmyelinated peripheral fibers: A sensitivity and evoked potentials study. In: *Eur. J. Pain.* 2014, vol. 18, pp. 482-488.
14. Gibson S.J., Farrell M.J. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. In: *Clinical Journal of Pain.* 2004, vol. 20(4), pp. 227-239.
15. Gibson S.J. In: Proceedings of the 10th World Congress on Pain, *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 24. Dostrovsky J.O., Carr D.B., Kaltenzburger M., editors. Seattle, WA: IASP Press, 2003, pp. 767-790.
16. Paladini A., Fusco M., Coaccioli S., et al. Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. In: *Pain Physician*. 2015, vol. 18, pp. 863-876. ISSN: 2150-1149.
17. Kaye A.D., Baluch A., Scott J., Ochsner J. Pain Management in the Elderly Population: A Review. In: *Ochsner J.* 2010, vol. 10(3), pp. 179-187.
18. Shi S., Mörke K., Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. In: *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008, vol. 64(2), pp. 183-199.
19. McCleane G. Pharmacological pain management in the elderly patient. In: *Clinical Interventions in Aging*. 2007, vol. 2(4), pp. 637-643.
20. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009, vol. 57, pp. 1331-1346.
21. Abdulla A., Adams N., Bone M., et al. Guidance on the Management of Pain in Older People. In: *Age Ageing*. 2013, vol. 42, suppl. 1, pp. 1-57. Disponibil pe: doi: 10.1093/ageing/afs200
22. O'Neil C.K., Hanlon J.T., Marcum Z.A. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. In: *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2012, vol. 10(6), pp. 331-342. Disponibil pe: doi:10.1016/j.amjopharm.2012.09.004
23. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis; In: *BMJ*. 2011, vol. 342. Disponibil pe: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c7086>
24. Galicia-Castillo M., Weiner D. *Treatment of persistent pain in older adults, Literature review current through*. UpToDate 2020. Disponibil pe: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-persistent-pain-in-older-adults>
25. Solomon D.H., Rassen J.A., Glynn R.J., et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. In: *Arch. Intern. Med.* 2010, vol. 170(22), pp. 1979-1986.
26. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C., et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. In: *Int. J. Clin. Pract.* 2014, vol. 68, pp. 900-918.
27. Cravello L., Di Santo S., Varrassi G., et al. Chronic Pain in the Elderly with Cognitive Decline: A Narrative Review. In: *Pain Ther.* 2019, vol. 8(1), pp. 53-65. Disponibil pe: doi:10.1007/s40122-019-0111-7
28. Minerbi A., Häuser W., Fitzcharles M.-A. Medical Cannabis for Older Patients. In: *Drugs Aging*. 2018, vol. 36, pp. 39-51. Disponibil pe: doi: 10.1007/s40266-018-0616-5
29. Abuhasira R., Ron A., Sikorin I., Novack V. Medical Cannabis for Older Patients-Treatment Protocol and Initial Results. In: *J. Clin. Med.* 2019, vol. 8(11), p. 1819. Disponibil pe: doi:10.3390/jcm8111819
30. Ellis J.M., Wells Y., Ong J.S.M. Non-pharmacological approaches to pain management in residential aged care: a pre-post-test study. In: *Clin. Gerontol.* 2017, pp. 1-11.
31. Niknejad B., Bolier R., Henderson C.R. Jr., et al. Association Between Psychological Interventions and Chronic Pain Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA Intern. Med.* 2018, vol. 178(6), pp. 830-839. Disponibil pe: doi:10.1001/jamainternmed.2018.0756.
32. Siddiqui M.J., Min C.S., Verma R.K., Jamshed S.Q. Role of complementary and alternative medicine in geriatric care: A mini review. In: *Pharmacogn. Rev.* 2014, vol. 8(16), pp. 81-87. Disponibil pe: doi:10.4103/0973-7847.134230
33. Dansie E.J., Turk D.C. Assessment of patients with chronic pain. In: *Br. J. Anaesth.* 2013, vol. 111, pp. 19-25.
34. Richardson J.E., Reid M.C. The promises and pitfalls of leveraging mobile health technology for pain care. In: *Pain Med.* 2013, vol. 14, pp. 1621-1626.
35. Guillory J., Chang P., Henderson C.R., et al. Piloting a text message-based social support intervention for patients with chronic pain: establishing feasibility and preliminary efficacy. In: *Clin. J. Pain.* 2015, pp. 548-556.

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

PILEPSIA LA VÂRSTNICI: CAUZE ALE SUBDIAGNOSTICULUI ȘI HIPERDIAGNOSTICULUI CRIZELOR EPILEPTICE ȘI AL EPILEPSIEI

Diana DRAGAN, Stanislav GROPPA,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Epilepsia la persoanele în vârstă este o provocare, atât în plan de diagnostic, de tratament, cât și în plan de prognostic. Diferențierea crizelor epileptice recurente de alte episoade de pierdere tranzitorie a conștiinței la această categorie de vârstă este mai dificilă comparativ cu pacienții tineri. Studiul realizat este o sinteză bibliografică, cu descriere narativă a literaturii de specialitate din ultimele două decenii, dedicate particularităților epilepsiei la vârstnici. Datele au fost colectate din bazele de date PubMed, PubMed Central, Google Academic, Hinari. Scopul lucrării realizate a fost evidențierea principalelor aspecte ale epilepsiei la vârstnici, cu identificarea cauzelor frecvente de erori în diagnosticul diferențial al crizelor epileptice. Incidența epilepsiei este mai mare la vârstnici decât în alte categorii de vârstă. Pacienții vârstnici prezintă cel mai frecvent o semiologie atipică a crizelor epileptice, inclusiv o durată mai lungă a confuziei postcritice, comparativ cu pacienții tineri. Diagnosticarea poate fi dificilă din cauza mai multor factori dependenți de pacient, de medic și de metodele de investigație. Supradiagnosticul și subdiagnosticul sunt frecvente. Identificarea punctelor slabe din fiecare etapă de diagnostic și dezvoltarea unor strategii de abordare a lor sunt esențiale pentru a oferi servicii medicale calitative acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: epilepsie, vârstnici, erori de diagnostic

Summary

Epilepsy in the elderly: causes of underdiagnosis and overdiagnosis of seizures and epilepsy

Epilepsy in the elderly is a challenge, both in terms of diagnosis, treatment and prognosis. Differentiating recurrent epileptic seizures from other episodes of transient loss of consciousness in this age group is more difficult compared to young patients. The study is a bibliographic synthesis with a narrative description of the literature of the last two decades, dedicated to the peculiarities of epilepsy in the elderly. Data collection was done using the databases PubMed, PubMed Central, Google Scholar, Hinari. The aim of the paper was to highlight the main aspects of epilepsy in the elderly by identifying common causes of errors in the differential diagnosis of epileptic seizures. The incidence of epilepsy is higher in the elderly than in other age groups. Elderly patients most commonly have an atypical semiology of seizures, including a longer duration of postictal confusion compared to young patients. Diagnosis can be difficult due to several factors' dependent on the patient, doctor and methods of investigation. Overdiagnosis and underdiagnosis are common. Identifying weaknesses at each stage in the diagnostic evaluation and developing strategies to address them are essential to provide quality medical services to these patients.

Keywords: epilepsy, elderly, misdiagnosis

Резюме

Эпилепсия в пожилом возрасте: причины гиподиагностики и гипердиагностики эпилептических припадков и эпилепсии

Эпилепсия у пожилых людей является сложной проблемой с точки зрения диагностики, лечения и прогноза. Отличить рецидивирующие эпилептические припадки от других эпизодов временной потери сознания в этой возрастной группе труднее по сравнению с молодыми пациентами. Исследование представляет собой библиографический синтез с повествовательным описанием литературы последних двух десятилетий, посвященной особенностям эпилепсии у пожилых людей. Сбор данных проводился с использованием баз данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar, Hinari. Целью работы было осветить основные аспекты эпилепсии у пожилых людей, выявив общие причины ошибок в дифференциальной диагностике эпилептических припадков. Заболеваемость эпилепсией выше у пожилых людей, чем в других возрастных группах. У пожилых пациентов чаще всего наблюдается атипичная семиология судорог, в том числе более длительная путаница по сравнению с молодыми пациентами. Диагностика может быть трудной из-за нескольких факторов, зависящих от пациента, доктора и методов исследования. Гипердиагностика и гиподиагностика распространены. Выявление слабых сторон на каждом этапе диагностической оценки и разработка стратегий для их устранения имеют важное значение для предоставления качественных медицинских услуг этим пациентам.

Ключевые слова: эпилепсия, пожилые люди, неправильный диагноз

Introducere

Epilepsia este o patologie neurologică caracterizată prin predispoziția creierului de a genera crize epileptice și prin consecințele ei neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale. Conform ultimei definiții date de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE), diagnosticul de epilepsie poate fi stabilit în cazul prezenței a cel puțin două crize epileptice neprovocate într-un interval de timp mai mare de 24 de ore, sau a unei crize neprovocate, asociate cu un risc crescut de recurență a crizelor epileptice în următorii 10 ani, sau sunt întrunite criteriile clinico-electroencefalografice ale unui sindrom epileptic [1]. Epilepsia la vârstnici este o provocare, atât în plan de diagnostic, de tratament, cât și de prognostic. Diferențierea crizelor epileptice recurente de alte epi-

soade de pierdere tranzitorie a conștienței la persoanele în vârstă este o provocare din cauza dificultăților de a obține o anamneză precisă, un tablou clinic atipic, precum și din cauza asocierii frecvente cu diverse comorbidități [2]. În cazul unei gestionări defectuoase, epilepsia poate avea un impact major asupra vieții persoanelor în vârstă, crescând gradul de anxietate prin augmentarea fricii de cădere și leziuni corporale, poate submina încrederea în sine, poate reduce mobilitatea și independența.

În prezent, în Republica Moldova nu există studii care ar fi analizat punctele slabe din fiecare etapă a evaluării de diagnostic, ceea ce confirmă necesitatea unor cercetări suplimentare în acest domeniu.

Scopul studiului realizat a fost evidențierea principalelor aspecte ale epilepsiei la vârstnici cu identificarea cauzelor frecvente de erori în diagnosticul diferențial al crizelor epileptice și în stabilirea diagnosticului de epilepsie.

Materiale și metode

Pentru realizarea studiului au fost folosite bazele de date *PubMed*, *PubMed Central*, *Google Academic*, *Hinari*, utilizând cuvintele-cheie *epilepsie*, *vârstnici*, *erori de diagnostic*. Din aproximativ 127 de surse bibliografice care vizau erorile de diagnostic al epilepsiei, au fost selectate 37 de publicații din perioada 1999-2020 ce corespundeau criteriilor de includere, și anume cele care au cercetat persoanele cu vârsta peste 60 de ani, articolele de sinteză a literaturii de specialitate, studii populaționale, studii caz-control și clinice randomizate cu excluderea articolelor de opinie și a celor mai vechi de anul 1999.

Rezultate obținute

Epilepsia este a treia cea mai frecventă patologie neurologică la vârstnici după accidentul vascular cerebral și demență [3]. Contrar miturilor că epilepsia este o patologie asociată copiilor, totuși incidența epilepsiei la vârstnici până la 80 de ani este de două ori mai mare, comparativ cu cea a copiilor [4]. Astfel, incidența epilepsiei, în mai multe studii, variază de la 62,6/100.000 la tineri până la 85,9/100.000 la vârsta de 65-79 de ani și 135/100.000 la persoanele cu vârsta de peste 80 de ani [5]. Aproximativ 25% din epilepsia nou-diagnosticată se dezvoltă după vârsta de 65 de ani [3, 6]. Persoanele în vârstă ce suferă de epilepsie au un risc de deces de 2-3 ori mai mare, comparativ cu populația generală [7]. Concomitent, proporția epilepsiei structurale/simptomatice tinde să crească odată cu vârsta. Studiile epidemiologice au demonstrat că epilepsia idiopatică/genetică se identifică în aproximativ 38% cazuri la persoanele de peste 60 de ani, comparativ cu copiii de 0-9 ani – 67%

cazuri [4]. Incidența și prevalența înalte ale epilepsiei structurale/simptomatice este rezultatul prezenței factorilor de risc multipli, a comorbidităților asociate și a bolilor legate de îmbătrânire, însoțite de un risc crescut de recurență a crizelor epileptice, comparativ mai frecvent decât la copii și adulți.

Patologia cerebrovasculară este responsabilă de aproximativ 50% din cazurile de epilepsie nou-diagnosticate la persoanele după vârsta de 60 de ani [3, 5, 6]. Aproximativ 10% din pacienții ce suportă accident vascular cerebral (AVC) și o pătrime din cei cu crize epileptice tardive în perioada post-AVC (mai mult de două săptămâni după AVC) au riscul de a dezvolta epilepsie în următorii cinci ani [8]. Totuși, 50% din etiologia epilepsiilor la persoanele de vârstă a treia rămâne necunoscută [5], din motivul că procesul de îmbătrânire în sine poate fi un factor de risc pentru crizele epileptice.

În ciuda riscului înalt, recunoscut la populația vârstnică, de a dezvolta crize epileptice, diagnosticul corect al acestor crize și al epilepsiei este destul de dificil [9]. Într-un studiu populațional cu implicarea pacienților cu vârsta peste 60 de ani cu epilepsie nou-diagnosticată, durata medie de la debutul simptomelor până la diagnosticare a fost de 2,3 ani și doar 37% din pacienți au fost diagnosticați corect la momentul evaluării inițiale [10]. Astfel, supradiagnosticul, subdiagnosticul, precum și întârzierea stabilirii diagnosticului, sunt legate direct de multipli factori, dependenți de pacient, medic și investigațiile efectuate [11, 12]. Unele dintre obstacole în stabilirea unui diagnostic adecvat la pacienții vârstnici sunt: (1) istoricul/anamneza bolii limitată și absența descrierilor exacte din lipsa martorilor; (2) subdiagnosticul cauzat de diferențele din semiologia crizelor epileptice; (3) hiperdiagnosticul din motivul frecvenței ridicate a comorbidităților medicale, care adesea se presupune a fi cauza simptomelor; (4) specificitatea și sensibilitatea reduse ale electroencefalogrammei (EEG) și supraaprecierea datelor neuroimagingice.

Istoric limitat al bolii

Un istoric amănunțit al bolii este esențial în stabilirea unui diagnostic diferențial adecvat pentru pacienții vârstnici cu eventuale crize epileptice. Din păcate, mulți pacienți în vârstă locuiesc singuri și, în lipsa martorilor, s-ar putea să nu poată furniza informații detaliate despre episoadele de alterare a conștienței. O altă problemă în evaluarea pacientului vârstnic sunt abilitățile de comunicare limitate, cauzate de deficiențele cognitive din demență, deficitele neurologice sau fizice ale vorbirii. De asemenea, dereglările de memorie din comorbiditățile neurologice și psihiatrice complică stabilirea semiologiei crizei epileptice [11].

În cazul vârstnicilor care locuiesc în casele de bătrâni sau au îngrijitori, obținerea unui istoric clinic privind episoadele de alterare a conștienței este anevoioasă și se cer eforturi suplimentare pentru a contacta membrii familiei sau personalul capabili să ofere o descriere exactă [9].

Polimorfismul clinic al crizelor epileptice la vârstnici

Dificultățile în colectarea anamnezei se reflectă și asupra aprecierii corecte a semiologiei crizelor epileptice la vârstnici în lipsa înregistrărilor video sau a descrierilor obiective ale martorilor. Însă, chiar și în prezența unor înregistrări video, este necesar de a ține cont de faptul că crizele epileptice la persoanele în vârstă se pot manifesta cu simptome atipice, nespecifice – vizuale, cognitive, comportamentale, care frecvent sunt subtile și mai greu de recunoscut ca având o bază epileptică [13]. În aceste cazuri, singura soluție de stabilire corectă a diagnosticului este evaluarea pacientului de către un specialist în epileptologie și, desigur, monitorizarea electroencefalografică de lungă durată.

Pentru a determina diferențele în manifestarea clinică a crizelor epileptice la vârstnici, în special a celor focale, Kellinghaus și colab. au analizat 73 de crize epileptice înregistrate electroencefalografic la persoanele peste 60 de ani. Ei au observat că semiologia crizelor epileptice tipice este aceeași la tineri și la vârstnici, cu excepția crizelor focale cu bilateralizare tonico-clonică și a crizelor focale motorii clonice, care s-au dovedit a fi mai puțin frecvente [14]. Concomitent, Silveira și colab. au evaluat semiologia crizelor epileptice focale la 50 de persoane cu vârsta peste 55 de ani și au remarcat că, comparativ cu tinerii, la vârstnici stabilirea diagnosticului de epilepsie este dificil, deoarece crizele epileptice focale se manifestă frecvent prin perioade scurte de confuzie, lacune în memorie sau episoade cu fixarea privirii/"staring" cu fenomene motorii subtile sau absente [15].

Starea postcritică reprezintă perioada dintre sfârșitul crizei epileptice și reluarea performanțelor neuropsihologice [16]. Aceasta se manifestă clinic printr-o varietate de tulburări senzoriale, cognitive și motorii, precum confuzie, cefalee și dereglări de memorie [17]. Confuzia din perioada postcritică, în special la vârstnicii cu disfuncție cerebrală de diversă etiologie, poate dura până la câteva ore [16], iar uneori poate fi confundată cu stările de confuzie din demențe [18]. Aceasta întârzie diagnosticul de epilepsie și inițierea unei terapii antiepileptice adecvate. Uneori, în perioada postcritică poate fi prezentă o pareză tranzitorie unilaterală (pareza Todd), ce poate fi interpretată eronat la vârstnici drept un

atac ischemic tranzitoriu sau un accident vascular cerebral [17, 19].

Conform datelor din literatura de specialitate [9,14,15,17], în prezent există mai multe teorii privind cauza semiologiei atipice a crizelor epileptice focale la bătrâni, ceea ce ar putea fi explicat prin: diferențe în localizarea zonei de inițiere a crizei epileptice, la bătrâni fiind o predilecție către zonele cerebrale extratemporale (AVC frecvent în artera cerebrală medie, cu implicarea lobului frontal); modificarea patternului de propagare a activității neuronale în timpul crizei epileptice; îmbătrânirea creierului; medicația asociată. Cu toate acestea, influența îmbătrânirii creierului asupra expresiei clinice a crizelor epileptice rămâne necunoscută și necesită studii adăugătoare.

Crizele primar generalizate tonico-clonice, mio-clonice sau absente cu debut la persoanele în vârstă sunt rare, dar au fost raportate cazuri sporadice de epilepsie mioclonică a adultului și la vârsta de 75 de ani [17]. Frecvent, acestea sunt consecința unei predispoziții genetice către crize epileptice manifestate în copilărie, cu rezolvare ulterioară și reapariție la o vârstă mai înaintată.

În 30% din cazuri, la persoanele în vârstă, epilepsia debutează cu status epileptic convulsiv sau nonconvulsiv [3]. Statusul epileptic nonconvulsiv (NCSE) la vârstnici este o entitate clinică adesea greu de recunoscut, din motivul semiologiei neurologice focale „tăcute”, precum afazia, neglijența spațială unilaterală [20], sau difuze – confuzie/stare mentală alterată, letargie, care pot fi confundate cu accidentul vascular cerebral, coma, tulburările psihiatrice [21]. Cea mai mare creștere a incidenței de NCSE apare după vârsta de 60 de ani, iar rata mortalității crește dependent de vârstă, anxie și durata statusului epileptic [3].

Comorbidități ce mimează crizele epileptice

Evaluarea pacientului cu episoade recurente de pierdere tranzitorie a conștienței după vârsta de 60 de ani necesită o abordare multidisciplinară (*figura 1*), luând în considerare faptul că pacientul în vârstă prezintă în medie șase comorbidități asociate, comparativ cu tinerii, care au în medie două comorbidități [22]. În studiul *Veterans Administration Cooperative Study #428* (VACS #428) [9], în timpul evaluării inițiale de către medicii de asistență primară/medicii de familie, epilepsia a fost diagnosticată la doar 73% din pacienții care au fost ulterior diagnosticați cu epilepsie. Crizele tonico-clonice generalizate au fost recunoscute mai frecvent decât crizele focale cu alterarea conștienței [8]. Crizele epileptice la pacienții vârstnici pot fi confundate cu sincopa,

aritmia cardiacă, atacul ischemic tranzitor, accidentul vascular cerebral, amnezia tranzitorie globală, boală neurodegenerativă, tulburarea de comportament în timpul somnului REM (RBD), tulburările metabolice, cele psihogene și cu alte patologii [22].

Sincopa convulsivă este cea mai frecventă cauză de eroare în stabilirea diagnosticului de epilepsie, atât la persoanele tinere, cât și la cele în vârstă, din motivul supraestimării mișcărilor involuntare de tip mioclonic, fenomenelor motorii tonice, incontinenței urinare și atribuirii incorecte unei geneze epileptice [8, 23]. Secusele mioclonice din sincopă, de obicei, sunt cu durată scurtă [24], asimetrice, asincrone și nesuținute; sunt asociate frecvent cu anoxia cerebrală prelungită din dereglările de ritm cardiac. Dar trebuie să se țină cont de asistolia din ictusul epileptic de lob temporal, ce poate mima sincopa cardiogenă [25]. Sincopa poate fi confirmată, dacă simptomele tipice apar în asociere cu o aritmie înregistrată în timpul monitorizării ambulatorii electrocardiografice de lungă durată (Holter ECG) sau în timpul testului mesei înclinate (Tilt table test) [12].

În cazul prezenței episoadelor paroxistice cu simptome neurologice de focar, pacientul adesea este evaluat pentru atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral, și nu pentru criză epileptică. Motivul constă în prevalența și incidența înaltă a atacului ischemic tranzitoriu și a AVC la persoanele peste 65 de ani, mai ales dacă sunt prezenți și factorii de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală, hiperlipidemia sau ateroscleroza vaselor cerebrale. Colectarea detaliată a semiologiei este cheia spre evitarea subdiagnosticului. Atacul ischemic tranzitoriu sau accidentul vascular cerebral se manifestă mai frecvent prin simptome negative (pareză, hipoestezie/anestezie, dereglări de vorbire/limbaj), de obicei durează mai mult și sunt rareori asociate cu afectarea conștienței [12], comparativ cu crizele epileptice focale, unde predomină simptomele pozitive (mișcări involuntare, posturi anormale ale membrilor) [9, 12].

Tulburările de somn sunt obișnuite vârstei înaintate, având o prevalență de până la 7,7% [26]. Adesea sunt trecute cu vederea, nu sunt raportate și sunt interpretate greșit ca crize epileptice, în special tulburările de mișcare în timpul somnului REM (RBD), teroarea nocturnă, apneea obstructivă în somn. Diagnosticul diferențial este dificil, dar trăsăturile clinice și polisomnografia video sunt utile în clarificarea diagnosticului [12].

Crizele psihogene neepileptice (PNES) constau în episoade recurente de simptome neurologice

tranzitorii, care imită crizele epileptice, sunt de natură psihologică și nu se datorează modificărilor neurofiziologice anormale la nivelul creierului. Incidența crizelor psihogene neepileptice scade cu vârsta de la 25-30% în unitățile de monitorizare electroencefalografică în cazul tinerilor până la 14% la persoanele în vârstă [27]. Duncan și colab. au identificat că după vârsta de 55 de ani, mai predispuși de a dezvolta crize psihogene neepileptice sunt bărbații cu comorbidități medicale grave, care mai frecvent raportează traume psihologice legate de asistența medicală și mai puțin probabil să raporteze un istoric de abuz sexual [28].

Tulburările metabolice sistemice – hipoglicemia/hiperglicemia, tulburările electrolitice, reacțiile adverse la medicamente etc.—, de asemenea pot provoca simptome neurologice tranzitorii, inclusiv confuzie, dereglări de conștiență sau rareori simptome neurologice focale, ce pot fi confundate cu crizele epileptice [9]. În același timp, tulburările metabolice sunt o cauză frecventă de crize epileptice simptomatice sau provocate, dar nu și de epilepsie.

Alte afecțiuni neurologice, precum amnezia tranzitorie globală, tulburările de mișcare (de ex., tremorul fiziologic sau parkinsonian, distoniile medicamentoase, hiperkineziile), demența cu corpi Lewy sunt frecvent interpretate drept crize epileptice, iar pentru diferențierea lor se cere monitorizarea electroencefalografică de lungă durată [24].

Aspecte neurofiziologice și imagistice ale epilepsiei la vârstnici

Electroencefalografia (EEG) este o metodă indispensabilă în identificarea epilepsiei, clasificarea tipului de crize și a sindroamelor epileptice. La persoanele în vârstă, o singură evaluare electroencefalografică standard (EEG standard) are sensibilitate și specificitate reduse în diagnosticul epilepsiei [29, 30]. Motivul este frecvența joasă a descărcărilor epileptiforme intercritice la doar 6,7% din cazuri la persoanele peste 80 de ani [9], comparativ cu 77% din cazuri la copiii până la 10 ani [31]. Însă monitorizarea electroencefalografică de lungă durată este foarte valoroasă în diferențierea crizelor epileptice de alte stări paroxismice descrise mai sus [31, 32].

Este importantă, de asemenea, evitarea interpretării eronate a unor patternuri electroencefalografice normale (de ex., wicket rhythm/wicket spikes, lentoare intermitentă temporală, small sharp spikes, subclinal rhythmic EEG discharge of adults – SREDA), ce se întâlnesc mai frecvent odată cu înaintarea în vârstă [33] și pot conduce la stabilirea incorectă a unui diagnostic de epilepsie [34], inclusiv inițierea unui tratament antiepileptic inutil.

Identificarea unei leziuni structurale epileptogene prin tehnicile de neuroimagnostică este deosebit de valoroasă la pacienții vârstnici cu o singură criză epileptică neprovocată, deoarece influențează decizia terapeutică cu inițierea în cel mai scurt timp a unui tratament antiepileptic și stabilirea diagnosticului de epilepsie [29]. Cu toate acestea, prezența acestor anomalii structurale nu demonstrează că un episod cu pierderea conștienței este obligatoriu epileptic și se cere o evaluare amănunțită a semiologiei evenimentului [12]. În același timp, supraaprecierea rolului unor leziuni cerebrale de a fi implicate în mecanismele epileptogene poate limita căutarea altor anomalii imagistice odată ce ele au fost găsite, inclusiv atribuirea unui efect de cauzalitate evenimentului paroxistic, chiar dacă nu este de genă epileptică. Cel mai frecvent, leziunile cărora li se atribuie un potențial epileptogen sunt leucoaraioza periventriculară, zonele subcorticale de hipersemnal T2p/IRM, atrofia cerebrală [29], inclusiv variantele normale precum chistul restant al sulcusului hipocampal și chistul fisurii coroide. Evaluarea pacientului cu crize epileptice sau cu epilepsie de către un expert în neuroimagnostică și utilizarea protocoalelor IRM dedicate epilepsiei cresc semnificativ probabilitatea unui management corect al diagnosticului [35].

Strategii de tratament

Pacienții cu crize epileptice provocate/simpptomatice pe fundal de tulburări metabolice, electrolitice nu au nevoie de tratament antiepileptic (MAE), ci trebuie tratată cauza ce stă la baza lor. În cazul crizelor epileptice neprovocate recurente, este absolut necesară inițierea unui tratament antiepileptic cât mai curând posibil. Spre deosebire de tineri, tratamentul antiepileptic la pacienții vârstnici poate fi inițiat după suportarea unei singure crize epileptice neprovocate, în cazul unei semiologii focale [12]. Acest lucru se datorează faptului că crizele focale (frecvente în rândul persoanelor în vârstă) au un risc crescut de recurență, deoarece acestea reflectă în cea mai mare parte o patologie focală [8]. Selecția medicamentului antiepileptic depinde de: tipul crizelor epileptice, reacțiile adverse, comorbiditățile asociate, starea fizică a pacientului, funcția rinichilor, a ficatului, medicamentele utilizate concomitent și interacțiunea posibilă dintre ele, precum și de alți parametri clinici [12].

În tratamentul antiepileptic al persoanelor în vârstă poate fi utilizată medicația antiepileptică din vechea generație: carbamazepina, acidul valproic, fenobarbitalul, dar totuși se preferă cele din noua generație: lamotrigina, levetiracetamul, gabapentina, cu un control bun al crizelor în monoterapie și în doze

mici [8, 10, 11, 12]. Reacțiile adverse în această grupă de vârstă au o rată și intensitate mai mare comparativ cu cei tineri, de aceea aplicarea premisei "începe de jos și continuă încet" ("start low and go slow") este esențială [36]. Reacțiile adverse ce afectează funcția cognitivă sunt frecvent motivul aderenței joase la tratament și cauza ineficienței terapiei antiepileptice [10]. De obicei, tratamentul este de lungă durată și majoritatea pacienților vârstnici primesc medicație antiepileptică pe tot parcursul vieții.

Discuții

Percepția semiologiei crizelor epileptice atipice la vârstnici se bazează în principal pe concluziile câtorva studii efectuate pe loturi mici de bolnavi, în centrele de epileptologie înalt specializate [2, 14, 15, 21], de aceea ele nu reflectă semiologia crizelor epileptice la pacienții cu epilepsie controlată medicamentos. Pe viitor, sunt necesare studii populaționale, prospective, în conformitate cu Clasificarea crizelor epileptice a Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE) din 2017, pentru a concretiza semiologia crizelor la bătrâni.

În studiile analizate [2, 9, 18, 22, 25, 34], din motivul că multiplele comorbidități coexistente influențează asupra rezultatului cercetării, până în prezent nu există studii clinice randomizate, care să spună cu exactitate când și cum poate fi retrasă în siguranță medicația antiepileptică la persoanele în vârstă.

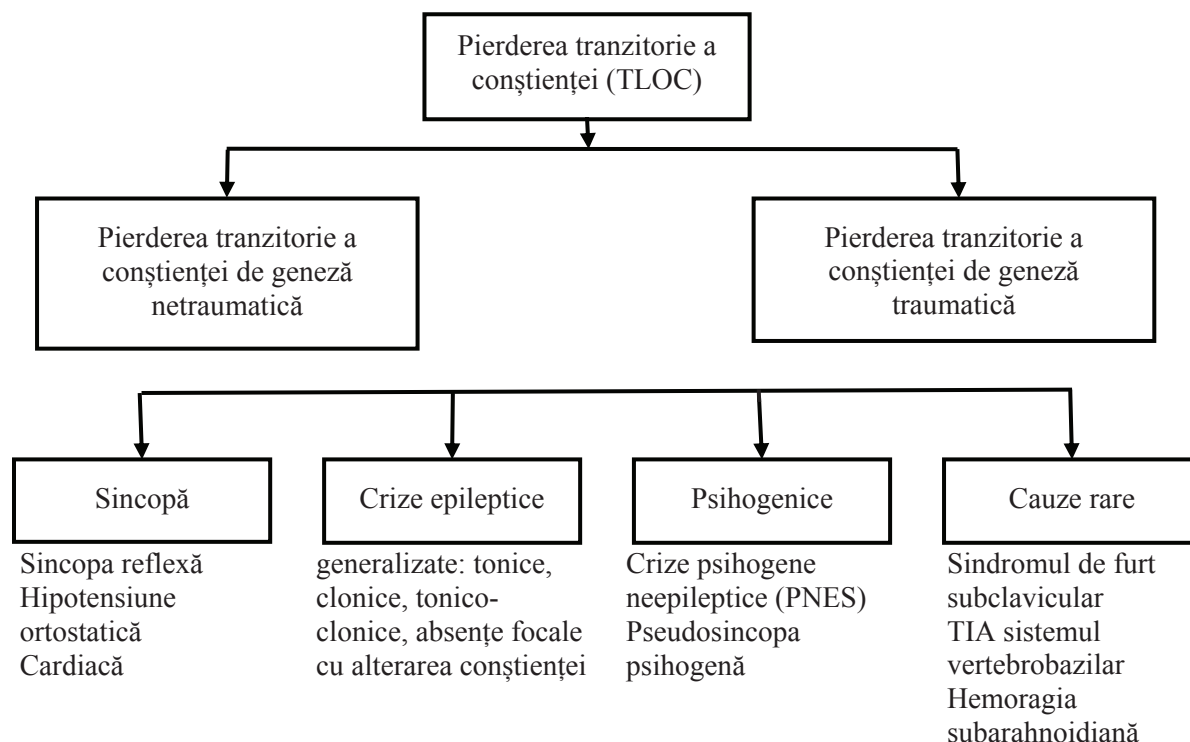
Luând în considerare îmbătrânirea populației Republicii Moldova, realizarea studiilor ulterioare este esențială pentru a dezvolta unele strategii comprehensive de abordare a crizelor epileptice și a epilepsiei, pentru crearea unui ghid de evaluare sau a unui protocol clinic național privind epilepsia la vârstnic, cu scopul de a spori calitatea vieții acestor pacienți.

Concluzii

Cercetările din ultimii ani denotă faptul că epilepsia este o condiție neurologică întâlnită mai frecvent la vârstnici decât în alte grupe de vârstă, cu risc crescut de mortalitate prematură și calitate redusă a vieții. La persoanele în vârstă există numeroși factori ce favorizează întârzierea diagnosticului de epilepsie dependenți de pacient, de medic și de investigațiile efectuate. Colectarea amănunțită a istoricului clinic, a circumstanțelor producerii și descrierea detaliată a evenimentului paroxistic de către martorii obiectivi sunt momente-cheie în diferențierea diagnosticului de epilepsie.

Crizele epileptice în cazul vârstnicilor prezintă câteva particularități clinice care trebuie luate în

Schema de evaluare a pacientului cu pierderi tranzitorii ale conștienței conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie [37]



calcul, și anume: lipsa aurei epileptice, frecvența redusă a automatismelor, fenomene motorii șterse și stare postcritică prelungită. Mișcările involuntare din sincopa convulsivă sunt deseori interpretate drept crize epileptice, ducând la stabilirea unui diagnostic eronat de epilepsie și inițierea unui tratament anti-epileptic inutil. Succesul în diagnosticul diferențial al crizelor epileptice este asigurat de monitorizarea electroencefalografică de lungă durată și IRM de calitate înaltă, cu utilizarea protocoalelor dedicate epilepsiei. Identificarea timpurie a pacienților cu crize epileptice recurente încă la nivelul primar de asistență medicală, cu inițierea unui tratament anti-epileptic adecvat, sau referirea la un centru specializat de nivel terțiar în cazurile dificile vor spori calitatea vieții persoanelor în vârstă.

Bibliografie

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia*. 2014, nr. 55, pp. 475–482.
2. Massengo S.A., Ondze B., Bastard J., et al. Elderly patients with epileptic seizures: In-patient observational study of two French community hospitals. In: *Seizure*. 2011, vol. 20(3), pp. 231–239.
3. Ghosh S., Jehi L.E. New-onset epilepsy in the elderly: Challenges for the internist. In: *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2014, vol. 81(8), pp. 490–498.
4. Beghi E., Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. In: *Neuroepidemiology*. 2018, nr. 51, pp. 216–223.
5. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. In: *Epilepsia*. 1993, nr. 34, pp. 453–468.
6. Sander J.W., Hart Y.M., Johnson A.L., Shorvon S.D. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. In: *Lancet*. 1990, nr. 336, pp. 1267–1271.
7. Lhatoo S.D., Johnson A.L., Goodridge D.H., et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. In: *Ann. Neurol*. 2001, nr. 49, pp. 336–344.
8. Acharya J., Acharya V. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. In: *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014, vol. 17(5), p. 18.
9. Elder C.J., Mendiratta A. Seizures and Epilepsy in the Elderly: Diagnostic and Treatment Considerations. In: *Curr. Geri. Rep*. 2020, nr. 9, pp. 10–17.
10. Ramsay R.E., Rowan A.J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. In: *Neurology*. 2004, vol. 62 (5, Suppl. 2), pp. 24–29.
11. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. In: *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011, vol. 124(4), pp. 223–237.
12. Brodie M.J., Elder A.T., Kwan P. Epilepsy in later life. In: *Lancet Neurol*. 2009, nr. 8, pp. 1019–1030.
13. Mendiratta A., Pedley T.A. Seizures and Epilepsy in the Elderly. In: Shorvon S., Pedley T.A., editors. *The Epilepsies 3*. 1st ed. *Blue Books of Neurology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. p. 177–193.
14. Kellinghaus C., Loddenkemper T., Dinner D.S., et al. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. In: *Epilepsia*. 2004, vol. 45(3), pp. 263–267.

15. Silveira D.C., Jehi L., Chapin J., et al. Seizure semiology and aging. In: *Epilepsy Behav.* 2011, nr. 20, pp. 375–377.
16. Theodore W.H. The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. In: *Epilepsy Behav.* 2010, nr. 19, pp. 118–120.
17. Pottkämper J.C.M., Hofmeijer J., van Waarde J.A., van Putten M.J.A.M. The postictal state – What do we know? In: *Epilepsia.* 2020. Disponibil pe: doi:10.1111/eip.16519
18. Vu L.C., Piccenna L., Kwan P., O'Brien T.J. New-onset epilepsy in the elderly. In: *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018.
19. Masterson K., Vargas M.I., Delavelle J. Postictal deficit mimicking stroke: Role of perfusion CT. In: *J. Neuro-radiol.* 2009, nr. 36, pp. 48–51.
20. Rüegg S. Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults: Types, Pathophysiology, Epidemiology, Etiology, and Diagnosis. In: *Neurology International Open.* 2017, vol. 01(03), pp. 189–203.
21. Rudin D., Grize L., Schindler C., et al. High prevalence of nonconvulsive and subtle status epilepticus in an ICU of a tertiary care center: A three-year observational study. In: *Epilepsy Res.* 2011, nr. 96, pp. 140–150.
22. Keezer M.R., Sisodiya S.M., Sander J.W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. In: *Lancet Neurol.* 2016, nr. 15, pp. 106–115.
23. Zaidi A., Clough P., Cooper P., et al. Misdiagnosis of epilepsy: Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. In: *Journal of the American College of Cardiology.* 2000, vol. 36(1), pp. 181–184.
24. Shmueli S., et al. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. In: *Neurology.* 2018, nr. 90: e1339.
25. Lee S.K. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. In: *J. Epilepsy Res.* 2019, vol. 9(1), pp. 27–35.
26. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. In: *Epilepsy Behav.* 2009, vol. 15(1), pp. 15–21.
27. McBride A.E., Shih T.T., Hirsch L.J. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. In: *Epilepsia.* 2002, vol. 43(2), pp. 165–169.
28. Duncan R., Oto M., Martin E., Pelosi A. Late onset psychogenic nonepileptic attacks. In: *Neurology.* 2006, vol. 66(11), pp. 1644–1647.
29. Arabi M., Dirani M., Hourani R., et al. Frequency and Stratification of Epileptogenic Lesions in Elderly with New Onset Seizures. In: *Front Neurol.* 2018, nr. 30(9), p. 995.
30. Phabphal K., Geater A., Limapichat K., et al. Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. In: *Seizure.* 2013 vol. 22(7), pp. 577–580.
31. Widdess-Walsh P., Sweeney B. J., Galvin R., McNamara B. Utilization and Yield of EEG in the Elderly Population. In: *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2005, vol. 22(4), pp. 253–255.
32. Chiosa V.A. Sleep-related Epilepsy Diagnosis: Standard Video EEG or Video EEG Telemetry? In: *ICNBME.* 2019, nr. 77, pp. 523–528.
33. Van Cott A.C. Epilepsy and EEG in the Elderly. In: *Epilepsia.* 2002, nr. 43, pp. 94–102.
34. Smith D. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. In: *QJM.* 1999, vol. 92(1), pp. 15–23.
35. Wellmer J., Quesada, C.M., Rothe L., et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. In: *Epilepsia.* 2013, vol. 54(11).
36. Hanlon J.T., Lindblad C.I., Hajjar E.R., McCarthy T.C. Update on drug-related problems in the elderly. In: *American Journal Geriatric Pharmacotherapy.* 2003, vol. 1(1), pp. 38–43.
37. Brignole M., Moya A., de Lange F., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. In: *European Heart Journal.* 2018, vol. 39(21), pp. 1883–1948.

Diana Dragan, cercetător științific,
 Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 Institutul de Medicină Urgentă,
 tel.: 069962864,
 e-mail: dispinu@gmail.com

COMORBIDITĂȚI ȘI DIZABILITĂȚI ÎN REABILITAREA VÂRSTNICILOR CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

CZU: [616.831-005.1-036.82+616.1/.4]-053.9

Adrian MELNIC^{1,2}, Oleg PASCAL^{1,2},
Svetlana PLEȘCA^{1,2}, Marina BULAI¹,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Diomid Gherman

Rezumat

Accidentul vascular cerebral reprezintă una dintre cauzele principale de dizabilitate la nivel mondial, ce necesită servicii de reabilitare medicală cu scopul de a reintegra social persoanele cu această afecțiune și a le îmbunătăți activitatea de zi cu zi. Reabilitarea persoanelor vârstnice este mai dificilă, din cauza numărului mai mare de comorbidități și dizabilități specifice. Au fost analizate 121 de fișe medicale ale pacienților cu vârstă mai mare de 65 de ani, pentru a elucida profilul de comorbidități și dizabilități conform sistemului de codare ICD 10. Am utilizat proceduri de analiză statistică descriptivă, variația mediei dintre diverse grupe și reprezentări grafice folosind programul SPSS Statistics. Profilul de comorbidități a fost dominat de patologia cardiovasculară, reprezentată de hipertensiune și cardiopatie hipertensivă, fibrilație atrială și angină pectorală. O altă categorie de comorbidități a fost constituită de condițiile endocrine și metabolice, precum diabetul zaharat, dislipidemia și obezitatea. Alte diagnostice frecvent întâlnite au fost tulburările afective și infecțiile urinare. Dintre dizabilități, locurile de vârf au revenit hemiparezei, tulburărilor de vorbire, disfagiei și tulburărilor de coordonare și de câmp vizual. S-a observat că sistemul de codare ICD 10 nu reflectă pe deplin profilul comorbiditate/dizabilitate, iar o serie de diagnostice importante nu au fost regăsite la populația studiată. Dizabilitatea și comorbiditatea sunt fenomene frecvente la pacienții vârstnici cu accident vascular cerebral. Pentru determinarea profilului de comorbidități și dizabilități și a interacțiunii dintre acestea la vârstnic, sunt necesare cercetări suplimentare, cu utilizarea unor instrumente mai specifice decât ICD 10.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral, reabilitare, comorbiditate, dizabilitate, vârstnici

Summary

Comorbidities and disabilities in the rehabilitation of the elderly with stroke

Stroke is one of the leading causes of disability worldwide that requires medical rehabilitation services in order to reintegrate into community and optimize the daily activities of these people. Rehabilitation of the elderly is more difficult due to the higher number of specific comorbidities and disabilities. We analyzed 121 medical records in order to elucidate the profile of comorbidities and disabilities according to the ICD 10 coding system. Data analysis included descriptive statistics, graphical representation, and group variance tests using SPSS statistics software. Cardiovascular pathology represented by hypertension and hypertensive cardiomyopathy, atrial fibrillation and angina pectoris were among top comorbidities. Metabolic and endocrine diseases such as diabetes, dyslipidemia and obesity also registered a high frequency. Among other diagnosis highly reported in our research, we observed affective disorders and urinary infections. Among the disabilities, in the top places we

observed a spectrum of conditions as hemiparesis, speech disorders, dysphagia and coordination or visual field disorders. At the same time, we can consider that the ICD 10 coding system does not fully reflect the comorbidity / disability profile because a number of important diagnoses according to literature did not match. Disability and comorbidity are a common elderly with stroke. In order to determine the profile of comorbidities and disabilities and possible interaction in the elderly, further research is needed using more specific tools than ICD 10.

Keywords: stroke, rehabilitation, comorbidity, disability, elderly

Резюме

Коморбидность и инвалидность в реабилитации пожилых после инсульта

Инсульт является одной из основных причин инвалидности во всем мире, которая требует оказания услуг медицинской реабилитации для социальной реинтеграции и оптимизации повседневной деятельности этих людей. Реабилитация пожилых является более сложной из-за большого числа специфических сопутствующих патологий и инвалидности. С целью выяснения профиля сопутствующих заболеваний и инвалидности, в соответствии со системой кодирования ICD10, были проанализированы 121 медицинская карта пациентов старше 65 лет, для выяснения профиля сопутствующих заболеваний и инвалидности. Были использованы процедуры описательного статистического анализа, изменение среднего значения между различными группами, а также графическое представление с использованием программы SPSS-statistics. В профиле сопутствующей патологии преобладает сердечно-сосудистая патология, представленная гипертонией и гипертонической болезнью сердца, мерцательной аритмией и стенокардией. Другой категорией сопутствующих заболеваний были эндокринные и метаболические патологии, такие как сахарный диабет, дислипидемия и ожирение. Другими распространенными диагнозами были аффективные расстройства и инфекции мочевых путей. Среди причин инвалидности на первом месте оказались гемипарез, нарушения речи, дисфагия, нарушения координации и поля зрения. Было отмечено, что система кодирования ICD 10 не в полной мере отражает профиль сопутствующей патологии/инвалидности, а ряд важных диагнозов не был обнаружен в изучаемой популяции. Сопутствующие патологии и инвалидность частые явления у пожилых пациентов с инсультом. Чтобы определить профиль сопутствующих заболеваний и инвалидности, и взаимодействие между ними у пожилых людей, необходимы дальнейшие исследования с использованием более конкретных инструментов, чем ICD 10.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, коморбидность, инвалидность, пожилые

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o cauză majoră de dizabilitate și mortalitate la nivel global, ce implică costuri economice ridicate [6]. Deși AVC poate apărea la orice vârstă, s-a observat totuși că incidența acestei boli crește la populația cu vârsta mai mare de 55 de ani, frecvența de apariție dublându-se – atât la bărbați, cât și la femei – la fiecare 10 ani [18]. Acest lucru poate fi explicat și prin faptul că o serie de patologii corelate cu vârsta, ce reprezintă factori de risc pentru bolile cerebrovasculare, au o tendință de creștere, în special în perioada de vârstă cuprinsă între 65 și 79 de ani [2].

Cele mai frecvente condiții ce reprezintă factori de risc pentru evenimentele vasculare cerebrale sunt fibrilația atrială, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, nivelul crescut de colesterol și stenoza vaselor carotidiene, care sunt mai des întâlnite în rândul populației vârstnice decât la indivizii tineri [6, 10].

Deși tratamentele moderne și implementarea pe scară largă a profilaxiei primare pentru evenimentele ischemice/tromboembolice au dus la creșterea ratei de supraviețuire, o mare parte din persoane vor prezenta limitări funcționale de diferită severitate, iar necesitatea dezvoltării unui model de abordare complex, cu integrarea intervențiilor de reabilitare, este evidentă [13]. În același timp, chiar dacă indivizii din populația geriatrică prezintă o rată de supraviețuire și până la 10 ani, pe termen îndelungat această categorie de persoane se vor reabilita mai greu, vor prezenta rezultate funcționale mai reduse, fiind o categorie mai „vulnerabilă” [5]. Dintre factorii ce determină nivelul scăzut al rezultatelor funcționale la pacienții geriatrici, studiile recente au atribuit un rol important nivelului de funcționare/dizabilitate până la accidentul vascular, tulburărilor cognitive, fenomenului de fragilitate și comorbidităților [4, 8].

Se consideră că modelul de prezicere a rezultatelor funcționale post-accident vascular este unul complex, în care vârsta este doar una dintre variabilele ce interacționează cu alți factori cum ar fi comorbiditatea, fragilitatea și caracteristica accidentului vascular, care are un efect combinat asupra rezultatelor reabilitării [20].

Pacienții vârstnici reprezintă o categorie specială de beneficiari ai reabilitării, datorită modificărilor fiziologice induse de vârstă, numărului mare de comorbidități și tratamentelor medicamentoase multiple, dar și din cauza disfuncțiilor cognitive întâlnite frecvent în această populație [9].

Fragilitatea reprezintă un sindrom medical multifactorial, ce se întâlnește în special la persoanele vârstnice și se caracterizează prin decompensări frecvente, ce pot apărea la solicitări minime sau

chiar în absența acestora (afecțiuni intercurrente, deshidratare, variații ale temperaturii mediului ambiant, stres psihic etc.) și duc la spitalizări frecvente [16]. Creșterea speranței de viață la nivel global a atras atenția specialiștilor din sănătatea publică asupra altor fenomene, precum *multimorbiditatea*, care a fost definită inițial ca prezența cantitativă a mai multor condiții medicale și este recunoscută drept o provocare pentru sistemul de sănătate și o direcție prioritară de cercetare în biomedicină [17]. Însă această abordare a multimorbidității a trezit un interes sporit în rândul cercetătorilor care consideră că evidențierea cantitativă a condițiilor medicale nu este suficientă, iar pentru o înțelegere mai bună sunt necesare modele și clasificări ce ar viza analiza cluster (de asociere) în cadrul multimorbidității sau studierea relației cauzale dintre bolile ce se întâlnesc la același individ. Lipsa de consens la acest subiect provoacă și o ambiguitate între termenii *comorbiditate* și *multimorbiditate*, considerându-se că *comorbiditatea* este un termen mai specific, ce vizează legătura cauzală dintre un diagnostic principal (index de diagnostic) și anumite condiții ce apar în cadrul patologiei de bază [23].

La fel ca și în populația tânără, accidentul vascular cerebral la vârstnici se va solda cu o serie de limitări funcționale și cu o rată înaltă de dizabilități, cele mai frecvente fiind slăbiciunea musculară și deficitul motorii, disfagia, incontinența urinară, tulburările cognitive și altele [14]. În încercarea de a sistematiza aceste concepte, direcția nouă în cercetarea fenomenelor la populația vârstnică a acordat o atenție deosebită instrumentelor de cuantificare a condițiilor multiple, iar cu acest scop au fost elaborate o serie de scale ce reprezintă, în fond, niște indicatori de comorbiditate/multimorbiditate, de exemplu *Charlson Comorbidity Index* (CCI), *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). De rând cu alte instrumente de măsurare, indicatorii menționați au demonstrat o valoare de prezicere pentru cuantificarea rezultatelor funcționale în accidentul vascular cerebral [7, 19]. Cert este faptul că, la pacientul vârstnic cu boli cerebrovasculare, fenomenele de fragilitate, dizabilitate și comorbiditate se suprapun în anumite cazuri, iar utilizarea anumitor termeni se va face în funcție de direcția cercetării și de nivelul în care este acordată asistența medicală sau serviciul de reabilitare.

Cu **scopul** de a introduce claritate și de a elucida profilul de comorbidități și dizabilități la pacienții în etate cu vârsta mai mare de 65 de ani, care ar putea fi încadrate în anumite modele de abordare, ne-am propus un studiu observațional, descriptiv, în care am observat profilul de diagnostice întâlnite în serviciul autohton de reabilitare la o instituție medico-sanitară de nivel terțiar.

Material și metode

Studiul s-a desfășurat după un model retrospectiv, pe parcursul a șase luni, fiind înregistrate diagnosticele secundare din fișele medicale ale 121 de pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani, la externarea din secția *Neurorecuperare primară* a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. Drept criterii de includere în cercetare au servit diagnosticul confirmat de accident vascular cerebral, vârsta mai mare de 65 de ani (considerați vârstnici) și semnarea acordului de prelucrare a datelor personale și medicale de către pacient sau reprezentatul său legal. Astfel, au fost înregistrate datele demografice și codurile ICD 10 introduse în sistemul electronic al spitalului, fiind excluse codurile ce corespundeau patologiei de bază (I60-I69). Au fost considerate comorbidități orice cod ICD 10 introdus suplimentar pe lângă codurile ce corespundeau patologiei de bază (accident vascular cerebral). A fost efectuată o analiză suplimentară cu scopul de a elimina diagnostice care se suprapun, precum ar fi hipertensiunea în cadrul cardiopatiei hipertensive. Aceste rezultate au fost centralizate într-o bază de date analizată ulterior cu ajutorul programelor *Microsoft Excel* și *SPSS Statistics* versiunea 21. Pentru analiza datelor au fost utilizate proceduri statistice descriptive și reprezentarea graficelor box plot, grafice liniare și grafice aria poligon. Pacienții au fost distribuiți convențional în două grupe conform vârstei: (1) 65-75 de ani – *vârstnici tineri* și (2) 75-85 de ani – *vârstnici adulți*, care ulterior au fost analizate cu ajutorul testului *t Student*, cu scopul de a vedea variabilitatea dintre grupe în privința mediei numărului de comorbidități.

Rezultate obținute

Au fost analizate în total 121 de dosare medicale ale pacienților încadrați în programul de reabilitare. Vârsta medie în lotul de studiu a constituit 70 ± 4 ani, vârsta maximă fiind de 82 de ani. Rata pe sexe masculin/feminin a fost de 44 : 56, majoritatea pacienților (61%) au provenit din mediul rural. În urma analizei statistice se observă că în lot au predominat pacienții cu accident vascular cerebral ischemic, iar în grupul cu vârsta de 65-75 ani (vârstnici tineri) aceștia au constituit 78%. Este de menționat că nu au fost înregistrați pacienți cu vârsta mai mare de 85 de ani (vârstnici bătrâni/fragili), deoarece încadrarea lor în programul de reabilitare nu s-a întâlnit în perioada cercetată și este destul de rară în comparație cu celelalte grupe de vârstă.

Numărul mediu de comorbidități a constituit 4 ± 1 , diagnosticele variind într-un interval de 1–9 comorbidități. În ambele grupe de vârstă, media de comorbidități a fost aproximativ identică, dar observăm mai multe coduri înregistrate în categoria *vârstnici tineri* cu AVC ischemic. Dacă analizăm graficul-box plot (figura 1) și graficul liniar (figura 2),

observăm că pacienții cu AVC ischemic din grupa de vârstă 65-75 de ani prezintă o serie mai mare de condiții asociate, iar aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că grupa dată de subiecți este mai largă, deci prezintă o variabilitate mai înaltă.

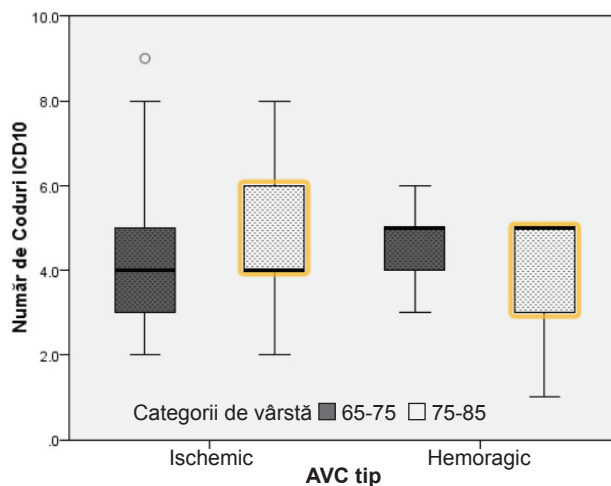


Figura 1. Graficul box-plot ce prezintă variabilitatea numărului de comorbidități conform tipului AVC și categoriei de vârstă

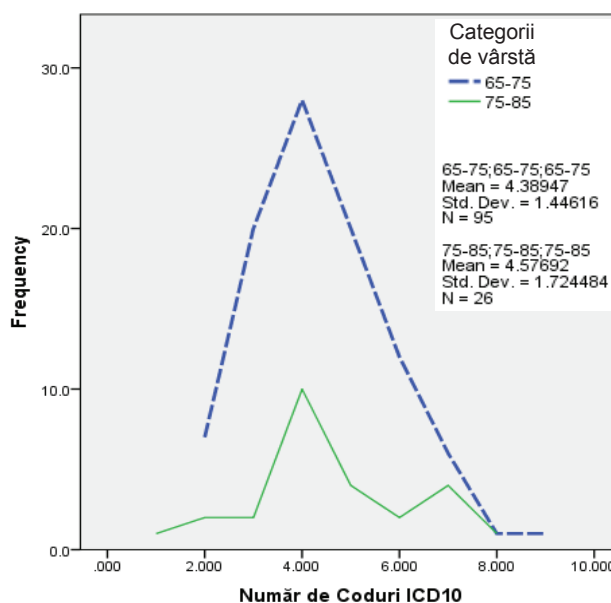


Figura 2. Graficul liniar ce reprezintă variația frecvenței numărului de comorbidități în funcție de categoria de vârstă

În același timp, putem observa că pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic din ambele grupe de vârstă prezintă un număr mediu mai mare de comorbidități (figura 1). Acest lucru însă nu se confirmă după analiza variației și a mediilor pentru fiecare categorie (tabelul 1) unde numărul de comorbidități este aproximativ egal atât pentru pacienții cu AVC ischemic, cât și AVC hemoragic. Totuși, se pare că în grupa de vârstă 75-85 de ani, numărul mediu de comorbidități este mai mare, însă nu putem afirma acest lucru cu certitudine fără

a utiliza alte procedee statistice de analiză a variației (de exemplu, testul t), care nu sunt aplicabile în cazul nostru, deoarece grupurile sunt neomogene.

Tabelul 1

Analiza variațiilor dintre grupuri în funcție de sex, vârstă, tipul AVC

		Me-dia	Min.	Max.	Devia-ția stan-dard	Varia-ția
Sexul:	Masculin	4,434	2,000	8,000	1,308	1,712
	Feminin	4,426	1,000	9,000	1,651	2,726
Tipul AVC:	Ischemic	4,430	2,000	9,000	1,536	2,361
	Hemoragic	4,429	1,000	6,000	1,284	1,648
Categorii de vârstă:	65-75 ani	4,389	2,000	9,000	1,446	2,091
	75-85 ani	4,577	1,000	8,000	1,724	2,974

Conform analizei structurii codurilor ICD-10 înregistrate (tabelul 2), locurile de vârf sunt ocupate de patologia cardiovasculară prin cardiopatia hipertensivă și hipertensiune (I11, I10), fibrilația atrială (I48) și angină pectorală (I20), care pot fi atribuite atât condițiilor asociate, cât și factorilor de risc. Un alt rezultat important este că așa coduri precum hemiplegia/hemipareza (G81), tulburările de vorbire (R47), disfagia (R13) se află de asemenea pe primele poziții privind frecvența, iar aceste diagnostice ar fi atribuite mai degrabă dizabilităților și deficitelor funcționale decât categoriei de afecțiuni concomitente. Din comorbidități mai fac parte diabetul zaharat (E10/E11), obezitatea (E66), tulburările afective (F06), infecția urinară (N39), dislipidemia (E78), iar din dizabilități – durerea (R52), retenția de urină (R33), anomaliile de câmp vizual (H53) și tulburările de coordonare (R27).

Tabelul 2

Frecvența codurilor ICD 10 în lotul studiat

Nr.	Cod ICD	Diagnostic	Frecvență
1.	I11+I10	Cardiopatie hipertensivă, hipertensiune	117
2.	G81	Hemiplegie	75
3.	R47	Tulburări de vorbire	62
4.	I48	Fibrilație atrială	48
5.	E11+E10	Diabet zaharat	46
6.	R13	Disfagie	22
7.	E66	Obezitate	20
8.	R52	Durere	18
9.	N39	Infecție urinară	16
10.	F06	Tulburări afective	16
11.	I20	Angină pectorală	14
12.	R33	Retenție urinară	13
13.	H53	Anomalii de câmp vizual	12
14.	E78	Dislipidemie	10
15.	R27	Tulburări de coordonare	9
16.	M75	Umăr dureros	8

În același timp, este de menționat faptul că o serie de diagnostice pot fi integrate atât în categoria comorbidităților, cât și în cea a dizabilităților, iar un număr mare de condiții cu o frecvență mai redusă nu au fost reflectate în acest studiu, fiind întâlnite în cazuri singulare.

O analiză a asocierii dintre două cele mai frecvente coduri – cardiopatia (I11) și hemiplegia (G81) – ne permite să presupunem că prezența concomitentă a unor comorbidități și dizabilități va determina și un număr mai mare de coduri ICD 10, acești pacienți fiind mai dificil de reabilitat din perspectiva managementului de recuperare (figura 3). Această legătură trebuie studiată prin instrumente statistice mai specifice, însă este necesar de înțeles că legătura dintre condițiile prezente la un pacient sunt mult mai complexe și interacțiunea lor produce un efect combinat asupra stării funcționale a pacientului.

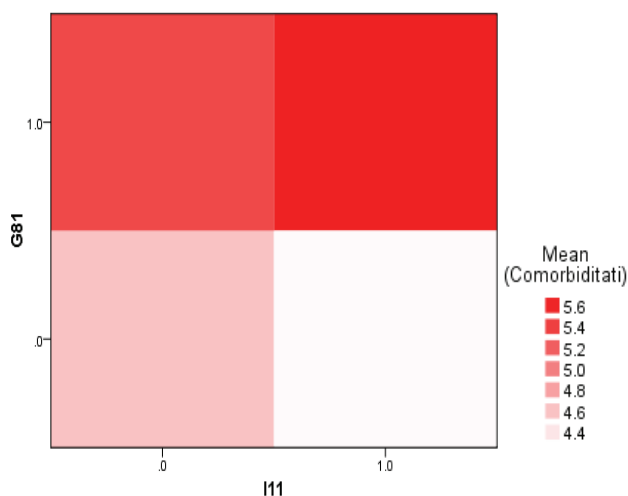


Figura 3. Graficul Arii/Poligon – Interacțiune Cardiopatie hipertensivă (I11)* Hemiplegie (G81)* Media de comorbidități

Discuții

Este cert faptul că, în funcție de nivelurile și unitățile în care se desfășoară actul medical (ambulatoriu, secție specializată de reabilitare, secție de profil neurologic), instrumentele utilizate pentru cuantificarea comorbidităților și a dizabilității pot fi diferite. Sistemul de clasificare ICD 10 reprezintă un instrument de evidență statistică pentru majoritatea instituțiilor medicale, însă observăm că din perspectiva reabilitării persoanelor după accident vascular cerebral cu multiple condiții, acest sistem nu poate oferi o claritate deplină și o delimitare strictă între comorbidități și dizabilități, astfel încât la acest capitol pot fi semnalate divergențe și neclarități. În același timp, o serie de cercetători consideră că sistemul de codare ICD 10 oferă informații importante asupra patologieilor asociate în combinație cu indicii

de comorbiditate [21]. Nu există o evidență clară și un algoritm specific de grupare a codurilor ICD 10 ca și comorbidități, în special în populația geriatrică. La capitolul factorilor de risc, unele cercetări sugerează că sistemele de codificare ICD 9 sau ICD 10 au omis o serie de factori de risc, lipsa acestora fiind determinată de diminuarea importanței percepute de către codificatori, de diversitatea tehnologiilor din domeniul sănătății sau de lipsa de timp pentru „a codifica totul”. Educația și înțelegerea pot ajuta la îmbunătățirea acestei situații. Apariția registrului medical electronic de sănătate poate asigura o codificare automatizată și o evidență mai bună a acestor factori de risc în bazele de date administrative [11].

Similar datelor din literatură, s-a observat că frecvența bolilor cardiovasculare și a celor metabolice a fost înaltă în ambele cazuri. La internare, deficiențele funcționale și comorbiditatea, în special diabetul zaharat, conduc în mod independent la dezvoltarea bolilor intercurente în timpul reabilitării vârstnicului cu accident vascular cerebral, iar bolile cardiace limitează rezistența pacientului la efortul fizic, prin urmare reduc participarea în programe de reabilitare activă. Astfel, evaluarea de rutină a comorbidității, integrată cu starea funcțională la începutul reabilitării, este esențială pentru identificarea pacienților cu risc sporit. În cele din urmă, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu diabet zaharat, pentru a preveni bolile intercurente și pentru a sprijini recuperarea funcțională optimă [10].

Este de menționat că datele obținute în cercetarea noastră nu au fost asemănătoare celor din cercetările similare referitoare la frecvența tulburărilor cognitive. Prevalența deficienței cognitive după un accident vascular cerebral este înaltă, iar efectele lor combinate cresc semnificativ costul îngrijirii și al utilizării resurselor de sănătate, cu o influență asupra readmișiilor spitalicești și a ratelor de mortalitate crescute [15]. Totuși, un lucru observat de mai multe instituții de reabilitare este că depresia reprezintă o comorbiditate ce are impact negativ asupra rezultatelor funcționale. Aplicarea unui program de instruire privind deficiența cognitivă, dar și tulburările afective, pentru vârstnicii cu AVC are un efect terapeutic semnificativ asupra funcției cognitive și asupra activităților cotidiene [1]. În acest scop ar fi util de folosit diverse teste de screening al funcției cognitive, dar și psihoafective, și integrarea în echipa multidisciplinară a specialistului din domeniul neuropsihologiei sau al psihiatriei.

Disfuncțiile și infecțiile urinare au fost semnalate cu o frecvență semnificativă atât în studiul realizat, cât și în cercetările similare. Prevenția și tratamentul acestora constituie o direcție prioritară pentru îmbunătățirea calității actului medical, deși în general nu a fost atestată o influență puternică asupra efectelor funcționale [3].

Durerea este o complicație frecventă, dar adesea neglijată, la persoanele vârstnice după un accident vascular cerebral. Aceasta este determinată de un spectru larg de factori și se poate semnală clinic ca cefalee, dureri de membre, sindromul durerii regionale complexe, durerea indusă de spasticitate sau subluxația articulară, fiind deseori asociată cu depresia [12].

Deși dislipidemia este întâlnită în rândul populației vârstnice, datele studiilor cu referire la acest capitol sunt adesea contradictorii, în special deoarece tratamentul antihiperlimiant trebuie utilizat cu prudență, din cauza efectelor adverse, și trebuie evitat la populația cu vârsta mai mare de 75 de ani [24]. Datele ce vizează dizabilitatea în studiul nostru au fost similare cu datele din alte studii, principalele limitări funcționale fiind slăbiciunea musculară (hemipareza), tulburările de vorbire, disfagia, tulburările de coordonare sau cele ale câmpului de vedere, toate perturbând activitățile vieții cotidiene și autonomia pacienților [22].

Acest studiu are o serie de limitări și un caracter preliminar. În primul rând, el nu urmărește evoluția în timp și apariția comorbidităților noi. Distribuția neomogenă între categoriile de vârstă nu a permis realizarea unei analize statistice mai concludente. Diferențele dintre datele din literatură și cele expuse de noi denotă faptul că codarea conform sistemului ICD10 nu este uniformă și stabilă după criterii clare, iar unele condiții asociate au fost omise. De aceea sunt necesari algoritmi standardizați de codificare și de evidență a comorbidităților și a dizabilității.

Concluzii

Comorbiditatea și dizabilitatea sunt fenomene frecvente în rândul populației vârstnice cu accident vascular cerebral, ce trebuie luate în considerare pe parcursul reabilitării pacientului.

Deși sistemul de codare ICD 10 oferă informații referitoare la condițiile asociate la pacienții vârstnici cu accident vascular cerebral, este necesară investigarea clinică cu ajutorul unor instrumente mai sensibile de cuantificare a condițiilor concomitente, pentru a elucida profilurile de comorbidități și interacțiunea dintre deficitele funcționale, condițiile asociate și rezultatele funcționale ale reabilitării.

Bibliografie

1. Abd-Elaziz Saieda Abd-Elhameed, et al. Effect of Cognitive Rehabilitation on Improving Cognitive Function and Activities of Daily Living among Elderly Patients with Stroke at Assiut University Hospital. In: *Journal of Education and Practice*. 2015, nr. 6, pp. 44-56.
2. Béjot Y. et al. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources – a 22-year population-based study. In: *Cerebrovasc. Dis.* 2010, nr. 29, pp. 111–121
3. Bogason E., Morrison K., Zalatio O., et al. Urinary Tract Infections in Hospitalized Ischemic Stroke Patients: Source and Impact on Outcome. In: *Cureus*. 2017, vol. 9(2): e1014. Disponibil pe: doi:10.7759/cureus.1014)
4. Denti L., Scoditti U., et al. The poor outcome of ischaemic stroke in very old people: A cohort study and its determinants. In: *JAGS*. 2010, nr. 58, pp. 12–17.
5. Ergeletzis D., Kevorkian C.G., Rintala D. Rehabilitation of the older stroke patient. In: *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2002, nr. 81, pp. 881–889.
6. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. In: *Circ. Res.* 2017, vol. 120(3), pp. 439-448. Disponibil pe: doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
7. Giaquinto S. Comorbidity in post-stroke rehabilitation. In: *Eur. J. Neurol.* 2003, vol. 10(3), pp. 235-238. Disponibil pe: doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00563.x
8. Hebb A.L.O., Brandman D., Shanker J., Hebb A.O. Visualizing recovery of cognitive function in stroke. In: *J. Behav. Brain Sci.* 2013, nr. 3, pp. 641–652.
9. Horodinschi R.N., Stanescu A.M.A., Bratu O.G., et al. Treatment with Statins in Elderly Patients. In: *Medicina (Kaunas)*. 2019, vol. 55(11), p. 721. Disponibil pe: doi:10.3390/medicina55110721
10. Kabboord A.D., Van Eijk M., Buijck B.I., et al. Comorbidity and intercurrent diseases in geriatric stroke rehabilitation: a multicentre observational study in skilled nursing facilities. In: *Eur. Geriatr. Med.* 2018, vol. 9(3), pp. 347-353. Disponibil pe: doi:10.1007/s41999-018-0043-5)
11. Kokotailo R.A., Hill M.D. Coding of stroke and stroke risk factors using international classification of diseases, revisions 9 and 10. In: *Stroke*. 2005, vol. 36(8), pp. 1776-1781. Disponibil pe: doi:10.1161/01.STR.0000174293.17959.a1
12. Jönsson A., Lindgren I., et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population-based study focusing on patients' perspectives. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006, nr. 77, pp. 590-595.
13. Lakshminarayan K., Berger A.K., Fuller C.C., et al. Trends in 10-year survival of patients with stroke hospitalized between 1980 and 2000: the Minnesota stroke survey. In: *Stroke*. 2014, vol. 45(9), pp. 2575-2581. Disponibil pe: doi:10.1161/STROKEAHA.114.005512
14. Lawrence E.S., Coshall C., Dundas R., et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. In: *Stroke*. 2001, vol. 32(6), pp. 1279-1284. Disponibil pe: doi: 10.1161/01.str.32.6.1279
15. Lo Coco D., Lopez G., Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. In: *Vasc. Health Risk Manag.* 2016, nr. 12, pp. 105-116. Disponibil pe: doi:10.2147/VHRM.S75306
16. Negară A., Șoric G., Coșciug E. ș.a. Sindromul de fragilitate la persoanele vârstnice: sinteza literaturii. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 1, pp. 31-36.
17. Pearson-Stuttard J., Ezzati M., Gregg E.W. Multimorbidity-a defining challenge for health systems. In: *Lancet Public Health*. 2019, vol. 4(12), pp. 599-600. Disponibil pe: doi:10.1016/S2468-2667(19)30222-1
18. Rojas J.I., Zurrú M.C., Romano M., et al. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. In: *Eur. J. Neurol.* 2007, nr. 14, pp. 895–899.
19. Simić-Panić D., Bošković K., Miličević M., et al. The Impact of Comorbidity on Rehabilitation Outcome after Ischemic Stroke. In: *Acta Clin. Croat.* 2018, vol. 57(1), pp. 5-15. Disponibil pe: doi:10.20471/acc.2018.57.01.01
20. Smithard David G. Stroke in Frail Older People. In: *Geriatrics* (Basel, Switzerland). 2017, vol. 2, pp. 3-24. Disponibil pe: doi:10.3390/geriatrics2030024
21. Sun J.W., Rogers J.R., Her Q., et al. Adaptation and Validation of the Combined Comorbidity Score for ICD-10-CM. In: *Medical Care*. 2017, vol. 55(12), pp. 1046-1051. Disponibil pe: doi: 10.1097/mlr.0000000000000824
22. Teh W.L., Abdin E., Vaingankar J.A., et al. Prevalence of stroke, risk factors, disability and care needs in older adults in Singapore: results from the WiSE study. In: *BMJ Open*. 2018, vol. 8(3): e020285. Disponibil pe: doi:10.1136/bmjopen-2017-020285
23. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B., et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. In: *Ann. Fam. Med.* 2009, vol. 7(4), pp. 357-363. Disponibil pe: doi:10.1370/afm.983
24. Streja D., Streja E. *Management of Dyslipidemia in the Elderly*. [Updated 2017 Jul 28]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279133/>

Adrian Melnic, doctorand,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 061120460,
e-mail: adrian.melnic@usmf.md

REALIZĂRI
ȘI CONTROVERSE
ÎN DIAGNOSTICUL
ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR
ÎN ETATE CU NEOPLAZII
MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Rezumat

Neoplaziile mieloproliferative cronice (NMC) la persoanele în etate reprezintă cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne, cu afectarea primară a măduvei osoase, în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ. A fost realizat un studiu analitic, secundar – trecerea în revistă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Au fost identificate și selectate 50 de surse primare relevante, semnificative după factorul de impact. Conform datelor din sursele bibliografice mondiale, diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârstă, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și citogenetic al sângelui venos. Managementul pacienților în etate cu NMC Ph-negativă clasice include: controlul mieloproliferației și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei, ameliorarea calității vieții pacienților și a indicilor supraviețuirii generale și fără recidive. Chimioterapia „de țintă” cu inhibitori ai tirozinkinazei rămâne o opțiune curativă de elecție pentru pacienții cu leucemie mieloidă cronică, indiferent de categoria de vârstă. Chimioterapia cu inhibitori de JAK kinaze constituie o opțiune eficientă de tratament al mielofibrozei primare și al policitemiei vera la pacienții vârstnici cu risc înalt și fără comorbidități severe. Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt afectează semnificativ supraviețuirea pacienților cu NMC, cu contrabalansarea impactului îmbătrânirii.

Cuvinte-cheie: neoplazii mieloproliferative cronice, leucemie mieloidă cronică, mielofibroza primară, policitemie vera, trombocitemie esențială, diagnostic, management, supraviețuire

Summary

Achievements and controversies in the diagnosis and management of elderly patients with chronic myeloproliferative neoplasms

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMN) are the most common chronic leukemias in the elderly within the structure of morbidity by hematological malignancies with primary bone marrow involvement, being characterized in the advanced stages by severe, recurrent evolution and negative socio-economic impact. An analytical, secondary study was performed - the narrative review of the literature in the form of a synthesis article. Fifty relevant primary sources are identified and selected, being significant according to the impact factor. According to the data from the world bibliographic sources, the contemporary diagnosis of CMN regardless of age is based on histopathological examination of the bone marrow, mutational screening and cytogenetics of the venous blood. Management of elderly patients with classic Ph-negative

CMN includes control of myeloproliferation and splenomegaly, prevention and treatment of vasculo-thrombotic and hemorrhagic complications, symptomatic therapeutic control of disease manifestations, improvement of the quality of life and of the overall and relapse-free survival. "Target" chemotherapy with tyrosine kinase inhibitors remains a curative option of choice for patients with CML regardless the age. Chemotherapy with JAK kinase inhibitors is an effective treatment option for primary myelofibrosis and polycythemia vera in the high risk elderly patients without severe comorbidities. The presence of mutations with high molecular risk affects significantly the survival of patients with CMN, counterbalancing the impact of aging.

Keywords: chronic myeloproliferative neoplasms, chronic myeloid leukemia, primary myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia, diagnosis, management, survival

Резюме

Достижения и противоречия в диагностике и лечении пожилых пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМН) являются наиболее распространенными хроническими лейкозами у пожилых людей в структуре заболеваемости злокачественными гемопатиями с первичным поражением костного мозга, характеризующиеся в поздних стадиях тяжелым, рецидивирующим течением и негативным социально-экономическим воздействием. Проведено аналитическое, вторичное исследование – обзор литературы в виде синтез-статьи. Определены и выбраны 50 релевантных первичных источников, значимые в соответствии с фактором воздействия. Согласно данным мировых библиографических источников, современная диагностика ХМН, независимо от возраста, основана на гистопатологическом исследовании костного мозга, мутационном и цитогенетическом скрининге венозной крови. Ведение пациентов пожилого возраста с классическими Ph-отрицательными ХМН включает: контроль миелолиферации и спленоmegалии, профилактику и лечение сосудисто-тромботических и геморрагических осложнений, симптоматический терапевтический контроль проявлений заболевания, улучшение качества жизни пациентов и показателей общей и безрецидивной выживаемости. Независимо от возраста «таргет» химиотерапия ингибиторами тирозинкиназы остается лечебной опцией выбора для пациентов с хроническим миелолейкозом. Химиотерапия ингибиторами JAK-киназы является эффективным методом лечения первичного миелофиброза и истинной полицитемии у пожилых пациентов с высоким риском и без тяжелых сопутствующих заболеваний. Наличие мутаций с высоким молекулярным риском значительно

снижает выживаемость пациентов с ХМН, уравновешивая влияние старения.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные новообразования, хронический миелоидный лейкоз, первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, диагностика, менеджмент, выживаемость

Introducere

În anul 1951, William Dameshek a propus termenul de "maladie mieloproliferativă" pentru a îngloba policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară (MFP) și leucemia mieloidă cronică (LMC) [24, 45, 46]. Concepția lui a fost bazată pe similaritatea particularităților clinice și a aspectelor de proliferare a măduvei osoase. Descoperirea, în anul 1960, a cromozomului Philadelphia (Ph) în LMC a contribuit la identificarea celorlalte patologii mieloproliferative ca maladii mieloproliferative Ph-negative clasice. În conformitate cu Sistemul contemporan de clasificare a hemopatiilor maligne (OMS), neoplaziile mieloproliferative cronice (NMC) includ: LMC, PV, TE, MFP, mastocitoza, leucemia eozinofilică cronică [45, 46]. La finele primului deceniu al secolului XXI, mutațiile noi descoperite JAK2 V617F și MPL au fost aliniată de aberațiile genetice descrise anterior BCR-ABL și KIT ca markeri moleculari ai maladiilor mieloproliferative cronice.

Progresele esențiale în studierea patogeniei moleculare a maladiilor mieloproliferative cronice Ph-negative clasice, susținute de identificarea anomaliilor moleculare specifice pentru PV, TE și MFP, au contribuit la perfecționarea de către OMS a criteriilor de diagnostic și la aprobarea termenului de "neoplazii mieloproliferative cronice". NMC reprezintă, la persoanele în etate, cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne, cu afectarea primară a măduvei osoase [4, 16, 18, 21, 25, 36, 43], în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ. Diagnosticarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității și ai mortalității în categoriile de vârstă de peste 60 de ani [16] identifică NMC ca o problemă actuală a sănătății publice, a hematologiei clinice și a gerontologiei.

Scopul cercetării efectuate a fost sumarizarea și sistematizarea diferitor studii primare, dedicate managementului pacienților cu NMC.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu analitic, secundar – trecerea în revistă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Acumularea informației pentru cercetare a fost efectuată prin analiza datelor literaturii mon-

diale de specialitate și ale statisticii oficiale privind entitățile nosologice menționate. Au fost studiate peste 70 de surse bibliografice de referință, fiind identificate și selectate 50 de surse primare relevante, semnificative după factorul de impact, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Pentru a minimiza eroarea, inițial a fost elaborat un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează a fi extrase din studiile primare. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă apoi sinteza narativă a datelor.

Actualitățile și bilanțurile privind diagnosticul și managementul NMC la pacienții în etate au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte: incidența și prevalența NMC la persoanele în etate și în populația generală; criteriile contemporane de diagnostic al NMC; stratificarea pacienților cu NMC conform grupelor de risc; indicarea sau discontinuarea tratamentului specific al NMC la pacienții în etate.

Rezultate și discuții

Conform datelor din majoritatea surselor bibliografice, **leucemia mieloidă cronică** rezultă din transformarea malignă a celulei stem hematopoietice și se caracterizează prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloidă, cu creșterea masei granulocitare circulante și a celei totale, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți. Incidența LMC variază în limitele de 1,0–2,0 cazuri la 100.000 populație. Morbiditatea crește odată cu vârstă, cu o incidență maximă între 35 și 65 de ani (media = 53 de ani), ceea ce denotă afectarea mai ales a persoanelor apte de muncă [7, 12, 18]. La nivel molecular, LMC este caracterizată prin identificarea genei himerice de fuziune BCR-ABL și a transcriptului p210 cu activitatea tirozinkinazică. Din cauza formării oncogenului de fuziune BCR-ABL1, activitatea tirozinkinazică a porțiunii ABL1 crește, stimulând autofosforilarea și servind ca factor declanșator (trigger) al malignizării fenotipului prin modificarea proteinelor care participă în reglarea ciclului celular.

În prezent, în LMC sunt identificate trei stadii clinico-evolutive: *cronică* (timpurie și tardivă), *de accelerare* și *acută* [3, 9, 11, 14, 18, 26, 27, 50]. Faza cronică timpurie este asimptomatică clinic și însoțită de leucocitoză, care nu depășește $30 \times 10^9/l$. Pacienții sunt somatic compensați. Splina nu se palpează. În hemoleucogramă se determină devierea în stânga până la metamielocite și mielocite, asocierea eozinofilo-bazofilică. În faza cronică tardivă, starea generală la majoritatea pacienților se afectează din cauza creșterii masei de celule leucemice. Bolnavii manifestă astenie, micșorarea capacității de muncă,

pierdere ponderală, senzație de greutate sau dureri la nivelul hipocondrului stâng relaționate cu splenomegalia. În hemoleucogramă se observă o leucocitoză marcantă, ce poate atinge valori de $300-500 \times 10^9/l$, devierea în stânga până la promielocite, mielocite, metamielocite și procentaj mic de celule blastice. Se depistează asocierea eozinofilo-bazofilică.

Faza de accelerare urmează după faza cronică și se caracterizează prin reducerea eficacității chimioterapiei anterioare, agravarea stării pacientului, creșterea splenomegaliei, apariția febrei nemotivate de infecție, a osalgiilor, dezvoltarea tumorilor extramedulare mieloblastice în țesuturile moi, oase și spațiul epidural. În hemoleucogramă crește procentajul de celule blastice, bazofilia. Aceste simptome apar cu 6-12 luni până la instalarea fazei acute – a crizei blastice. Tabloul clinico-hematologic în faza acută corespunde tabloului clinico-hematologic al leucemiei acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice: mieloid (80%) sau limfoid (20%). Se determină sindroamele: anemic, hemoragic, proliferativ și de complicații infecțioase. În criza mieloblastică, în celulele blastice se constată expresia fenotipului CD34. În aspiratul medular se vizualizează clustere de celulele blastice, care depășesc 20%. În sângele periferic se depistează fragmente de nuclee megacariocitare, eritrocariocite.

Mielofibroza primară reprezintă o NMC care derivă din proliferarea mieloidă clonală ca rezultat al transformării maligne a celulei stem hematopoietice. Conform datelor din majoritatea surselor bibliografice, morbiditatea prin MFP constituie 0,7–1 caz la 100.000 populație [4, 21, 25]. Media vârstei pacienților depășește indicatorul respectiv în LMC, cifrându-se la 65 de ani [8, 40]. În 67% de cazuri, MFP este diagnosticată la persoanele cu vârsta după 54 de ani. Maladia se caracterizează prin splenomegalie, fibroza măduvei osoase, anemie, hematopoieză extramedulară, tendință spre cașexie și transformare blastică [40]. Aproximativ 85–90% de pacienți cu MFP sunt purtători de mutații în JAK2, MPL (myeloproliferative leukemia) sau gene CALR (calreticulin), care sunt declanșatorii proliferării excesive [1, 38, 40]. Mutațiile respective nu sunt specifice pentru MFP și se determină la bolnavii cu PV și TE. Mecanismul patogenetic principal constituie dereglarea Janus kinazelor (traductorilor de semnale) și a activatorilor de transcripție (JAK/STAT) a cascadei de transmitere a semnalelor. Totodată, pacienții cu MFP triplu negativă pentru mutațiile JAK2, CALR și MPL prezintă o rată înaltă de transformare blastică, având un prognostic nefavorabil.

Tabloul clinic al MFP este variabil. Ca și în LMC, aproximativ 30% de bolnavi pot fi asimptomatici

sau oligosimptomatici la momentul diagnosticării, maladia fiind depistată ocazional în baza modificărilor din hemoleucogramă și a splenomegaliei. Majoritatea pacienților prezintă splenomegalie sau spleno- și hepatomegalie, anemie progresivă, simptome constituționale (febră, transpirații nocturne) sau hipercatabolice (pierdere ponderală, anorexie) [1, 38, 40]. Maladia evoluează treptat din faza prefibrotică în faza fibrotică, cu dezvoltarea progredientă a insuficienței medulare. Hemoleucograma denotă leucocitoză variabilă ($\geq 25 \times 10^9/l$ în 10% cazuri) sau leucopenie ($< 3 \times 10^9/l$ în 10% cazuri), trombocitopenie (40% cazuri) sau trombocitoză

În anul 2016, OMS a revizuit și a perfecționat criteriile majore de diagnostic al MFP [2]. Criteriile fazei prefibrotice a MFP sunt: proliferarea și atipia megacariocitelor, fără fibroză reticulinică mai mare de gradul 1, asociată cu celularitate medulară crescută și ajustată la vârstă, proliferarea granulocitelor și adesea eritropoieză redusă; necorespunderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₁+, PV, TE, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective – prezența altor markeri clonali sau absența fibrozei medulare reticulinice reactive minore. Criteriile fazei fibrotice înglobează: proliferarea și atipia megacariocitelor, asociată cu fibroza reticulinică sau/și colagenică de gradele 2-3; necorespunderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₁+, PV, TE, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective – prezența altor markeri clonali sau absența fibrozei medulare reticulinice reactive minore.

Sunt elaborate sisteme de calcul al scorului prognostic în MFI. Sistemul Internațional de Scor Prognostic (IPSS) aplică cinci factori de risc pentru a estima supraviețuirea: prezența simptomelor constituționale, vârsta peste 65 de ani, nivelul hemoglobinei sub 10 g/dL, numărul leucocitar peste $25 \times 10^9/l$, procentajul de celule blastice circulante $\geq 1\%$ [38]. În anul 2011 a fost elaborat sistemul DIPSS-plus, care a integrat datele despre necesitatea în transfuzii de concentrat eritrocitar, cariotipul nefavorabil și numărul trombocitelor sub $100 \times 10^9/l$. Pacienții au fost stratificați în patru grupe de risc: risc scăzut (nu sunt factori de risc), risc intermediar-1 (1 factor de risc), risc intermediar-2 (2-3 factori de risc) și risc înalt (≥ 4 factori de risc), mediana supraviețuirii fiind echivalată cu 185, 78, 36 și, respectiv, 16 luni.

Policitemia vera este o proliferare clonală trilineară a celulei stem hematopoietice malignizate, caracterizată prin hiperviscositatea sângelui și risc crescut de tromboze. Incidența estimativă a PV la 100.000 populație variază între 0,4 și 2,8 cazuri în Eu-

ropa și între 0,8 și 1,3 cazuri în SUA. Media raportată a vârstei este cuprinsă în limitele de 65-70 ani. În aproximativ 96% de cazuri, dezvoltarea PV este asociată cu mutația genei instituitoare a Janus kinazei (JAK2). JAK2 este implicată direct în semnalarea intracelulară dintre celulele progenitoare ale PV, constituind un proces de triggerizare a citokinelor [31, 45].

PV se manifestă prin splenomegalie, simptomele microcirculatorii, complicații trombovasculare, prurit, eritrocitoză, iar în 40-60% cazuri – prin leuco- și trombocitoză în hemoleucogramă. Conform surselor bibliografice disponibile, splenomegalia apare în 30-50% cazuri de PV și adesea nu este masivă [22, 35]. În anul 2016, OMS a reinnoit criteriile majore de diagnosticare a PV, care au inclus valori crescute ale Hb (>16,5 g/dL la bărbați, >16,0 g/dL la femei), ale hematocritului (>49% la bărbați, >48% la femei), ale masei celulare eritrocitare (majorarea cu 25% în raport cu indicele normal mediu predictibil), criteriul morfologic (panmieloză și număr crescut de megacariocite în trepanobiopatul medular) și cel genetic (mutația JAK2 V617F sau JAK2 exon 12).

Trombocitemia esențială, ca și celelalte NMC, este o proliferare clonală a celulei stem, ori cu multiplicarea necontrolată a celulelor seriei megacariocitare. Incidența TE fluctuează între 1,2 și 2,0 cazuri la 100.000 populație [37, 42]. TE se diagnostichează mai ales în categoria de vârstă de circa 60 de ani [5, 29]. Mutațiile JAK2, CALR și MPL sunt determinate ca transmutări "driver" în patogenia TE, cu incidența de 55%, 25% și, respectiv, 3% [41]. Totodată, aproximativ 17% de cazuri cu TE sunt triplu negative pentru mutațiile enumerate.

Spre deosebire de celelalte NMC, splenomegalia în TE se întâlnește mai rar, constituind cel mult 17% cazuri [42, 43]. Printre manifestările TE se numără cefaleea, dereglările vasomotorii (vertij, migrenă etc.), cele vizuale. Semnul hematologic principal este trombocitoza. Criteriile majore de diagnostic al TE, aprobate de OMS, cuprind: trombocitoză în hemoleucogramă >450.000x10⁹/l; proliferare megacariocitară în trepanobiopatul medular, cu număr crescut de megacariocite hiperlobulate; necoresponderea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL₁+, PV, MFP, sindroamele mielodisplazice; prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL. Conform datelor literaturii de specialitate, numărul de trombocite în hemoleucogramă variază între 451.000 și 3.460.000x10⁹/l, cu valoarea medie de 876.000x10⁹/l. Vârsta de 60 de ani este considerată un factor predispozant pentru tromboze, plasând majoritatea pacienților cu TE în grupa cu risc înalt. În momentul stabilirii diagnosticului de TE, tromboze în antecedente se depistează la 17% pacienți cu vârsta de 60-74 de ani

și la 24% pacienți cu vârsta ≥75 de ani [29]. Totodată, complicații hemoragice anterioare se înregistrează la 4% și, corespunzător, 3% de bolnavi. Deși TE se consideră o patologie cu evoluție relativ benignă, cauzele de deces sunt relaționate cu complicațiile ei trombovasculare în 11% de cazuri. Trombocitoza determină un risc hemoragic înalt și are un impact negativ pentru supraviețuirea pacienților.

În pofida celor expuse, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului citoreductiv la pacienții în etate nu diferă semnificativ în raport cu categoriile populaționale mai tinere. Într-un studiu analitic monocentric, evoluarea TE în leucemia acută și în mielofibroză s-a constatat la 1,8% și, respectiv, 10,7% de pacienți sub 60 de ani și numai la 1,6% de pacienți în etate. Discontinuuarea chimioterapiei cu hidroxycarbamidă și busulfan din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 5,3% și, respectiv, 5% pacienți în etate și la 7% și, corespunzător, 5% pacienți mai tineri.

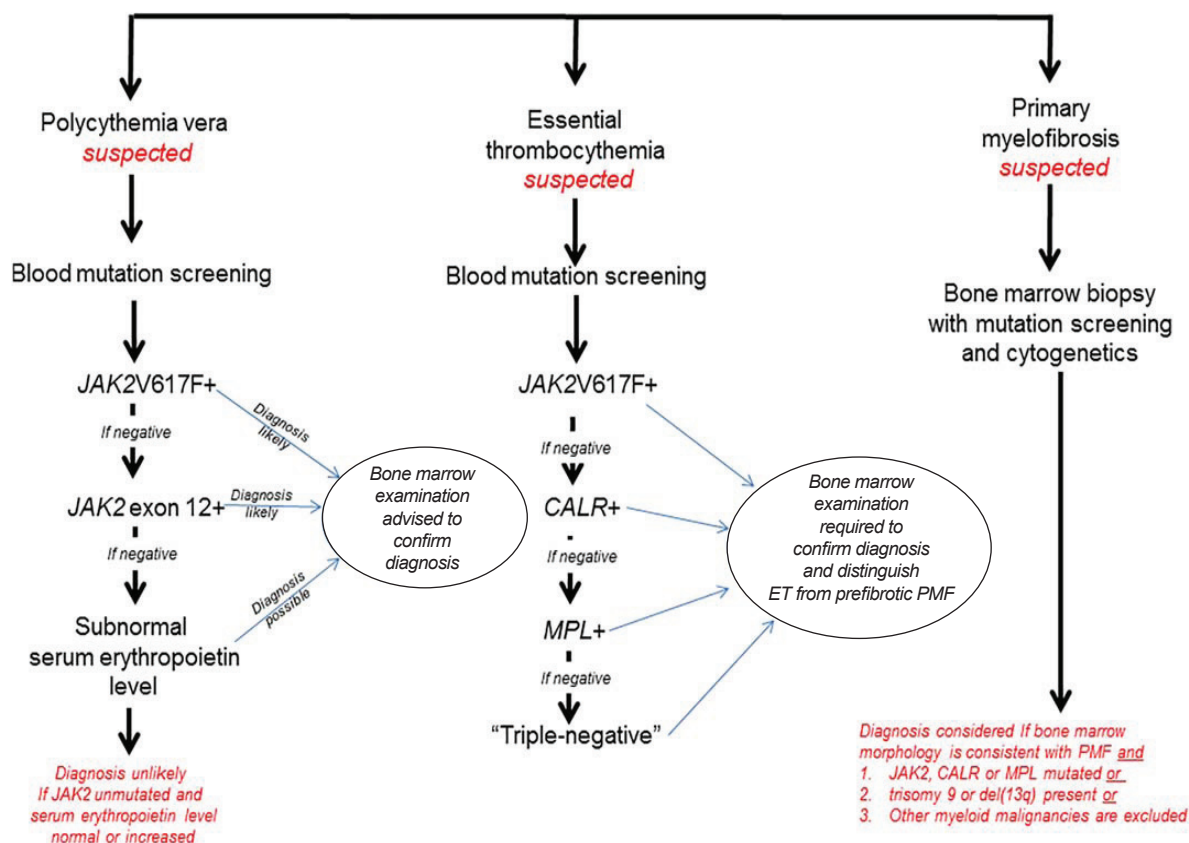
În anul 2016, A. Tefferi și T. Barbui [41] au propus un algoritm practic pentru diagnosticul neoplaziilor mieloproliferative cronice (*vezi schema*).

Din datele studiilor primare expuse anterior rezultă că diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârsta pacientului, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și cel citogenetic al sângelui venos.

În SUA, PV, TE și MFP se numesc "maladii orfane", deoarece afectează sub 200.000 de populație, indiferent de perioada de observație [49]. În anul 2003, cercetările markerologice au demonstrat că prevalența PV la 100.000 populație a fost de 22 cazuri, a TE – 24, a MFP – 19. Dezvoltarea și prevalența crescută a NMC la persoanele în etate se corelează cu procesul de îmbătrânire demografică atât în SUA, cât și în Uniunea Europeană [6]. Rata populației cu vârsta peste 80 de ani se aștepta să se tripleze în anii 2011-2060. Prognosticul demografic respectiv a impus Asociația Europeană de Hematologie (EHA) să definească îmbătrânirea ca subiect al anului 2013 și să creeze în premieră, în anul 2014, Grupul Științific de Lucru în Domeniul Îmbătrânirii și Hematologiei [10]. Datorită acestei dislocări demografice, 60% de pacienți cu hemopatii maligne depășesc vârstă de 65 de ani și proporția respectivă continuă să crească pe an ce trece. Conform surselor bibliografice contemporane, neoplaziile maligne, ca și maladiile cronice în general, cresc exponențial după vârsta de 50 de ani. Acest fenomen rezultă din combinarea factorilor intrinseci (senescență imunologică, alterații genetice și epigenetice) cu cei extrinseci (expunere îndelungată la cancerigeni, stimulare antigenică cronică). Procesul de îmbătrânire influențează asupra celulei stem hematopoietice prin deteriorarea ADN,

Algoritmul practic pentru diagnosticul neoplaziilor mieloproliferative cronice [41]

Practical algorithm for diagnosis of myeloproliferative neoplasm



reducerea telomerazelor, stresul oxidativ și scăderea eficacității homingului [20]. Deteriorarea genetică și cea epigenetică a celulelor stem hematopoietice determină dezvoltarea hemopatiilor maligne în populația cu vârsta medie de circa 65 de ani.

Vârsta înaintată și istoricul de tromboze se consideră în continuare factori de risc pentru dezvoltarea accidentelor trombovasculare la pacienții cu PV [43]. Factorii de risc de dezvoltare a accidentelor trombovasculare în TE sunt: vârsta peste 60 de ani, istoricul de tromboze anterioare, parametrii cardiovasculari de risc, leucocitoza, prezența mutației JAK2V617F și sexul masculin, ultimul fiind mai expus, în special, la apariția trombozelor venoase. Vârsta peste 60 de ani se consideră un factor predispozant pentru tromboze, ce plasează pacienții cu NMC în categoria cu un risc crescut [29]. La pacienții cu TE, riscul trombozelor este *foarte înalt* după 75 de ani (30% în 10 ani), *înalt* în categoria de vârstă 60-74 de ani (21,9%), depășind considerabil riscul respectiv în populația totală de pacienți (12,6%) și la persoanele tinere (7,5%).

Evoluția, rezultatele tratamentului și prognosticul LMC s-au ameliorat semnificativ după elaborarea, în anul 1996, a terapiei „de țintă” – a inhibitorilor tirozinkinazei, care blochează activitatea constantă a genei de fuziune BCR-ABL1 [13]. Transplantul alogen

de celule stem hematopoietice rămâne opțiunea curativă eficientă, cu potențial de vindecare, în special în cazurile de refractaritate la inhibitorii tirozinkinazei [34, 50], însă până în prezent nu este aplicabil la pacienții în vârstă. Interferonul recombinant α (IFN α -2b) poate fi considerat în continuare metoda validă de tratament, determinând obținerea răspunsului citogenetic major la 40% pacienți și a răspunsului citogenetic complet la 25%. În faza cronică a LMC, pe fundal de medicație cu IFN α -2b, răspunsul clinicohematologic complet poate fi obținut în 81% cazuri [7, 44].

Supraviețuirea peste cinci ani a bolnavilor tratați cu IFN α -2b constituie 57%, fiind superioară supraviețuirii celor supuși chimioterapiei (42%). Sub tratamentul chimioterapic convențional, longevitatea medie a pacienților cu LMC variază în limitele de 4-5 ani, la 30% din ei depășind 10 ani [3]. Sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15-20 de ani, în special pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei. Chimioterapia „de țintă” cu inhibitorii tirozinkinazei rămâne o opțiune curativă de elecție pentru pacienții cu LMC, indiferent de categoria de vârstă.

Managementul contemporan al MFP include: tratamentul anemiei și al citopeniei, controlul mielo-

proliferării și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladiei, deciderea asupra terapiei paliative versus transplantul de celule stem hematopoietice [32]. Tratamentul contemporan al MFP este orientat spre creșterea supraviețuirii și a calității vieții pacienților. Ghidurile internaționale și studiile publicate denotă că transplantul medular alogen constituie opțiunea de elecție în tratament, cu potențial de vindecare, numai la bolnavii sub 60 de ani [38, 40]. Valoarea terapiei specifice la pacienții asimptomatici sau oligosimptomatici, cu risc scăzut sau intermediar-1, este considerată contestabilă. Tratamentul se indică la apariția anemiei, splenomegaliei masive, osalgiilor, hipertensiunii pulmonare, simptomelor constituționale, hiperleucocitozei și trombocitozei. La pacienții în etate cu splenomegalie și trombocitoză, ca tratament de primă linie se utilizează monochimioterapia cu hidroxycarbamidă (20-30 mg/kg/zi). În cazurile cu simptome marcante, în special cu anemie, se poate administra talidomidă în combinație cu prednisolonă sau lenalidomidă în combinație cu prednisolonă, hormoni androgeni, danazol, transfuzii de concentrat eritocitar deleucocitat sau deplasmătizat. Pacienții cu risc intermediar-2 sau înalt, în special cu mutații prognostice nefavorabile ASXL1 și SRSF2, trebuie să fie considerați pentru administrarea inhibitorilor de JAK kinaze (ruxolitinib, momelotinib).

Conform datelor literaturii de specialitate, supraviețuirea în MFP (mediana = 5,9 ani) rămâne inferioară indicatorului respectiv în celelalte NMC Ph-negative, precum PV (mediana = 13,5 ani) și TE (mediana = 19,8 ani) [17]. Inhibitorii de JAK kinaze pot reduce semnificativ volumul splinei, pot ameliora calitatea vieții și supraviețuirea generală (peste 144 săptămâni – 78% versus 31% în grupul de control) [38]. Sunt publicate rezultatele studiilor care certifică efectele pozitive ale utilizării ruxolitinibului și la pacienții în etate cu MFP [28]. Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt semnificativ afectează supraviețuirea, contrabalansând impactul îmbătrânirii. Pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani și risc molecular înalt < 2 au avut o supraviețuire medie (33,8 luni) comparabilă cu indicele respectiv la cei de 65–74 de ani și risc molecular înalt > 2 (21,1 luni). Totodată, supraviețuirea medie a pacienților cu vârsta ≥ 75 de ani și risc molecular înalt > 2 a fost inferioară (4,6 luni) în raport cu pacienții de aceeași vârstă cu risc molecular înalt < 2 (33,8 luni). La cei cu vârsta între 65 și 74 de ani și risc molecular înalt < 2 , supraviețuirea medie nu a fost atinsă.

Discontinuuarea ruxolitinibului s-a produs la 39,9% de bolnavi în etate cu MFP din cauza progre-

sării maladiei sau a reacțiilor adverse. Procentajul de discontinuuare a fost nesemnificativ mai înalt (47,3%) la persoanele cu vârsta ≥ 75 de ani versus cele de 65–74 de ani (35,2%). Totodată, incidența cumulativă de discontinuuare a ruxolitinibului a fost comparabilă în categoriile de vârstă studiate după ajustarea la riscul de deces ($P=0,77$). Vârsta înaintată nu trebuie să fie un factor delimitator pentru administrarea ruxolitinibului. Totodată, transplantul alogen de celule stem rămâne unica opțiune curativă cu potențial de vindecare la pacienții cu MFP, fiind inefficient la persoanele în etate din cauza comorbidităților și a mortalității înalte relaționate.

Pacienții cu hemopatii maligne, care urmează chimioterapie în doze standardizate, pot prezenta reacții adverse neprevăzute, legate de tratament, și amenințătoare vieții. Mortalitatea crescută la pacienții în etate se datorează toleranței scăzute la chimioterapie. Hematooncologii reduc dozele de agenți antineoplazici la acești pacienții în scopul evitării efectelor secundare fatale, diminuând astfel șansele succesului terapeutic. Riscul pierderii autonomiei pacienților cu hemopatii maligne de asemenea impune reducerea dozelor de chimio-preparate. În scopul evitării toxicității și a pierderii independenței, hematooncologii colaborează cu medicii-geriatri pentru a identifica indicatorii de vulnerabilitate la pacienții în etate prin studierea diferitor parametri funcționali: fizici, fiziologici, cognitivi, sociali și psihologici. Evaluarea geriatrică completă a perfecționat tratamentul de suport al pacienților vulnerabili în etate prin ameliorarea managementului problemelor acestora.

Managementul pacientului în etate cu NMC cere o abordare multidisciplinară atunci când maladiile evoluează agresiv, fiind însoțite de complicații [32]. Din punct de vedere clinic, cea mai provocatoare considerare pentru hematooncolog ține de supraviețuirea generală a pacienților cu NMC, care în PV și TE este marginal afectată de oncopatologie, iar în MFP poate varia de la câteva luni până la un deceniu și chiar mai mult. Complicațiile principale ale PV și TE sunt de origine trombovasculară și constituie o cauză majoră a deceselor [45]. Maladiile respective pot necesita consultația specialiștilor din diferite domenii, inclusiv a cardiologilor, angiochirurgilor, gastroenterologilor (în caz de dezvoltare a trombozelor venoase intraabdominale), radiologilor și experților în terapia anticoagulantă [15]. Selectarea opțiunii curative în cazurile de NMC cu splenomegalie masivă și simptomatice poate implica în procesul decizional hematologul, chirurgul și radioterapeutul [23].

Transformarea leucemică este asociată cu rezultate sumbre ale chimioterapiei convenționale din cauza caracteristicilor intrinseci nefavorabile ale ma-

lădiei și a prezenței cvasiconstante a comorbidităților la pacienții în etate. Decizia care vizează alegerea între chimioterapia intensivă, abordarea terapeutică lejeră, tratamentul de suport izolat și consultanța privind îngrijirea paliativă, trebuie luată în baza discuțiilor cu pacientul, rudele acestuia și colegii de diferite specialități medicale [39]. Elementele-cheie ale managementului contemporan al PV și TE sunt: prevenirea complicațiilor vasculare, tratamentul continuu al evenimentelor trombotice anterioare, controlul mieloproliferării și al splenomegaliei, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladii [32]. Tratamentul mai agresiv este validat de studii clinice extinse și se aplică în NMC la pacienții cu risc înalt. În procesul de identificare a acestor pacienți a fost practică stratificarea după următorii factori: vârsta înaintată, istoricul de accidente vasculare anterioare, statutul mutațional JAK2V617F și leucocitoza. Deși NMC nu sunt maladii ereditare, formele lor familiale se descoperă mai frecvent în asocieri cu haplotipul predispozant JAK2 46/1-GGCC. În prezent, în etapa de diagnosticare a NMC familiale se constată un trend de a efectua consultul genetic.

Pacienții în etate cu PV sunt categorisiți ca grupă cu risc *înalt*. Pacienții în vârstă cu TE sunt divizați în două grupe de risc: *intermediar* (prezența trombocitozei fără antecedente trombovasculare și mutații JAK2/MPL) și *înalt* (prezența trombocitozei cu antecedente trombovasculare și a mutațiilor JAK2/MPL).

Managementul terapeutic al pacienților cu PV și TE cu risc înalt cuprinde: acid acetilsalicilic în doze scăzute (cu flebotomii în cazurile de PV) și monochimioterapie cu hidroxycarbamidă pentru a minimiza riscul trombozei (doza de start: 500 mg / 2 ori / 24 ore). Flebotomiile la pacienții în etate sunt efectuate în volum redus, până la 300 ml, și numai de 1-2 ori în săptămână, pentru a evita decompensarea patologiei cardiovasculare și complicațiile trombovasculare [19]. Este de subliniat că, la persoanele sub 60 de ani, flebotomiile se repetă de trei ori în săptămână, în volum de 450 ml sânge exfuzat. Pacienți cu intoleranță sau rezistență la hidroxycarbamidă pot fi tratați eficient cu IFN- α (sunt preferabile formele farmaceutice pegilate) sau busulan. Interferonul α pegilat în calitate de a 2-a linie de tratament este recomandabil la persoanele cu vârsta de 60-65 de ani, iar busulanul – la cei după 65 de ani. Conform datelor din sursele bibliografice contemporane, răspunsul hematologic la IFN- α se cifrează la 95% [33].

La pacienții în etate fără comorbidități severe, în calitate de a 2-a linie de tratament poate fi cu succes administrat JAK inhibitor ruxolitinib [30, 47, 48]. Rezultatele studiilor clinice randomizate *RESPONSE*

și *RESPONSE-2* au demonstrat normalizarea hematocritului în 60-62% cazuri de PV, reducerea splenomegaliei în 38%, a scorului simptomatic total în 49% și obținerea răspunsului hematologic complet în 24% cazuri după medicația cu ruxolitinib, indicatorii fiind superiori în comparație cu cei similari obținuți pe fundal de terapie standardizată (20%, 1%, 5% și, respectiv, 9%). Terapia citoreductivă nu se consideră îndreptățită la bolnavii de TE cu risc intermediar.

Conform surselor bibliografice, supraviețuirea medie a pacienților în etate cu PV sau TE constituie aproximativ 14 și, respectiv, 20 de ani, fiind mult inferioară valorilor la persoanele cu vârsta <60 de ani (24 și, respectiv, 33 ani). Speranța de viață în TE cedează indicelui corespunzător în populația de control. Mutațiile ASXL1, SRSF2 și IDH2, identificate recent la pacienții cu PV, sunt asociate cu scăderea supraviețuirii generale, a supraviețuirii fără transformare leucemică și a celei fără transformare fibrotică. În TE, supraviețuirea generală și cea fără transformare leucemică sunt influențate negativ de prezența mutațiilor SH2B3, SF3B1, U2AF1, TP53, IDH2 și EZH2 [41].

Concluzii

Neoplaziile mieloproliferative cronice sunt, la persoanele în etate, cele mai frecvente leucemii cronice în structura morbidității prin hemopatii maligne cu afectarea primară a măduvei osoase, în fazele avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă și au un impact socioeconomic negativ, reprezentând o problemă actuală a sănătății publice, hematologiei clinice și gerontologiei.

Diagnosticul contemporan al NMC, indiferent de vârsta pacientului, se bazează pe examenul histopatologic al măduvei osoase, pe screeningul mutațional și cel citogenetic al sângelui venos.

Managementul pacienților în etate cu NMC Ph-negative clasice include: controlul mieloproliferării și al splenomegaliei, prevenirea și combaterea complicațiilor trombovasculare și hemoragice, controlul terapeutic simptomatic al manifestărilor maladii, ameliorarea calității vieții și a indicilor supraviețuirii generale și fără recidive. Managementul pacienților vârstnici cu NMC poate necesita o abordare multidisciplinară, în special atunci când maladiile evoluează agresiv, fiind însoțite de complicații.

Chimioterapia „de țintă” cu inhibitori ai tirozin-kinazei rămâne opțiunea curativă de elecție pentru pacienții cu LMC, indiferent de categoria de vârstă. Chimioterapia cu inhibitorii de JAK kinaze constituie o opțiune eficientă de tratament al MFP și PV la pacienții în etate cu risc înalt și fără comorbidități severe.

Prezența mutațiilor cu risc molecular înalt semnificativ afectează supraviețuirea pacienților cu NMC, contrabalansând impactul îmbătrânirii.

Bibliografie

- Alshemmari S.H., Rajan R., Emadi A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. In: *Med. Princ. Pract.* 2016, nr. 25, pp. 501–509.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In: *Blood.* 2016, nr. 127, pp. 2391–2405.
- Baccarani M., Deininger M., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. In: *Blood.* 2013, nr. 122, pp. 872–884.
- Barbui T., et al. Problems and pitfalls regarding WHO defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. In: *Leukemia.* 2013, nr. 27, pp. 1953–1958.
- Barbui T., Barosi G., Birgegard G., et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2011, nr. 29, pp. 761–770.
- Bron D., Ades L., Fulop T., et al. Aging and blood disorders: new perspectives, new challenges. In: *Haematologica.* 2015, vol. 100(4).
- Buyukasik Y., C. Haznedaroglu I.C., Ilhan O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. In: *International Journal of Hematology and Oncology.* 2010, vol. 20(2), pp. 1–12.
- Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. In: *British Journal of Haematology.* 2004, nr. 128, pp. 583–592.
- Cervera E., Godinez F., Sosa R., et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. In: *Journal of Cancer Therapy.* 2013, nr. 4, pp. 747–764.
- Chomienne C., McCann S., Green T., et al. Age and aging in blood disorders: EHA theme of the year 2013–2014. In: *Haematologica.* 2013, vol. 98(6), pp. 831–832.
- Cortes J.E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. In: *Blood.* 2012, vol. 120(7), pp. 1390–1397.
- Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T.M., et al. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. In: *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2018, vol. 54(2), pp. 83–91.
- Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. In: *Nat. Med.* 1996, vol. 2(5), pp. 561–566.
- ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology.* 2017, vol. 28(4), pp. 41–51.
- Finazzi G., Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: *Leukemia.* 2008, nr. 22, pp. 1494–1502.
- Fitzmaurice C., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. In: *JAMA Oncol.* 2018, vol. 4(11), pp. 1553–1568.
- Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C., et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. In: *Blood.* 2014, nr. 123, pp. 3803–3810.
- Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. In: *Springer International Publishing Switzerland,* 2016. 66 p.
- Ibarra M.A. *National Consensus on Philadelphia (Ph) Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms at ISSSTE.* Jupiter Publishers, 2019. 27 p.
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging. In: *Cell.* 2013, vol. 153(6), pp. 1194–1217.
- Mehta J., et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States. In: *Leuk. Lymphoma.* 2014, vol. 55(3), pp. 595–600.
- Maffioli M., Mora B., Passamonti F. Polycythemia Vera: From New, Modified Diagnostic Criteria to New Therapeutic Approaches. In: *Clinical Advances in Hematology & Oncology.* 2017, vol. 15(9), pp. 700–707.
- Mesa R.A. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. In: *Blood.* 2009, nr. 113, pp. 5394–5400.
- Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F., et al. Primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). In: *Leuk Res.* 2007, nr. 31, pp. 737–740.
- Moulard O., et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. In: *European Journal of Haematology.* 2014, nr. 92, pp. 289–297.
- Musteata V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. In: *Journal of BUON.* 2010, nr. 15, pp. 188–189.
- O'Brien S., Radich J.P., Deininger M., et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic myelogenous leukemia.* Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, pp. 1–96.
- Palandri F., Catani L., Bonifacio M., et al. Ruxolitinib in elderly patients with myelofibrosis: Impact of age and genotype. A multicentre study on 291 elderly patients. In: *British Journal of Haematology.* 2018, vol. 183(1), pp. 35–46.
- Palandri F., Polverelli N., Catani L., et al. Very elderly patients with essential thrombocythaemia: are they a separate category? A monocentric study on 118 patients older than 75 years. In: *British Journal of Haematology.* 2012, nr. 156, pp. 672–686.
- Passamonti F., Griesshammer M., Palandri F., et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly

- (RESPONSE-2): a randomized, open-label, phase 3b study. In: *Lancet Oncol.* 2017, vol. 18(1), pp. 88–99.
31. Passamonti F., Maffioli M., Caramazza D., Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. In: *Oncotarget.* 2011, nr. 2, pp. 485–490.
 32. Pieri L., Guglielmelli P., Vannucchi A.M. Chronic Myeloproliferative Neoplasms: a Collaborative Approach. In: *Medit. J. Hemat. Infect. Dis.* 2010, vol. 2(2), pp. 1–5.
 33. Quintas-Cardama A., Abdel-Wahab O., Manshour T., et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. In: *Blood.* 2013, vol. 122(6), pp. 893–901.
 34. Quintas-Cardama A., Cortes J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. In: *Mayo Clin. Proc.* 2006, vol. 81(7), pp. 973–988.
 35. Raedler L.A. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera. Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. In: *Am. Health Drug Benefits.* 2014, vol. 7(7), pp. 36–47.
 36. Silver R.T., Chow W., Orazi A., et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis. In: *Blood.* 2013, vol. 122(11), pp. 1881–1886.
 37. Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M., et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. In: *Mayo Clin. Proc.* 2019, nr. 94, pp. 599–610.
 38. Takenaka K., Shimoda K., Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. In: *Korean J. Intern. Med.* 2018, nr. 33, pp. 679–690.
 39. Tam C.S., Nussenzveig R.M., Popat U., et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCRABL negative myeloproliferative neoplasms. In: *Blood.* 2008, nr. 112, pp. 1628–1637.
 40. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *Am. J. Hematol.* 2016, vol. 91(12), pp. 1262–1271.
 41. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: *Am. J. Hematol.* 2017, nr. 92, pp. 95–108.
 42. Tefferi A., Pardanani A. Essential Thrombocythemia. In: *N. Engl. J. Med.* 2019, nr. 381, pp. 2135–2144.
 43. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. In: *JAMA Oncology.* 2015, vol. 1(1), pp. 97–105.
 44. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. In: *Mayo Clinic Proceedings.* 2015, vol. 90(10), pp. 1440–1454.
 45. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Pieri L., et al. Treatment options for essential thrombocythemia and polycythemia vera. In: *Expert Reviews of Hematology.* 2009, nr. 2, pp. 41–55.
 46. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. In: *CA Cancer J. Clin.* 2009, nr. 59, pp. 171–191.
 47. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M., et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. In: *N. Engl. J. Med.* 2015, vol. 372(5), pp. 426–435.
 48. Verstovsek S., Vannucchi A.M., Griesshammer M., et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. In: *Haematologica.* 2016, vol. 101(7), pp. 821–829.
 49. Zimmerman M.P., Mehr S.R. Myeloproliferative Disorders and Myelofibrosis. In: *American Journal of Managed Care.* 2012, vol. 18(3), pp. 131–133.
 50. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. В: *Клиническая онкогематология.* 2017, № 10(3), с. 294–316.

Vasile Musteață, dr. șt. med.,
 conferențiar universitar,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 IMSP Institutul Oncologic,
 tel.: +373 68595778,
 e-mail: vasile.musteata@usmf.md

ASPECTELE CLINICE
 ALE LIMFOAMELOR
 NON-HODGKIN CU AFECTARE
 PRIMARĂ A GANGLIONILOR LIMFATICI
 PERIFERICI LA PERSOANELE ÎN ETATE

Rezumat

Au fost studiate aspectele clinice la 78 de pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu afectarea primară a ganglionilor limfatici, cu vârsta între 60 și 84 de ani. S-a constatat că LNH cu debut în ganglionii limfatici s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 60-70 de ani (73,1%). LNH mai des s-au dezvoltat primar în ganglionii limfatici periferici (84,7%), mai rar – în ganglionii mediastinali (6,4%) și ganglionii limfatici abdominali (8,9%). Au predominat LNH agresive (59,0%), însă destul de des s-au dezvoltat și LNH indolente (41,0%), care au fost mai frecvente în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici cervicali (47,4%), inghinali (41,7%) și abdominali (42,9%). La majoritatea pacienților (73,8%), procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici regionali. Metastaze extranodale au apărut mai frecvent în ficat (47,7%), măduva oaselor (43,2%) și splină (29,5%). Afectarea măduvei oaselor a fost constatată preponderent în LNH indolente (53,1%). În LNH agresive, metastaze în măduva oaselor au fost identificate doar în 4,3% cazuri. Supraviețuirea de peste cinci ani a pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici, cu vârsta de peste 60 de ani, a fost joasă și a constituit 31,2%;

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, ganglioni limfatici, vârstă

Summary

Clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas with primary involvement of peripheral lymph nodes in the elderly

Clinical features were studied on 78 patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with primary lymph node involvement aged from 60 to 84 years. It was found that NHL with onset in the lymph nodes had developed more frequently in people aged between 60 to 70 years (73,1%). NHL more often developed primarily in the peripheral lymph nodes (84,7%), less frequently in the mediastinal lymph nodes (6,4%) and abdominal lymph nodes (8,9%). Aggressive NHL predominated (59,0%), but indolent NHL also developed quite frequently (41,0%), which were more frequent in cases of primary affection to the cervical lymph nodes (47,4%), inguinal lymph nodes (41,7%) and abdominal lymph nodes (42,9%). In most of the cases (73,8%) the tumor process spread to the regional lymph nodes. Extranodal metastases occurred more frequently in the liver (47,7%) bone marrow (43,2%), spleen (29,5%). Bone marrow involvement was found predominantly in indolent NHL (53,1%). In aggressive NHL, bone marrow metastases were identified in only 4,3% of cases. The 5-year survival of NHL patients with primary lymph node involvement aged over 60 years was low and amounted to 31,2%.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, lymph nodes, age

Резюме

Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением периферических лимфатических узлов у пожилых

Изучены клинические аспекты неходжкинских лимфом (НХЛ) с первичным поражением лимфатических узлов у 78 больных в возрасте от 60 до 84 лет. Установлено, что первичные НХЛ лимфатических узлов наиболее часто диагностированы у лиц в возрасте от 60 до 70 лет (73,1%). Первоисточником НХЛ послужили преимущественно периферические лимфатические узлы (84,7%), реже – средостенные (6,4%) и абдоминальные (8,9%) лимфатические узлы. Преобладали агрессивные НХЛ (59,0%), однако, довольно часто были диагностированы и индолентные НХЛ (41,0%), которые чаще наблюдались при первичном поражении шейных (47,4%), паховых (41,7%) и абдоминальных (42,9%) лимфатических узлов. У большинства больных (73,8%) опухолевый процесс распространился в соседние группы лимфатических узлов. Экстранодальные метастазы наиболее часто были выявлены в печени (47,7%), костном мозге (43,2%) и селезенке (29,5%). Метастазы в костный мозг были зарегистрированы преимущественно у больных с индолентными НХЛ. Поражение костного мозга при агрессивных НХЛ имело место только в 4,3% случаях. Показатель 5-летней общей выживаемости больных при первичных НХЛ лимфатических узлов в возрасте старше 60-ти лет составил 31,2%.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, лимфатические узлы, возраст

Introducere

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne care se dezvoltă din țesutul limfoid. Ele sunt unele din cele mai frecvente hemopatii maligne și reprezintă una dintre cele mai complicate probleme ale oncohematologiei. LNH constituie 3,1-4,3% din structura tumorilor maligne [3, 11, 13]. În ultimii ani se observă o tendință de creștere a morbidității prin LNH. Incidența în diferite țări variază de la 3,3 până la 19,4 la 100.000 populație [10, 11]. Morbiditatea prin LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 locuitori [4]. LNH se pot dezvolta la orice vârstă, însă morbiditatea crește odată cu vârsta, atingând maximumul la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani [2, 4, 8].

Conform datelor din literatura de specialitate, vârsta de peste 60 de ani constituie un factor de prognostic nefavorabil și reprezintă o problemă în aplicarea tratamentelor intensive [7, 12]. Debutul

LNH poate avea loc în orice organ sau țesut. Mai frecvent, LNH primar se dezvoltă în ganglionii limfatici (52-70%) [4, 6, 8]. Prognosticul LNH depinde și de localizarea focarului primar [5, 12, 14]. Manifestările clinice, caracterul de metastazare inițială și în etapele de generalizare la pacienții vârstnici, cu debutul în ganglionii limfatici, care este cea mai frecventă localizare primară a LNH, sunt studiate insuficient. De aceea, studierea detaliată a aspectelor clinice, a evoluției LNH cu debutul în ganglionii limfatici la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani este actuală și prezintă interes.

Scopul actualei lucrări constă în studierea aspectelor clinice ale LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani.

Material și metode

Aspectele clinice și evoluția maladiei au fost studiate la 78 de pacienți cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici, în vârstă de la 60 până la 84 de ani. Diagnosticul a fost confirmat morfologic prin biopsia ganglionilor limfatici. Gradul de răspândire a procesului tumoral a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale adoptate în orașul Ann Arbor (SUA), în anul 1971.

Pentru stadializarea procesului tumoral, determinarea zonelor de metastazare inițială și în etapa de generalizare a LNH, au fost utilizate examenele clinic, radiologic și ultrasonor, puncția medulară, trepanobiopsia osului iliac, cercetarea endoscopică sau radiologică a tractului gastrointestinal, fibroepifaringoscopia. Pentru aprecierea supraviețuirii pacienților, a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire, propusă de Kaplan-Meier.

Rezultate obținute

Studierea frecvenței afectării primare a ganglionilor limfatici la vârstnici a arătat că mai frecvent LNH au fost diagnosticate la persoanele cu vârsta de 60-70 de ani – 73,1%. Debutul LNH în ganglionii limfatici a avut loc mai rar la pacienții cu vârsta de 71-80 de ani și foarte rar la cei de peste 80 de ani – 1,3% (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de vârstă și sex

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi	Frecvența (%)	Sexul	
			Bărbați abs (%)	Femei abs (%)
60-70	57	73,1	25 (43,9)	32 (56,1)
71-80	20	25,6	10 (50,0)	10 (50,0)
>80	1	1,3	-	1 (100)
În total	78	100	35 (44,9)	43 (55,1)

În grupul de pacienți cu vârsta de 60-70 de ani au predominat femeile (55,1%), iar la cei de 71-80 de ani, LNH au avut aceeași frecvență la bărbați și la femei (tabelul 1). Independent de vârsta pacienților în etate, LNH mai frecvent s-au dezvoltat primar în ganglionii limfatici periferici (84,7%). Debutul LNH a avut loc rareori în ganglionii limfatici abdominali și în cei mediastinali (8,9% și, respectiv, 6,4%). Dintre ganglionii limfatici periferici, mai des au fost afectați primar cei cervicali (48,7%). Debutul LNH în ganglionii limfatici supraclaviculari, axilari și inghinali a avut loc mai rar (10,3%, 10,3% și, corespunzător, 15,4%), (tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuția pacienților vârstnici cu LNH cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de localizarea focarului primar și vârstă

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Frecvența (%)	Vârsta (ani)		
			60-70 abs (%)	71-80 abs (%)	>80 abs (%)
Ganglioni limfatici periferici:	66	84,7	47 (82,5)	18 (90,0)	1 (100)
• cervicali	38	48,7	28 (49,1)	9 (45,0)	1 (100)
• supraclaviculari	8	10,3	5 (8,8)	3 (15,0)	-
• axilari	8	10,3	5 (8,8)	3 (15,0)	-
• inghinali	12	15,4	9 (15,8)	3 (15,0)	-
Ganglioni limfatici mediastinali	5	6,4	4 (7,0)	1 (5,0)	-
Ganglioni limfatici abdominali	7	8,9	6 (10,5)	1 (5,0)	-
În total	78	100	57 (100)	20 (100)	1 (100)

Verificarea morfologică a diagnosticului a arătat că au predominat LNH agresive (59,0%). Însă este necesar de menționat că destul de frecvent au fost constatate și LNH indolente (41,0%), (figura 1). LNH indolente au apărut mai des în cazurile LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici cervicali (47,7%), inghinali (41,7%) și abdominali (42,9%). La pacienții cu debutul LNH în ganglionii limfatici supraclaviculari, axilari și mediastinali, s-au dezvoltat preponderent variantele agresive (75,0%, 62,5% și, respectiv, 80%), (figura 2).

Conform Clasificării Clinice Internaționale aprobate în Ann-Arbor (SUA), la mai mult de jumătate din bolnavi (68,0%) au fost constatate stadiile generalizate (III-IV). Procentul stadiilor generalizate a fost mai înalt la pacienții cu vârsta de 71-80 de ani (80,0%). Stadiile locale au fost determinate la doar 25 (32%) pacienți (tabelul 3). Stadiile locale au fost înregistrate mai frecvent la bolnavii cu debutul LNH în ganglionii limfatici cervicali (42,1%). În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici supraclaviculari, axilari, inghinali și abdominali, stadiile locale au fost constatate aproximativ cu aceeași frecvență

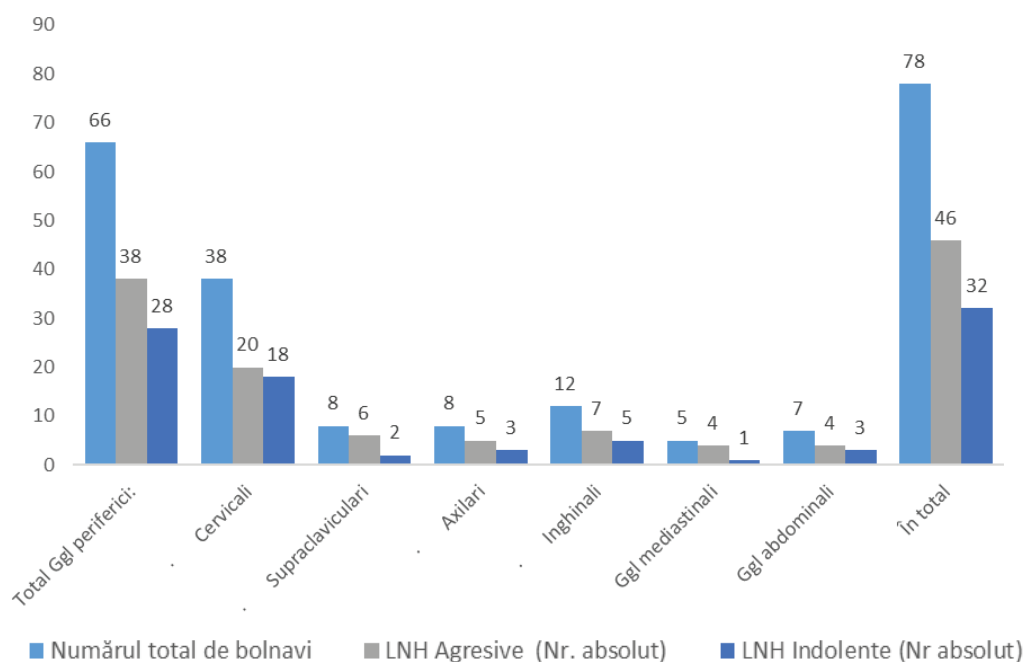


Figura 1. Distribuția pacienților vârstnici cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de tipul morfologic și localizarea focarului primar

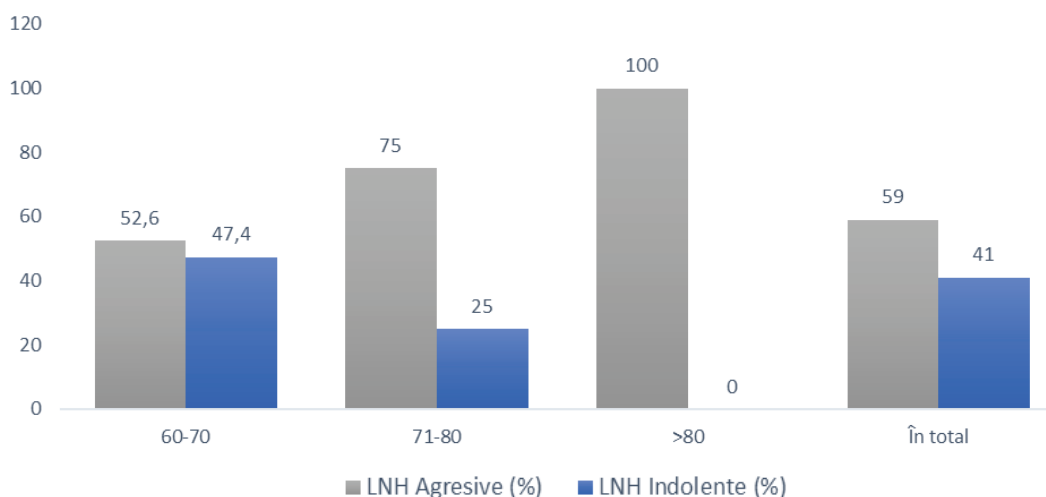


Figura 2. Distribuția pacienților vârstnici cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de tipul morfologic și vârstă

(tabelul 4). Se poate de menționat că toți pacienții cu LNH mediastinale au fost diagnosticați în stadii generalizate, preponderent în stadiul IV (80,0%).

Tabelul 3

Distribuția pacienților vârstnici cu LNH cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de vârstă și de stadiu clinic

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi	Stadiu clinic			
		I abs (%)	II abs (%)	III abs (%)	IV abs (%)
60-70	57	6 (10,5)	14 (24,6)	9 (15,8)	28 (49,1)
71-80	20	2 (10,0)	2 (10,0)	8 (40,0)	8 (40,0)
>80	1	1 (100)	-	-	-
În total	78	9 (11,5)	16 (20,5)	17 (21,8)	36 (46,2)

Simptome de intoxicație generală au fost prezente la 22 de pacienți (28,2%), majoritatea (72,7%) în stadiul IV al maladii. Mai frecvent, aceste simptome au fost înregistrate la pacienții cu LNH mediastinale (80,0%). În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici supraclaviculari, axilari și abdominali, simptomele de intoxicație au fost atestate cu aproximativ aceeași frecvență (26,3%, 25,0%, 25,0% și, respectiv, 28,6%). Aceste simptome au fost observate mai rar la pacienții cu debutul LNH în ganglionii limfatici inghinali (16,7%). Divers a fost și caracterul simptomelor de intoxicație generală. În cazurile de debut al LNH în mediastin și ganglionii limfatici periferici, a predominat febra, iar la afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali – pierderea ponderală. Inde-

pendent de localizarea focarului primar, în ambele grupuri de pacienți, procesul tumoral s-a răspândit, în majoritatea cazurilor (73,8%), în ganglionii limfatici regionali, iar ulterior – și în cei de la distanță.

Tabelul 4

Distribuirea pacienților vârstnici cu LNH cu afectare primară a ganglionilor limfatici în funcție de localizarea focarului primar și stadiul clinic

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Stadiul clinic			
		I abs (%)	II abs (%)	III abs (%)	IV abs (%)
Ganglioni limfatici periferici:	66	8 (12,1)	15 (22,7)	14 (21,3)	29 (43,9)
• cervicali	38	6 (15,8)	10 (26,3)	9 (23,7)	13 (34,2)
• supraclaviculari	8	-	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)
• axilari	8	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	5 (62,5)
• inghinali	12	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)	6 (50,0)
Ganglioni limfatici mediastinali	5	-	-	1 (20,0)	4 (80,0)
Ganglioni limfatici abdominali	7	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)	3 (42,8)
În total	78	9 (11,5)	16 (20,5)	17 (21,8)	36 (46,2)

Cercetarea frecvenței afectării diferitor organe și țesuturi în etapa de generalizare a arătat că metastazele extranodale au apărut mai frecvent în ficat (47,7%), măduva oaselor (43,2%) și splină (29,5%). Mai rar în procesul tumoral au fost implicate țesutul pulmonar (11,3%), țesuturile moi (11,3%) și amigdala nazofaringiană (9,0%). Alte organe și țesuturi au fost afectate foarte rar (tabelul 5).

Tabelul 5

Frecvența metastazelor extranodale în funcție de vârsta pacienților

Metastaze extranodale	Numărul de bolnavi	Frecvența (%)	Vârsta (ani)	
			60-70 abs (%)	71-80 abs (%)
Măduva oaselor	19	43,2	15 (42,9)	4 (44,4)
Ficat	21	47,7	14 (40,0)	7 (77,8)
Splină	13	29,5	9 (25,7)	4 (44,4)
Țesutul pulmonar	5	11,3	5 (14,3)	-
Țesuturile moi	5	11,3	5 (14,3)	-
Nazofaringe	4	9,0	4 (11,4)	-
Pleură	2	4,5	1 (2,8)	1 (11,1)
Oase	1	2,3	1 (2,8)	-
Piele	1	2,3	1 (2,8)	-

Este necesar de accentuat afectarea frecventă a măduvei oaselor, care a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta de 60-70 de ani și la cei de 71-80 de ani (42,3% și, respectiv, 44,4%). Implicarea măduvei oaselor a avut loc preponderent în LNH indolente (17 din 32 de pacienți urmăriți până la stadiul IV – 53,1%). Spre deosebire de LNH indolente, în variantele agresive, măduva oaselor a fost implicată la doar doi bolnavi din 46 urmăriți până la stadiul IV – 4,3%.

Metastaze în măduva oaselor au fost constatate mai frecvent la pacienții cu debutul LNH în ganglionii limfatici abdominali, axilari și cervicali (66,7%, 66,7% și, respectiv, 55,5%). În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici inghinali și supraclaviculari, afectarea măduvei oaselor a fost constatată mai rar (28,6% și, corespunzător, 16,7%). La pacienții cu LNH mediastinale, afectarea măduvei oaselor n-a fost depistată nici într-un caz (tabelul 6).

Tabelul 6

Frecvența metastazelor extranodale în funcție de localizarea focarului primar

Metastaze extranodale	Nr. de pacienți	Frecvența (%)	Localizarea focarului primar, ganglioni limfatici					
			Cervicali abs (%)	Supraclaviculari abs (%)	Axilari abs (%)	Inghinali abs (%)	Mediastinali abs (%)	Abdominali abs (%)
Măduva oaselor	19	43,2	10 (55,5)	1 (16,7)	4 (66,7)	2 (28,6)	-	2 (66,7)
Ficat	21	47,7	6 (33,3)	4 (66,7)	1 (16,6)	6 (85,7)	2 (50,0)	2 (66,7)
Splină	13	29,5	3 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,6)	4 (57,1)	-	1 (33,3)
Țesutul pulmonar	5	11,3	1 (5,5)	2 (33,4)	-	1 (14,3)	1 (25,0)	-
Țesuturile moi	5	11,3	2 (11,1)	2 (33,4)	-	-	1 (25,0)	-
Nazofaringe	4	9,0	2 (11,1)	1 (16,7)	-	1 (14,3)	-	-
Pleură	2	4,5	-	-	-	-	2 (50,0)	-
Oase	1	2,3	-	1 (16,7)	-	-	-	-
Piele	1	2,3	1 (5,5)	-	-	-	-	-

Atrage atenția afectarea frecventă a ficatului în etapa de generalizare. Metastaze în ficat au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta de 71-81 de ani (77,8%) și în cazurile de debut al LNH în ganglionii limfatici inghinali (85,7%), abdominali (66,7%), supraclaviculari (66,7%) și mediastinali (50,0%). Frecvența metastazelor în alte organe și țesuturi nu s-a corelat esențial cu vârsta și cu localizarea focarului primar al LNH.

Supraviețuirea generală de peste cinci ani a pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici a fost joasă și a constituit 31,2%.

Discuții

În urma efectuării studiului dat, s-a evidențiat că LNH cu afectare primară a ganglionilor limfatici mai frecvent s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta de 60-70 de ani, ceea ce corespunde cu datele literaturii precum că morbiditatea LNH este mai înaltă la vârsta de peste 60 de ani [2, 4, 8]. Totodată, s-a observat că după 70 de ani frecvența LNH scade. Debutul LNH a avut loc mai des în ganglionii limfatici periferici. O particularitate a LNH la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani este că frecvent au fost diagnosticate LNH indolente, spre deosebire de persoanele mai tinere, la care preponderent se dezvoltă LNH agresive. LNH indolente au fost înregistrate mai frecvent în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici cervicali, inghinali și abdominali. O altă particularitate a LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici la vârstnici este implicarea frecventă a măduvei oaselor, care a fost constatată preponderent în LNH indolente.

Însă este necesar de menționat că în cazurile LNH mediastinale, metastaze în măduva oaselor n-au fost prezente nici într-un caz, ceea ce are loc destul de frecvent la persoanele tinere [1]. De asemenea, este necesar de accentuat lipsa determinărilor în sistemul nervos central (SNC), care la fel se dezvoltă la copii și persoanele tinere, îndeosebi în LNH mediastinale [9]. Lipsa metastazelor în SNC ne demonstrează că la persoanele cu vârstă de peste 60 de ani nu este necesar de efectuat măsurile de profilaxie a afectării SNC, care, de obicei, se efectuează în LNH mediastinale.

Supraviețuirea de peste cinci ani a pacienților cu afectarea ganglionilor limfatici este joasă (31,2%), posibil din cauza prezenței la persoanele de peste 60 de ani a unor comorbidități ce nu permit efectuarea unui tratament intensiv, cu o eficacitate mai înaltă.

Particularitățile evidențiate vor contribui la elaborarea rațională a unei tactici de tratament individualizat și a metodelor de investigare în perioada de dispensarizare.

Concluzii

1. Limfoamele non-Hodgkin cu afectare primară a ganglionilor limfatici s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 60-70 de ani (73,1%)

2. Debutul LNH a avut loc mai des în ganglionii limfatici periferici (84,7%), mai rar – în mediastin (6,4%) și ganglionii limfatici abdominali (8,9%).

3. Frecvența LNH agresive a constituit 59,0%. LNH indolente au fost diagnosticate în 41% cazuri.

4. Metastazele extranodale s-au dezvoltat preponderent în ficat (47,7%), măduva oaselor (43,2%) și splină (29,5%)

5. Implicarea măduvei oaselor a avut loc mai frecvent în LNH indolente (53,1%). Afectarea măduvei oaselor în LNH agresive a fost constatată în doar 4,3% din cazuri.

Bibliografie

1. Bhatt V.R., Mourya R., Shrestha R., Armitage J.O., Primary mediastinal large B-cell lymphoma. In: *Cancer Treatment Reviews*. 2015, vol. 41(6), pp. 476-485.
2. Buruiană Sanda. Aspecte clinice, hematologice și imunohistochemice ale limfomului non-Hodgkin din celulele zonei marginale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2015, vol. 3, nr. 48, pp. 383-388.
3. Chiu B.C.H., Hou Ningqi. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma. In: *Cancer Treat. Res*. 2015, nr. 165, pp. 1-25.
4. Corcimaru Ion. *Hematologie*. Chișinău, 2007.
5. Magnoli F., Bernasconi E., Gibbons M.M., Russell M.M. Primary extranodal diffuse large B-cell lymphomas: Many sites, many entities? Clinico-pathological, immunohistochemical and cytogenetic study of 106 cases. In: *Cancer genetics*. 2018, nr. 228, pp. 28-40.
6. Mehrdad Payandeh, Masoud Sadeghi, Ali Shahriadi-Ahmadi, Edris Sadeghi. The survival of Nodal non-Hodgkin's lymphoma patients in the west of Iran. In: *American Journal of Cancer Prevention*. 2015, vol. 3(5), pp. 103-105.
7. Petcovic Ivan, Mihailovic Dragan, Kastic Miljan et al. Lymphoma in Elderly patients. In: *Scientific Journal of Faculty of Medicine in Nis*. 2013, vol. 30(2), pp. 103-109.
8. Purtan Teodora. *Limfomul non-Hodgkin*. Ghid Cancer. 2016.
9. Sarkar C., Deb P., Sharma M.C. Primary central nervous system lymphoma: an update. In: *Indian J. Med. Paediatr. Oncol*. 2003, nr. 24, pp. 17-24.
10. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W., Park W. Non-Hodgkin lymphoma. In: *The Lancet*. 2012, vol. 380(9844), pp. 848-857.
11. Siegel R.L., Miller R.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. In: *CA Cancer J. Clin*. 2017, vol. 67(1), pp. 7-30.
12. Поддубная И.В. Современные подходы к терапии неходжкинских лимфом. В: *Русский медицинский журнал*. 2001, № 22, с. 992.
13. Тимофеева О.Л. *Неходжкинские лимфомы у пожилых (клинико-иммунологические характеристики)*: авт. дисс. к.м.н. Москва, 2010.
14. Тумян Т.С. Неходжкинские лимфомы. В: *Клиническая онкогематология*. 2015, № 8(4), с. 455-470.

Maria Robu, dr. șt. med., conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369023009;
e-mail: maria.robu@usmf.md

TUBERCULOZA
ȘI ALTE AFECȚIUNI
ALE PLĂMÂNILOR LA VÂRSTNICI
ȘI LA BĂTRÂNI: DATELE PUBLICAȚIILOR
ȘTIINȚIFICE ȘI ALE OBSERVAȚIILOR PERSONALE

C. IAVORSCHI^{1,2}, S. ALEXANDRU¹, E. TUDOR¹,
V. BOLOTNICOVA¹, A. BRUMARU¹, A. MOSCOVICIU¹,
A. CORLOTEANU¹, E. CULA¹, I. ȘINCARENCO²,
¹IMSP Institutul de Ftziopneumologie Chiril Draganiuc,
²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

În condițiile epidemiologice încordate privind tuberculoza pulmonară și schimbările demografice, ftziopneumologia gerontologică și geriatică reprezintă un compartiment important al medicinei contemporane. Scopul studiului realizat a fost prezentarea viziunii contemporane asupra problemei tuberculozei și a unor afecțiuni respiratorii, inclusiv ale altor sisteme și organe, în rândul persoanelor ≥ 65 de ani. Au fost analizate datele din literatură și datele proprii, obținute prin observarea pacienților cu tuberculoză, cu alte afecțiuni pulmonare și ale altor sisteme și organe. Sunt prezentate particularitățile de vârstă ale fiziologiei și patologiei organelor aparatului respirator și ale altor sisteme și organe, importanța clinică a comorbidității și multimorbidității, polipragmăziei și complianței bolnavilor vârstnici sau bătrâni cu tuberculoză. Revizuirea analitică pluriaspectuală a literaturii privind cercetările științifice în domeniul gerontologiei respiratorii și geriatriei, precum și observațiile proprii, au determinat că problema tuberculozei și a altor patologii concomitente, inclusiv respiratorii nespecifice, căpătând noi caracteristici, nu numai că își menține actualitatea în societatea contemporană, ci și capătă o importanță deosebită pentru sistemul ocrotirii sănătății. Abordarea asistenței medicale a pacienților din grupa persoanelor vârstnice sau bătrâne trebuie să fie complexă, ținând cont de cunoștințele contemporane în domeniul ftziopneumologiei.

Cuvinte-cheie: persoane vârstnice, persoane bătrâne, tuberculoză pulmonară, morbiditate, mortalitate, bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic, pneumonie, maladii concomitente

Summary

Tuberculosis and other lung diseases in older people and senile: data based on scientific works and personal evidence

During the poor epidemiological situation concerning pulmonary tuberculosis and changes to demographic and gerontological and geriatric phthisiopulmonology represents a special and important field of the modern respiratory medicine. The purpose of the study was to present a contemporary view on the problem of tuberculosis and other respiratory diseases, including other systems and organs among people aged 65 and older. There were analyzed the data from the literature and the data obtained among people aged 65 and older with tuberculosis and other concomitant diseases, including other lung diseases. There are presented the age peculiarities of the physiology and pathology of the organs of the respiratory system and of other systems and organs, the clinical importance of comorbidity and multimorbidity, polypragmatism and the compliance of the elderly and olderly patients with tuberculosis. Pluriaspective analytical review of the literature

on scientific research in the field of respiratory gerontology and geriatrics and our observations revealed that the problem of tuberculosis and other concomitant pathologies, including nonspecific respiratory pathologies, acquiring new characteristics, not only remains relevant in contemporary society, but also presents as being very important for the health care system. The approach to medical care for old patients must be complex, taking into account contemporary knowledge in the field of phthisiopneumology.

Keywords: older people and senile age, pulmonary tuberculosis, morbidity, mortality, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, concomitant diseases

Резюме

Туберкулез и другие заболевания легких у лиц пожилого и старческого возраста: данные научных публикаций и собственных наблюдений

В условиях эпидемиологической напряженности по туберкулезу легких и изменений демографической ситуации геронтологическая и гериатрическая фтизиопульмонология представляет собой особый и важный раздел современной медицины. Цель статьи – представить современный взгляд на проблему туберкулеза и других респираторных заболеваний, у людей в возрасте 65 лет и старше. Были проанализированы данные литературы и данные собственных наблюдений за больными туберкулезом легких, неспецифическими заболеваниями легких и другими сопутствующими заболеваниями в возрасте ≥ 65 лет. Представлены возрастные особенности физиологии и патологии органов дыхательной системы и других систем и органов, клиническое значение сопутствующей патологии и мультиморбидности, полипрагмазии и приверженности лечению пожилых пациентов больных туберкулезом. Аналитический обзор литературы по респираторной геронтологии и гериатрии и наши наблюдения показали, что проблема туберкулеза и других сопутствующих патологий, включая неспецифические респираторные заболевания, приобретая новые характеристики, не только остается актуальной в современном обществе, но и является очень важной для системы здравоохранения. Подход к оказанию медицинской помощи пациентам пожилого возраста должен быть комплексным, с учетом современных знаний в области фтизиатрии и геронтологии.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, туберкулез легких, заболеваемость, смертность, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмония, сопутствующие заболевания

Introducere

Tuberculoza (TB) asociată cu alte boli acute sau cronice nespecifice ale aparatului respirator (BNAR), inclusiv cu alte maladii concomitente, constituie o problemă stringentă și de mare importanță în legătură cu faptul că, în ultimele trei decenii ale secolului XX și în secolul XXI, s-a modificat esențial componența de vârstă a populației de pe glob ca urmare a creșterii longevității oamenilor. În diferite țări, ponderea persoanelor vârstnice sau bătrâne reprezintă actualmente de la 20% până la 71,8% din numărul total al populației [5, 19, 47, 48]. În același timp, se constată că în procesul îmbătrânirii organismului la persoanele vârstnice apar premise suplimentare pentru dezvoltarea multor boli și stări de comorbiditate și multimorbiditate. De aceea, în prezent a devenit absolut evidentă importanța abordării și soluționării problemelor complicate privind asigurarea sănătății tuturor persoanelor, fără discriminare și indiferent de vârstă.

Cât privește TB pulmonară în contextul celor menționate, mai întâi de toate, a apărut necesitatea de a îmbunătăți procesul de observație a situației epidemiologice și de a întreprinde măsuri medico-organizaționale adecvate și oportune [2, 10, 11, 15]. Un șir de cercetări au relevat că, pe măsura ameliorării situației epidemiologice, cel mai des se îmbolnăvesc de TB persoanele mai în vârstă și de sex masculin, iar în situații nefavorabile, riscului de îmbolnăvire sunt supuse mai frecvent persoanele tinere și femeile [21, 53, 54]. Discutarea pe scară largă a particularităților epidemiologiei, diagnosticului și tacticii de observație a pacienților care reprezintă persoanele vârstnice sau bătrâne cu TB și boli cronice nespecifice și-a găsit reflectarea în literatura de specialitate din ultimele două decenii [1, 43]. În special în Federația Rusă, începând cu anul 1999, în cadrul Congresului I al Gerontologilor și Geriatrilor din Rusia, într-un șir de publicații pe marginea studiilor privind cercetările științifice sunt prezentate realitățile la zi în ceea ce privește combaterea TB pulmonare la această categorie de bolnavi [54, 55].

În prezent, când TB reprezintă o boală periculoasă atât infecțioasă, cât și de importanță socială, care curmă vieți omenești în întreaga lume, un eveniment important a fost Conferința regională a ONU pentru Europa și Asia Centrală din 9 mai 2018 de la Geneva (Elveția), unde a fost elaborată poziția generală privind eradicarea acestei maladii (*End-TB*) și consolidarea relațiilor cu serviciile care se ocupă de bolile neinfecțioase. Una dintre principiile acestei poziții a fost „cuprinderea totală de către sistemele naționale de ocrotire a sănătății, în special de către asistența primară medico-sanitară, și asigurarea accesului la servicii medicale pentru toți oamenii,

la orice vârstă” [13]. Din păcate, constatăm că bolile nespecifice ale aparatului respirator de asemenea sunt foarte răspândite în lume [3, 4]. Îmbătrânirea prognozată a populației la nivel global, bineînțeles, va necesita cheltuieli economice importante pentru influențarea determinantelor medico-sociale ale sănătății și pregătirea resurselor de cadre de profil larg, care să posede cunoștințe și tehnologii noi.

În Republica Moldova, în condițiile apariției multor noi probleme, legate de demografia populației și numărul în creștere al bolilor respiratorii, cu toate tendințele pozitive privind epidemiologia TB, în scopul realizării prevederilor conceptuale de bază ale OMS și ale Programului Național *Sănătate 2020*, medicilor și organizatorilor din domeniul sistemului de sănătate li s-a cerut să țină cont de un șir de factori. Este vorba, în special, de particularitățile medico-sociale și clinice ale contingentului de bolnavi ce reprezintă persoanele vârstnice și cele bătrâne, de volumul și accesibilitatea asistenței medicale de profil ftiziopneumologic, care să nu admită discriminarea după principiul vârstei, precum și de reducerea conservatismului în cazul tratării pacienților cu orientare nu pe vârsta cronologică, ci pe cea biologică etc. Mai mult decât atât, adaptarea prevederilor în vigoare privind organizarea măsurilor de tratament și profilactice în rândul contingentului de bolnavi care se încadrează în această vârstă, la performanțele actuale ale științei și practicii și la menținerea balanței volumului de ajutor medical la nivelul verigii primare a ocrotirii sănătății și al serviciilor specializate ale acesteia au dictat necesitatea studierii ulterioare a problemelor enumerate mai sus.

Scopul studiului realizat a fost prezentarea viziunii contemporane asupra problemei tuberculozei și a unor afecțiuni respiratorii, inclusiv ale altor sisteme și organe, în rândul persoanelor de 65 de ani și mai mult.

Materiale și metode

Au fost studiate datele cu privire la persoanele vârstnice și cele bătrâne care suferă de tuberculoză și patologii respiratorii nespecifice, precum și de alte maladii concomitente, în baza analizei literaturii de specialitate, accesate în bazele de date *NCBI*, *HINARI*, *WHO.int.*, după cuvintele-cheie: *persoane vârstnice*, *persoane bătrâne*, *tuberculoză pulmonară*, *maladii concomitente*, *boli nespecifice ale aparatului respirator*, *boli cardiovasculare*, *boli ale tractului digestiv*, *coinfecție TB/HIV*, *boli psihice*, *TB/diabet zaharat*, *astm bronșic*, *pneumonie*, *recidive TB*, *morbiditate*, *mortalitate*.

Din baza de date *SIMETB* – Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (Formularul TB 089-1/e) au fost studiate datele pentru anii

2018 și 2019. Au fost incluse în cercetare numai persoanele de 65 de ani și mai mult, diagnosticate cu tuberculoză. Formularele cu date incomplete au fost excluse din studiu.

Rezultate și discuții

Conform datelor din literatura medicală, problemele diagnosticului, tratamentului și reabilitării bolnavilor din grupa persoanelor vârstnice și a celor bătrâne cu TB și boli ale aparatului respirator reclamă din partea medicilor luarea în considerare a unui șir de stări și factori [31, 40]. Mai întâi de toate, este vorba de schimbările morfologice și funcționale care au loc odată cu vârsta la nivelul sistemului bronhopulmonar și al altor organe (rinichi, ficat, inimă, sistem nervos central). Se observă diminuarea resurselor energetice, a potențialului de adaptare, compensator și reparator [52, 55]. Este extrem de importantă prezența diverselor boli asociate și a polipragmaziei, caracteristice pentru bolnavii din această categorie, precum și complianța redusă foarte frecvent întâlnită [37, 49].

De regulă, la manifestările de vârstă se atribuie: sarcopenia, cifoza, rigiditatea cutiei toracice, reducerea capacității mușchilor respiratorii, pierderea elasticității parenchimului pulmonar, care conduc la reducerea vitezei expirației și la mărirea volumului rezidual al plămânilor, de asemenea determină diminuarea gradului de activitate a surfactantului, perturbarea clearance-ului mucociliar și alte procese involutive în toate elementele organelor respiratorii [37, 50]. În sursele bibliografice de asemenea se menționează că particularitățile și complicațiile diagnosticului și tratamentului bolnavilor din grupa persoanelor vârstnice sau bătrâne, pe lângă cele menționate, sunt determinate de reducerea proceselor cognitive și de socializarea insuficientă. Din aceste cauze, ei evaluează inadecvat simptomele bolii, practică autotratamentul, solicită cu întârziere ajutorul medical, deseori atunci când deja apar complicații [34, 46, 51].

Examinând potențialul epidemiologic al TB pulmonare, este necesar să subliniem că prezența infecției tuberculoase latente (ITL) la pacienții vârstnici, preponderența persoanelor cu modificări posttuberculoase în plămâni și în ganglionii limfatici intratoracici (calcinat, sectoare ale pneumosclerozei, modificări buloase) reprezintă factorii cei mai importanți de risc ai evoluției unui proces activ [6, 14]. În cazul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), pe lângă fumat, importanța acestor schimbări morfopatologice este de asemenea substanțială [24]. Cercetările efectuate de M.I. Perelman ș.a. (2007) [53] au relevat că în prezența diversilor factori ce reduc imunitatea generală, focarele posttuberculoase

petrificate, care mențin agenții patogeni persistenti ai TB, devin o sursă de reactivare endogenă a TB pulmonare. Ca rezultat al demineralizării focarelor, are loc extragerea sărurilor de calciu, reversiunea agentului patogen al TB. Aceste procese constituie o componentă importantă a patogenezei TB la bătrâni. Un anumit rol în evoluția TB secundare îl are superinfecția exogenă masivă la o nouă infectare cu micobacterii (MBT). În acest sens, este necesar de subliniat că confirmarea superinfecției exogene în patogeneza TB a devenit posibilă datorită implementării metodelor molecular-genetice contemporane de cercetare [46].

Conform datelor unor cercetări [46, 53], în funcție de durata bolii, la bolnavii din grupa persoanelor vârstnice sau bătrâne se disting două forme clinice: 1) tuberculoza pulmonară a persoanelor *în vârstă* și 2) cea a persoanelor *bătrâne*. Prima formă se începe, de regulă, la o vârstă tânără sau mijlocie, durează ani de zile și uneori, ca urmare a evoluției fulminante, este diagnosticată abia la o vârstă înaintată. Acești pacienți se află o perioadă îndelungată sub observația medicilor generaliști, care stabilesc diagnostice ale diverselor boli. Cel mai des se întâlnesc maladii cronice nespecifice ale organelor respiratorii sau patologii oncologice. Ca urmare a unui tratament defectuos al tuberculozei pulmonare și a altor cauze, se poate dezvolta forma fibrocavitară și cea cirotică, similare ca manifestare morfologică cu BPOC și bronșiectazia.

Tuberculoza pulmonară la persoanele în vârstă este definită ca tuberculoză ce evoluează la persoanele din grupele vârstnice ca urmare a reactivării procesului în sectoarele în care s-au produs modificări posttuberculoase pulmonare sau în focare ale ganglionilor limfatici intratoracici.

În ultimii ani au apărut publicații care evidențiază rolul substanțial al statutului social al bolnavilor în formarea particularităților evoluției TB pulmonare [26, 28, 30]. Factori majori în acest caz sunt: sexul persoanei, starea materială, singurătatea, modul de viață, deprinderile nocive, locul de trai.

În funcție de manifestările clinice ale TB pulmonare la persoanele în vârstă și cele bătrâne, de asemenea au fost evidențiate două variante ale evoluției bolii. În particular, una dintre acestea se manifestă cu simptome evidente de intoxicație generală, tuse cu eliminarea sputei, dispnee, mai rar cu expectorație de sânge și dureri în cutia toracică. Actualmente prevalează mai des starea satisfăcătoare sau cea de gravitate medie, cu sindrom de intoxicație fără manifestări evidente, sindrom bronhopulmonar și cu debut nu întotdeauna tipic [9, 33].

Problema legată de depistare și de dificultățile diagnosticării și determinată nu doar de particularitățile

și manifestarea tabloului clinic, ci și de durata îndelungată a TB sub "masca" altor maladii, de adresarea tardivă la medic, ca urmare a atitudinii neglijente a pacientului față de sănătatea sa, a polimorbidității de fundal, ce contribuie la evoluția TB [25, 27, 29, 39]. Acest fundal deseori este creat de următoarele patologii, care agravează evoluția TB: diabetul zaharat (DZ), bolile cardiovasculare (BCV), BPOC, astmul bronșic (AB), refluxul gastroesofagian (RGE) [8, 17, 23, 38, 45, 56]. Bineînțeles, factorii și bolile asociate enumerate mai sus nu pot să nu se reflecte și asupra particularităților tratamentului TB și a reabilitării în cazul acestei categorii de bolnavi. Astfel, T.E. Uvarova (2003) [52] relevă că un impediment important în efectuarea chimioterapiei intensive a TB pulmonare îl reprezintă bolile cardiovasculare. Conform datelor prezentate de alți autori [44], într-un șir de cazuri, patologia cardiorespiratorie frecventă, pe măsură ce progresează, capătă rolul de boală principală sau concurențială, care înrăutățește prognosticul. Evoluția insuficienței cardiopulmonare conduce la sfârșit letal la cei mai mulți dintre acești bolnavi.

Atrag atenția cercetările în care se subliniază că o importanță hotărâtoare în tratamentul pacienților ftiziogeriatrici o au factorii personali ai complianței [49]. Având sub observație bolnavi vârstnici cu evoluție cronică și/sau complicată a TB, autorii au remarcat prezența frecventă a unor asemenea factori cum ar fi labilitatea emoțională, insuficiența motivației, rigiditatea gândirii. Acești factori au constituit un impediment nu numai în complianța deplină, ci și în acceptarea tratamentului. Întreruperea tratamentului antituberculos sau folosirea ocazională a preparatelor, complexitatea tratamentului au diminuat eficiența acestuia. În legătură cu reducerea resurselor psihologice de adaptare în contextul motivației și al acceptării tratamentului, bolnavii din grupa persoanelor vârstnice sau bătrâne au necesitatea intervenției psihocorecționale speciale din partea unui psiholog.

Întrucât marea majoritate a bolnavilor vârstnici sau bătrâni, pe lângă TB pulmonară, suferă și de alte boli asociate, din cauza cărora ei sunt nevoiți să utilizeze și alte preparate medicamentoase în afară de cele antituberculoase, este important să se țină cont de posibilul pericol al administrării lor simultane și de frecvența reacțiilor adverse. Complicațiile legate de regimul de chimioterapie se manifestă, în special, în cazul multidrogrezistenței [7]. În fața medicului-ftiziopneumolog stă sarcină dificilă de observare a acestei categorii de bolnavi.

Disponând de o bază enormă de date informaționale în sfera ocrotirii sănătății, ținem să menționăm că nu doar TB amenință sănătatea persoanelor vârstnice sau bătrâne, ci și alte boli ne-

specifice ale aparatului respirator. Cercetătorii din lumea întreagă continuă să studieze aceste probleme, punând accent pe bolile sociale: BPOC, AB etc. Ca urmare a cercetărilor efectuate, a fost relevată o frecvență destul de mare a prezenței profilului determinant și a factorilor de risc ai morbidității de TB și BNAR, precum și interacțiunea acestora, care influențează patogeneza și patochineza. Printre acești factori menționăm: fumatul, ecologia proastă, viciile profesionale și/sau existențiale, rezistența medicamentoasă în continuă creștere a agenților patogeni. În legătură cu aceasta, în ultimii ani, cercetătorii autohtoni și cei din străinătate acordă o atenție tot mai mare nu numai patologiei bronhopulmonare numite "autonomă", ci și maladiilor asociate. Cea mai frecventă patologie mixtă e compusă din: BPOC și TB pulmonară, TB și AB [16, 18, 20].

Necesitatea studierii bolilor infecțioase și a celor neinfecțioase ale sistemului respirator este dictată de povara lor socială înaltă, precum și de dificultățile serioase de diagnostic diferențial cu TB pulmonară la oamenii în vârstă. În condițiile rețelei de tratament unic, cel mai des se constată atât cazuri de hipodiagnostic, cât și cazuri de hiperdiagnostic. Complexitatea diagnosticului imagistic, în particular, este determinată de faptul că tabloul radiologic al patologiei pulmonare la persoanele vârstnice sau bătrâne se constituie din îmbinarea schimbărilor legate de vârstă și a semioticii specifice și celei nespecifice (urme ale unei TB primar suportate, maladii nespecifice ale plămânilor, manifestări hemostatice în cercul mic al circulației sangvine). Dificultăți deosebite apar în perioada acutizării bolilor pulmonare nespecifice. De exemplu, pe fundalul emfizemului și pneumosclerozei, este dificil de identificat o cavernă și, dimpotrivă, cavitatea buloasă poate fi confundată cu o cavernă veritabilă.

Actualmente, rolul cercetării radiologice a crescut substanțial datorită posibilității de aplicare a sintezei tomografice în diagnosticul maladiilor pulmonare. În prezent se observă un interes sporit față de cunoștințele legate de pneumonii și de complicațiile grave sau medii ale BPOC. În rândul contingentului bolnavilor din grupa persoanelor vârstnice sau bătrâne, un număr impunător îl reprezintă cei care au fost diagnosticați cu pneumonie. S-a relatat că, în țările dezvoltate, aproape o jumătate din cazurile de internare din cauza pneumoniei comunitare sunt pe seama persoanelor mai în vârstă de 65 de ani [12]. În același timp, este necesar să menționăm că, pe lângă agenții patogeni bacterieni dominanți, începând cu anii 1970, se studiază intens influența etiologică a virusurilor asupra morbidității prin pneumonii comunitare și a complicațiilor legate de BPOC. Un pas hotărâtor a fost localizarea focarului de pneumonie

atipică (SARS) în Hong Kong în 2002, a cărei cauză a fost noul coronavirus. Dacă ne referim la situația actuală – pandemia de coronavirus COVID-19 din anul 2020 (SARS-Cov-2), atunci din analiza rapoartelor privind morbiditatea și mortalitatea rezultă că cei mai vulnerabili s-au dovedit a fi persoanele vârstnice și cele bătrâne.

Ca și în lumea întreagă, comunitatea profesională a ftiziopneumologilor din Republica Moldova, în contextul creșterii numărului persoanelor vârstnice și al celor bătrâne, al relațiilor pluriaspectuale dintre maladiile infecțioase și cele neinfecțioase, de asemenea este preocupată de problemele enunțate. În centrul atenției lor se află și îmbunătățirea calității asistenței medicale în lumina progreselor înregistrate de știința medicală. Accentul se pune pe creșterea gradului de informare a pacienților, pe corecția factorilor de risc modificabili, pe tratamentul stărilor clinice asociate, pe depistarea la timp a TB și a BNAR [22, 32, 35-36, 41-42].

În contextul celor expuse mai sus și ținând cont de situația demografică și epidemiologică din țară, de aderarea Republicii Moldova la Strategia globală de eradicare a TB (*EndTB*), am considerat oportună reflectarea realităților ce țin de practica clinică din republică și a rezultatelor cercetărilor științifice în domeniul combaterii TB în rândul persoanelor vârstnice și al celor bătrâne. Analizând indicii epidemiologici de bază privind TB pulmonar pe anii 2018-2019 în rândul persoanelor de 65 de ani și mai mult în comparație cu indicii privind populația generală, s-a determinat că în total pe țară, în 2018, au fost înregistrate 2176 de cazuri noi de TB pulmonar (1618 bărbați și 558 femei); recidive ale îmbolnăvirii – 545 (439 bărbați și 106 femei). În 2019 s-au înregistrat 2038 de cazuri noi de TB pulmonară (1515 bărbați și 523 femei), recidive ale îmbolnăvirii – 566 (442 bărbați și 124 femei). Particularitățile rezervorului TB pulmonare în grupa bolnavilor cu vârsta de 65 de ani și mai mult sunt ilustrate în *tabelele 1 și 2*.

Formele clinice sunt caracterizate prin predominarea formei infiltrative a tuberculozei – 83,3% în 2018, fiind în creștere în 2019, constituind 86,7% printre cazurile noi, de asemenea printre recidive – 90,9% și, respectiv, 91,5%, cauza recidivei tuberculozei, conform datelor literaturii, fiind diverși factori ce contribuie la o reactivare endogenă, dar și o suprainfecție exogenă [46, 53]. Printre cazurile noi, comparativ cu recidivele, predomină formele nodulară și diseminată – 15,4% și, respectiv, 11,4% în 2019, cu o ușoară descreștere în comparație cu 2018. Problema depistării timpurii și dificultățile diagnosticării sunt determinate și de "masca" altor maladii, de polimorbiditatea stării de fundal, ce conduc la evoluția TB [25, 27, 29, 39].

Tabelul 1

Incidența tuberculozei pulmonare

Grupa	Anul și sexul M/F (cifre absolute)					
	2018			2019		
	Total	M	F	Total	M	F
Caz nou	156	95	61	166	109	57
Recidive	44	30	14	59	44	15

Tabelul 2

Formele clinice ale tuberculozei pulmonare

Forma clinică	Anii și cazurile absolute de TB			
	Caz nou		Recidivă	
	2018	2019	2018	2019
Infiltrativă	130	144	40	54
Nodulară	15	8	2	0
Diseminată	9	11	0	2
Fibrocavitară	2	2	2	3
Generalizată	0	1	0	0
Total	156	166	44	59

Datele privind cazurile de deces prin TB pulmonară în grupa de vârstă respectivă, în general, în rândul cazurilor noi și al recidivelor sunt următoarele: în 2018 s-au înregistrat 26 (13%) cazuri de decese, dintre care 13 (50%) au fost sub observația medicilor timp de până la un an. La doi bolnavi, diagnosticul de TB pulmonară a fost stabilit post-mortem. În 2019 s-au înregistrat 27 (12%) de pacienți, până la 1 an de observație – 19 (70,3%), post-mortem – 1 caz.

În rândul persoanelor vârstnice și al celor bătrâne se remarcă o rată înaltă de patologii concomitente – 53,8% în 2018 și, respectiv, 52,4% în 2019, printre care predomină patologii nespecifice ale aparatului respirator, cele cardiovasculare și ale tractului digestiv, care constituie 26,2% în 2018 și 35,5% în 2019. De asemenea, se remarcă predominarea diabetului zaharat cu 9,6% în 2018 și 8,4% în 2019. Dintre alte maladii concomitente se remarcă bolile psihice, care constituie 6,4% în 2018 și 2,4% în 2019, neoplasmale cu 3,8% în 2018 și 3,0% în 2019, infecția HIV constituia 1,2% în 2018 și 2,4% în 2019. Aceste maladii concomitente agravează evoluția TB [8, 17, 23, 38, 45, 56].

Rata înaltă de decese până la un an de la depistare sugerează o depistare tardivă; totodată, un rol important asupra evoluției procesului specific îl joacă și prezența patologiiilor concomitente, menționate și în alte studii [8, 17, 23, 38, 45, 56].

Concluzii

Revizuirea analitică pluriaspectuală a literaturii privind cercetările științifice în domeniul gerontologiei respiratorii și geriatriei și observațiile proprii au relevat că problema tuberculozei și a altor patologii concomitente, inclusiv cele respiratorii nespecifice,

căpătând noi caracteristici, nu numai că își menține actualitatea în societatea contemporană, dar și capătă o importanță deosebită pentru sistemul ocrotirii sănătății. În primul rând, aceasta se referă la necesitatea optimizării activității asistenței medico-sanitare primare și a practicii ftiziopneumologilor, luând în considerare prezența patologiilor concomitente.

Printre direcțiile prioritare rămâne sporirea gradului de informare a populației în ceea ce privește TB, bolile pulmonare nespecifice și alte maladii somatice, excluderea manifestărilor de stigmatizare în raport cu persoanele care s-au îmbolnăvit de TB pulmonară și sporirea responsabilității sociale.

Abordarea problemei de asistență medicală a pacienților cu tuberculoză în rândul populației vârstnice și celei bătrâne trebuie să fie complexă, ținând cont de cunoștințele contemporane în domeniul ftiziopneumologiei.

Bibliografie

1. Cruz-Hervert Luis Pablo, Lourdes García-García, Leticia Ferreyra-Reyes, et al. Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes. In: *Age and Ageing*. 2012, vol. 41(4), pp. 488–495.
2. *Global tuberculosis report 2018*. WHO 2019.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for The Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019 Report. Disponibil pe: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-V.1.7-FINAL-14-Nov-2018-WMS.pdf>
4. *Global strategy for asthma, management and prevention*. Update 2017. Disponibil pe: <http://WWW.Chiesi.com.tr/img/download/documenti/366gina-2017main-report-finalV2.Pdf>
5. Gulierrez-Robledo L.M. Looking at the future of geriatric care in developing countries. In: *I. Gerontoi A. Biol. Sci Med. Sci*. 2002, vol. 57, nr. 3, pp. 162-167.
6. Kondo A., Oketani N., Kuwabora K., et al. An outbreak of pulmonary tuberculosis probably due exogenous reinfection at a nursing home for the elderly. In: *Kekkaku*. 2002, vol. 77(5), pp. 401-408.
7. Liu W.-L., Lai C.-C., Hsueh P.-R. Drug-resistant pattern of Mycobacterium tuberculosis isolates from elderly patients in Taiwan. In: *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. (Abstract Book)*. Berlin, Germany, 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 357.
8. Metev H., Gramatikov D., Getov D., et al. Pulmonary tuberculosis in the elderly. In: *I. Tubercul. Lung. Dis*. 2002, vol. 5, nr. 10, suppl. 1., pp. 151-152.
9. Moscanescu D., Nicolaescu O. et al. Particular features of tuberculosis in the elderly patients. In: *Europ. Resp. J.*, 2004, vol. 28, suppl. 48, p. 2599.
10. *Strategia de advocacy, comunicare și mobilizare socială în controlul tuberculozei în Republica Moldova (anii 2018-2020)*. Chișinău, 2017. 40 p.
11. Van den Brande P. Revised guidelines for the diagnosis and control of tuberculosis impact on management in the elderly. In: *Drugs Aging*. 2005, vol. 22, nr. 8, pp. 663–686.
12. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriuez Blanco T., et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. In: *Respir. Med*. 2009, vol. 103, pp. 309-316.
13. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2018. *United Nations Common Position on Ending HIV, TB and Viral Hepatitis through Intersectoral Collaboration*. 2018. 9.p.
14. World Health Organization, 2018. *Latent tuberculosis infection: updated consolidated guidelines for programmatic management*. 2018. 70 p.
15. World Health Organization. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019*. ECDC, 2017.
16. Асадулина Г.В., Муталова Э.Г., Бабушкина Г.В. и др. Структура заболеваний органов дыхания среди пациентов пожилого возраста. В: *XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса*. Москва, 2019, с. 11-12.
17. Багишева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2015, № 6, с. 21-22.
18. Багишева Н.В., Мордык А.В., Батищева Т.Л. и др. Варианты течения хронической обструктивной болезни легких у больных туберкулезом. В: *Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии»*. Москва. 2016, с. 4-5.
19. Барсуков В.Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения. В: *Альманах современной науки и образования*. 2014, № 7(85), с. 31-34.
20. Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. В: *Лечащий врач*. 2013, № 9, с. 20-24.
21. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н. и др. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI веке. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2018, том 96, № 11, с. 17-26.
22. Гурова Я.В., Мордык А.В., Соловьева Г.Г. и др. Персонифицированный подход в лечении больных туберкулезом легких. В: *Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров*. С.-Петербург, 2016, с. 59-61.
23. Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П. Эффективность и безопасность антисекреторной терапии у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В: *Лечащий врач*, 2016, N8, с. 37-39.
24. Дворецкий Л.И., Сергеева Е.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология. В: *Справочник поликлинического врача*. 2006, № 9, с. 27-34.
25. Дейкина О.Н., Перфильев А.В., Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. В: *Туберкулез и болезни легких*, 2015, № 11, с. 22-27
26. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных пожилого и старческого возраста. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2015, № 6, с. 50-51.

27. Демихова О.В., Якимова М.А., Карпина Н.Л. Возможности и проблемы диагностики туберкулеза на догоспитальном этапе. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2011, № 4, с. 124 -125.
28. Захаров А.В., Хохлов А.Л., Эргешов А.Э. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких у пациентов пожилого и старческого возраста при устойчивости возбудителя к изониазиду. В: *Клиническая геронтология*. 2017, № 7-8, с. 17-21.
29. Зубова Н.А., Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Сабгайда Т.П. Туберкулез легких у пациентов, выявленный во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2016, том 94, № 11, с. 22-28.
30. Ельцова С.В., Алексеев Г.В., Белова Т.В. Особенности течения туберкулеза у фтизиатрических больных. В: *Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения»*. Москва, 2016, с. 48-49.
31. Карачунский М.А., Уварова Т.Е. Туберкулез у лиц пожилого возраста в современных условиях. В: *Проблемы туберкулеза*. 2003, № 4, с. 55 -57.
32. Карачунский М.А., Каминская О.Г., Уварова Т.Е. Современный подход к лечению туберкулеза легких в пожилом и старческом возрасте. В: *Клиническая геронтология*. 2004, № 4, с. 16 -19.
33. Карцер Л.И., Барштейн Ю.А., Ариэль Б.М. Клинико-анатомические особенности туберкулеза в пожилом и старческом возрасте. В: *Клиническая геронтология*. 2003, № 9, с. 40.
34. Козлова О.Ф., Исаева Б.Л., Мукашева А.С. Туберкулез как социально значимая патология у лиц пожилого возраста. В: *Тюменский медицинский журнал*. 2014, том 16, № 2, с. 19-20.
35. Комарова А.Н., Алиев Ф.Ш., Долгинцев В.И. Некоторые аспекты качества жизни людей в возрасте 75 лет и старше. В: *Тюменский медицинский журнал*. 2014, том. 16, № 2, с. 20.
36. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Медико-социальная помощь пожилым: группы повышенного риска. В: *Клиническая геронтология*. 2005, № 1, с. 88–91.
37. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественные и качественные оценки. В: *Клиническая геронтология*. 2012, том 18, № 1-2, с. 36–42.
38. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В: *Лечащий врач*. 2015, № 8, с. 36–38.
39. Лушников А.В. *Туберкулезный плеврит у лиц пожилого и старческого возраста в современных условиях*: автореф. дисс. канд. мед. Наук. Москва, 2010. 24 с.
40. Мальцев С.Н. О негативных особенностях лечения пожилых пациентов. В: *Клиническая геронтология*, 2012, том 18, № 7-8, с. 14–17.
41. Малыхин Ф.Т., Апагуни А.А., Джатдоева М.Х. Информированность пациентов разных возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких о своем заболевании. В: *XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса*. Москва, 2019, с. 150-151.
42. Моисеева М.В., Викторова И.А., Багишева Н.В. и др. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, легочным туберкулезом и при сочетании двух нозологий. В: *Лечащий врач*. 2019, № 11, с. 60–63.
43. Молофеев А.Н. *Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза*: автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва, 2004. 67 с.
44. Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Лукина М.В. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых больных. В: *Лечащий врач*. 2014, № 7, с. 32–37.
45. Овчаренко С.И. Пожилой больной бронхиальной астмой: особенности ингаляционной терапии. В: *Справочник поликлинического врача*. 2006, № 4, с. 35-37.
46. Пак Ф.П. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста. В: *Фтизиатрия. Справочник*. Москва, 2008. 202 с.
47. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Асанов Р.Б. и др. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2019, том 97, № 12, с. 22-27.
48. Скороварова И.И., Логинов А.В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста. В: *Оренбургский медицинский вестник*. 2016, том IV, № 3(15), с. 94-96.
49. Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Золотова Н.В. Личностные факторы комплаентности больных туберкулезом легких. В: *Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения»*. Москва, 2016, с. 101-102.
50. Сулейманова А.К., Сафонова Ю.А., Баранова И.А. Частота саркопении у пациентов со стабильно хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.) В: *Пульмонология*. 2019, том 29, № 6, с. 564-569.
51. Табеева Г.Р., Азумова Ю.З. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практическое руководство для врачей. В: *Практическая медицина*. 2010, с. 1-56.
52. Уварова Т.Е. Особенности клинической симптоматики туберкулеза легких у больных старше 60 лет с различной переносимостью интенсивной химиотерапии. В: *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003, № 9, с. 19-21.
53. *Фтизиатрия*. Национальное руководство под редакцией М. И. Перельмана. Москва, 2007. 512 с.
54. Чуркин С.А. *Особенности течения туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста*: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2007. 11 с.
55. Шмелев Е.И. Применение тиотропиума бромида у больных хронической обструктивной болезнью легких в старших возрастных группах. В: *Пульмонология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2006, с. 26-29.
56. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б., Трубников Г.В. и др. Сопутствующие заболевания пищеварительной системы у больных геронтологического возраста с бронхолегочной патологией. В: *15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник тезисов*. Москва, 2007, с. 147.

Constantin Iavorschi, dr. hab. șt. med.,
 profesor cercetător, academician AȘM,
 Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc,
 tel.: +373 22572204,
 e-mail: ciavorschi@gmail.com

BRONȘIECTAZIILE LA PACIENTUL VÂRSTNIC

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

Rezumat

Patologia vârstnicului rămâne a fi o permanentă provocare pentru clinician. Bolile căilor aeriene sunt frecvente la vârstnici, convențional definiți ca persoane cu vârsta peste 65 de ani. Îmbătrânirea cauzează un șir de modificări fiziologice și funcționale, cu o tendință generală spre atrofie și reducerea eficienței funcționale a diferitor sisteme de organe, inclusiv cel respirator. Incidența bronșiectaziilor nefibrochistice este de 2-5 pacienți la 1000 populație. Ponderele pacienților vârstnici în grupa pacienților adulți cu bronșiectazii depășește 50%, boala fiind mai severă odată cu înaintarea în vârstă. Leziunile pulmonare și ale căilor aeriene identificate la examenul imagistic al toracelui prin tomografie computerizată la pacienții vârstnici trebuie evaluate prin prisma particularităților fiziologice legate de vârstă în scopul diferențierii acestora de modificările patologice. Cumulul de comorbidități, severitatea afecțiunii principale, dificultățile de monitorizare a terapiei și de complianță pot influența evoluția bolii și prognosticul, vârstnicul fiind foarte fragil.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii, vârstnici, imagistică

Summary

Bronchiectasis in the elderly

Elderly patients remain a challenging problem for clinicians. Lung and airways diseases are common in the elderly, conventionally defined as people over 65 years old. Aging causes a series of physiological and functional changes with a general tendency towards atrophy and functional reduction of different organ systems, including the respiratory system. The incidence of non-fibrocytic bronchiectasis is 2-5 patients per 1000 population. The prevalence of elderly patients in the group of adult patients with bronchiectasis exceeds 50%, the disease being more severe in the elder and frailer patients. Specific radiological appearance of age-related physiological features identified on chest imaging should be evaluated in order to differentiate them from pathological changes. The elderly is a frailer group population, the disease outcome and prognosis being influenced by the huge number of comorbidities, by the severity of the main condition, difficulties of treatment monitoring and adherence.

Keywords: bronchiectasis, the elderly, imaging

Резюме

Бронхоэктазы у пожилых пациентов

В практической деятельности врача патология пожилых людей остается важной и нерешенной проблемой. Заболевания дыхательных путей встречаются довольно часто у пожилых, условно определяемых как люди старше 65 лет. Старение вызывает ряд физиологических и функциональных изменений с общей

тенденцией к атрофии и снижению функциональной эффективности различных органов, включая дыхательную систему. Частота бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, составляет 2-5 пациентов на 1000 населения. Доля пожилых пациентов в группе взрослых пациентов с бронхоэктазами превышает 50%, причем тяжесть заболевания усиливается с возрастом. Повреждения легких и дыхательных путей, выявленные с помощью компьютерной томографии грудной клетки у пожилых пациентов, должны оцениваться с точки зрения возрастных физиологических особенностей, чтобы отличать их от патологических изменений. Физиологическая хрупкость является важным аспектом комплексной оценки патологии у пожилого человека; сопутствующая патология, тяжесть основного заболевания, трудности мониторинга терапии могут повлиять на течение и прогноз болезни у пожилых пациентов с бронхоэктазами.

Ключевые слова: бронхоэктазы, пожилые люди, лучевая диагностика

Introducere

Îmbătrânirea populației a devenit unul dintre cei mai importanți factori sociali începând cu secolul XX. Speranța de viață a crescut cu câteva decenii (mai ales în țările dezvoltate) datorită condițiilor de viață mai bune, progreselor înregistrate în domeniul metodelor noi de diagnostic și de tratament, echipamentelor medicale apărute atât pentru tratamentul în staționar, cât și pentru îngrijirea de lungă durată la domiciliu.

Îmbătrânirea cauzează un șir de modificări fiziologice și funcționale, cu o tendință generală spre atrofie și reducerea eficienței funcționale a diferitor sisteme de organe, inclusiv cel respirator. Cea mai mare dilemă în ceea ce privește majoritatea anormalităților identificate la vârstnici constă în a determina dacă acestea sunt o consecință a involuției fiziologice sau sunt expresia unei maladii [1].

Bolile căilor aeriene sunt frecvente la vârstnici, convențional definiți ca persoane cu vârsta peste 65 de ani. Examinările imagistice sunt efectuate cu o frecvență mai mare la această grupă de pacienți, iar recunoașterea modificărilor patologice specifice maladiilor căilor aeriene permite diagnosticarea timpurie, urmată de un tratament adecvat.

Scopul studiului a fost evidențierea particularităților de diagnostic imagistic și de condu-

ită la pacienții vârstnici cu bronșiectazii prin prisma datelor existente în literatura de specialitate.

Rezultate și discuții

Incidența bronșiectaziilor nefibrochistice (NFC) este de 2-5 pacienți la 1000 populație [2], iar vârstnicii reprezintă populația dominantă în această boală, fapt evidențiat și prin studiul publicat de Bellelli și coaut., care a cuprins 1258 de pacienți selectați din șase țări europene [3]. În acest studiu, 51% din pacienți aveau vârsta ≥ 65 de ani, iar 19% – peste 75 de ani [3]. Vârsta avansată este recunoscută ca un factor de risc independent pentru severitatea bronșiectaziilor [4]. Reducerea rezervelor biologice, precum și asocierea unui număr mai mare de comorbidități, odată cu înaintarea în vârstă, ar putea explica impactul vârstei asupra fragilității [5, 6] și a mortalității [7, 8] la pacienții cu bronșiectazii. Fragilitatea reprezintă o stare de vulnerabilitate crescută, atribuită nivelului scăzut de reglare a homeostaziei, față de factorii de stres, majorând riscul de efecte negative asupra sănătății [6, 9]. Fragilitatea acestei grupe de pacienți este susținută și de alți factori (funcție pulmonară mai mică, indice de masă corporală mai mic, necesitatea spitalizărilor frecvente), ce au fost demonstrați ca având un impact semnificativ asupra severității și prognosticului bolii [4].

Etiologia bronșiectaziilor NFC este multifactorială, dar cele mai frecvente sunt cele idiopatice și cele postinfecțioase [10-12]. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative în structura etiologică a

bronșiectaziilor la adulții tineri și la vârstnici, cu excepția bronșiectaziilor asociate bronhopneumopatiei cronice obstructive, care s-au dovedit a fi identificate mai frecvent la populația în etate [3]. Bronșiectaziile asociate dischineziei ciliare primare, astmului bronșic și bolilor inflamatorii intestinale sunt mai frecvente la adulții tineri [3].

Tomografia computerizată de rezoluție înaltă (HRCT) rămâne a fi metoda de elecție în examinarea pacienților suspecți de bronșiectazii, fiind mult mai sensibilă decât radiografia toracelui, care ar putea omite prezența bronșiectaziilor în cazurile cu modificări minore sau exprimate moderat [13].

Tomografia computerizată cu detectori multipli (MDCT), asigurând o doză mai mică de iradiere, mai puține artefacte legate de respirație și posibilitatea unor reconstrucții multiplanare, a contribuit semnificativ la evaluarea prezenței, extinderii și severității bronșiectaziilor și a ameliorat gradul de încredere, în special pentru bronșiectaziile cilindrice [14].

Deși majorarea raportului bronhoarterial (BA) este un semn tipic pentru bronșiectazii, un raport BA peste 1 nu întotdeauna reflectă prezența bronșiectaziilor. Unii cercetători au demonstrat că raportul BA poate crește odată cu vârsta [15], fiind observat la un număr mare de subiecți asimptomatici cu vârsta peste 65 de ani, ce ar putea fi comparabil cu raportul BA determinat la pacienții cu bronșiectazii. O explicație a majorării raportului BA la vârstnici este efectul hipoxiei.



Figura 1. HRCT a cutiei toracice (fereastra parenchimotoasă, secțiunile coronare) efectuată pentru prima dată la un pacient de 81 de ani (nefumător, cunoscut cu hipertensiune arterială, bronșită cronică de 35 de ani, fără tratament bronhodilatator, internat pentru un sindrom de impregnare infecțioasă și sindrom de consolidare pulmonară) a evidențiat semne de emfizem pulmonar, multiple bronșiectazii chistice bilaterale, mai numeroase în lobul inferior pe dreapta, grupate în ciorchine (A–C), și un sindrom de consolidare pulmonară (C). Remarcăm calcificarea pereților aortei (A), calcificarea cartilajelor la nivelul traheii și bronhiilor mari (A, B), dar și la nivelul peretelui unei bronhii din lobul superior pe stânga, cu dilatarea lumenului, îngroșarea pleurei apicale și bride fibroase (sugestive pentru tuberculoza pulmonară autovindecată). Pacientul a decedat la vârsta de 85 de ani.

Vârsta trebuie luată în considerare la subiecții primar identificați cu semne imagistice de dilatare a lumenului bronșic (bronșiectazii cilindrice). Bronșiectaziile varicoase sunt mai clar vizualizate atunci când sunt secționare longitudinal față de planul secțiunii TC. Bronșiectaziile chistice (*figura 1*) sunt definite ca dilatări bronșice care depășesc 1 cm și deseori pot fi identificate în grupuri sub aspect de ciorchine [13, 16, 17]. Identificarea bronșiectaziilor chistice la vârstnici are o importanță mai mare decât a celor cilindrice, fiind asociată cu simptome clinice mai severe (cantități mai mari de spută expectorată zilnic), colonizarea căilor aeriene cu *Pseudomonas aeruginosa* și cu alți germeni oportuniști, care se întâlnesc la pacienții cu un sistem imun compromis și cu necesitatea unor spitalizări dese [17].

Cele mai frecvente modificări ale căilor aeriene, caracteristice pentru vârstnici, sunt:

- calcificarea cartilajelor traheobronșice, identificată în peste 65% cazuri la bărbați și în peste 40% cazuri la femei cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani. Calcificările pot fi vizualizate atât la radiografie, cât și la TC;
- deplasarea traheii spre dreapta, din cauza dimensiunilor mai mari ale arcului aortic cu ateroscleroză, mimând o masă mediastinală;
- aspectul de "trahee în teacă de sabie" sau "trahee-iatagan" este caracterizat de o îngustare transversă excesivă în porțiunea intratoracică a traheii (*figura 2*) și de un diametru sagital mărit (cu un raport diametru sagital : diametru coronar ce depășește 2:1). De obicei, apare la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și se consideră că îngustarea este legată de sechestrarea aerului în lobii superiori emfizematoși, tusea cronică și degenerarea cartilajinoasă. Traheea cu aspect de iatagan a fost descrisă la circa 5% din vârstnici și aproape în exclusivitate la bărbați, deseori asociată cu osificarea inelelor. Diagnosticul diferențial include compresiunea prin masa mediastinală extratraheală, traheobronhopatia osteocondroplastică, amiloidoza, policondrita recidivantă și traheea în teacă de sabie la pacienții cu cifoză excesivă;
- îngroșarea pereților bronșici din cauza depunerilor de colagen, precum și dilatarea lumenului bronhiilor, pot fi manifestări ale "plămânului senil";
- la vârstnici, fenomenul de "air trapping" este mai extins [18].

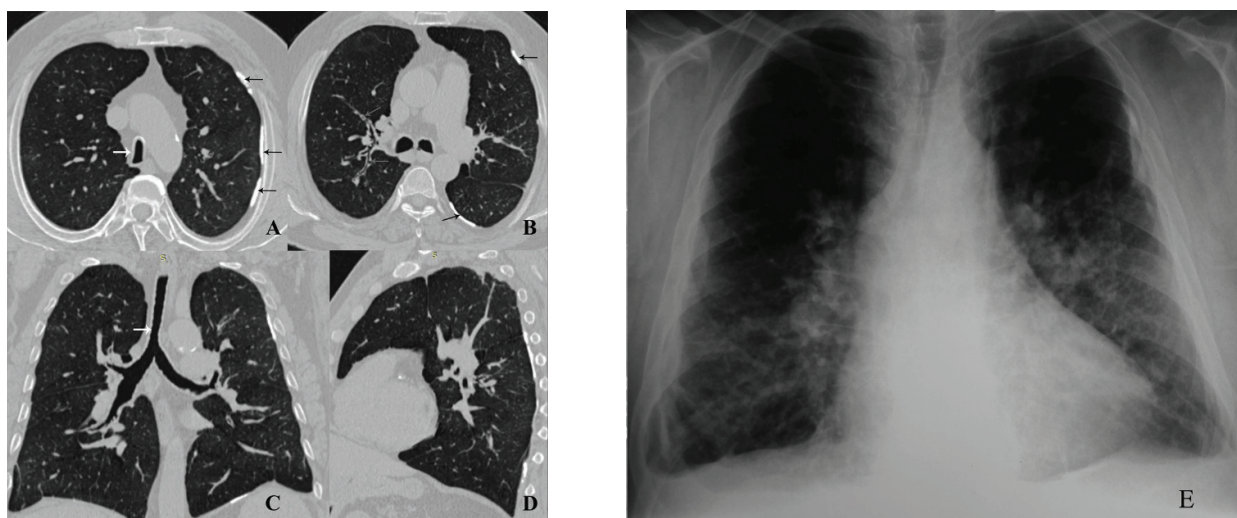


Figura 2. HRCT cutiei toracice efectuată la un pacient de 68 de ani (cunoscut cu BPOC, diabet zaharat, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială) demonstrează deformarea traheii sub formă de teacă de sabie (A – săgeata albă), determinată atât de sindromul de hiperinflație pulmonară, cât și de degenerarea inelelor traheale determinată de vârstă. Îngustarea lumenului pe toată porțiunea endotoracică a traheii (C) poate fi vizualizată și pe radiografia în incidență posteroanterioră (E). Fost fumător cu un indice al fumătorului de 40 pachet/an, a suportat tuberculoză pulmonară la vârsta de 60 de ani, cu recidivă la 62 de ani (în ambele cazuri cu tulpini sensibile). Pe radiografie se vizualizează diminuarea transparenței în câmpurile pulmonare inferioare bilateral, multiple aderențe pleuro-diafragmatice și pleuro-pericardice, sinusurile costofrenice obliterate, explicate prin îngroșarea pleurei (E). La examenul prin TC se vizualizează clar sectoare de calcificare a pleurei (A-D, "calusuri pleurale" – săgețile negre), dar și prezența bronșiectaziilor cilindrice care ar putea fi omise pe radiografie.

Printre leziunile imagistice asociate bronșiectaziilor, la populația vârstnică au fost descrise impactarea mucoidă, atelectazii și fenomenul de "air trapping". Severitatea sindromului obstructiv identificat la unii pacienți vârstnici cu bronșiectazii se corelează cu extinderea bronșiectaziilor și grosimea pereților bronșici [19].

Imunitatea compromisă și ineficiența clearance-ului mucociliar cu acumularea secrețiilor endobronșice la vârstnici pot cauza lezări ale componentelor tisulare ale pereților bronșici ca urmare a infecțiilor severe sau recurente. Procesul inflamator persistent și fibroza subiacentă pot conduce la distorsionarea mecanică a bronhiilor [13, 16, 20].

Colabarea căilor aeriene mari și impactarea mucoidă nu au demonstrat o corelație puternică cu disfuncția ventilatorie de tip obstructiv în studiile publicate [21]. Traheobronhomegalia poate fi identificată în unele boli congenitale (sindromul Mounier-Kuhn, sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos) [22, 23] sau poate fi dobândită (fibroză pulmonară în lobii superiori, emfizem, fibroză chistică, policondrită recidivantă, aspergiloză bronhopulmonară alergică, bronșiectazii) [24]. deseori, acești pacienți sunt asimptomatici sau prezintă simptome cauzate de infecțiile respiratorii recurente și de bronșiectazii.

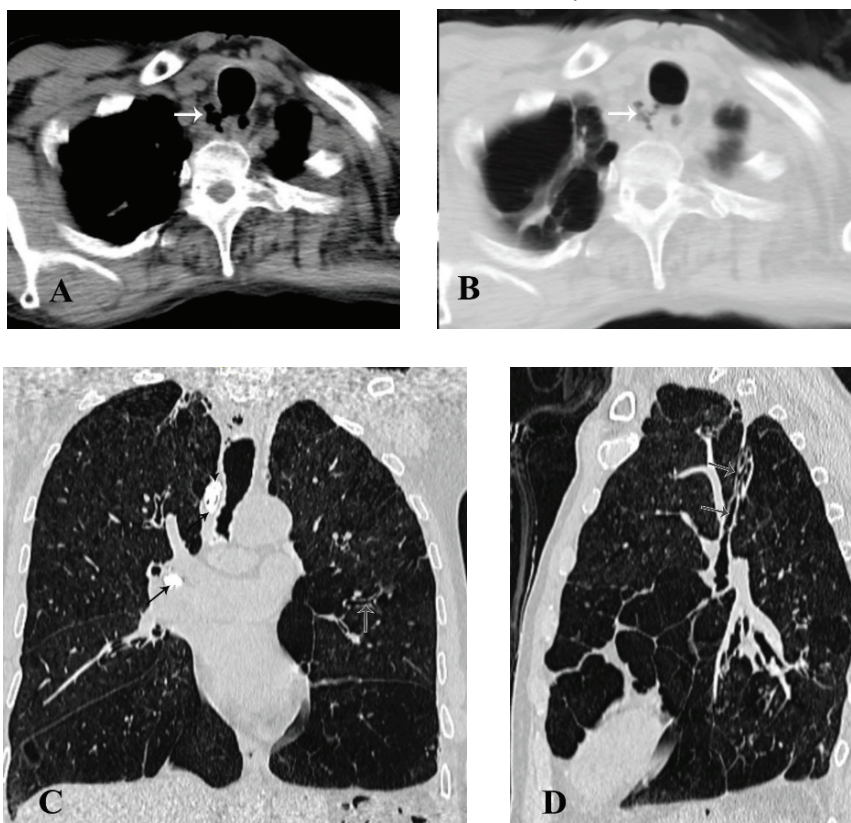


Figura 3. Diverticule traheale (săgețile albe) identificate la un pacient de 71 de ani cu BPOC și infecții pulmonare recurente. Imaginile TC secțiune axială în fereastra mediastinală (A) și parenchimotoasă (B) demonstrează prezența chisturilor aeriice paratraheale multiple (unele cu lumen comunicant cu traheea) la nivelul joncțiunii cervicotoracice pe peretele posterolateral drept al traheii. Remarcăm prezența bulelor emfizematoase și a opacităților grosiere în bandă cu îngroșarea pleurei apical bilateral (B). Lumenul traheii comprimat de arcul aortic și ganglionul limfatic paratraheal calcificat (sechelă a infecției tuberculoase tratate la vârsta de 35 de ani, C – săgețile negre). Imaginile în secțiune coronară (C) și sagitală (D) prezintă semne de emfizem, îngroșări pleurale cu festoane ce se întind spre parenchimul pulmonar și bronșiectazii cilindrice (săgețile gri).

Traheobronhomegalia, bronșiectaziile și multiplele diverticule traheobronșice sunt printre manifestările identificate frecvent la pacienții vârstnici cu traheobronhomegalie congenitală sau dobândită. Diverticulele traheale dobândite mai des își au originea la nivelul peretelui posterolateral al traheii, la nivelul joncțiunii cervicotoracice (figura 3), dar pot fi prezente la diferite nivele ale traheii și ale bronhiilor

principale [25, 26, 27]. Uneori pot atinge dimensiuni mari, necesitând intervenții chirurgicale pentru a fi rezolvate. Au ca mecanism subiacent hernierea mucoasei prin locurile de rezistență mică ale peretelui bronșic sau traheal ca urmare a creșterii presiunii intraluminală, mai frecvent identificate la pacienții cu tuse cronică. Diagnosticul diferențial va include faringocelul, diverticulul Zenker, hernia pulmonară

apicală, emfizemul paraseptal sau bulele emfizematoase. Opțiunile de tratament sunt influențate de simptome, vârstă, starea generală de sănătate. La vârstnici, din cauza fragilității acestora și a simptomelor mai puțin severe, se evită tratamentul chirurgical, acesta fiind indicat pacienților simptomatici tineri.

Traheomalacia poate fi întâlnită la unii pacienți vârstnici cu bronșiectazii, infecțiile cronice recurente fiind un factor de risc pentru dezvoltarea atrofiei fibrelor elastice din partea membranoasă a traheii și a flacidității cartilajului de suport traheal, ce cauzează

colapsul căilor aeriene în expir. Pacienții vârstnici cu traheomalacie frecvent sunt simptomatici, cu dispnee și wheezing. Modificări similare pot surveni și la nivelul bronhiilor principale, caracterizând traheobronhomalacia (figura 4). MDCT a toracelui efectuată în inspir/expir este considerată metoda de elecție [28, 29] pentru diagnostic (prezența semnului "încruntării" [30]) și cuantificarea severității colapsului (*ușoară* – reducerea lumenului în expir cu 50-74%, *moderată* – reducerea cu 75-99%, *severă* – reducerea cu 100% [29]).

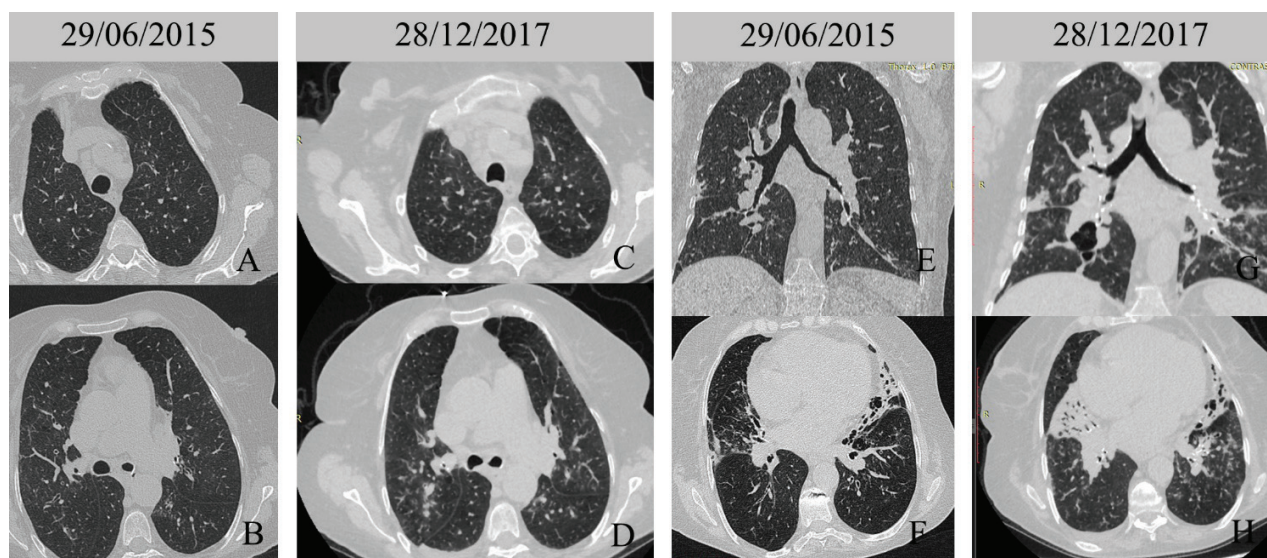


Figura 4. Leziuni ale căilor aeriene și evoluția acestora în timp la o pacientă primar diagnosticată cu bronșiectazii la vârsta de 69 de ani (2015). Remarcăm calcificarea cartilajelor traheale, a bronhiilor principale, dar și a pereților bronhiilor cu lumen dilatat la nivelul lobului mediu și al segmentelor linguale, care au progresat peste 2,5 ani, cu dezvoltarea bronșiectaziilor chistice și extinderea ariilor de atelectazii cicatriciale din drenajul inefficient al secrețiilor bronșice (E–F, G–H). Aspectul traheii în secțiunile axiale din imaginile C, D este sugestiv pentru traheobronhomalacie la un vârstnic cu infecții pulmonare recurente.

Populația geriatrică, în toate grupele etnice, indiferent de sex, reprezintă cel mai mare rezervor al infecției tuberculoase, inclusiv în țările dezvoltate [31, 32, 33]. Vârstnicii au un risc mai mare de reactivare a infecției latente, precum și de infectare cu *M. tuberculosis* din cauza bolilor cronice asociate, malnutriției, precum și a mecanismelor imunologice și de clearance mucociliar periclitare. Căile aeriene centrale sunt raportate a fi implicate în peste 40% cazuri de tuberculoză pulmonară, prin răspândire limfatică sau locală din ganglionii limfatici mediastinali afectați. Rezolvarea leziunilor de la nivelul bronhiilor, determinate de infecția tuberculoasă, poate evolua diferit de la stricturi la bronșiectazii. Numărul mare de sechele posttuberculoase identificate la necropsie la populația vârstnică sugerează subdiagnosticarea manifestărilor clinice la această grupă de pacienți [31]. Vârstnicii au un risc mai mare de a dezvolta forme diseminate din cauza sistemului

imun mai slab. La examenul imagistic prin TC pot fi identificate stenoze, bronșiectazii și calcificări ale pereților bronșici, asociate sau nu cu calcificări ganglionare și parenchimotoase, ce reprezintă o dovadă indirectă a infecției suportate în trecut.

Managementul pacienților vârstnici cu bronșiectazii nu este unul diferit față de celelalte categorii de vârstă și include măsuri pentru clearance-ul căilor respiratorii, prevenirea unui declin rapid al funcției pulmonare, prevenirea și tratamentul exacerbărilor infecțioase. Unele dificultăți sunt determinate de asocierea comorbidităților și a interacțiunilor medicamentoase, incapacitatea de a utiliza de sine stătător unele dispozitive necesare pentru luarea medicamentelor. Exacerbările la vârstnici necesită mai des spitalizări nu doar prin prisma unei forme severe, dar și din lipsa unui suport social și a persoanelor ce i-ar putea ajuta, precum și din cauza riscului dezvoltării delirului acut [34]. La pacienții colonizați

cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost observat un declin mai rapid al funcției pulmonare, un număr mai mare de exacerbari și spitalizări. La pacienții vârstnici a fost observată o rată mai mare de infecție cu *Clostridium difficile* [35], ca urmare a administrării tratamentului antibacterian (în special a celui de lungă durată în tentativa de eradicare a infecției cronice). Terapia de lungă durată cu macrolide de asemenea implică anumite riscuri la populația vârstnică, nu doar prin dezvoltarea rezistențelor bacteriene, ci și prin riscul sporit de cardiotoxicitate și ototoxicitate. Antibioterapia inhalatoare ar putea fi o opțiune pentru pacienții vârstnici, demonstrând mai puține reacții adverse comparativ cu antibioticele sistemice, dar necesită supraveghere pentru administrarea corectă în funcție de dispozitivele inhalatoare utilizate.

Tratamentul chirurgical al bronșiectaziilor include rezecții segmentare, lobare, pulmonectomie și transplantul pulmonar. Lipsesc studii randomizate ce ar demonstra superioritatea tratamentului chirurgical versus cel conservativ, în ghiduri fiind stipulată recurgerea la tratamentul chirurgical în cazul unor complicații majore precum hemoptizii mari, pneumotorace, empiem pleural. Transplantul pulmonar, de obicei, este rezervat pacienților sub 65 de ani, fiind practicat doar în cazuri aparte în grupa celor peste 70 de ani [36].

Concluzii

Pacienții vârstnici au o pondere importantă în grupa pacienților adulți cu bronșiectazii, boala fiind mai severă odată cu avansarea în vârstă. Evaluarea imagistică implică cunoașterea anumitor particularități la vârstnici pentru a evita confuziile dintre evoluția fiziologică legată de vârstă și modificările patologice. Cumulul de comorbidități, severitatea afecțiunii principale, dificultățile de complianță, de monitorizare a terapiei și asistența paliativă pot influența evoluția și prognosticul bolii, vârstnicul fiind foarte fragil.

Bibliografie

- Maggi S., Marzari C., Crepaldi G. Epidemiologia dell'invecchiamento. In: *Radiologia geriatrica*. 2006, Springer Milan, pp. 13-20.
- Quint J.K., Millett E.R., Joshi M., et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. In: *Eur. Respir. J.* 2016, vol. 47(1), pp. 186-193.
- Bellelli G., Chalmers J.D., Sotgiu G., et al. Characterization of bronchiectasis in the elderly. In: *Respir. Med.* 2016, nr. 119, pp. 13-19.
- Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S., et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, vol. 189(5), pp. 576-585.
- Cesari M., Calvani R., Marzetti E. Frailty in Older Persons. In: *Clin. Geriatr. Med.* 2017, vol. 33(3), pp. 293-303.
- Clegg A., Young J., Iliffe S., et al. Frailty in elderly people. In: *Lancet.* 2013, vol. 381(9868), pp. 752-762.
- Goeminne P.C., Nawrot T.S., Ruttens D., et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. In: *Respir. Med.* 2014, vol. 108(2), pp. 287-296.
- 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.
- Dent E., Kowal P., Hoogendijk E.O. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. In: *Eur. J. Intern. Med.* 2016, nr. 31, pp. 3-10.
- Gao Y.H., Guan W.J., Liu S.X., et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. In: *Respirology.* 2016, vol. 21(8), pp. 1376-1383.
- Munteanu O., Botnaru V., Rusu D., et al. Non CF-bronchiectasis in a Moldovan population: Etiologic, radiological, microbiological and functional profile. In: *European Respiratory Journal.* 2016, vol. 48(suppl. 60), p. 2557.
- 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.
- McGuinness G., Naidich D.P., Leitman B.S., et al. Bronchiectasis: CT evaluation. In: *Am. J. Roentgenol.* 1993, vol. 160(2), pp. 253-259.
- Jung K.J., Lee K.S., Kim S.Y., et al. Low-dose, volumetric helical CT: image quality, radiation dose, and usefulness for evaluation of bronchiectasis. In: *Invest. Radiol.* 2000, vol. 35(9), pp. 557-563.
- Matsuoka S., Uchiyama K., Shima H., et al. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. In: *Am. J. Roentgenol.* 2003, vol. 180(2), pp. 513-518.
- Hartman T.E., Primack S.L., Lee K.S., et al. CT of bronchial and bronchiolar diseases. In: *Radiographics.* 1994, vol. 14(5), pp. 991-1003.
- Lynch D.A., Newell J., Hale V., et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. In: *Am. J. Roentgenol.* 1999, vol. 173(1), pp. 53-58.
- Lee K.W., Chung S.Y., Yang I., et al. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. In: *Radiology.* 2000, vol. 214(3), pp. 831-836.
- Roberts H.R., Wells A.U., Milne D.G., et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. In: *Thorax.* 2000, vol. 55(3), pp. 198-204.
- Hansell D.M. Thin-section CT of the lungs: the hinterland of normal. In: *Radiology.* 2010, vol. 256(3), pp. 695-711.
- Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J., et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. In: *Eur. Respir. J.* 2002, vol. 20(3), pp. 581-587.
- Beigelman C., Howarth N.R., Chartrand-Lefebvre C., et al. Congenital anomalies of tracheobronchial branching patterns: spiral CT aspects in adults. In: *Eur. Radiol.* 1998, vol. 8(1), pp. 79-85.

23. Munteanu O., Chesov D., Onea L., et al. Pictorial essay in bronchiectasis: diagnosis and beyond. In: *Pneumologia*. 2018, vol. 67(3), pp. 108-118.
24. Acar T., Bayraktaroglu S., Ceylan N., et al. Computed tomography findings of tracheobronchial system diseases: a pictorial essay. In: *Jpn J. Radiol.* 2015, vol. 33(2), pp. 51-58.
25. Pulverosi R., Carloni A., Poletti V. Tracheal and main bronchial diverticula: the role of CT. In: *Radiol. Med.* 2008, vol. 113(2), pp. 181-189.
26. Kim H.Y., Lee K.H., Kim Y.J., et al. Incidental Paratracheal Air Cysts on Thoracic CT and Their Association with Chronic Inflammatory Lung Disease. In: *Biomed. Res. Int.* 2017, nr. 2017, p. 8740635.
27. Munteanu O., Volosciuc I., Rusu D., et al. Paratracheal air cysts in patients with non-CF bronchiectasis. In: *European Respiratory Journal*. 2018, vol. 52 (suppl. 62), p. PA2671.
28. Lee E.Y., Litmanovich D., Boiselle PM. Multidetector CT evaluation of tracheobronchomalacia. In: *Radiol. Clin. North Am.* 2009, vol. 47(2), pp. 261-269.
29. Gilkeson R.C., Ciancibello L.M., Hejal R.B., et al. Tracheobronchomalacia: dynamic airway evaluation with multidetector CT. In: *Am. J. Roentgenol.* 2001, vol. 176(1), pp. 205-210.
30. Boiselle P.M., Ernst A. Tracheal morphology in patients with tracheomalacia: prevalence of inspiratory lunate and expiratory "frown" shapes. In: *J. Thorac. Imaging*. 2006, vol. 21(3), pp. 190-196.
31. Zevallos M., Justman J.E. Tuberculosis in the elderly. In: *Clin. Geriatr. Med.* 2003, vol. 19(1), pp. 121-138.
32. Rajagopalan S., Yoshikawa T.T. Tuberculosis in the elderly. In: *Z. Gerontol. Geriatr.* 2000, vol. 33(5), pp. 374-380.
33. Piergallini T.J., Turner J. Tuberculosis in the elderly: why inflammation matters. In: *Exp. Gerontol.* 2018, nr. 105, pp. 32-39.
34. BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adults with respiratory disease. In: *Thorax*. 2008, vol. 63 (suppl. 1), pp. 1-16.
35. Asempa T.E., Nicolau D.P. Clostridium difficile infection in the elderly: an update on management. In: *Clin. Interv. Aging*. 2017, nr. 12, pp. 1799-1809.
36. Biswas R.S., Alarcon D., Walia R., et al. Is There an Age Limit to Lung Transplantation? In: *Ann. Thorac. Surg.* 2015, vol. 100(2), pp. 443-451.

Oxana Munteanu, conferențiar universitar,
 Departamentul Medicină Internă,
 USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 069010766,
 e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

BIOMARKERII
INFLAMAȚIEI LA PACIENȚII
VÂRSTNICI CU PNEUMONIE
COMUNITARĂ ȘI INSUFICIENȚĂ
CARDIACĂ PREEXISTENTĂ

Virginia CAȘCAVAL,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Pneumonia comunitară este o patologie infecțioasă întâlnită frecvent la nivel global, fiind asociată cu o mortalitate înaltă, în special la pacienții vârstnici cu comorbidități cum ar fi insuficiența cardiacă. De asemenea, insuficiența cardiacă preexistentă crește mortalitatea în urma pneumoniilor cu 30-50%, deci este important de identificat pacienții care se află în grupa de risc. La pacienții vârstnici, răspunsul inflamator sistemic poate fi slab exprimat, în special din cauza imunosenescenței, ceea ce poate crea anumite dificultăți în stabilirea diagnosticului. Scopul acestui studiu este de a elucidă importanța cercetării biomarkerilor inflamatori la pacienții vârstnici cu pneumonie comunitară și insuficiență cardiacă preexistentă. Biomarkerii inflamatori studiați intens pentru precizarea severității pneumoniilor la pacienții vârstnici sunt: proteina C reactivă, procalcitonina, peptidul natriuretic cerebral, precum și biomarkerii noi (adrenomedulina, proadrenomedulina). Stabilirea timpurie a diagnosticului de pneumonie comunitară, precum și evaluarea severității și a evoluției bolii, sunt importante pentru gestionarea eficientă a resurselor de asistență medicală. Identificarea biomarkerilor inflamatori și evaluarea tabloului clinic și a scorurilor de severitate sunt necesare pentru aprecierea severității inflamației și inițierea cât mai devreme a antibioticoterapiei la acești pacienți vârstnici.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, insuficiență cardiacă, biomarkeri inflamatori, vârstnici

Summary

Inflammatory biomarkers in elderly patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure

Community-acquired pneumonia is a common infectious disease, associated with high mortality, especially in elderly patients with comorbidities such as heart failure. Also, pre-existing heart failure increases pneumonia mortality by 30-50%, therefore it is important to identify patients who are in the group of risk. In elderly patients, the systemic inflammatory response may be poorly expressed, especially due to immunosuppression, which may lead to some difficulties in establishing the diagnosis. The aim of this study is to elucidate the importance of inflammatory biomarkers in elderly patients with community-acquired pneumonia and pre-existing heart failure. Inflammatory biomarkers that are intensively studied in predicting pneumonia severity in elderly patients are: C-reactive protein, procalcitonin, brain natriuretic peptide, as well as new biomarkers (adrenomedulin, pro-adrenomedulin). Early establishment of the community-acquired pneumonia diagnosis, as well as the assessment of the severity and evolution of the disease is important for an efficient management of healthcare resources. The identification of inflammatory biomarkers, together with evaluation of the clinical picture and severity scores, is necessary for the assessment of the in-

flammation severity and early initiation of antibiotic therapy in these patients.

Keywords: community-acquired pneumonia, heart failure, inflammatory biomarkers, elderly

Резюме

Биомаркеры воспаления у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией и предшествующей сердечной недостаточностью

Внебольничная пневмония является распространенным инфекционным заболеванием во всем мире, связанным с высокой смертностью, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность. Кроме того, ранее существовавшая сердечная недостаточность повышает смертность от пневмонии на 30-50%, поэтому важно выявить пациентов, которые входят в группу риска. У пожилых пациентов системный воспалительный ответ может быть слабо выражен, особенно из-за иммуносупрессии, что может привести к некоторым трудностям в установлении диагноза. Целью данного исследования является выяснение важности изучения воспалительных биомаркеров у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией и сердечной недостаточностью. Воспалительные биомаркеры, которые интенсивно изучаются при прогнозировании тяжести пневмонией у пожилых пациентов, включают: С-реактивный белок, про-кальцитонин, натрийуретический пептид, а также новые биомаркеры (аденомедулин, про-аденомедулин). Раннее установление диагноза внебольничной пневмонией, а также оценка степени тяжести и развития заболевания важны для эффективного управления ресурсами здравоохранения. Выявление воспалительных биомаркеров вместе с оценкой клинической картины и показателей тяжести необходимо для оценки степени тяжести воспаления и раннего начала антибактериальной терапии у этих пожилых пациентов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сердечная недостаточность, воспалительные биомаркеры, пожилые

Introducere

Incidența pneumoniei comunitare (PC) crește odată cu vârsta și este asociată cu o mortalitate înaltă, determinată de modificările fiziologice legate de îmbătrânire și de prezența comorbidităților la vârstnici [12]. Modificările fiziologice ale tractului respirator (reducerea reflexului de tuse și a clearance-ului mucociliar), precum și modificările sistemului imun, fac ca pacienții vârstnici să fie mai vulnerabili

la dezvoltarea infecției și duc la o evoluție mai nefavorabilă a acesteia [23].

Pacienții vârstnici au un răspuns inflamator necorespunzător la infecție din cauza imunosenescenței, ceea ce poate duce la o subestimare a gravității pneumoniei. S-a descoperit că mulți biomarkeri inflamatori, cum ar fi leucocitele, proteina C reactivă (PCR) și procalcitonina (PCT), au un rol important în diagnosticul timpuriu și în prognosticul pneumoniei, însă există puține date privind eficiența biomarkerilor inflamatori la pacienții vârstnici cu PC [10]. Riscul înalt de hipodiagnosticare a PC la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (IC) preexistentă evidențiază necesitatea studierii concluziei biomarkerilor inflamatori la această grupă de pacienți.

Scopul studiului a fost analiza literaturii de specialitate ce vizează studiarea utilității biomarkerilor inflamatori în stabilirea severității și a evoluției pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă.

Materiale și metode

Au fost analizate sursele bibliografice din bazele de date *PubMed* și *Hinari*, utilizând cuvintele-cheie: *community-acquired pneumonia, heart failure, elderly, inflammatory biomarkers*, fiind selectate aproximativ 400 de articole. Ulterior, au fost identificate 41 de surse relevante, publicate în anii 2005-2019, care au coincis cu cerințele de căutare. În baza acestora, a fost analizat impactul imunosenescenței și a comorbidităților asupra răspunsului inflamator în PC, precum și eficiența biomarkerilor inflamatori în diagnosticul timpuriu și în prognosticul pneumoniei.

Rezultate și discuții

Pneumonia comunitară este a treia cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial, cauza majoră de deces și sepsis în țările dezvoltate și reprezintă între 5% și 12% din toate cazurile de infecții ale tractului respirator inferior la adulți. Este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase, cu o mortalitate semnificativă și o necesitate frecventă de asistență medicală intensivă, datorată incidenței înalte a insuficienței respiratorii și a afectării poliorganice. În special în rândul vârstnicilor și al pacienților cu afecțiuni comorbide, cum ar fi insuficiența cardiacă, PC este asociată cu un risc înalt de mortalitate și aproximativ 10% din pacienții spitalizați necesită internare în unitatea de terapie intensivă [22].

Îmbătrânirea populației este în creștere, dar longevitatea nu este întotdeauna asociată cu o stare de sănătate favorabilă. O proporție mare de persoane cu vârsta ≥ 65 de ani suferă de comorbidități cronice și există o prevalență ridicată a „multimorbidității” (prezența a două sau mai multe afecțiuni cronice), care este asociată cu un risc crescut de mortalitate. Se știe că modificările imunologice care apar odată cu

vârsta, numite „imunosenescență”, sunt responsabile pentru sensibilitatea crescută la boli infecțioase a persoanelor în etate [38]. Mecanismele definitive ale vulnerabilității ridicate la vârstnici împotriva agenților patogeni nu sunt clare. Inflamația cronică asociată vârstei duce la creșterea susceptibilității și a severității pneumoniei la această grupă de pacienți [33].

Imunosenescența se caracterizează printr-o scădere a funcției imunitare mediate celular, precum și printr-un răspuns imun umoral redus. Defectele dependente de vârstă ale funcției celulelor T și B se corelează cu modificările din cadrul sistemului imun înăscut [37]. Răspunsul sistemului imun al persoanelor în etate scade odată cu avansarea în vârstă, manifestându-se prin creșterea susceptibilității la infecții, la procese neoplazice, precum și prin scăderea răspunsului la vaccinuri. Așadar, imunosenescența este definită ca o depreciere atât la nivel celular, cât și la nivelul imunității adaptive, ca urmare a schimbărilor legate de vârstă [28].

Asocierea PC și IC la pacienții vârstnici are o influență negativă asupra prognosticului atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, letalitatea la acești pacienți fiind de 15-30% [40]. Diagnosticul de PC pe fundal de IC creează anumite dificultăți, deoarece prezența insuficienței circulatorii maschează adesea tabloul clinic al bolii de bază și complică diagnosticarea la timp a acesteia [41]. Manifestările tipice de insuficiență circulatorie, inclusiv dispneea (în repaus, în timpul efortului fizic), oboseala, tahicardia, tahipneea, ralurile umede în plămâni la auscultare, acumularea lichidului în cavitatea pleurală, de asemenea pot fi cauzate de PC. În comparație cu pacienții adulți, pacienții vârstnici dezvoltă mai puține semne și simptome ale infecției și dezvoltă mai ușor insuficiența poliorganică. Prin urmare, diagnosticul timpuriu este foarte important în această grupă de pacienți [21].

Examinarea radiologică, precum și cea de laborator, la acești pacienți poate avea anumite dificultăți, de aceea este necesară efectuarea unei sinteze asupra importanței și a relevanței markerilor inflamatori în stabilirea diagnosticului și a prognosticului PC la pacienții vârstnici cu IC asociată.

Un *biomarker* este orice moleculă, structură sau proces din organismul uman care influențează sau prezice incidența unei boli. Biomarkerii reprezintă o modalitate eficientă de monitorizare a răspunsului unui pacient la infecție, prin determinarea gravității bolii și răspunsului la tratament. Valorile serice ale biomarkerilor inflamatori din cadrul pneumoniilor ar trebui să fie interpretate cu prudență și corelate întotdeauna cu concluziile clinice. Factorii cum ar fi vârsta înaintată și IC preexistentă pot afecta nivelul seric al biomarkerilor, iar astfel – și sensibilitatea și specificitatea acestora în ceea ce privește eșecul tratamentului și stabilitatea clinică [27].

Unul dintre criteriile de laborator pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic este creșterea nivelului leucocitelor din sângele periferic peste $12 \times 10^9/l$ sau detectarea în formula leucocitară a mai mult de 10% din formele imature ale neutrofilelor. Cu toate acestea, conform unui studiu efectuat de către A. Bobilev și coaut. [4], leucocitoza, tipică adulților tineri, nu întotdeauna este înregistrată la pacienții vârstnici. Leucocitoza mai mare de $10\text{--}12 \times 10^9/l$ indică o probabilitate mai înaltă a prezenței unei infecții bacteriene; leucopenia sub $3 \times 10^9/l$ sau leucocitoza peste $25 \times 10^9/l$ reprezintă semne de prognostic nefavorabil [41].

La persoanele cu vârsta peste 80 de ani, răspunsul inflamator sistemic poate lipsi complet. Astfel, având în vedere neinformativitatea analizei generale a sângelui la pacienții vârstnici cu IC cronică, este preferată utilizarea, în algoritmul de diagnostic al PC, a determinării markerilor serici ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă și procalcitonina.

Procalcitonina crește rapid în infecțiile bacteriene. Este un precursor peptidic de calcitonină, care este produs de celulele parafoliculare ale tiroidei și de celulele neuroendocrine ale plămânilor și intestinului. Nivelul PCT crește ca răspuns la un stimulent proinflamator, în special de origine bacteriană. Deci, PCT este utilizată în principal pentru a ghida terapia cu antibiotice în infecțiile tractului respirator inferior și în pneumosepsis. PCT crește, de obicei, în infecțiile bacteriene și are valori nesemnificativ crescute în infecțiile virale, ceea ce îl face un biomarker util la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [25]. În infecțiile virale, nivelul PCT sporește ușor, rareori atingând $0,5 \text{ ng/ml}$, pe când în cele bacteriene severe el poate ajunge până la 20 ng/ml [37].

Câteva studii arată că nivelul de PCT se corelează cu severitatea pneumoniei și scade la pacienții cu pneumonie în timpul procesului de recuperare, iar creșterea nivelului ei pe durata tratamentului indică o tendință spre deces [17]. Prin măsurarea nivelului de PCT serică poate fi prezis și riscul de bacteriemie. Berg și coaut. au raportat într-un studiu că măsurarea nivelului seric al PCT este un factor valoros de prognostic (predictor) pentru determinarea gravității bolii și a mortalității. Huang și coaut. au raportat că PCT ca factor prognostic, alături de scorurile de severitate, poate fi util pentru pacienții cu risc înalt de mortalitate [14]. Cu toate acestea, valorile procalcitoninei tind să fie mai scăzute la pacienții vârstnici. La un grup de persoane în vârstă (>65 ani), un nivel al procalcitoninei de $0,2 \text{ ng/ml}$ sugerează prezența bacteriemiei [6].

Într-o metaanaliză ce a studiat răspunsul inflamator sistemic, procalcitonina a avut 77% sensibilitate și 79% specificitate în cazul diferențierii infecției bacteriene de cea nebacteriană [11]. Dacă valoarea procalcitoninei este pozitivă ($0,5 \text{ ng/ml}$), posibilitatea

că infecția este de origine bacteriană se consideră a fi înaltă. În timp ce autorii unor studii au raportat că nivelul PCT nu crește în funcție de gravitatea bolii la pacienții vârstnici [31], alții au susținut că aceasta este utilă pentru a prezice severitatea pneumoniei [18].

Conform rezultatelor unui studiu recent, în care pacienții vârstnici spitalizați au fost divizați în două loturi în funcție de valorile serice ale PCT, grupul de pacienți cu valori pozitive ale PCT ($\geq 0,5 \text{ ng/ml}$) au avut rata mortalității la 30 de zile semnificativ mai mare decât grupul cu valori negative ale PCT. Astfel, conform studiului, măsurarea nivelului seric al procalcitoninei poate fi un instrument valoros pentru menținerea sănătății și calității vieții pacienților vârstnici pe durata spitalizării [13].

Takanori și coaut. au demonstrat că PCT nu este un predictor independent al mortalității la 30 de zile, atât la pacienții vârstnici, cât și la cei mai tineri cu pneumonie comunitară. Nivelul seric al PCT (dar nu și cel al proteinei C reactive) s-a majorat semnificativ odată cu creșterea severității pneumoniei, deși gradul de creștere a avut tendința de a fi mai mic la pacienții vârstnici comparativ cu cei mai tineri. Nivelul PCT a crescut, de asemenea, semnificativ odată cu sporirea severității pneumoniei cauzate de *Streptococcus pneumoniae* [1].

Procalcitonina este biomarkerul ce ajută la stabilirea diagnosticului diferențial între pneumonia bacteriană și IC cronică la pacienții care prezintă simptome comune, cum ar fi tusea sau dispneea. Are o sensibilitate înaltă și ne poate ajuta să excludem pneumonia la pacienții cu IC cronică la niveluri de $0,1 \text{ ng/ml}$. Nivelurile scăzute ale PCT exclud necesitatea inițierii antibioticoterapiei. Niveluri crescute ale PCT se atestă în agravarea IC preexistente [29]. Studiul rolului PCT în inițierea antibioticoterapiei la bolnavii cu PC a permis de a stabili un algoritm de conduită al pacienților în funcție de valorile markerului. Astfel, antibioterapia este recomandată dacă PCT constituie $0,25\text{--}0,5 \text{ ng/ml}$ și e absolut indicată atunci când PCT $>0,5 \text{ ng/ml}$ [37].

Un studiu realizat de Krüger și coaut. pe 1671 de pacienți cu PC a raportat că, odată cu creșterea severității bolii, în conformitate cu criteriile CURB-65 (pentru aprecierea riscului de deces), s-a majorat nivelul biomarkerilor, inclusiv PCR, PCT și leucocitele [20]. În plus, 70 de pacienți la care a survenit decesul pe durata a 28 de zile de monitorizare au avut niveluri mai înalte de PCT la internare, comparativ cu cei la care evoluția PC a fost una favorabilă. Autorii au concluzionat că nivelul seric al PCT la internare are aceeași valoare predictivă, comparativ cu criteriile CURB-65, pentru calcularea gravității și prognosticului bolii la pacienții vârstnici; cu toate acestea, atunci când este combinat cu nivelul PCR, ar putea avea o precizie mai mare a prognosticului în această privință [17].

Un alt studiu a demonstrat că nivelul seric al PCT este mai util decât nivelul seric al proteinei C reactive sau al leucocitelor pentru a prezice severitatea PC. Cu toate acestea, nu a existat nicio asociere între nivelul PCT și mortalitate la vârstnicii cu IC asociată [15].

Avantajul PCT la pacienții vârstnici cu IC preexistentă constă în specificitatea înaltă, cu o creștere minimă în cazul infecției virale sau a șocului cardiogen. Cu toate acestea, O. Steichen și coaut. au demonstrat că utilitatea clinică a PCT în diagnosticarea infecțiilor bacteriene la pacienții vârstnici pare să fie foarte limitată. A. Nouvenne și coaut. au remarcat că, pentru pacienții vârstnici, PCR este mai utilă decât PCT în diagnosticarea pneumoniei [30].

PCR este un marker inflamator ce poate fi utilizat pentru diagnosticul pneumoniei bacteriene, nivelul seric >40 mg/L în pneumonia bacteriană având 70% sensibilitate și 90% specificitate. În alt studiu, sensibilitatea constituia 73% și specificitatea 65% [17]. Sinteza PCR este reglată rapid în ficat ca răspuns la citokine (în special IL-6, care induce ARNm PCR). Astfel, nivelurile de PCR determină rata de sinteză a acesteia în ficat, iar această rată indică răspunsul la intensitatea inflamației. Secreția de PCR începe în decurs de 4-6 ore de la debutul infecției, atingând valori maxime la 36-50 ore, limitând astfel prezicerea eficienței sau a eșecului timpuriu al tratamentului [16].

Bafadhel și coaut. [3] au afirmat că proteina C reactivă este mai eficientă decât PCT în evaluarea severității pneumoniei comunitare la vârstnici. S-a demonstrat că valorile proteinei C reactive cresc și la pacienții cu boli inflamatorii cronice, inclusiv boli cardiovasculare. De asemenea, persoanele în vârstă prezintă un risc înalt de comorbidități, ceea ce înseamnă că nivelul PCR tinde să fie ridicat în multe cazuri [18].

Conform datelor unui studiu, creșterea nivelului seric al PCR, odată cu dezvoltarea unei infecții bacteriene la nivelul tractului respirator inferior la persoanele în etate cu comorbidități, nu este asociată cu caracteristici specifice în comparație cu restul populației. Acest biomarker poate fi utilizat pentru a optimiza regimul antibioticoterapiei sistemice, precum și pentru diagnosticul diferențial al PC și decompensarea IC [4]. De asemenea, unii cercetători au raportat că nivelul crescut al PCR este un predictor independent al IC și al mortalității pe termen lung (Christiansen, 2017; Zhang et al., 2017). Alții au introdus proteina C reactivă ca marker prognostic la pacienții cu IC (Kamath et al., 2015). Recent s-a demonstrat că mortalitatea este mai mare la pacienții cardiaci care au nivelul proteinei C reactive >3 mg/L (Shah et al., 2008) [2].

În ceea ce privește performanța biomarkerilor inflamatori, puține studii au evaluat în mod specific

rolul lor în PC la pacienții vârstnici. Thiem și coaut. [35] au comparat nivelul PCR și al leucocitelor cu scalele de prognostic CURB și PSI la pacienții cu PC și vârsta peste 65 de ani, dar nu au găsit nicio asociere între mortalitate și nivelul PCR sau al leucocitelor. În ceea ce privește PCR, Stucker și coaut. [34] au pus sub semnul întrebării sensibilitatea ei în diagnosticarea infecției bacteriene acute la pacienții vârstnici, în pofida utilității demonstrate în populația generală.

Într-o cohortă de pacienți cu multimorbidități, cu vârsta ≥ 65 de ani, care au necesitat spitalizare pentru simptome respiratorii acute, procalcitonina serică nu a avut suficientă precizie în diagnosticul pneumoniei. Prin urmare, indicarea de rutină a acestui test de laborator, conform studiului, ar trebui descurajată în aceste condiții. În schimb, creșterea valorilor proteinei C reactive ≥ 61 mg/L sugerează un risc înalt de pneumonie și, prin urmare, ar putea să fie utilă clinicienilor în stabilirea diagnosticului, în special atunci când constatările radiologice sunt neconcludente [30].

Un studiu publicat recent [7] a raportat o asociere semnificativă între PCR și mortalitatea în urma PC, descriind PCR ca un factor de risc independent pentru complicații și mortalitatea la 30 de zile. O altă lucrare a confirmat asocierea semnificativă dintre prognostic și nivelul PCR și al leucocitelor. În acest studiu însă, puterea acestora de a prezice mortalitatea a fost semnificativ mai mică decât scorul CURB-65 și procalcitonina. Mai mult, PCR și leucocitele și-au pierdut independența ca predictor de prognostic într-o analiză multivariată, care s-a ajustat pentru severitatea pneumoniei la vârstnici [20].

Au fost studiați și alți biomarkeri în prezicerea severității PC la pacienții cu IC preexistentă. Proadrenomedulina (pro-ADM), o peptidă produsă de endoteliul vascular, care este eliberată în situații de stres fiziologic, de asemenea a fost evaluată în studii observaționale și pare promițătoare ca marker prognostic în infecțiile respiratorii [19]. Adrenomedulina (ADM) are mai multe efecte biologice, inclusiv este un vasodilatator puternic, un modulator imun și un bun bactericid.

Nivelul MR-pro-ADM (un fragment stabil, funcțional indiferent de degradarea ADM) crește în funcție de severitatea pneumoniei comunitare [26]. Pro-ADM s-a dovedit a fi un marker prognostic bun pentru predicția supraviețuirii pe termen scurt în PC la vârstnici, fiind superioară markerilor inflamatori [9]. MR-proadrenomedulina este un instrument de prognostic cu o precizie comparabilă cu cea a scorurilor clinice, cu ajutorul căreia putem identifica pacienții care necesită cu adevărat terapie intensivă. Conform cercetărilor, aceasta se corelează atât cu mortalitatea, cât și cu complicațiile survenite în urma pneumoniilor comunitare [24].

În ultimii ani sunt studiați intens biomarkerii insuficienței cardiace cronice, care permit stabilirea unui prognostic corect al pneumoniilor comunitare și identificarea la timp a pacienților din grupele cu risc înalt. În ghidurile curente privind insuficiența cardiacă cronică, se recomandă testarea peptidului natriuretic de tip B (BNP) sau a precursorului acestuia NT-pro-BNP. BNP poate reflecta răspunsul inflamator, precum și prezența comorbidităților și a hipoxiei la pacienții cu IC. PC este un stresor semnificativ pentru sistemul cardiovascular prin scăderea rezistenței vasculare periferice, creșterea debitului cardiac și favorizarea apariției șunturilor arteriovenoase în zonele inflamate [36].

BNP reprezintă o polipeptidă cu 32 de aminoacizi, este utilizată în mod constant pentru îmbunătățirea diagnosticului și a managementului pacienților cu simptome cum ar fi dispneea, pentru clasificarea acestora ca fiind de cauză cardiacă sau necardiacă [36]. Această peptidă este eliberată predominant de ventriculele cardiace stâng și drept și reglează o gamă largă de efecte fiziologice, inclusiv natriureza, diureza și vasodilatarea [34]. Conform cercetărilor recente, a fost sugerat ca BNP ar fi un factor de prognostic pentru PC [5]. În ciuda acestui fapt, nu au fost publicate până în prezent studii de evaluare sistematică a nivelurilor BNP ca marker prognostic pentru PC la vârstnici, pentru validarea eficienței sale.

NT-pro-BNP are o sensibilitate primară comparativ cu cea a precursorului său, însă aceasta variază în funcție de vârstă. Determinarea valorilor BNP la pacienții spitalizați ne ghidează către un management optim al insuficienței cardiace cronice. Dacă valorile BNP la externare nu sunt mai scăzute decât valorile inițiale, atunci crește riscul reinternării acestor pacienți [32].

Nivelurile crescute ale NT-pro-BNP sunt un predictor puternic al mortalității premature la pacienții spitalizați cu pneumonie comunitară, independent de scorurile de predicție ale riscurilor clinice existente. Disfuncția cardiacă poate fi un determinant important al mortalității în urma pneumoniilor, iar pacienții fără dovezi biochimice de insuficiență cardiacă prezintă un risc scăzut de deces. Într-un studiu efectuat de către Chang și coaut., valoarea predictivă a NT-pro-BNP a fost similară cu cea a indicelui de severitate a pneumoniei [8].

Aceste constatări sugerează că nivelurile BNP la pacienții vârstnici cu PC reflectă gradul de stres cardiac acut, prezența inflamației sistemice și a unor comorbidități relevante, în special insuficiența cardiacă cronică. Prin urmare, nivelurile crescute de BNP la pacienții cu PC și IC concomitentă cunoscută ar putea explica – cel puțin parțial – potențialul predictiv al BNP [31].

Concluzii

Dificultățile obiective în evaluarea datelor de laborator ale pneumoniei comunitare la pacienții cu insuficiență cardiacă preexistentă, fac ca utilizarea biomarkerilor inflamatori în stabilirea finală a diagnosticului de pneumonie comunitară să fie deosebit de importantă. Determinarea cantitativă a nivelului proteinei C reactive și al procalcitoninei în serul sangvin al acestor pacienți facilitează diferențierea pneumoniei comunitare și a decompensării acute a insuficienței circulatorii, diferențierea etiologiei bacteriene de cea virală a pneumoniei comunitare, de aceea poate fi considerată un predictor al severității bolii, dezvoltării complicațiilor, permițând optimizarea indicării antibioticoterapiei sistemice.

Nivelurile crescute ale BNP și NT-pro-BNP reprezintă un marker independent de prognostic al pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă preexistentă, ce reflectă gradul de stres cardiac acut, precum și amploarea inflamației sistemice la acești pacienți.

Bibliografie

1. Akagi T., Nagata N., Miyazaki H., et al. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. In: *BMC Geriatrics*. 2019, nr. 19, p. 3.
2. Amir Avan, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. In: *J. Cell. Physiol.* 2018, nr. 233, pp. 8508–8525.
3. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. In: *Chest*. 2011, nr. 139, pp. 1410-1418.
4. Bobilev A., et al. Community acquired pneumonia in patients with heart failure: particularities of diagnosis and treatment. In: *Medical Consilium*. 2014, nr. 17, pp 23-27.
5. Christ-Crain M., Breidhardt T., Stolz D., et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. In: *J. Intern Med.* 2008, nr. 264, pp. 166–176.
6. Covington E.W., Roberts M.Z., Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018, nr. 38, pp. 569–581.
7. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. In: *Am. J. Med.* 2008, nr. 121, pp. 219–225.
8. Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C., et al. Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. In: *PLoS One*. 2013, vol. 8(5), pp. 1–7.
9. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D., et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. In: *Crit. Care*. 2006, nr. 10.
10. Cillóniz C., Rodríguez-Hurtado D., Torres A. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. In: *Med. Sci*. 2018, vol. 6(2), p. 35.

11. Gilbert D.N., et al. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. In: *Clin. Infect. Dis.* 2011, nr. 52, pp. 346–350.
12. González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P., et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patients. In: *Rev. Esp. Quimioter.* 2014, vol. 27(1), pp. 69–86.
13. Higashikawa T., Okuro M., Ishigami K., et al. Procalcitonin and albumin as prognostic biomarkers in elderly patients with a risk of bacterial infection. In: *J. Int. Med. Res.* 2018, vol. 46(7), pp. 2606–2614.
14. Huang D.T., Weissfeld L.A., Kellum J.A., et al. Risk prediction with pro-calcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. In: *Ann. Emerg. Med.* 2008, vol. 52(1), pp. 48–58.
15. Ji Hye Kim, et al. Usefulness of Plasma Procalcitonin to Predict Severity in Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. In: *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2013, vol. 74, nr. 5.
16. Karakioulaki M., Stolz D. Molecular Sciences Review: Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2019, nr. 20.
17. Keramat F., Ghasemi Basir H.R., Abdoli E., et al. Association of serum procalcitonin and C-reactive protein levels with CURB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia. In: *Int. J. Gen. Med.* 2018, vol. 13(11), pp. 217–223.
18. Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community acquired pneumonia. In: *Tuberc. Respir. Dis.* 2013, nr. 74, pp. 207–214.
19. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S., et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, nr. 182, pp. 1426–1434.
20. Krüger S., Ewig S., Marre R., et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. In: *Eur. Respir. J.* 2008, vol. 31(2), pp. 349–355.
21. Lee C.C., Chen S.Y., Chang I.J., et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. In: *Medicine* (Baltimore). 2007, nr. 86, pp. 138–144.
22. Leoni D., Rello J. Severe community-acquired pneumonia: Optimal management. In: *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017, nr. 30, pp. 240–247.
23. Mangen M.J.J., Huijts S.M., Bonten M.J.M., De Wit G.A. The Impact of Community-Acquired Pneumonia on the Health-Related Quality-of-Life in Elderly. In: *BMC Infect. Dis.* 2017, nr. 17, p. 208.
24. Maria Legramante J., Mastropasqua M., Susi B., et al. Prognostic performance of MR-pro-adrenomedullin in patients with community acquired pneumonia in the Emergency Department compared to clinical severity scores PSI and CURB. In: *Plos ONE.* 2017, vol. 12(11).
25. Mandell L.A., Wunderink R.G. Pneumonia. In: *Harrison's Internal Medicine.* 18th ed. New York: Mac Graw Hill, 2011, pp. 2130–2141.
26. Matcovschi S., Dumitraș T., Popa A. ș.a. Markerii biologici ai inflamației în pneumoniile comunitare. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2015, vol. 1(46), pp. 193–196. ISSN: 1857-0011.
27. Morley D., Torres A., Cilloniz C., Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. In: *Ann. Transl. Med.* 2017, nr. 5, p. 443.
28. Murray M.A., Chotirmall S.H. *The Impact of Immunosenescence on Pulmonary Disease.* Hindawi, 2015.
29. Nicholas Wettersten, Alan S. Maisel. Biomarkers for heart failure: An update for practitioners of Internal Medicine. In: *The American Journal of Medicine.* 2016, nr. 129, pp. 560–567.
30. Nouvenne A., Ticinesi A., Folesani G., et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. In: *BMC Geriatr.* 2016, nr. 16.
31. Nowak A., Breidhardt T., Christ-Crain M., et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. In: *Chest.* 2012, nr. 141, pp. 974–982.
32. Seligman R., Papassotiriou J., Morgenthaler N.G., et al. Prognostic value of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in ventilator associated pneumonia. In: *Intensive Care Med.* 2008, vol. 34(11), pp. 2084–2091.
33. Shigehisa Yanagi, Hironobu Tsubouchi, et al. The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2017, nr. 18, p. 503.
34. Stucker F., Herrmann F., Graf J.D., et al. Procalcitonin and infection in elderly patients. In: *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, nr. 53, pp. 1392–1558.
35. Thiem U., Niklaus D., Sehlhoff B., et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. In: *Age Ageing.* 2009, nr. 38, pp. 693–697.
36. Usuda D., Sangen R., Hashimoto Y., et al. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study. In: *BMJ Open.* 2016, nr. 6: 10440.
37. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. In: *Transpl. Int.* 2009, vol. 22(11), pp. 1041–1050.
38. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstien B. The Aging of the Immune System. In: *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 2009, nr. 11, pp. 1041–1050.
39. Zhang H., et al. Comparison of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. In: *BMC Geriatrics.* 2017, nr. 17, p. 173.
40. Чучалин А.Г., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. В: *Consilium Medicum.* 2015, т. 17(3), с. 8–37.
41. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др., Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. В: *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010, т. 12(3), с. 186–226.

Virginia Cașcaval, doctorandă,
 Departamentul Medicină Internă,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 069413092,
 e-mail: virginia.zagornii@gmail.com

PARTICULARITĂȚILE
PNEUMONIEI COMUNITARE
LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU OBEZITATE

Diana FETCO-MEREUȚĂ,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Pneumonia comunitară (PC), în asociere cu obezitatea, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Incidența PC crește odată cu înaintarea în vârstă, ducând la creșterea morbidității și a mortalității cauzate de schimbările fiziologice, de factorii de risc și de prezența patologiilor cronice la pacienții în etate. PC la vârstnici se manifestă prin anumite particularități ce diferă de cele atestate la alte grupe de vârstă. Astfel, PC la subiecții în etate are etiologie diferită, prezentare clinică atipică, datorată lipsei simptomelor caracteristice PC, se caracterizează prin prezența formelor severe, a datelor paraclinice, care pot fi puțin informative în unele cazuri, dar și a modului de abordare și a conduitei terapeutice specifice. Atât obezitatea, cât și înaintarea în vârstă fac pacienții mai vulnerabili la infecții, inclusiv la cele pulmonare. Acest fapt se datorează în mare parte prezenței statutului proinflamator, menținut de excesul de țesut adipos. Astfel, adipocitele, funcționând ca un organ endocrin, contribuie la secreția biomarkerilor proinflamatori (citokine, adipokine) și la menținerea unui grad scăzut de inflamație în organism, numit „metainflamație”. Mai mult decât atât, asocierea acestor comorbidități influențează negativ asupra funcției sistemului respirator, dar și a organelor interne, datorită distribuției periviscerale a țesutului adipos. În plus, vârstnicul se confruntă cu sindroamele mari geriatrice, cu limitări funcționale, inactivitate și diferite grade de dependență, ceea ce complică diagnosticul și crește riscul de mortalitate.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, obezitate, vârstnici

Summary

Characteristics of community-acquired pneumonia in elderly patients with obesity

Community-acquired pneumonia (CAP), as well as obesity is a major public health problem worldwide. The incidence of CAP increases with age and is associated with an elevated morbidity and mortality due to the physiological changes, risk factors and presence of chronic diseases manifested with aging. CAP in the elderly is manifested by certain characteristics that differ compared to other age groups. CAP in elderly subjects has different etiology, atypical clinical presentation, due to lack of symptoms characteristic of CAP, the presence of severe forms, laboratory changes, which may be uninformative in some cases, but also the patient assessment and treatment. Both, obesity and aging make these patients more vulnerable to infections, including pulmonary infections. This is largely due to the presence of pro-inflammatory status maintained by excess of adipose tissue. Adipocytes functioning as an endocrine organ, contribute to the secretion of pro-inflammatory biomarkers

(cytokines, adipokines) and the maintenance of a low degree of inflammation in the body, called „meta-inflammation”. The association of these co-morbidities negatively influences the function of the respiratory system, but also of other internal organs, due to the perivisceral adipose tissue. Additionally, the elderly face geriatric syndromes, functional limitations, inactivity and varying degrees of dependence, which complicates the diagnosis and increases the risk of mortality.

Keywords: community-acquired pneumonia, obesity, elderly

Резюме

Особенности внебольничной пневмонии у пожилых пациентов с ожирением

Внебольничная пневмония (ВП) в сочетании с ожирением представляет важную проблему общественного здравоохранения во всем мире. Частота возникновения ВП увеличивается с возрастом, что связано с повышенной заболеваемостью и смертностью вследствие физиологических изменений, наличия факторов риска и хронических патологий у пожилых пациентов. ВП у пожилых людей проявляется определенными особенностями, которые отличаются по сравнению с другими возрастными группами. Таким образом, ВП у пожилых людей имеет различную этиологию, нетипичные клинические проявления, обусловленные отсутствием симптомов, характерных для ВП, наличием тяжелых форм, лабораторными изменениями, которые могут быть неинформативными в некоторых случаях, а также подходом и специфическим терапевтическим поведением. Как ожирение, так и старение делают этих пациентов более уязвимыми для инфекций, в том числе лёгочных. Во многом это связано с наличием воспалительного статуса, поддерживаемого избытком жировой ткани. Таким образом, адипоциты, функционирующие как эндокринный орган, способствуют секреции воспалительных биомаркеров (цитокинов, адипокинов) и поддержанию низкой степени воспаления в организме, называемой „мета-воспалением”. Ассоциация этих сопутствующих заболеваний отрицательно влияет на функцию дыхательной системы, но также и внутренних органов, из-за перивисцеральной жировой ткани. Кроме того, пожилые люди сталкиваются с гериатрическими синдромами, функциональными ограничениями, отсутствием активности и различной степенью зависимости, что усложняет диагностику и повышает риск смертности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ожирение, пожилые

Introducere

Pneumonia comunitară (PC) reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții complicate cu o mortalitate înaltă, creând probleme majore pentru sistemele de asistență medicală din întreaga lume. Această afecțiune provoacă anual peste 3 milioane de decese la nivel mondial, ocupând locul șase printre cauzele generale de deces [38]. În lume, incidența anuală a PC variază între 1,6 și 12 cazuri la 1000 populație, cu o creștere la persoanele de vârstă înaintată. Astfel, printre vârstnici PC constituie 25–40 cazuri la 1000 populație. Dintre toate afecțiunile pulmonare infecțioase, pneumoniile se deosebesc atât prin frecvența înaltă, cât și prin severitate și risc de evoluție nefavorabilă. În pofida progreselor înregistrate în diagnosticarea pneumoniilor, actualizarea protocoalelor de conduită clinică și implementarea generațiilor noi de preparate antibacteriene, indicii morbidității și cei ai mortalității nu s-au micșorat pe parcursul ultimelor decenii [25].

La rândul său, obezitatea este o patologie complexă, multifactorială, care afectează în prezent 1/3 din populație la nivel global [23]. Prevalența obezității a cunoscut o creștere semnificativă în ultimele două decenii, atingând proporții pandemice. Astfel, în țările europene, mai mult de 50% din populație este supraponderală, iar 20-30% persoane sunt obeze [13]. Obezitatea este asociată cu creșterea comorbidităților, cum ar fi diabetul zaharat, patologii cardiovasculare, diferite forme de cancer, osteoartrita, sindromul de apnee nocturnă, care agravează prognosticul pentru pacienții obezi, mai ales de vârstă înaintată, reducând calitatea și durata vieții acestora.

Mai mult decât atât, obezitatea se consideră a fi un factor de risc de afecțiuni inflamatorii, inclusiv cele pulmonare, cum ar fi pneumoniile comunitare [7, 10]. Acest lucru se explică prin faptul că la pacienții obezi are loc o evoluție mai severă a PC prin afectarea reglării cascadei proinflamatorii, prin creșterea concentrației citokinelor, adiponectinei, leptinei și a răspunsului inflamator micro- și macrovascular exagerat. Totodată, obezitatea pe fundalul vârstei înaintate se caracterizează printr-o influență negativă asupra funcționalității sistemului respirator [1]. Asocierea dintre aceste două comorbidități reprezintă un interes de studiu aparte, inclusiv în rândul pacienților geriatrici.

Scopul studiului a fost analiza literaturii de specialitate referitoare la particularitățile evoluției pneumoniei comunitare la pacienții vârstnici care suferă de obezitate.

Materiale și metode

Au fost analizate aproximativ 150 de articole științifice depline, precum și rezumate, publicate în revistele din bazele de date *PubMed*, *CrossRef*, *Medline*, *NCBI* și *MedScape* în perioada 2000-2020, folosind cuvintele-cheie de căutare: *community-acquired pneumonia*, *obesity*, *elderly*. Au fost alese sursele ce au prezentat un interes sporit la tema respectivă, fiind incluse date din 15 articole. Informația a fost sistematizată, fiind evidențiate principalele aspecte ale pneumoniei comunitare la vârstnicii cu obezitate.

Rezultate și discuții

Pneumonia comunitară este o patologie larg răspândită, care afectează în special vârstnicii, fiind o cauză frecventă de spitalizare și de deces în rândul acestei categorii de pacienți [26, 30]. În comparație cu alte grupe de vârstă, vârstnicii au diferențe semnificative în ceea ce privește factorii de risc, prezentarea clinică și etiologia bolii [32]. Incidența crescută a PC la populația vârstnică se datorează modificărilor fiziologice care apar odată cu îmbătrânirea, și anume: modificările tractului respirator (reducerea reflexului de tuse și a clearance-ului mucociliar), sistemului imunitar (imunosupresie), factorii sociali (malnutriție, instituționalizare, edentație), bolile cronice (maladii cardiovasculare, patologia cronică renală, boala cerebrovasculară cronică, bronhopneumopatia obstructivă cronică), disfagia, alcoolismul, fumatul, gradele diferite de dizabilitate și dependență, predominarea sindroamelor geriatrice, precum și obezitatea [4, 30].

Deși, nu există informații despre etiologia microbiană a PC la subiecții de vârstă înaintată, totuși *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Enterobacteriaceae* sunt considerate principalele cauze ale pneumoniei la vârstnici. Există puține studii asupra efectului infecției cu pneumococ la persoanele vârstnice obeze, dar sunt rezultate ce demonstrează că incidența PC cauzată de pneumococ este direct asociată cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC). Mai mult decât atât, unele cercetări au constatat că *Chlamydomphila pneumoniae*, precum și agenții virali, de asemenea pot provoca pneumonii în rândul vârstnicilor [20].

Virusurile care provoacă infecții severe ale tractului respirator la subiecții vârstnici sunt: virusul gripal de tipurile A și B, virusul sincițial respirator, virusul parainfluenza uman, rinovirusul, enterovirusul și coronavirusul. Asocierea obezității cu aceste infecții virale a fost descrisă și la pacienții geriatrici. Vaillant și colab. menționează că modificările fiziologice caracteristice vârstei înaintate predispun subiecții la infectarea cu virusul gripal și nu doar. În sezonul pandemic al gripei din 2009, obezitatea

a fost asociată pozitiv cu imunitatea compromisă nu numai împotriva virusului gripal A (H1N1), ci și împotriva altor agenți virali. De asemenea, s-a observat că pacienții vârstnici cu obezitate au fost mai susceptibili la infecțiile căilor respiratorii inferioare, au avut o rată mare de spitalizare, inclusiv în secțiile de terapie intensivă, au manifestat o formă severă a bolii și o frecvență mai mare de deces [33].

Din cauza comorbidităților asociate, pacienții vârstnici cu PC au un prognostic rezervat și o rată mare de mortalitate – aproximativ 5-15%, ceea ce rămâne a fi o provocare chiar și pentru medicina contemporană [28]. În prezent, cazurile de PC la adulții în vârstă cresc drept urmare a sporirii globale a populației vârstnice [4]. În țările dezvoltate, aproape o jumătate din spitalizările totale pentru pneumonie sunt înregistrate în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 de ani [8]. O asemenea morbiditate în rândul vârstnicilor prezintă un interes semnificativ, deoarece reduce calitatea vieții, scade posibilitatea îndeplinirii activităților zilnice și instrumentale, crește deficiențele funcționale și necesitatea de instituționalizare [19]. Astfel, este necesară evaluarea geriatrică complexă a acestor pacienți, a statutului lor nutrițional și a celui social [31].

Compoziția corpului se schimbă odată cu înaintarea în vârstă. De-a lungul vârstei adulte, creșterea fiziologică a grăsimilor corporale se manifestă până la deceniul al 8-lea de viață, după care se produce o reducere. De asemenea, odată cu înaintarea în vârstă are loc pierderea masei musculare cu aproximativ 40%, înlocuirea acesteia cu țesut adipos și apariția sarcopeniei. Sarcopenia poate fi accelerată și de alte procese, de imobilitate sau de alte boli acute. Masa și forța musculară sunt considerate de o importanță vitală în conservarea funcției fizice și a independenței la această categorie de pacienți. Distribuția țesutului adipos la vârstnici se caracterizează prin predominarea periviscerală și abdominală a acestuia. Depunerea de grăsime ectopică în diverse țesuturi, cum ar fi mușchiul scheletului și cel cardiac, ficatul și pancreasul, de asemenea are loc odată cu înaintarea în vârstă. Redistribuirea grăsimilor din surse periferice și subcutanate într-o locație centrală duce la creșterea circumferinței taliei și a raportului talie/șold la adulții în vârstă. Utilizarea clasificărilor standardizate pentru aprecierea greutateii, cum ar fi IMC, poate subestima adipozitatea [16, 21]. Obezitatea, de fapt, la un vârstnic poate prezenta o stare de malnutriție, deoarece reducerea necesităților de calorii legate de vârstă împiedică asimilarea nutrienților esențiali (vitamine, minerale și proteine) [15, 17].

Pneumonia comunitară la vârstnici are o prezentare clinică diferită comparativ cu pacienții tineri, iar stabilirea diagnosticului este mai comple-

xă. Vârstnicii cu PC prezintă un tablou clinic sărac și atipic (lipsa simptomelor clasice caracteristice PC: febră, tuse, dispnee, junghi toracic), în schimb delirul apare frecvent. Astfel, în unele cazuri, delirul, confuzia, căderile și decompensarea patologiilor cronice existente pot fi singura manifestare clinică a pneumoniei la această grupă de pacienți. Gestionarea pneumoniei la un vârstnic necesită abordarea mai multor aspecte geriatrice, precum și aprecierea efectului PC asupra organismului, care poate fi complet diferit comparativ cu un pacient de vârstă tânără [22, 29]. La examinarea clinică a unui vârstnic, lipsa febrei, a hipoxemiei și a altor simptome respiratorii nu ar trebui să excludă prezența PC. În 30% cazuri, chiar și examenul radiologic al unui pacient geriatric nu prezintă semne radiologice clasice pentru PC, fiind dificil de interpretat, în special la persoanele cu deshidratare sau neutropenie. În acest caz se recomandă de repetat radiografia în următoarele 24-48 de ore sau efectuarea tomografiei computerizate, care poate fi mai informativă [24, 27].

Și testele de laborator sunt mai puțin informative în cazul pacienților vârstnici din cauza imunosupresiei. Astfel, nu s-a determinat o legătură semnificativă a numărului de leucocite, a concentrației proteinei C reactive sau a sensibilității procalcitoninei față de infecțiile bacteriene cu scorurile de severitate *PSI* și *CURB-65* [16].

Prognosticul pentru acești pacienți depinde în mare măsură de comorbiditățile preexistente, nivelul lor de dependență, starea nutrițională și cea cognitivă [3, 22]. Comorbiditățile cresc riscul de PC de până la patru ori. Cele mai frecvente sunt: bolile cardiovasculare cronice, maladiile cerebrovasculare și neurodegenerative, cum ar fi demența și boala Parkinson, boala renală sau hepatică cronică și imunosupresia [22, 30]. Starea funcțională este un predictor independent de mortalitate pe termen scurt și pe termen lung la pacienții internați cu PC și este asociată cu un risc de pneumonie recurentă la vârstnici [5, 22].

Totodată, se pune și problema obezității la vârstnici, care de asemenea acționează atât asupra cascadei proinflamatorii, cât și asupra mecanismelor imune. Adipocitele, funcționând ca un organ endocrin, contribuie la secreția biomarkerilor proinflamatori (citokine, adipokine) și la menținerea unui statut proinflamator local și sistemic. Țesutul adipos poate răspunde la stimulii proinflamatori inițiați în plămâni prin eliberarea în circulația sistemică a adipocitokinelor și a altor mediatori inflamatori. A fost demonstrat faptul că activitatea țesutului adipos se exprimă prin eliberarea în circulația sistemică a leptinei, IL-6 și a altor adipocitokine modulate imun, care răspund la inflamația pulmonară. În mod similar, s-a arătat că

creșterea concentrației sistemice a bacteriilor contribuie la eliberarea IL-1 β și TNF-alfa și sporește nivelul adipocitokinelor sistemice. Majorarea concentrației de TNF-alfa influențează nemijlocit funcția limfocitelor T și a limfocitelor B, aceasta contribuind la creșterea susceptibilității organismului vârstnic la infecții, inclusiv pulmonare [11]. Țesutul adipos mai are și proprietatea de captare și activare a celulelor imune (neutrofile, macrofagi, limfocite etc.), care de asemenea contribuie la secreția mediatorilor proinflamatori. În acest mod, rezultă un cerc vicios și o stare de imunodeficiență relativă, care provoacă o sensibilitate crescută față de infecțiile bacteriene, precum și un risc de apariție a complicațiilor. Țesutul adipos este un țesut dinamic și este reglat atât de stimuli interni, cât și de stimuli externi [12].

Îmbătrânirea este însoțită de o scădere progresivă a funcțiilor fiziologice, ceea ce conduce la apariția patologiilor cronice și a fragilității. Din modificările fiziologice fac parte și statutul proinflamator al țesutului adipos, secreția crescută de mediatori proinflamatori, infiltrarea celulelor imune și acumularea de celule senescente. Toate aceste procese provoacă o inflamație cronică de grad scăzut, rezistență la insulină și conduc la trecerea de la obezitate metabolică la sindromul metabolic. Acesta apare prin „metainflamație”, în care excesul de nutrienți, din cauza metabolismului inefficient al glucozei, provoacă inflamație cronică de grad redus. Caracteristicile metabolice ale metainflamației constau în niveluri ridicate de glucoză, lipide, acizi grași liberi și specii reactive de oxigen. Disfuncția țesutului adipos poate determina un risc crescut de boli cronice și de dizabilitate la vârstnici [12]. Pierderea masei musculare și sarcopenia, frecvent întâlnite la vârstnici, sunt determinate de creșterea IL-6 și a TNF-alfa, ceea ce determină sindromul de fragilitate [36].

Totodată, atât obezitatea, cât și vârsta înaintată influențează negativ funcționalitatea sistemului respirator. Astfel, se reduce: capacitatea vitală pulmonară, capacitatea pulmonară totală, volumul rezidual și capacitatea reziduală funcțională, ventilația pulmonară la nivelul segmentelor bazale, complianța și forța mușchilor respiratori. De aceea, indivizii obezi au un risc mai crescut de a contracta infecții ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv pneumonii, comparativ cu subiecții normoponderali [1].

La pacienții vârstnici cu PC este necesar de apreciat prezența sindromului de fragilitate și forma acesteia. În cazul unui pacient vârstnic cu o formă ușoară de fragilitate, este necesară o intervenție specifică în vederea menținerii unor posibile funcții afectate și a calității vieții. Este necesară gestionarea adecvată a situației clinice, precum și evaluarea ge-

riatică adecvată. Este importantă inițierea timpurie a tratamentului antibacterian și luarea în calcul a reacțiilor adverse și a posibilelor interacțiuni farmacologice. Complexitatea diagnosticului și a terapiei pacienților vârstnici cu fragilitate moderat-severă include circumstanțe condiționate de etiologie, diagnosticare și de procedurile terapeutice invazive. De obicei, acești pacienți au comorbidități severe și diferit grad de dependență [9].

Scorurile cele mai frecvente pentru aprecierea severității PC la pacienții vârstnici sunt *PSI* (Pneumonia Severity Index) și *CURB-65*, folosite de asemenea și ca valoare predictivă a mortalității în următoarele 30 de zile [2].

Managementul terapeutic al pacienților geriatrici cu PC are o importanță deosebită, mai ales că aceștia utilizează zilnic diferite combinații medicamentoase, la care se va asocia și tratamentul antibacterian. Vârsta înaintată produce modificări ale farmacocineticii și farmacodinamicii, iar acest fapt trebuie de luat în calcul la administrarea preparatelor antibacteriene. Este necesară inițierea tratamentului cu doze mici, apoi creșterea treptată și ajustarea dozei pentru evitarea posibilelor reacții adverse.

Principalele modificări farmacocinetice se referă la: diminuarea absorbției antibacterienelor dependente de pH, modificări în distribuția medicamentelor datorate schimbării compoziției tisulare, creșterea timpului de înjumătățire a antibacterienelor lipofile și concentrației la cele hidrofile, sporind concentrațiile libere de antibiotice acide (penicilină, cefalosporine și clindamicină) și reducând antibioticele alcaline (macrolide), diminuarea metabolizării hepatice și a clearance-ului renal. În acest sens, este important să se țină cont și de penetrarea tisulară, care la vârstnici este mai redusă comparativ cu pacienții tineri și, prin urmare, nu se obțin concentrații suficiente de medicamente la locul de acțiune. În legătură cu aceste schimbări, tratamentul antibacterian se administrează ținând cont de funcția hepatică și cea renală a pacientului, cu ajustarea dozelor [34].

Contrar celor menționate, studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu un indice de masă corporală mai mare pot avea o rată mai mică de mortalitate [37]. Astfel, unele studii constată că mortalitatea provocată de PC este mai mică la pacienții vârstnici obezi decât la pacienții vârstnici cu o greutate normală, fenomen numit „paradoxul obezității”. Acest fenomen se explică prin creșterea rezervelor metabolice, ceea ce face acești pacienți mai rezistenți la progresarea catabolică a proceselor inflamatorii și oferă șanse mai mari de supraviețuire [18]. Jin Chen și colab. au realizat un studiu ce a cuprins 1013 pacienți vârstnici cu diferit grad de obezitate și PC, dintre care 909 (89,73%) au fost monitorizați timp de

un an prin telefon sau vizite ambulatorii. Ca rezultat, a fost observată o supraviețuire de 30 de zile, de 6 luni și de 1 an mai mare comparativ cu pacienții cu malnutriție sau normoponderali [14]. O metaanaliză a 19.538 de vârstnici (vârsta medie = 84,3 ani) îngrijiți la domiciliu a relevat o rată mai mare de mortalitate cauzată de infecție la pacienții subponderali, în timp ce supraponderabilitatea și chiar obezitatea a fost asociată cu o rată mai mică a mortalității în comparație cu pacienții cu greutate normală [6, 35]. Însă, din cauza lipsei de date suficiente, mecanismul ce stă la baza acestei diferențe nu este clar, iar relația rămâne una controversată.

Concluzii

Pneumonia comunitară la vârstnici, în special la cei obezi, are anumite particularități legate de etiologie, de evoluția atipică a tabloului clinic și a datelor paraclinice. Obezitatea crește nemijlocit susceptibilitatea organismului vârstnic la infecții, inclusiv la cele pulmonare, din cauza factorilor implicați în menținerea unui statut proinflamator cronic.

Atât pentru obezitate, cât și pentru vârsta înaintată este caracteristică persistența unei inflamații de grad redus, numită „metainflamație”, ca rezultat al modificărilor fiziologice tipice vârstei, dar și al excesului de țesut adipos. Deși există numeroase studii care demonstrează că la vârstnicii obezi PC evoluează mai sever și are o rată înaltă a mortalității, totuși există date contradictorii, ce constată că mortalitatea provocată de PC este mai mică la pacienții vârstnici obezi decât la pacienții vârstnici cu o greutate normală, fenomen numit „paradoxul obezității”. Totuși, acest subiect este controversat și rămâne deschis pentru discuții și cercetări suplimentare.

Bibliografie

- Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M., et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. In: *Eur. Respir. J.* 2008, vol. 31, pp. 1274–1284.
- Buising K.L., Thursky K.A., Black J.F., et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. In: *Thorax*. 2006, nr. 61, pp. 419-424.
- Calle A., Marquez M., Arellano M., et al. Geriatric assessment and prognostic factors of mortality in very elderly patients with community-acquired pneumonia. In: *Arch. Bronconeumol.* 2014, nr. 50, pp. 429–434.
- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging United States and worldwide. In: *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003, nr. 52, pp. 101-104.
- Dang T., Eurich D., Weir D., et al. Rates and risk factors for recurrent pneumonia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: population-based prospective cohort study with 5 years of follow-up. In: *Clin. Infect. Dis.* 2014, nr. 59, pp. 74–80.
- Dobner J., Kaser S. Body mass index and the risk of infections, from underweight to obesity. In: *Clinical Microbiology and Infection*. 2018, vol. 24(1), pp. 24–28.
- Falagas M., Kompoti M. Obesity and infection. In: *Lancet Infect. Dis.* 2006, nr. 6, pp. 438–446.
- Fernandez-Sabe N., Carratala J., Roson B., et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes. In: *Medicine* (Baltimore). 2003, nr. 82, pp. 159-169.
- Fisch J., Lansing B., Wang L., et al. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. In: *J. Clin. Microbiol.* 2012, nr. 50, p. 703.
- Frasca D., Diaz A., Romero M., et al. High TNF- α levels in resting B cells negatively correlate with their response. In: *Exp. Gerontol.* 2014, vol. 54, nr. 116, p. 22.
- Frasca D., McElhane J. Influence of Obesity on Pneumococcus Infection Risk in the Elderly. In: *Endocrinol.* (Lausanne). 2019, nr. 10, p. 71.
- Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. In: *Nature*. 2017, vol. 542(7640), pp. 177-185.
- James P., Rigby N., Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome. In: *Experimental Biology and Medicine*. 2010, nr. 235, pp. 1412–1424.
- Jin Chen, Jia Wang, Hui Jiang, et al. Lower long-term mortality in obese patients with community-acquired pneumonia: possible role of CRP. In: *Clinics*. 2019, vol. 74(3): e608.
- John A. Batsis, Alexandra B., Zagaria B. Addressing Obesity in Aging Patients. In: *Med. Clin. North Am.* 2018, vol. 102(1), pp. 65–85.
- Julián Jiménez A., Parejo Miguez R., Cuenca Boy R., et al. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. In: *Emergencias*. 2013, nr. 25, pp. 379-392.
- Kathryn N. Porter Starr, Shelley R. McDonald, et al. Challenges in the Management of Geriatric Obesity in High Risk Populations. In: *Nutrients*. 2016, vol. 8(5), p. 262.
- King P., Mortensen E., Bollinger M., et al. Impact of obesity on outcomes for patients hospitalized with pneumonia. In: *Eur. Respir. J.* 2013, vol. 41(4), pp. 929-934.
- Malenfant J.H., Batsis J.A. Obesity in the geriatric population – a global health perspective. In: *Journal of Global Health Reports*. 2019, nr. 3.
- Maruyama T., Gabazza E., Morser J., et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. In: *Respir. Med.* 2010, vol. 104(4), pp. 584-592.
- Nadia B. Pietrzykowska. Obesity in elderly. In: *OAC Community*. 2014.
- Najla Chebib, Clémence Cuvelier, Astrid Malézieux-Picard, et al. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. In: *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019.
- Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during. In: *Lancet*. 2014, vol. 384(9945), pp. 766-781.
- Prendki V., Scheffler M., Huttner B., et al. Low-dose computed tomography for the diagnosis of pneumo-

- nia in elderly patients: a prospective, interventional cohort study. In: *Eur. Respir. J.* 2018, vol. 31(5).
25. Protocol clinic național *Pneumonia comunitară la adult*. Chișinău, 2009.
 26. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S., et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013, vol. 32(3), pp. 305-316.
 27. Self W.H., Courtney D.M, McNaughton C.D., et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. In: *Am. J. Emerg. Med.* 2013, nr. 31, pp. 401-405.
 28. Singanayagam A., Chalmers J.D. Obesity is associated with improved survival in community-acquired pneumonia. In: *Eur. Respir. J.* 2013, vol. 42(1), pp. 180-187.
 29. Thomas T. Yoshikawa, Thomas J. Marrie. Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2000, nr. 31, pp. 1066-1078.
 30. Torres A., Peetermans W., Viegi G., et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. In: *Thorax*. 2013, vol. 68(11), pp. 1057-1065.
 31. Turkbeyler İ. H., Ozturk Z.A., Gol M., et al. Malnutrition and Obesity Prevalence's in Geriatric Patients. In: *Progress in Nutrition*. 2020, vol. 22(1).
 32. Ugajin M., Yamaki K., Hirasawa N., et al. Prognostic value of severity indicators of nursing-home-acquired pneumonia versus community-acquired pneumonia in elderly patients. In: *Clin. Interv. Aging*. 2014, nr. 9, pp. 267-274.
 33. Vaillant L., La Ruche G., Tarantola A., et al. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. In: *Euro Surveill*. 2009, 14(33): 19309.
 34. Vardakas K.Z., Tansarli G.S., Bliziotis I.A., et al. Beta-lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus Betalactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. In: *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2013, nr. 41, pp. 301-310.
 35. Veronese N., Cereda E., Solmi M., et al. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. In: *Obese Rev.* 2015, vol. 16(11), pp. 1000 -1015.
 36. Villareal D.T., Apovian C.M., Kushner R.F., et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO. In: *Obes. Res.* 2005, nr. 82, pp. 923-934.
 37. Weir M.R. Body mass index-mortality paradox in hemodialysis patients: blood pressure, blood volume, and nutritional status. In: *Hypertension*. 2011, vol. 58(6), pp. 989-990.
 38. World Health Organization. *Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016*. Geneva, 2018.

Diana Fetco-Mereuță, doctorandă,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 Departamentul Medicină Internă,
 tel.: 069030265,
 e-mail: diana.fetco@usmf.md

CLASIFICAREA GASTRITELOR CRONICE: ACTUALITĂȚI ȘI DISCUȚII

Adriana BOTEZATU,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Atât sistemul original Sydney, cât și versiunea actualizată Houston sunt încă ghiduri acceptabile și sunt utilizate în multe centre din întreaga lume. Clasificările endoscopice Kimura-Takemoto și Kyoto sunt folosite pe scară largă în Japonia. Sistemele de stadializare OLGA și OLGIM clasifică pacienții cu gastrită cronică atrofică în stadii cu risc progresiv de a dezvolta cancer gastric, sunt cele mai fiabile și puternice sisteme ce permit recunoașterea pacientului cu un risc mai mare de a dezvolta cancer gastric, însă punerea acestora în practica clinică este limitată. Implementarea sistemelor de clasificare și de abordare a gastritei cronice atrofice OLGA și OLGIM în practica medicală din Republica Moldova este necesară pentru reducerea maximă a ratelor de incidență și de mortalitate provocate de cancerul gastric – afecțiune cu o frecvență crescută. Prin aplicarea acestor sisteme de stratificare a gastritei cronice atrofice, pacienții ar putea beneficia de un tratament adecvat început într-un stadiu premalign, cu o reducere semnificativă a incidenței și a mortalității prin cancerul gastric.

Cuvinte-cheie: gastrită cronică, atrofia mucoasei gastrice, gastrită cronică atrofică, clasificare, metaplazie intestinală gastrică, examen endoscopic, examen morfologic, *Helicobacter pylori*

Summary

Classification of chronic gastritis: news and discussions

Both the original Sydney system and the updated Houston are still acceptable guides and are used in many centers around the world. Kimura-Takemoto and Kyoto endoscopic classifications are widely used in Japan. The OLGA and OLGIM staging systems classify patients with chronic atrophic gastritis into stages with a progressive risk of developing gastric cancer, they are the most reliable and powerful systems that allow the recognition of the patient with a higher risk of developing gastric cancer, but their clinical application in practice is limited. The implementation of OLGA and OLGIM classification and approach systems for chronic atrophic gastritis in medical practice in the Republic of Moldova is necessary to reduce, as much as possible, the incidence and mortality rates of gastric cancer, a condition with an increased frequency. By implementing the application of these stratification systems of chronic atrophic gastritis, patients could benefit from appropriate early treatment in a premalignant stage with a significant reduction in the incidence and mortality of gastric cancer.

Keywords: chronic gastritis, atrophy of the gastric mucosa, chronic atrophic gastritis, classification, gastric intestinal metaplasia, endoscopic examination, morphological examination, *Helicobacter pylori*

Резюме

Классификация хронического гастрита: актуальность темы и обсуждения

Как оригинальная система Сиднея, так и обновленная классификация Хьюстон, по-прежнему являются оптимальными руководствами и используются во многих центрах по всему миру. Эндоскопические классификации Кимура-Такемото и Киото широко используются в Японии. Системы стадирования OLGA и OLGIM классифицируют пациентов с хроническим атрофическим гастритом по стадиям с прогрессирующим риском развития рака желудка и являются наиболее надежными и мощными системами, которые позволяют распознавать пациентов с более высоким риском развития рака желудка. Однако их клиническое применение в практике ограничено. Внедрение систем классификации OLGA и OLGIM и подхода для лечения хронического атрофического гастрита в медицинской практике Республики Молдова необходимо для максимально возможного снижения заболеваемости и смертности от рака желудка – часто встречающегося заболевания. Внедрение этих систем для стратификации хронического атрофического гастрита, будет способствовать своевременному лечению пациентов на предраковой стадии, со значительным снижением как частоты, так и смертности от рака желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, атрофия слизистой желудка, хронический атрофический гастрит, классификация, кишечная метаплазия, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, *Helicobacter pylori*

Introducere

Helicobacter pylori (HP) este cel mai semnificativ factor de risc (FR) în apariția gastritei cronice (GC) nonatrofice, gastritei cronice atrofice (GCA) și metaplaziei intestinale gastrice (MIG), dar există și alte condiții clinice, de mediu și genetice care sunt FR importanți pentru progresarea GCA și a MIG spre cancerul gastric (CG) [1, 2]. GCA, MIG și displazia epitelului mucoasei gastrice (DEMG) reprezintă leziuni precanceroase, sunt principalii precursori histologici care cresc exponențial riscul de CG de tip intestinal [1–4]. Gradul de extindere și distribuția topografică a GCA, MIG și DEMG sunt paralele cu riscul dezvoltării CG. Din acest motiv, decelarea și supravegherea grupelor cu risc de apariție a CG (pacienți cu leziuni precanceroase – GCA, MIG, DEMG) este o prioritate în vederea creșterii depistării și tratamentului timpuriu

și, implicit, a scăderii mortalității și morbidității prin această maladie [1, 3, 5]. Sistemele de stadializare *OLGA* (Operative Link on Gastritis Assessment) și *OLGIM* (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessments) sunt cele mai fiabile și puternice sisteme ce permit recunoașterea pacientului cu un risc mai mare de dezvoltare a CG [1, 6–10].

Printre cauzele de apariție a GCA se numără autoimunitatea din cadrul anemiei pernicioase, precum și cea mai frecventă cauză – infecția cu *HP*. Din punct de vedere histopatologic, GC este de două tipuri: *atrofică* și *nonatrofică*. GCA apare prin două mecanisme posibile: fie prin dispariția glandelor mucoasei gastrice și înlocuirea lor cu țesut fibrotic la nivelul laminei proprii, fie prin înlocuirea glandelor native cu structuri glandulare metaplastice. GC nonatrofică se caracterizează prin inflamație, fără atrofierea glandelor mucoasei sau apariția MIG [11, 12].

În contextul celor expuse, **scopul** studiului efectuat este elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind clasificările gastritelor de-a lungul timpului și rolul acestora în stratificarea pacienților cu risc înalt de apariție a cancerului gastric.

Materiale și metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari* și *SpringerLink* după cuvintele-cheie: *gastrită cronică*, *gastrită cronică atrofică*, *clasificarea gastritelor*. După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990. După o analiză preliminară a titlurilor, în bibliografia finală au fost incluse articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și metaanaliză, care conțineau informații despre clasificarea gastritelor. Adăugător a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte publicații relevante pe această temă. Conform criteriilor de căutare, au fost găsite 345 de articole integrale. Bibliografia finală conține 39 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate și discuții

Abordarea diagnosticului și clasificarea GC au evoluat, de-a lungul timpului, de la simplele modele descriptive *ABC* și *Sydney* până la sistemele actuale de stadializare *OLGA* și *OLGIM*, care oferă și o imagine a riscului de evoluție spre patologii mai grave [1]. Expunem succint și în ordine cronologică principalele clasificări ale gastritelor cronice.

1. Sistemul ABC. Pentru clasificarea gastritelor cronice, inițial s-a folosit clasificarea *Whitehead*, publicată în anul 1972, prin care gastrita se împarte

în tipuri distincte în funcție de felul leziunilor endoscopice și localizarea lor, precum și de existența sau nu a MIG. Astfel, tipul A indică existența leziunilor atrofice la nivelul corpului gastric, tipul B – leziunile atrofice în antru, tipul AB – leziunile atrofice cu localizare multifocală, tipul C – cu referire la existența unei gastrite chimice, reactive, limfocitare. Marele dezavantaj al acestei clasificări este faptul că subtipurile reprezintă entități distincte, fără a se raporta întotdeauna la același sistem de referință [14].

2. Clasificarea gastritelor autoimune. Din necesitatea de a îmbunătăți practica clinică, sistemul *ABC* a fost înlocuit în 1973 cu sistemul propus de Strickland-Mackay, care distinge gastritele de tipul A, de origine autoimună cu prezența anticorpilor către celulele parietale gastrice (APCA), și de tipul B, nonautoimune, fără prezența APCA, ultima fiind cunoscută drept consecință a gastritei asociate infecției cu *HP*. Pentru această clasificare, autorii au făcut referire la leziunile identificate la nivel de corp și de antru gastric, la care se studia tipul histologic al mucoasei, prezența APCA și nivelurile serice ale gastrinei [14, 15].

Desigur, și această clasificare a fost considerată incompletă până în anul 1975, când Glass și Pitchumoni au adus îmbunătățiri sistemului anterior, observând în populația studiată că leziunile gastrice identificate nu se corelează neapărat cu prezența sau cu absența strictă a APCA. Astfel, pe lângă tipurile A și B, cei doi autori au mai introdus tipul AB – anemie pernicioasă, precum și tipul AB – nonanemie pernicioasă, în ambele corpul și antrul prezentând modificări histologice [14, 15].

3. Clasificarea Sydney. De-a lungul anilor s-a propus o serie de clasificări ale gastritelor, pornindu-se de la criteriile clinice, topografice, funcționale, imunologice, endoscopice, radiologice și etiologice. După descoperirea, în anul 1982, a bacteriei *Helicobacter pylori* și a repercusiunilor acestei infecții asupra peretelui gastric, clasificările anterioare au fost revizuite și s-a propus o nouă clasificare pentru unificarea tuturor elementelor, elaborată în 1990 de un grup de specialiști în gastroenterologie și prezentată la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney (Australia) sub denumirea *Sistemul Sydney de Clasificare a Gastritelor*. Pentru prima dată, sistemul *Sydney* a făcut posibilă evaluarea combinată a parametrilor histologici, de distribuție topografică și de etiopatogenie pentru stabilirea diagnosticului util clinic. Sistemul cuprinde două compartimente – histologic și endoscopic, fără a exista o corelație perfectă între acestea [14–17].

Conform clasificării *Sydney*, diagnosticul de gastrită trebuie formulat în baza a patru criterii: semne macroscopice detectate prin endoscopie, topografie

(localizarea procesului patologic), morfologie (semne histologice identificate în studiul specimenelor de biopsie) și etiologie a leziunii (factorii etiologici probabili). În cercetările privind GC, acest sistem a revoluționat, ceea ce este legat de cunoașterea a noi factori etiologici ai bolii, a noi tipuri de gastrite și posibilitatea adaptării tratamentului în funcție de acești factori. O importanță patogenetică o are, în primul rând, diferențierea dintre gastrita asociată și gastrita neasociată cu infecția cu *HP* [14, 16].

Gastrita asociată cu *HP* este divizată în funcție de tipul și localizarea modificărilor morfologice. Gastrita neasociată cu *HP* poate fi diferențiată în: autoimună, indusă chimic, *ex-HP* și o serie de forme speciale de gastrită [16]. Sistemul *Sydney* recomandă ca aceleași categorii de clasificare a gastritelor (*ușoară*, *moderată* și *severă*) să fie utilizate pentru variabilele histologice și cele endoscopice [18].

4. Versiunea actualizată *Houston* a clasificării *Sydney*. Clasificarea *Sydney* a fost revizuită și îmbunătățită în 1994 prin actualizarea *Houston*. Aceasta a luat în considerare fiecare caracteristică patologică relevantă: densitatea *HP*, intensitatea inflamației (infiltrarea cu neutrofile și mononucleare), atrofia mucoasei gastrice (AMG) în antrul și în corpul gastric, prezența sau lipsa MIG. Ceea ce versiunea dată aduce în plus este legat de denumirea exactă a tipului de gastrită, mai mult decât simpla divizare în gastrită atrofică și gastrită nonatrofică, conform sistemului anterior, și exprimă necesitatea efectuării biopsiilor din corpul și antrul gastric, nu de pe fețele gastrice anterioară și posterioară, dar de la nivelul curburilor. În plus, adaugă recomandarea de a include o biopsie de la nivelul incizurii unghiulare și o scală analogică vizuală pentru a facilita gradarea caracteristicilor individuale în ușoare, moderate sau severe [1, 14, 15, 16, 19].

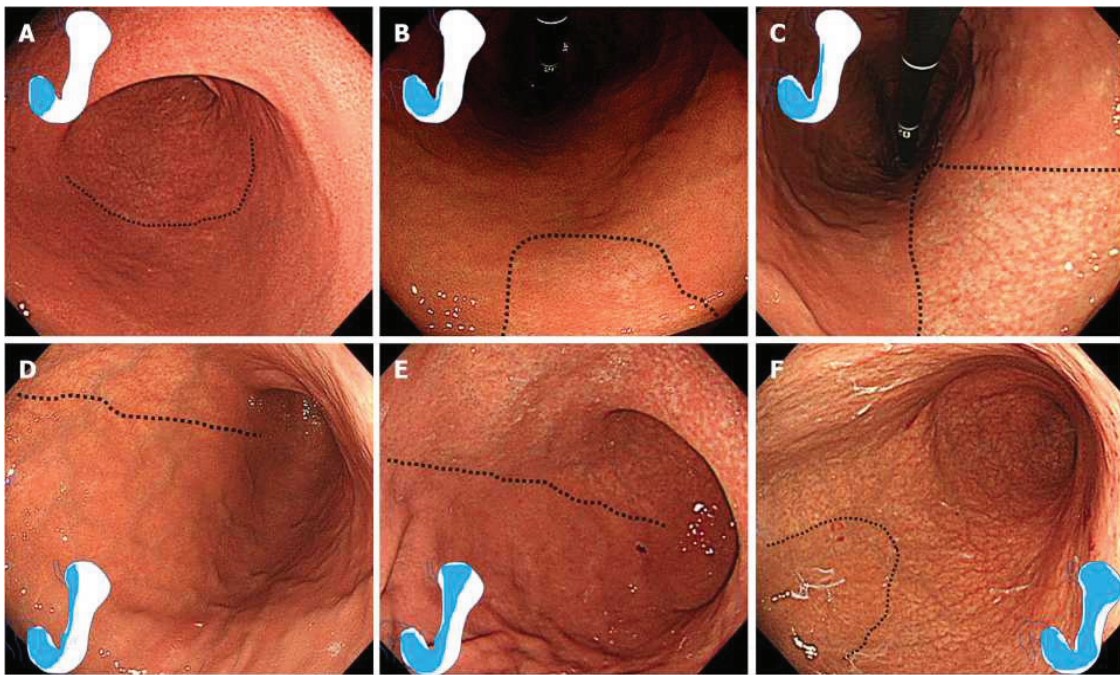
Leziunile premaligne ale stomacului pot fi distribuite inegal, iar cele mai timpurii și mai avansate leziuni sunt constatate, de obicei, în incizura unghiulară sau adiacent acesteia. Sistemul original *Sydney* a recomandat câte 2 biopsii din antru și corpul gastric, prelevate în timpul EDS, iar sistemul *Sydney* actualizat recomandă o biopsie suplimentară prelevată de la incizura unghiulară. Astfel, sistemul *Sydney* actualizat, acceptat și utilizat pe scară largă la nivel internațional, recomandă prelevarea a cel puțin cinci probe de biopsie – declarație reevaluată și la Consensul de la Kyoto: două biopsate din antrul gastric (de pe curbura mică și curbura mare, ambele la 2-3 cm de la nivelul pilorului); un biopsat din zona de tranziție corp – antru din incizura unghiulară; două biopsate din corpul gastric (unul de pe curbura mică la 4 cm proximal de incizura unghiulară și unul de pe porțiunea medie a curburii mari la aproximativ 8 cm

de la cardia). În plus, trebuie luate biopsii din orice leziune macroscopică (ulcer, eroziune sau zonă de primată etc.). Acest mod de eșantionare oferă cel mai bun randament de diagnostic pentru identificarea pacienților cu leziuni premaligne, asigură o prezentare generală mai bună a severității și distribuției acestor leziuni și a clasificării histopatologice a anomaliilor individuale (inflamație, AMG, MIG).

Analiza histopatologică a pieselor de biopsie include cinci parametri: AMG, MIG, prezența celulelor neutrofile, celulelor mononucleare și *HP* [1, 11, 16, 18, 20, 21]. Gastrita poate fi clasificată în forma *acută* și forma *cronică*, iar cele cronice pot fi subclasificate în nonatrofice, atrofice și tipuri speciale (chimice, cauzate de radiații, limfocitare, neinfecțioase, eozinofile și altele) [17]. Categoriile GCA *ușoară*, *moderată* și *severă*, conform sistemului *Sydney* actualizat, au fost subdivizate în alte două subcategorii. Astfel, a fost aplicată o scală de la 1 la 6, și anume: 1-2 (GCA ușoară), 3-4 (GCA moderată) și 5-6 (GCA severă). Gradul 1 descrie câteva glande gastrice focale pierdute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; gradul 2 descrie zone mici de glande gastrice dispărute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; gradul 3 – până la 25% din glandele gastrice sunt pierdute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; gradul 4 – 25-50% din glandele gastrice sunt pierdute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; gradul 5 – peste 50% din glandele gastrice sunt pierdute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal, iar gradul 6 este diagnosticat atunci când rămân doar câteva zone de glande gastrice native [1, 22].

5. Clasificarea endoscopică *Kimura-Takemoto*. În Japonia, această clasificare este utilizată pe larg pentru a diagnostica frontiera atrofică, folosind endoscopia convențională cu lumină albă [23]. În baza localizării frontierei atrofice endoscopice, AMG constă din două tipuri principale: C – tip *închis* (bordura atrofică se află pe curbura gastrică mică), O – tip *deschis* (bordura atrofică se extinde de-a lungul pereților gastrici anterior și posterior). În tipul C1, modificările atrofice sunt vizibile numai în antru (*figura 1 A*). În tipurile C2 și C3, bordura atrofiei se află, respectiv, pe curbura mică în porțiunile inferioară și superioară ale corpului gastric (*figura 1 B, C*). În tipul O1, granița atrofică se află între curbura mică și peretele anterior al corpului gastric (*figura 1 D*); în O2, modificările atrofice se întind pe peretele anterior (*figura 1 E*), iar în O3, limita se află între peretele anterior și curbura mare (*figura 1 F*).

Există trei grade de GCA endoscopică: *ușoară* (C1-C2), *moderată* (C3-O1) și *severă* (O2-O3) (*figura 2 A*). Limita AMG este denumită linia F (*figura 2 B*), iar AMG progresează de la antrul gastric de-a lungul corpului gastric pe curbura mică (*figura 2 C*) [3, 24, 25, 26].



Notă. A – C1 (atrofia este limitată la antru); B – C2 (atrofia este limitată la o zonă minoră pe curbura mică a corpului gastric); C – C3 (atrofia într-o zonă majoră a curburii mici a corpului gastric, dar nu se extinde dincolo de cardia); D – O1 (atrofia se extinde dincolo de cardie spre fundul gastric, frontiera atrofică în corpul gastric se află între curbura și peretele gastric anterior); E – O2 (frontiera atrofică în corpul gastric se află pe peretele anterior); F – O3 (atrofia este larg răspândită, cu frontiera atrofică între peretele anterior și curbura mare) [24].

Figura 1. Imagini endoscopice ale clasificării GCA după Kimura-Takemoto (frontierele atrofice sunt indicate prin linie punctată)

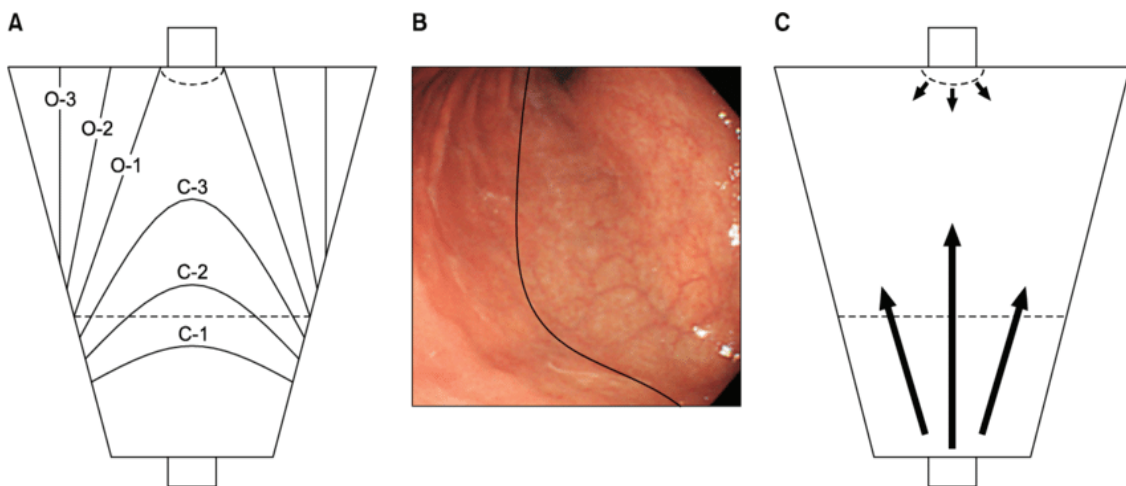


Figura 2. Clasificarea endoscopică a GCA după Kimura-Takemoto [3]

Stadializarea endoscopică a GCA în conformitate cu clasificarea Kimura-Takemoto a fost bine corelată cu evaluarea histologică conform Sistemului Sydney actualizat, Sistemului OLGA și cu nivelul seric de pepsinogene în cazul AMG.

În plus, GCA moderat-severă a fost semnificativ corelată cu clasificarea OLGA în stadiile III-IV și cu MIG extinsă. Astfel, clasificarea Kimura-Takemoto poate fi utilizată pe scară largă în practica zilnică drept

instrument preliminar pentru a identifica persoanele cu risc crescut de CG [22, 23, 25, 26, 28].

6. Clasificarea endoscopică Kyoto. În anul 2015, în urma întrunirii mondiale a gastroenterologilor, a fost publicat *Consensul de la Kyoto cu privire la clasificarea gastritelor*, care subliniază încă o dată importanța infecției cu *HP* în abordarea terapeutică a acestei patologii și necesitatea diferențierii gastritelor cronice în funcție de etiologie, în special a gastritelor asociate sau nu cu *HP* [11, 14, 23, 24].

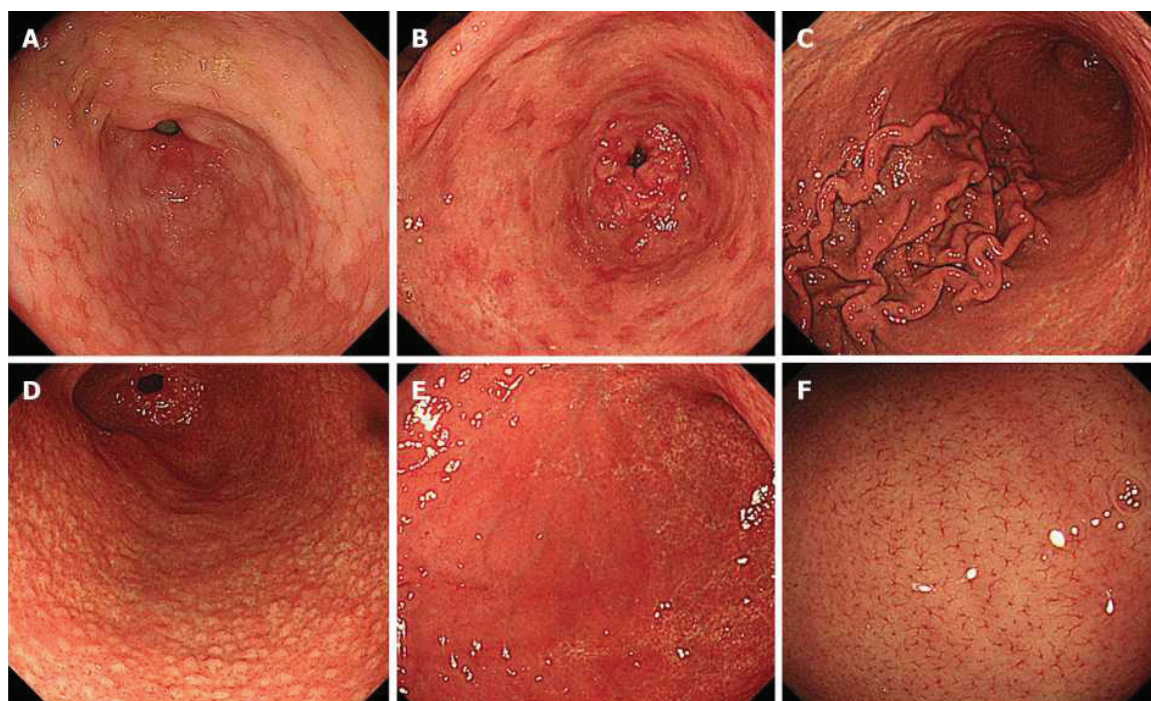
Tabelul 1

După cum se menționează în raportul de consens de la Kyoto, gastrita cronică este o inflamație a mucoasei gastrice, cel mai adesea însoțită și de modificări structurale ale acesteia, confirmate histologic, chiar și la pacienții fără simptome și indiferent de complicații [11, 12]. Clasificarea *Kyoto* a gastritei a fost elaborată în baza caracteristicilor endoscopice, asociate infecției cu *HP*, pentru diagnosticarea infecției cu *HP* și identificarea factorilor de risc ai carcinomului gastric. Această clasificare include 19 semne endoscopice care separă pacienții în trei grupe: pacienți fără infecție cu *HP* (nongastrită), pacienți cu infecție curentă cu *HP* (gastrită activă) și pacienți cu infecție *HP* în antecedente (gastrită inactivă). Scorul de clasificare *Kyoto* reprezintă suma scorurilor pentru cinci semne endoscopice de gastrită (AMG, MIG, pliuri gastrice îngroșate, nodularitate și eritem difuz cu sau fără aranjament regulat al venulelor colectoare) și variază de la 0 la 8 (tabelul 1, figura 3). Scorul 0 indică lipsa infecției cu *HP*, scorul ≥ 2 – prezența infecției actuale cu *HP*, iar scorul ≥ 4 indică riscul de CG [23, 24, 27, 28].

Clasificarea de la Kyoto a adoptat clasificarea endoscopică a GCA *Kimura-Takemoto*. În scorul de clasificare de la Kyoto, C0-C1 au obținut scorul atrofiei 0, C2-C3 – scorul 1, O1-O3 – scorul 2 [24].

Scorul clasificării Kyoto

Clasificarea Kyoto	Scor		
Atrofia mucoasei gastrice (conform clasificării Kimura-Takemoto)	0	Lipsește	C0-C1
	1	Ușoară	C2-C3
	2	Severă	O1-O3
Metaplazia intestinală gastrică	0	Lipsește	Lipsește
	1	Ușoară	În antrul gastric
	2	Severă	Până la corpul gastric
Pliuri gastrice îngroșate	0	Negativ	Lățimea pliului gastric <5 mm
	1	Pozitiv	Lățimea pliului gastric ≥ 5 mm
Nodularitate	0	Negativ	Nodulii lipsesc
	1	Pozitiv	Noduli mici în antrul gastric
Eritem difuz	0	Negativ	Lipsește
	1	Ușor	Translucidență ușoară a venulelor de colectare în corpul gastric
	2	Sever	Translucidență severă a venulelor de colectare în corpul gastric
Scorul Kyoto	0-8		



Notă. A – MIG, B – eritem multiplu circumscriș (map-like sau eritem pestriț neregulat), C – pliuri gastrice îngroșate, D – nodularitate, E – eritem difuz, F – aranjament regulat al venulelor de colectare [24].

Figura 3. Constatările endoscopice ale clasificării Kyoto

Clasificarea endoscopică *Kyoto* a gastritei este utilă pentru diagnosticarea infecției cu *HP*, bazată pe constatările endoscopice, este un predictor util al acestei infecții la pacienții cu titru negativ-înalț de anticorpi (3-9,9 U/mL) [27, 29]. Scorurile pentru MIG și AMG, conform clasificării *Kyoto*, sunt utile clinic pentru identificarea pacienților cu risc crescut de CG în stadiu incipient, indiferent de prezența sau lipsa infecției cu *HP* [30].

7. Clasificarea OLGA. Cu toate că actualizarea *Houston* a Sistemului *Sydney* este un "standard de aur" de diagnostic pentru gastroenterologi și anatomicipatologi, dezavantajul major al acestei clasificări este lipsa unei stratificări a riscului de dezvoltare a cancerului gastric. Din acest motiv, în anul 2005, un grup internațional de experți-gastroenterologi și histopatologi au elaborat și au propus un sistem de stadializare (*OLGA*), care are și valoare prognostică legată de riscul dezvoltării CG [20, 22]. Această metodă standardizată și validată, fiind o măsură histologică a severității și extinderii topografice a AMG, stratifică și gradează severitatea și distribuția AMG (tabelul 2) [14, 16, 19, 31, 32, 33].

Tabelul 2

Scala vizuală a clasificării *OLGA* a gastritelor cronice atrofice

Scorul de atrofie Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul de atrofie Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa atrofiei. Scor 0	Atrofie ușoară. Scor 1	Atrofie moderată. Scor 2	Atrofie severă. Scor 3
Lipsa atrofiei (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
Atrofie ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
Atrofie moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
Atrofie severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă. Pentru fiecare probă de biopsie (prelevată în conformitate cu protocolul de biopsie a sistemului *Sydney* actualizat la *Houston*), atrofia este notată pe o scară cu 4 niveluri: scor 0 – lipsa atrofiei în oricare din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – atrofia implică 1-30% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – atrofia implică 31-60% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – atrofia implică >60% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de atrofie este evaluat în 3 speciemenle de biopsie obținute din antru (2) și din incizura angulară (1) și în 2 speciemenle obținute din corp (mucoasa oxintică). Stadiile III-IV – risc înalt de cancer; stadiile 0-II – risc scăzut de cancer.

Calcularea stadiilor sistemului *OLGA* se realizează printr-o corelație între gradul de AMG și topografia acesteia, cu un scor de la 0 la 4, ținând cont de riscul

progresiv de transformare carcinogenă, și oferă informații clinice relevante. Stadiul 0 semnifică lipsa atrofiei, stadiul 1 include pacienți cu atrofie ușoară în corp și/sau în antru, stadiul 2 – pacienți cu atrofie moderată în corp sau în antru, stadiul 3 – pacienți cu atrofie moderată în corp și în antru sau pacienți cu atrofie severă în corp sau în antru, stadiul IV include pacienți cu atrofie severă și/sau moderată în corp și/sau în antru [7, 8, 9, 12, 14, 34].

Beneficiile pe care această stadializare le aduce față de cele precedente constau în capacitatea acestui scor de a oferi informații sugestive cu privire la diagnosticul bolii, cu o personalizare a tratamentului. Sistemul *OLGA* permite detectarea și abordarea terapeutică a stadiilor III și IV de gastrită, a căror evoluție spre malignitate este deja demonstrată. Studiile efectuate susțin existența unei corelații între stadiul avansat al gastritelor și dezvoltarea CG, iar rezultatele care reies din urmărirea pe termen lung a pacienților cu gastrită și a căror abordare terapeutică a fost făcută conform stadiului *OLGA* indică realizarea unei prevenții eficiente [14, 31].

8. Clasificarea OLGIM derivă din clasificarea *OLGA*, are la bază algoritmul similar al acesteia, însă ia în calcul doar evaluarea extinderii și a severității MIG, identificate în piesele de biopsie (tabelul 3).

Tabelul 3

Scala vizuală a clasificării *OLGIM* a gastritelor cronice

Scorul MIG. Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul MIG Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa MIG. Scor 0	MIG ușoară. Scor 1	MIG moderată. Scor 2	MIG severă. Scor 3
Lipsa MIG (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
MIG ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
MIG moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
MIG severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă. Pentru fiecare probă de biopsie (prelevată în conformitate cu protocolul de biopsie a sistemului *Sydney* actualizat la *Houston*), MIG este notată pe o scară cu 4 niveluri: scor 0 – lipsa MIG în oricare din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – MIG implică 1-30% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – MIG implică 31-60% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – MIG implică >60% din speciemenle de biopsie din același compartiment. Scorul general de MIG este evaluat în 3 speciemenle de biopsie obținute din antru (2) și din incizura angulară (1) și în 2 speciemenle de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică). Stadiile III-IV – risc înalt de cancer, stadiile 0-II – risc scăzut de cancer.

Fiind evaluat numai gradul de MIG, sensibilitatea clasificării *OLGIM* pentru depistarea subiecților cu risc crescut de CG este mai mică, comparativ cu clasificarea *OLGA* [1, 5, 7, 9, 14, 35].

Ambele sisteme de stadializare – *OLGA* și *OLGIM* – stratifică subiecții în clase de risc și au constatat o asociere semnificativă între stadiile *OLGA/OLGIM* III-IV și riscul crescut de cancer gastric, în special de tip intestinal, comparativ cu stadiile *OLGA/OLGIM* 0-II. Această corelație a sugerat că stadiile III-IV pot servi ca FR independenți pentru CG și impune necesitatea monitorizării frecvente a pacienților cu risc crescut, fapt ce ar facilita implementarea strategiilor de prevenire și de intervenție timpurie, cu îmbunătățirea prognosticului. Este evident că aceste două sisteme de clasificare au o valoare clinică considerabilă în screeningul CG și în supravegherea pacienților cu leziuni gastrice precanceroase [1, 5, 32, 36–39].

Cu toate acestea, aplicarea sistemelor *OLGA* și *OLGIM* în practica clinică este limitată. Clasificările sunt aplicate, în principal, în Europa și America [19, 31]. Datele unui sondaj realizat în Italia au arătat că aceste sisteme de stadializare histologică au fost utilizate în mai puțin de 20% din cazurile de endoscopie superioară cu biopsii gastrice, de aceea lipsesc informații relevante din punct de vedere clinic pentru majoritatea cazurilor în practica clinică. Autorii au concluzionat că aplicarea sistemelor de stadializare histologică *OLGA* și *OLGIM* la pacienții cu GCA trebuie implementată pe larg în practica clinică [19].

Concluzii

1. Atât sistemul original *Sydney*, cât și versiunea actualizată *Houston* sunt încă ghiduri acceptabile și sunt utilizate în multe centre din întreaga lume. Clasificările endoscopice *Kimura-Takemoto* și *Kyoto* sunt folosite pe scară largă în Japonia.

2. Sistemele de stadializare *OLGA* și *OLGIM* clasifică pacienții cu gastrită cronică atrofică în stadii cu risc înalt de a dezvolta cancer gastric, sunt cele mai fiabile și puternice sisteme care permit recunoașterea pacientului cu un risc mai mare de a dezvolta CG, însă punerea acestora în practica clinică este limitată.

3. Implementarea sistemelor *OLGA* și *OLGIM* de clasificare și de abordare a gastritelor cronice în practica medicală din Republica Moldova este necesară pentru a reduce maximal ratele de incidență și de mortalitate provocate de cancerul gastric – afecțiune cu o frecvență crescută. Prin aplicarea acestor sisteme de stratificare pentru gastritele cronice atrofice, pacienții ar putea beneficia de un tratament adecvat începând într-un stadiu premalign.

Bibliografie

1. Crafa P., Russo M., Miraglia C., et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. In: *Acta Biomed.* 2018, vol. 89(8-5), pp. 93-99.
2. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. In: *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019, vol. 11(9), pp. 665-678.
3. Park Y., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. In: *J. Cancer Prev.* 2015, vol. 20(1), pp. 25-40.
4. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. In: *Endoscopy.* 2019, vol. 51(4), pp. 365-388.
5. Cotruță B. *Factori de predicție ai leziunilor premaligne avansate gastrice și ai cancerului gastric.* Rezumat. București: Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila". 2018. 38 p.
6. Martínez D., Otero W., Ricaurte O. A Case and Control Study of the OLGA System's Impact on Detection of Chronic Atrophic Gastritis in Colombia. In: *Rev. Col. Gastroenterol.* 2016, vol. 31(4), pp. 358-364.
7. Rugge M., Capelle L., Cappellesso R., et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27(2), pp. 205-223.
8. Rugge M., Correa P., Di Mario F., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. In: *Dig. Liver Dis.* 2008, vol. 40(8), pp. 650-658.
9. Capelle L., de Vries A., Haringsma J., et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. In: *Gastrointest. Endosc.* 2010, vol. 71(7), pp. 1150-1158.
10. Rugge M., Genta R., Fassan M., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. In: *Am. J. Gastroenterol.* 2018, vol. 113(11), pp. 1621-1628.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. In: *Gut.* 2015, vol. 64(9), pp. 1353-1367.
12. Rugge M., Pennelli G., Pillozzi E., et al. Gastritis: the histology report. In: *Dig. Liver Dis.* 2011, vol. 43 (suppl. 4), pp. 373-384.
13. Rodriguez-Castro K., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. In: *Acta Biomed.* 2018, vol. 89(8-5), pp. 88-92.
14. Piciu A., Gheban D., Dumitrașcu D. Valoarea diagnostică și prognostică a clasificării "OLGA" a gastritelor cronice. In: *Medicina Internă.* 2016, vol. 13(1), pp. 49-54.
15. Sipponen P., Price A. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, vol. 26 (suppl. 1), pp. 31-34.
16. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. In: *Can. J. Gastroenterol.* 2001, vol. 15(9), pp. 591-598.
17. Chen M.Y., Ott D.J., Clark H.P., Gelfand D.W. Gastritis: classification, pathology, and radiology. In: *South Med. J.* 2001, vol. 94(2), pp. 184-189.

18. Correa P, Yardley J. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. In: *Gastroenterology*. 1992, vol. 102(1), pp. 355-359.
19. Lahner E., Zagari R., Zullo A., et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. In: *Dig. Liver Dis*. 2019, vol. 51(12), pp. 1621-1632.
20. Rugge M., Genta R. Staging and grading of chronic gastritis. In: *Hum. Pathol*. 2005, vol. 36(3), pp. 228-233.
21. Valdes-Socin H., Leclercq P., Polus M., et al. Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management. In: *Rev. Med. Liege*. 2019, vol. 74(11), pp. 598-605.
22. Liu Y., Uemura N., Xiao S., et al. Agreement between endoscopic and histological gastric atrophy scores. In: *J. Gastroenterol*. 2005, vol. 40(2), pp. 123-127.
23. Dohi O., Majima A., Naito Y., et al. Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of Kyoto classification of gastritis in the clinical setting? In: *Dig. Endosc*. 2020, vol. 32(2), pp. 191-203.
24. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. In: *World J. Gastroenterol*. 2020, vol. 26(5), pp. 466-477.
25. Quach D., Le H., Hiyama T., et al. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. In: *Helicobacter*. 2013, vol. 18(2), pp. 151-157.
26. Quach D., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. In: *Clin. Endosc*. 2019, vol. 52(4), pp. 321-327.
27. Yoshii S., Mabe K., Watano K., et al. Validity of endoscopic features for the diagnosis of Helicobacter pylori infection status based on the Kyoto classification of gastritis. In: *Dig. Endosc*. 2020, vol. 32(1), pp. 74-83.
28. Sugimoto M., Ban H., Ichikawa H., et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. In: *Intern Med*. 2017, vol. 56(6), pp. 579-586.
29. Toyoshima O., Nishizawa T., Arita M., et al. Helicobacter pylori infection in subjects negative for high titer serum antibody. In: *World J. Gastroenterol*. 2018, vol. 24(13), pp. 1419-1428.
30. Take S., Mizuno M., Ishiki K., et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication. In: *J. Gastroenterol*. 2020, vol. 55(3), pp. 281-288.
31. Zhou Y., Li H., Zhang J., et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. In: *World J. Gastroenterol*. 2016, vol. 22(13), pp. 3670-3678.
32. Cho S.J., Choi I.J., Kook M.C., et al. Staging of intestinal and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. In: *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013, vol. 38(10), pp. 1292-1302.
33. Langner C. Precursors of gastric cancer: Dysplasia and adenoma. In: *Der Pathologe*. 2017, vol. 38(2), pp. 67-74.
34. Daugule I., Sudraba A., Chiu H., et al. Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011, vol. 23(4), pp. 302-307.
35. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. In: *World J. Gastroenterol*. 2011, vol. 17(41), pp. 4596-4601.
36. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Gastric Cancer*. 2018, vol. 21(4), pp. 579-587.
37. Bornschein J., Bird-Lieberman E., Malfertheiner P. The Rationale and Efficacy of Primary and Secondary Prevention in Adenocarcinomas of the Upper Gastrointestinal Tract. In: *Dig. Dis*. 2019, vol. 37(5), pp. 381-393.
38. Al-Nuaimya W.M., Faisalb H.M. Endoscopical and Histopathological Interpretation of Gastritis in Nineveh Province. In: *Ann. Coll. Med. Mosul*. 2019, vol. 41(1), pp. 28-35.
39. Kono S., Gotoda T., Yoshida S., et al. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan. In: *World J. Gastroenterol*. 2015, vol. 21(46), pp. 13113-13123.

Adriana Botezatu, doctorandă, asistent universitar,
 Departamentul *Medicină Internă*,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 079620623,
 e-mail: adryana85@mail.ru

LEZIUNILE PRECANCEROASE GASTRICE: DEFINIȚIE, CLASIFICARE, EPIDEMIOLOGIE

Adriana BOTEZATU,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Deși în ultimul secol incidența cancerului gastric a scăzut semnificativ, maladia este încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial. În cele mai recente statistici globale de cancer, afecțiunea ocupă al 5-lea loc după incidență (8% din numărul total de cancere) și reprezintă a 2-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2%. Chiar dacă depistarea la timp și tratamentul timpuriu sunt posibile, majoritatea cazurilor de cancer gastric sunt diagnosticate în stadiu avansat, ceea ce duce la o rată de supraviețuire la cinci ani de 20-30%. Din acest motiv, evidențierea grupelor de risc pentru dezvoltarea cancerului gastric (pacienții cu leziuni precanceroase – gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală gastrică, displazia epitelului mucoasei gastrice) și supravegherea atentă a acestora este o prioritate în vederea creșterii depistării timpurii și, implicit, a scăderii morbidității și a mortalității provocate de această maladie. Prevalența gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 9,0%, iar în zonele cu incidență ridicată – de la 33% până la 84%. Prevalența metaplaziei intestinale gastrice variază foarte mult – de la 3,4% până la 29,6%, iar cea a displaziei epitelului mucoasei gastrice este de 1,4-5,8%. Astfel, datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile cu vârsta ale gastritei cronice atrofice, metaplaziei intestinale gastrice și displaziei epitelului mucoasei gastrice sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii.

Cuvinte-cheie: gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală, displazia epitelului mucoasei gastrice, atrofie, examen endoscopic, examen morfologic, *Helicobacter pylori*

Summary

Gastric precancerous lesions: definition, classification, epidemiology

Although the incidence of gastric cancer has decreased significantly in the last century, the disease is still one of the leading causes of death from cancer worldwide. In the latest global cancer statistics, the disease ranks fifth by incidence (8% of the total number of cancers) and is the second leading cause of cancer death in both sexes. In Romania, gastric cancer is the sixth malignant localization in both sexes, with an incidence of 5,2%. Even if early detection and treatment are possible, most cases of gastric cancer are diagnosed at an advanced stage, resulting in a 5-year survival rate of 20-30%. For this reason, the detection of risk groups for the development of gastric cancer (patients with precancerous lesions – chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia, dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa) and their close monitoring is a priority to increase early detection and, consequently, de-

crease mortality and morbidity of this disease. The prevalence of chronic atrophic gastritis varies from 0% to 9%, and in areas with high incidence – from 33% to 84%. The prevalence of gastric intestinal metaplasia varies greatly – from 3,4% to 29,6%, and the prevalence of gastric mucosal epithelial dysplasia is 1,4-5,8%. Thus, epidemiological data on the prevalence, incidence and age trends of chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia and dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa are inhomogeneous due to methodological differences between studies.

Keywords: chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa, atrophy, endoscopic examination, morphological examination, *Helicobacter pylori*

Резюме

Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: определение, классификация, эпидемиология

Хотя заболеваемость раком желудка значительно снизилась за последнее столетие, эта болезнь по-прежнему является одной из основных причин смерти от рака во всем мире. В последней мировой статистике по раку он занимает пятое место по заболеваемости (8% от общего числа раковых заболеваний) и является 2-й по значимости причиной смерти от рака у обоих полов. В Румынии рак желудка является 6-й злокачественной локализацией у обоих полов с частотой 5,2%. Даже если возможно раннее выявление и лечение, большинство случаев рака желудка диагностируется на поздней стадии, в результате 5-летняя выживаемость составляет 20-30%. По этой причине выявление групп риска по развитию рака желудка (нациентов с предраковыми заболеваниями желудка – хронический атрофический гастрит, желудочная метаплазия кишечника, дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка) и их тщательный мониторинг является приоритетом для повышения раннего выявления и, следовательно, снижается смертность и заболеваемость. Распространенность хронического атрофического гастрита колеблется от 0% до 9,0%, а в районах с высокой заболеваемостью – от 33% до 84%. Распространенность кишечной метаплазии желудка сильно варьирует – от 3,4% до 29,6%, а распространенность дисплазии эпителия слизистой желудка – 1,4-5,8%. Таким образом, эпидемиологические данные о распространенности, заболеваемости и возрастных тенденциях хронического атрофического гастрита, желудочной метаплазии кишечника и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка

неоднородны из-за методологических различий между исследованиями.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия, атрофия, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, *Helicobacter pylori*

Introducere

Leziunile precanceroase sunt afecțiuni obișnuite necanceroase, asociate cu un risc crescut de a se transforma în cancer, în special dacă nu sunt tratate [1]. *Gastrita cronică atrofică* (GCA) este o afecțiune inflamatorie cronică, caracterizată prin pierderea structurilor glandulare gastrice, care sunt înlocuite cu țesut conjunctiv (atrofie nemetaplastică) sau prin structuri glandulare necorespunzătoare pentru localizare – celule intestinale (atrofie metaplastică) [2, 3, 5, 7].

Metaplasia intestinală gastrică (MIG) reprezintă înlocuirea epitelului superficial, foveolar și glandular în mucoasa gastrică corporeală și/sau antrală cu epiteliu intestinal. *Displazia epitelului mucoasei gastrice* (DEMG) este o leziune precanceroasă directă, cu o combinație de trei anomalii morfologice de bază: atipie epitelială fără dovezi de invazie tisulară (variație în dimensiune, formă și orientarea celulelor epiteliale), pierderea angajamentului epitelial nativ și o arhitectură glandulară dezorganizată [2–5, 7].

Articolul, fiind parte integrantă dintr-un proiect (*Manifestările clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică*) pentru teza de doctor în științe medicale, are ca **scop** elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane la nivel internațional privind definiția, clasificarea și epidemiologia leziunilor precanceroase gastrice.

Materiale și metode

După procesarea informației din bazele de date *PubMed*, *Hinari* și *SpringerLink*, conform criteriilor de căutare după cuvintele-cheie *gastrită cronică atrofică*, *metaplasie intestinală*, *displazie*, *cancer gastric*, *H. pylori*, au fost găsite 625 de articole integrale privind leziunile precanceroase gastrice. Bibliografia finală conține 43 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate și discuții

Definiția actuală a atrofiei mucoasei gastrice include două fenotipuri diferite: 1) dispariția evidentă a unităților glandulare asociate cu expansiuni (fibrotice) ale laminei propria – masă glandulară redusă fără modificări ale epitelului original (GCA nemetaplastică) și 2) înlocuirea metaplastică a glandelor native cu glande cu un nou aranjament celular (metaplasie

intestinală și/sau metaplasie pseudopilorică – GCA metaplastică) [6, 8].

În conformitate cu sistemul *Sydney* actualizat, gastrita cronică atrofică este clasificată în funcție de severitate: GCA *lipsește*, GCA *ușoară* (atrofie antrală gastrică), GCA *moderată* (extindere la curbură mică de la mijlocul corpului gastric) și GCA *severă* (pan-gastrită) [3, 9, 10].

Există câteva sisteme de clasificare pentru MIG [11, 12], însă cea mai utilizată și utilă a fost făcută de Jass și Filipe în 1981 [11]. Conform acestor savanți, MIG poate fi clasificată histologic în *completă* (tip I – enterică) și *incompletă* (tip II – colonică). O caracteristică a MIG complete este detectarea celulelor caliciforme (goblet), celulelor Paneth și celulelor absorbante ale epitelului intestinului subțire în epitelul mucoasei gastrice. În contrast, în MIG incompletă epitelul gastric este aproape în întregime compus din celule ale intestinului gros (celule caliciforme și neabsorbante columnare) [2, 7, 13, 15, 16, 17].

Mai recent, a fost descris al treilea model de MIG, cunoscut sub numele de *SPEM* (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia) – metaplasia ce exprimă polipeptida spasmolitică. Acest tip de MIG reprezintă un răspuns fiziologic de vindecare a leziunii acute, însă în cazul prejudiciului persistent și inflamației cronice, aceste linii metaplastice reparative pot evolua în leziuni preneoplazice sau displazice mai proliferative și de autoreînnoire, care pot predispuce la dezvoltarea cancerului gastric (CG). *SPEM*, observată în corpul gastric sau la joncțiunea corp – antru, este puternic asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori* (*HP*) și CG timpuriu, este un important precursor al adenocarcinomului gastric și poate reprezenta o altă cale, până la neoplazie gastrică [2, 3, 7, 13, 14, 17]. *SPEM* este o leziune precanceroasă, care apare mai devreme, este mai frecventă decât MIG în mucoasa gastrică adiacentă CG [4, 7, 15, 17] și poate avansa direct spre adenocarcinom gastric de tip intestinal sau indirect, prin intermediul MIG [3, 13].

Clasificarea internațională Padova a DEMG, definită în prezent "neoplazie intraepitelială" sau "neoplazie gastrică neinvazivă", distinge: *negativ* pentru DEMG; *indefinit* pentru DEMG; DEMG (neoplazie neinvazivă) de *grad scăzut* și DEMG de *grad înalt* [18, 19].

Epidemiologie

Date epidemiologice despre incidența și prevalența infecției cu *HP*, GCA, MIG și DEMG în diferite părți ale lumii sunt puține, în special din studii la nivel populațional. Aceste leziuni sunt dificil de evaluat din cauza faptului că rămân adesea asimptomatice din punct de vedere clinic, pot fi depistate doar prin

endoscopie digestivă superioară (EDS), cu examenul histologic al biopitelor, și, parțial, din cauza prelevării inadecvate a probelor de țesut pentru biopsie. În plus, este greu de comparat rezultatele existente, din cauza diferențelor metodologice dintre studii privind eșantioanele incluse, definiția și criteriile de diagnostic utilizate [9, 11, 20, 21].

Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori*

Infecția cu *HP* este cea mai frecventă infecție cronică din lume, foarte răspândită în populația generală și cu un trend descendent în ultimii ani în multe țări ale lumii: prevalența infecției cu *HP* s-a redus cu 19-28% într-o perioadă de 10-21 de ani [3, 10, 22, 23, 24]. Infecția este întâlnită la peste 50% (de la 5% până la 80%) din populația globului [3, 10, 22, 23] și este frecvent legată de nivelul social-economic: o prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare (85-90%) și mai redusă în țările dezvoltate (30-35%) [3, 10, 22, 24, 25].

O serie de analize sistematice și metaanalize publicate în ultimii ani au indicat cea mai mică rată de prevalență a infecției cu *HP* în Oceania (24,4%), cea mai mare – în Africa (79,1%) și o rată globală de recurență anuală a *HP* de 4,3% [24]. În Europa de Est, prevalența în rândul adulților constituie 70%, în Europa de Vest – 30-50% [26, 27], în America Latină – 85,5-89,1% [27], cu potențialul de a varia semnificativ în interiorul aceleiași țări [26, 27]. *HP* infectează persoanele în timpul copilăriei și, de obicei, persistă pe tot parcursul vieții în absența terapiei eficiente de eradicare [10, 22, 23].

Prevalența GCA la nivel mondial crește concomitent cu vârsta, tinde să fie ușor mai frecventă la bărbați, prezintă diferențe geografice și etnice considerabile și este corelată cu prevalența gastritei cronice asociate cu *HP*, în special a tulpinilor virulente CagA [9, 22, 28, 29]. Prevalența GCA este, de obicei, stabilită folosind EDS și determinarea pepsinogenelor (PG) serice. În populațiile occidentale, prevalența GCA variază de la 0% până la 9,0%, în funcție de vârstă – indici mai mici decât cei raportați în studiile histologice [5, 11, 21, 30]. Cercetările efectuate în zonele cu incidență ridicată (Japonia, China) au prezentat o prevalență a GCA cuprinsă între 33% și 84% [5, 21, 30]. Ratele mai mari din țările asiatice pot fi justificate prin riscul mai mare de CG în aceste zone și prin definiția diferită în diagnosticul GCA între țările occidentale și cele asiatice. În țările asiatice, diagnosticul GCA a inclus toate leziunile atrofile, indiferent de localizarea în mucoasa gastrică (antru și/sau corp), iar în majoritatea studiilor efectuate în statele occidentale, diagnosticarea GCA a inclus doar pacienții cu atrofia mucoasei corpului gastric (GCA limitată la corpul gastric sau GCA multifocală) [2, 9].

Studiile serologice realizate în diferite regiuni ale lumii au raportat o prevalență a GCA de până la 27%. Conform unei analize sistematice a literaturii de specialitate, prevalența la nivel mondial, determinată în baza examenelor serologice, a constituit 23,9% în populația generală și 27,0% în loturile selectate, iar în baza examenelor histologice a biopsiilor – 33,4% și, respectiv, 31,6%. Creșterea prevalenței GCA odată cu vârsta a fost relevată în studii serologice și confirmată ulterior în studii histologice de amploare. Comparativ cu persoanele cu vârsta sub 40 de ani, prevalența GCA (bazată pe examen histomorfologic sau serologic) este de două ori mai mare la subiecții cu vârsta peste 40 de ani și de patru ori mai mare la cei cu vârsta peste 60 de ani [2, 9, 31].

Datele epidemiologice privind GCA, definită serologic, depinde în mare măsură de valoarea prag utilizată [32, 33, 36]. Prevalența GCA (subiecții cu PGR <3) a fost de 5,3% într-o populație chineză sănătoasă [34, 35]. Prevalența GCA (PG-I <30 μg/L sau PGR <3,0), într-un eșantion de populație format din 1644 de participanți în vârstă de 25-78 de ani, a fost de 7,6% și creștea semnificativ concomitent cu vârsta (de la 2,6% la vârsta de 25-44 de ani până la 11,5% la 65-78 de ani) [28].

Incidența gastritei cronice atrofile

Există puține date privind ratele de incidență a GCA, deoarece majoritatea studiilor realizate au fost transversale. O revizuire sistematică, care a inclus 14 studii longitudinale publicate între anii 1988 și 2008, a prezentat un spectru larg al ratelor de incidență anuală a GCA (0-10,9%), diagnosticată prin examen histologic sau prin determinarea PG serice, asociate infecției cu *HP*, și o incidență constantă (sub 1%) la pacienții *HP*-negativi. Această diversitate a incidenței afecțiunii poate fi explicată, probabil, prin diferențele metodologice ale studiilor și prin setările clinice particulare în care au fost diagnosticați pacienții.

Un studiu realizat în Germania pe 5229 de femei și bărbați cu vârsta de 50-74 de ani, la momentul inițial, a evaluat incidența GCA în baza rezultatelor examenului serologic (PG-I <70 ng/ml și PGR <3). Incidența GCA la cinci ani de supraveghere a crescut concomitent cu vârsta – de la 0,5% în grupa de vârstă 50-54 de ani până la 2,1% în grupa de vârstă 70-74 de ani. Seropozitivitatea infecției cu *HP* a fost puternic asociată cu incidența GCA, cu raportul cotelor de 5,0 și 11,3 pentru persoanele infectate cu *HP* și citotoxina CagA negativă sau pozitivă [20].

Prevalența metaplaziei intestinale gastrice

O revizuire sistematică a studiilor din 29 de țări de pe cinci continente a relevat o variație largă a prevalenței MIG în rândul persoanelor infectate cu

HP – de la 3% în Argentina până la 55% în Noua Zeelandă. În țările care prezintă simultan o prevalență înaltă a infecției cu *HP* și o incidență scăzută a CG, metaplazia intestinală gastrică a fost relativ rară. Acest fapt se explică prin: diferențele regionale în virulența tulpinilor de *HP*, profilul genetic, răspunsul la infecție, expunerea la factorii de mediu și stilul de viață [37].

Conform bazelor de date internaționale privind biopsia gastrică de dimensiuni mari, prevalența MIG variază foarte mult – de la 3,4% până la 29,6% [38, 39]. Prevalența cumulativă a MIG, determinată printre 897.371 de persoane cu biopsii gastrice, a constituit 4,8% și varia în diferite studii de la 4,9% până la 19,1% [40]. Prevalența generală a MIG la persoanele care au fost supuse EDS de rutină variază de la 13,8% până la 19% în Europa și este influențată de: ratele de infecție cu *HP*, vârstă, tabagism și istoricul familial de CG [21, 30].

Prevalența leziunilor gastrice precanceroase

Există mai multe studii privind analiza concomitentă a prevalențelor GCA și MIG. Prevalența la nivel mondial a GCA în populația generală a constituit 33% (26-41%) în studii endoscopice cu biopsii și 24% (19-29%) în studii serologice, iar prevalența MIG – 25% (19-30%) [31]. La nivel populațional au fost constatate rate mai mari de prevalență a GCA în țările cu o incidență ridicată a CG (41,7% versus 22,8% prin examen endoscopic și 39,1% vs 9,8% prin examen serologic), la persoanele *HP*-pozitive (46,4% vs 17,1% prin examen endoscopic și 37,2% vs 9,7% prin examen serologic), la vârsta de 40 de ani sau mai mult (47,9% vs 21,6% prin examen endoscopic și 25,5% vs 5,5% prin examen serologic).

Un studiu multicentric din Japonia (21 de centre din diverse zone cu 2455 de persoane cu examen endoscopic) a constatat că prevalența GCA, determinată histologic și endoscopic, crește de la 9,4% la persoanele cu vârsta sub 20 de ani până la peste 70% la cei în vârstă de 60 de ani și mai mult. Indicatorul a fost puternic asociat cu *HP*: prevalența generală a GCA la persoanele cu *HP* a fost de 82,9%, comparativ cu 9,8% printre persoanele neinfectate. MIG crește de la 2,5% persoane cu vârsta sub 30 de ani până la 45% persoane în vârstă de 60 de ani sau mai mult și predomină printre persoanele *HP*-pozitive (43,1% și, respectiv, 6,2%). Astfel, studiul a confirmat asocierea puternică a GCA și a MIG cu *HP* [25].

Prevalența leziunilor gastrice premaligne (GCA, MIG și DEMG) la persoane asimptomatice din populația occidentală generală, determinată prin examenele endoscopic și histologic, este considerabilă – 9,3%. GCA severă a fost determinată în 0,8% cazuri, MIG adițional GCA – în 7,1% cazuri, iar DEMG

adițional GCA – în 1,4% cazuri. Pacienții cu leziuni gastrice premaligne au fost semnificativ statistic mai în vârstă, comparativ cu persoanele cu mucoasă gastrică normală sau cu gastrită nonatrofică ($p < 0,01$) [41, 42].

Așadar, datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile odată cu vârsta ale GCA, MIG și DEMG sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii și nu permit de a trage concluzii certe [9]. Mai mult decât atât, alți factori, inclusiv alimentația, caracteristicile tulpinilor de *HP* și răspunsul imun al gazdei, de asemenea au un rol important în variația geografică a leziunilor gastrice precanceroase. Sunt necesare studii ample, de înaltă calitate și multicentrice, care vor oferi o viziune mai clară privind morbiditatea, factorii de risc și tendințele în funcție de vârstă ale leziunilor gastrice precanceroase [9, 29, 43].

Incidența cancerului gastric

În cele mai recente statistici globale de cancer, afecțiunea ocupă al 5-lea loc după incidență (8% din numărul total de cancere) și reprezintă a 2-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe [2, 3, 27]. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2% [10]. Doar 1-3% din persoanele infectate cu *HP* dezvoltă cancer gastric [4].

Aceste rezultate indică clar că cancerul gastric se dezvoltă constant după secvența: gastrită nonatrofică → GCA → MIG → DEMG → CG, declanșată și condusă de infecția cu *HP* ca principala cale de dezvoltare a CG de tip intestinal.

Concluzii

1. Gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală gastrică, displazia epitelului mucoasei gastrice și *Helicobacter pylori* sunt principalii factori de risc în dezvoltarea cancerului gastric, iar supravegherea atentă a acestora este o prioritate în vederea depistării la timp a CG.

2. În conformitate cu *Sistemul Sydney* actualizat, gastrita cronică atrofică este clasificată în funcție de severitate: *lipsește, ușoară, moderată și severă* (pangastrită). Metaplazia intestinală gastrică este clasificată histologic în *completă* (tip I – enterică) și *incompletă* (tip II – colonică). Displazia epitelului mucoasei gastrice distinge următoarele tipuri: *negativă, indefinită*, displazia de *grad scăzut* și cea de *grad înalt*.

3. Datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile odată cu vârsta ale leziunilor gastrice precanceroase sunt neomogene, fapt cauzat de diferențele metodologice dintre studii.

Bibliografie

- Simadibrata M., Adiwinata R. Precancerous lesions in gastrointestinal tract. In: *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2017, vol. 18(2), pp. 112-117.
- Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. In: *Transl. Gastrointest. Cancer*. 2015, vol. 4(4), pp. 272-281.
- Crafa P., Russo M., Miraglia C., et al. From Sydney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. In: *Acta Biomed*. 2018, vol. 89(8-5), pp. 93-99.
- Yakirevich E., Resnick M. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. In: *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2013, vol. 42(2), pp. 261-284.
- Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. In: *EMJ Gastroenterol*. 2017, vol. 6(1), pp. 75-82.
- Bodrug N., Botezatu A., Antonova N., et al. Rolul clasificării OLGA în gastrita cronică atrofică. In: *Info-Med*. 2016, vol. 2, pp. 49-52.
- Rugge M., Capelle L., Cappellesso R., et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013, vol. 27(2), pp. 205-223.
- Mescoli C., Gallo Lopez A., Taxa Rojas L., et al. Gastritis staging as a clinical priority. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, vol. 30(2), pp. 125-129.
- Lahner E., Zagari R., Zullo A., et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. In: *Dig. Liver Dis*. 2019, vol. 51(12), pp. 1621-1632.
- Piciu A., Gheban D., Dumitrașcu D. Valoarea diagnostică și prognostică a clasificării "OLGA" a gastritelor cronice. In: *Medicina Internă*. 2016, vol. 13(1), pp. 49-54.
- Park Y., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. In: *J. Cancer Prev*. 2015, vol. 20(1), pp. 25-40.
- Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One*. 2019, vol. 14(7): e0219865.
- Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. In: *World J. Gastrointest. Oncol*. 2019, vol. 11(9), pp. 665-678.
- Giroux V., Rustgi A. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. In: *Nat. Rev. Cancer*. 2017, vol. 17(10), pp. 594-604.
- Jencks D., Adam J., Borum M., et al. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. In: *Gastroenterol. Hepatol*. (NY). 2018, vol. 14(2), pp. 92-101.
- Shao L., Li P., Ye J., et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. In: *Int. J. Cancer*. 2018, vol. 143(7), pp. 1671-1677.
- Waddingham W., Graham D., Banks M., Jansena M. The evolving role of endoscopy in the diagnosis of premalignant gastric lesions. In: *F1000Research*. 2018, nr. 7 (F1000 Faculty Rev), p. 715.
- Rugge M., Correa P., Dixon M., et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. In: *Am. J. Surg. Pathol*. 2000, vol. 24(2), pp. 167-176.
- Rugge M., Genta R., Fassan M., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2018, vol. 113(11), pp. 1621-1628.
- Adamu M., Weck M., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five-year follow-up of a population-based cohort study. In: *Int. J. Cancer*. 2011, vol. 128(7), pp. 1652-1658.
- Banks M., Graham D., Jansen M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. In: *Gut*. 2019, vol. 68(9), pp. 1545-1575.
- Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. In: *World J. Gastroenterol*. 2018, vol. 24(22), pp. 2373-2380.
- Mitchell H., Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. In: *Med. J. Aust*. 2016, vol. 204(10), pp. 376-380.
- Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. In: *Helicobacter*. 2018, vol. 23 (Suppl. 1): e12514.
- Rodrigues M.F., Guerra M.R., Alvarenga A.V., et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. In: *Arq. Gastroenterol*. 2019, vol. 56(4), pp. 419-424.
- Domșa T., Gheban D., Rădulescu A., Borzan C. Cercetări preliminare privind infecția cu Helicobacter pylori la copiii spitalizați proveniți din Nord-Vestul României. In: *JMB*. 2018, nr. 1, pp. 32-37.
- Flores-Luna L., Bravo M., Kasamatsu E., et al. Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. In: *Cancer Epidemiol*. 2020, nr. 64: 101630.
- Muhsen K., Sinnreich R., Merom D., et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study. In: *BMJ Open*. 2019, vol. 9(1): e024689.
- De Vries A.C., Kuipers E.J. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. In: *Helicobacter*. 2007, vol. 12 (suppl. 2), pp. 22-31.
- White J., Banks M. Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. In: *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2020 [Epub. ahead of print].
- Marques-Silva L., Areia M., Elvas L., Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014, vol. 26(4), pp. 378-387.
- Leja M., Camargo M., Polaka I., et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. In: *Helicobacter*. 2017, vol. 22(4): e12393.
- Brenner H., Rothenbacher D., Weck M. Epidemiologic findings on serologically defined chronic atrophic gastritis strongly depend on the choice of the cutoff-value. In: *Int. J. Cancer*. 2007, vol. 121(12), pp. 2782-2786.

34. Su W., Zhou B., Qin G., et al. Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: Association with nutritional and metabolic status in healthy people. In: *Medicine* (Baltimore). 2018, vol. 97(20): e10820.
35. Wang R., Chen X. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). In: *Sci. Rep.* 2020, vol. 10(1), p. 4523.
36. Song H., Held M., Sandin S., et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, vol. 13(9), pp. 1592-1600.
37. Peleteiro B., Bastos J., Barros H., Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. In: *Gac. Sanit.* 2008, vol. 22(3), pp. 236-247.
38. Altayar O., Davitkov P., Shah S., et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 732-744.
39. Gawron A., Shah S., Altayar O., et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Natural History and Clinical Outcomes. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 705-731.
40. Gupta S., Li D., El Serag H., et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 693-702.
41. Den Hoed C., van Eijck B., Capelle L., et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. In: *Eur. J. Cancer.* 2011, vol. 47(8), pp. 1211-1218.
42. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. In: *Gut.* 2000, vol. 46(4), pp. 460-463.
43. De Vries A., Haringsma J., Kuipers E. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. In: *Helicobacter.* 2007, vol. 12(1), pp. 1-15.

Adriana Botezatu, doctorandă,
asistent universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 079620623,
e-mail: adryana85@mail.ru

APRECIEREA
EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI
INTRAVITREAN CU INHIBITORI
ANTI-VEGF ÎN DEGENERESCENTA MACULARĂ
LEGATĂ DE VÂRSTĂ, FORMA EXSUDATIVĂ,
APLICÂND TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ

Sergiu ANDRONIC, Valeriu CUȘNIR,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV), forma exsudativă, este una dintre problemele majore ale oftalmologiei. Metodele moderne de diagnostic și de tratament pot încetini progresarea patologiei, iar cercetările continue pot descoperi noi modalități de stopare și inversare a proceselor degenerative ale retinei. Studiul a fost efectuat în baza rezultatelor examinării a două loturi de pacienți investigați prin tomografia în coerență optică (TCO): lotul de bază (62 de pacienți, 62 de ochi) cu tratament intravitreal cu bevacizumab și lotul-martor (40 de pacienți, 40 de ochi) cu tratament tradițional. La pacienții din lotul de bază, funcțiile vizuale s-au îmbunătățit după prima injecție intravitreală, majorarea acuității vizuale s-a înregistrat în 82% cazuri, micșorarea grosimii maculei – în 85% cazuri determinate prin TCO, în comparație cu lotul de control, în care nu s-au constatat modificări.

Cuvinte-cheie: degenerescentă maculară legată de vârstă, bevacizumab, anti-VEGF, tomografie în coerență optică

Summary

Assessing the effectiveness of intravitreal treatment with anti-VEGF inhibitors in the wet form of age-related macular degeneration by applying optical coherence tomography

Wet form of age-related macular degeneration is an increasing problem in ophthalmology. Current treatment options can delay progression and continue researches can discover new ways to halt and reverse the degenerative processes of the retina. The study was made on the examination results of two groups of patients that were investigated applying optical coherence tomography (OCT): the first basic group (62 patients, 62 eyes) that followed an intravitreal treatment with Bevacizumab and the control group (40 patients, 40 eyes) that followed the usual treatment. The visual functions of the patients from the first basic group were improved after the first intravitreal injection, visual acuity was increased in 82% cases and macula's thickness in 85% determined by OCT in comparison with the control group which did not track changes.

Keywords: aging macular degeneration, Bevacizumab, anti-VEGF, optical coherence tomography

Резюме

Оценка эффективности интравитреального лечения ингибиторами анти-VEGF у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации сетчатки с помощью оптической когерентной томографии

Влажная форма возрастной дегенерации макулы является одной из основных проблем в офтальмологии.

Современные методы диагностики и лечения могут приостановить прогрессирование патологии, а текущие исследования способны выявить новые способы замедления дегенеративных процессов в сетчатке. Исследование проводилось на основании результатов обследования двух групп пациентов, которые были исследованы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ): основная группа (62 пациента, 62 глаза), получавшие интравитреальное лечение бевацизумабом, и контрольная группа (40 пациентов, 40 глаз), получавшие традиционное лечение. У пациентов из основной группы зрительные функции улучшились после первой интравитреальной инъекции, повышение остроты зрения было установлено в 82% случаев, уменьшение толщины макулы – в 85% случаев, которые были определены с помощью ОКТ, по сравнению с контрольной группой, в которой никаких изменений не наблюдалось.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, бевацизумаб, анти-VEGF, оптическая когерентная томография

Introducere

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este una dintre principalele cauze de pierdere a vederii centrale (cecitate legată de vedere mai mică de 0,05) la populația cu vârsta de peste 60 de ani, atât în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania), cât și în cele în curs de dezvoltare (țările asiatice) [4, 6–10, 12]. Conform datelor OMS, frecvența degenerescentei maculare legate de vârstă constituie aproximativ 164 milioane la nivel global, din care 13 mil. în Europa și 9,1 mil. în SUA. La populația cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10% cazuri, la populația >74 de ani, modificările maculare constituie 25% [5]. În SUA, din aproximativ 8 mil. de persoane cu modificări maculare, la 1,75 mil. s-a depistat deja stadiul tardiv al bolii, care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale [5, 9].

Una dintre problemele majore de diagnostic și de tratament în oftalmologie este degenerescenta maculară legată de vârstă, forma exsudativă. În aproximativ 10-20% cazuri, forma atrofică progresează și, ca urmare, evoluează în forma exsudativă, ce se caracterizează prin dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene [2]. Apare edemul macular, decolarea epiteliului pigmentar retinian (EPR) și/sau a neuroepiteliului ca rezultat al anomaliei coriocapi-

larelor, modificărilor de vârstă ale membranei Bruch, creșterii concentrației lipidelor, dereglării funcției de „pompă” a celulelor EPR. Ca urmare se formează neovase, care inițial se dezvoltă sub epiteliul pigmentar al retinei, apoi penetrează și decolează EPR și neuroepiteliul [2, 3, 6, 8].

Una dintre cele mai eficiente metode de diagnostic al DMLV a fost elaborată la finele sec. XX de grupul de savanți D. Huang, C.A. Puliafito, J.S. Schuman: metoda spectrală *tomografia în coerență optică* (TCO) [16, 22]. Tomografia în coerență optică a retinei este o metodă modernă neinvazivă, non-contact de investigație a retinei. TCO permite de a obține secțiunea în straturile retinei când pacientul este în viață, în așa fel depășind cu mult metodele ultrasonografice de diagnostic și aparatele laser [19, 20, 21]. Datorită TCO este posibil de obținut detalii de 6-8 micrometri în structura retinei. Metoda este foarte informativă în diagnosticul membranei neovasculare subretiniene și a degenerescenței maculare legate de vârstă [14, 15, 17]. După părerea autorilor Hee și Schuman, actualmente anume TCO asigură aprecierea cu precizie a structurii retinei [20, 24]. Aplicarea acestei metode oferă posibilitatea de a examina cu cea mai mare precizie grosimea foveei. Conform datelor prezentate de U. Schauding, grosimea normală a foveei variază în limitele de 173-178 micrometri [23]. Conform lui N. Eter și coaut., tomografic se evidențiază clasificarea DMLV în formele *timpurie* și *tardivă* [18].

Actualmente, tratamentul cel mai eficient și patogenetic direcționat în degenerescența maculară legată de vârstă, forma exsudativă, este aplicarea inhibitorilor anti-VEGF [1, 11, 13]. Efectul de bază al inhibitorilor angiogenezei constă în legarea și inhibiția *factorului de creștere a endoteliului vascular* (VEGF) biologic activ, ce acționează nemijlocit asupra cauzei dezvoltării neovaselor, are proprietatea nu numai de a stopa dezvoltarea acestora, dar și de a o preîntâmpina. Pentru a opri dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene și a edemului macular, au fost create preparate ce inhibă factorul de creștere a endoteliului vascular. Unul dintre aceste preparate aplicat în tratamentul DMLV, forma exsudativă, este bevacizumabul [1, 11, 13].

Scopul studiului realizat a fost evaluarea eficacității tratamentului intravitrean cu inhibitorul anti-VEGF bevacizumab al degenerescenței maculare legate de vârstă, forma exsudativă, aplicând tomografia în coerență optică.

Material și metode

Studiul a inclus 102 pacienți (102 ochi) cu degenerescență maculară legată de vârstă, forma

exsudativă. Aceștia au fost repartizați în două loturi: I – de bază, 62 de pacienți (62 de ochi), bărbați – 24 (38,7%), femei – 38 (61,3%); II – martor, 40 de pacienți (40 de ochi), bărbați – 18 (45%), femei – 22 (55%).

Rezultate obținute

Vârsta pacienților incluși în studiu era cuprinsă între 50 și 82 de ani, vârsta medie = 65 ± 2 ani. A fost efectuat diagnosticul până și după tratament: determinarea vederii cu și fără corecție, de la distanță și de aproape; biomicroscopia mediilor cu ajutorul lămpii cu fantă, a polului posterior cu lentila Volk în midriază maximală.

Pentru stabilirea cu precizie a diagnosticului și a modificărilor retinei, s-a utilizat tomografia în coerență optică până și după fiecare procedură de injectare intravitreană a anti-VEGF. TCO oferă o informație detaliată despre structura retinei, fiind o metodă de diagnostic modernă neinvazivă și non-contact. TCO a permis de a diferenția forma timpurie de cea tardivă a DMLV și modificările EPR, ce nu pot fi determinate oftalmoscopic. Funcționarea tomografiei în coerență optică se bazează pe o tehnică de măsurare optică numită „interferometrie prin coerență joasă”. Când lumina emisă de sursa aparatului este direcționată spre ochi, ea este reflectată de structurile intraoculare cu proprietăți optice diferite. TCO utilizează o sursă de lumină monocromatică cu lungime de undă de 840 nm. Se obține o imagine a ultrastructurii retiniene cu rezoluție axială (longitudinală) de 5 micrometri, ce reprezintă valoarea celui mai mic element care poate fi diferențiat în imagine. Druzele se vizualizează ca niște denivelări „tuberculi”, care se plasează la nivelul EPR. De regulă, la TCO druzele nu fac umbră și nici nu diminuează proprietățile reflectorii ale stratului de coriocapilare plasate sub ele.

Aplicarea TCO în forma exsudativă a DMLV are o importanță clinică foarte mare, având ca scop determinarea configurației foveei, situarea lichidului intra-subretinal, aprecierea stării EPR. TCO oferă posibilitatea de a aprecia grosimea retinei și de a determina cantitativ edemul retinal, ce se corelează cu gradul de scădere a acuității vizuale.

La 62 de pacienți (62 de ochi) din lotul de bază s-a administrat intravitrean inhibitorul anti-VEGF bevacizumab. La 6 pacienți (6 ochi) preparatul a fost aplicat într-o singură doză, la 3 pacienți (3 ochi) – două injecții cu interval de o lună, la 53 pacienți (53 ochi) – 3 injecții consecutive cu interval de o lună. Pentru aplicarea intravitreană a bevacizumabului, pacientul este supus examinărilor de laborator (AGS, AGU, MRS, glicemia, examen bacteriologic din sacul conjunctival) și investigațiilor instrumentale (TA,

ECG, radiografia pulmonilor), fiind consultat de medicul-internist cu scopul de a exclude contraindicațiile pentru efectuarea procedurii.

Tehnica aplicării intravitreene a preparatului bevacizumab este următoarea: după prelucrarea câmpului operatoriu, se aplică blefarostatul, un anestezic local (tetracaină 1%); un antibiotic local (levofloxacină 0,5%), Betadine 3% în sacul conjunctival, cu expoziție de 3 minute, apoi se spală cu sol. fiziologică 0,9%. În cadranul inferolateral, meridianul 8:00 la 3-4 mm de la limb, cu acul insulinic se injectează intravitrean 0,05 ml (1,25 mg) de bevacizumab. Postoperatoriu se indică: local antiinflamatoare (sol. ViziDol 0,5%), antibiotice (Levoximed 0,5%). Pacientul este monitorizat pe parcursul a 24-48 de ore. Se indică controlul repetat peste 14 și 30 de zile. La o lună după aplicarea preparatului, a fost repetată tomografia în coerență optică.

Bevacizumab este cel mai specific medicament utilizat în studiul nostru. Astfel, au fost comparați 62 de ochi versus 40 de ochi (lotul cu bevacizumab/lotul de referință) cu DMLV, forma exsudativă.

Pentru a aprecia eficacitatea tratamentului în dinamică, pacienții lotului de studiu au fost supuși aprecierii acuității vizuale (AV) la o lună de la debutul aplicării preparatului. Astfel, trendul răspunsului pozitiv al formelor exsudative la bevacizumab a continuat. O majorare semnificativă a fost atestată la valorile de 0,09-0,1 și 0,2-0,3. La compararea rezultatelor obținute după 10 și, respectiv, 30 de zile, în cazul formelor exsudative tratate cu bevacizumab a fost stabilită o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$). În lotul de referință, fără nicio îmbunătățire a performanței vizuale au fost 4 ochi. Cum și era de așteptat, diferența dintre valorile AV a formelor exsudative din lotul I și din lotul II, după 30 de zile de tratament, a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$), similar cu rezultatele după primele 10 zile de terapie.

În timpul injecției intravitreene cu bevacizumab și în perioada postoperatorie nu s-au determinat complicații. S-a atestat o majorare a acuității vizuale până la 3 rânduri. La 53 de pacienți (53 de ochi) cărora li s-au făcut câte trei injecții repetate cu interval de o lună, AV (cu corecție) s-a majorat de la 0,02-0,08 la o săptămână după injecție la 0,08-0,16 la 14 zile după injecție, la 0,16-0,2 la o lună după prima injecție. La 3 pacienți (3 ochi), după a 3-a injecție, acuitatea vizuală s-a majorat de la 0,2 la 0,3 (cu corecție). La alți 3 pacienți (3 ochi) care au primit numai 2 injecții cu interval de o lună, s-a înregistrat o majorare a acuității vizuale după a doua injecție de la 0,06 la 0,1 (cu corecție). La 2 pacienți (2 ochi), după prima injecție acuitatea vizuală a rămas neschimbată.

Luând în considerare aceste rezultate, la pacienții la care nu s-a atestat îmbunătățirea acuității vizuale după prima injecție intravitreană cu bevacizumab s-a decis de a nu repeta procedura.

La intervalul de o lună după prima injecție s-a efectuat examinarea repetată a pacienților prin TCO a maculei, determinându-se o diminuare vădită a edemului macular cistoid, aplanarea decolării neuroepiteliului și a epiteliului pigmentar retinian, micșorarea în dimensiune a complexului neovascular și a grosimii medii a zonei maculare de la 550 ± 30 microni la 260 ± 30 microni în 82% cazuri (51 de ochi) și numai într-un caz a rămas neschimbată. După a doua injecție, la 6 pacienți (10%) s-a determinat o majorare a vederii cu 0,06-0,1 și diminuarea edemului de la 280 ± 30 microni la 210 ± 30 microni. La 53 de pacienți (53 ochi), ceea ce constituie 85%, s-au repetat 3 injecții cu interval de o lună. După 3 luni, edemul macular s-a diminuat în mediu de la 530 ± 35 microni la 240 ± 35 microni. În lotul-martor cu tratament tradițional (Etamsilat, Emoxipin, Plental), majorarea acuității vizuale de la 0,01 la 0,02 s-a înregistrat numai la 4 pacienți (4 ochi). La pacienții din lotul-martor nu s-au atestat modificări la examinarea repetată prin tomografia în coerență optică.

Discuții

Tratamentul cu remedii anti-VEGF în studiul nostru a fost realizat cu preparatul bevacizumab, prin injectare intravitreană. Toate cazurile de DMLV din lotul de bază au fost forme exsudative ale patologiei. Actualmente, în fața specialistului oftalmolog nu stă problema cu ce să trateze forma exsudativă a DMLV, răspunsul este univoc: cu preparate anti-VEGF (dacă facem abstracție de metodele chirurgicale și de terapia fotodinamică, referindu-ne doar la tratamentul medicamentos). Există un volum enorm de date privind terapia anti-VEGF în DMLV exsudativă, obținute din studii experimentale, trialuri clinice, studii randomizate, de metaanaliză. Prin urmare, în cazul nostru, aplicarea unui remediu ce blochează toate izoformele VEGF a fost una evidentă. Opțiunea noastră a fost bevacizumabul, și nu tratamentul tradițional, deoarece în studiile comparative pe trialuri clinice a fost raportată o eficacitate terapeutică aproape incomparabilă. După cum și era de așteptat, formele exsudative au răspuns imediat la tratamentul anti-VEGF, obținându-se rezultate pozitive chiar la a 10-a zi de la debutul tratamentului, cu rezultate remarcabile la a 3-a lună după debutul acestuia.

Concluzii

1. La pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă, forma exsudativă, supuși trata-

mentului intravitreal cu anti-VEGF (bevacizumab), s-a înregistrat o majorare a acuității vizuale cu 1-3 rânduri în 82% cazuri, diminuarea edemului macular, micșorarea membranei neovasculare coroidiene și diminuarea grosimii maculei în 85% cazuri, în comparație cu lotul-martor, în care nu s-au atestat astfel de modificări, ceea ce ne determină să conchidem că metoda de tratament aplicată este una eficientă.

2. Tomografia în coerență optică a retinei este o metodă modernă, neinvazivă, non-contact de diagnostic al modificărilor epitelului pigmentar retinian și a structurii foveei în degenerescența maculară legată de vârstă, forma exsudativă, metodă ce ne-a permis să depistăm și să apreciem în 100% cazuri (102 ochi) cele mai mici modificări ale structurii retinei (5 microni) până la tratament și să le monitorizăm în dinamică după tratament.

Bibliografie

1. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. Intravitreal bevacizumab (Bevacizumab) for neovascular age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology*. 2006, vol. 113, pp. 363-372.
2. Bird A.C., Bressler N.M., et al. An international classification and grading system for age-related macular degeneration and age-related maculopathy. The International ARM Epidemiological Study Group. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 39, pp. 367-374.
3. Bird A.C. Bruch's membrane change with age. In: *Br. J. Ophthalmology*. 1992, vol. 76, pp. 166-168.
4. Blinder K.J., Bradley S., Bressler N.M., et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration: TAP and VIP report number 1. In: *Am. J. Ophthalmology*. 2003, vol. 136, pp. 407-418.
5. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesion of age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 111, pp. 1993-2006.
6. Cai J., Nelson K.C., Wu M., et al. Oxidative damage and protection of the RPE. In: *Prog. Retin. Eye Res*. 2000, vol. 19(2), pp. 205-221.
7. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 122, pp. 477-484.
8. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C. *Age-related macular degeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 238 p.
9. Friedman D.S., O'Colmain B.J., Munoz B., et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 122, pp. 564-572.
10. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology*. 1992, vol. 99, pp. 933-943.
11. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliato C.A. et al. Systemic bevacizumab (Bevacizumab) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. In: *Ophthalmology*. 2005, vol. 112, pp. 1035-1047.
12. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration. In: *Postgrad. Med. J*. 1998, vol. 74(840), pp. 203-207.
13. Vedula S., Krzystolik M. *Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration*. 2008.
14. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Закономерности формирования идиопатических макулярных разрывов. В: *Вестн. офтальм.* 2001, № 5, с. 30-33.
15. Родин А.С., Большунов А.В., Габель В.П., Габлер Б. Применение оптической когерентной томографии для диагностики ретинальной патологии. В: *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2001, №3(1), с. 26-29.
16. Щуко А.Г., Малышева В.В. *Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней*. 2010, с. 5-8.
17. Coker J.G., Duker J.S. Macular disease and optical coherence tomography. In: *Current Opinion in Ophthalmol.* 1996, vol. 7, pp. 33-38.
18. Eter N., Bindewald A., Roth F., Holz F.G. OCT bei altersabhängiger Makulardegeneration. Befunde, Einsatz in der klinischen Routine, Beurteilung des Therapieverlaufs. In: *Ophthalmology*. 2004, vol. 101(8), pp. 794-803.
19. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A., et al. Optical coherence tomography of the human retina. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 113, pp. 325-332.
20. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. Optical coherence tomography of macular holes. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 102, pp. 748-756.
21. Hee M., Puliafito C.A., Wong C. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. In: *Ophthalmology*. 1995, vol. 113(3), pp. 1019-1029.
22. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., et al. Optical coherence tomography. In: *Science*. 1991, vol. 254, pp. 1178-1181.
23. Schaudig U. Optical coherence tomography. In: *Ophthalmology*. 2001, vol. 98, pp. 26-34.
24. Schuman S., Koreishi A., Farsiu S., et al. Photoreceptor Layer Thinning over Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration Imaged In Vivo with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. In: *Ophthalmology*. 2009, vol. 116, pp. 1207-1214.

Sergiu Andronic, USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra de oftalmologie și optometrie,
IMSP SCM Sf. Treime,
tel.: +37369169043,
e-mail: andronic.eye@gmail.com