

Colegiul de redacție • Editorial Board**Redactor-șef • Editor-in-Chief****Boris Topor**, dr. h., profesor**Membrii • Members**

| | |
|--------------------------|--|
| Larisa Catrinici | Ministru al Sănătății |
| Ion Ababii | Rector al USMF "Nicolae Testemițanu" Dr. h., profesor, academician AȘM |
| Boris Golovin | Viceministru, Ministerul Sănătății |
| Gheorghe Ghidirim | Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova Dr. h., profesor, academician AȘM |
| Anatol Calistru | Secretar responsabil, dr., conferențiar |

Consiliul de redacție • Editorial Council

| |
|--|
| Zinaida Anestiadi , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Iurie Ahtemiiciuc , dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina) |
| Eugen Bendelic , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Valeriu Burlacu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Victor Cernat , dr. h. profesor (Chișinău, RM) |
| Olga Cernețchi , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Gheorghe Ciobanu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Mihai Ciocanu , dr. h., conferențiar (Chișinău, RM) |
| Valeriu Chicu , dr., conferențiar (Chișinău, RM) |
| Eugen Diug , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Vlada-Tatiana Dumbrava , dr. h., profesor, (Chișinău, RM) |
| Nicolae Eșanu , dr., profesor (Chișinău, RM) |
| Constantin Ețco , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Ludmila Ețco , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Susan Galandiuk , dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA) |
| Filip Gornea , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Aurel Grosu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Eva Gudumac , dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM) |
| Eugen Guțu , dr. h., conferențiar (Chișinău, RM) |
| Vladimir Hotineanu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Raymund E. Horch , dr. h., profesor (Munchen, Germania) |
| Irinel Popescu , dr., profesor (București, România) |
| Iwata Hisashi , dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia) |
| Constantin Iavorschi , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Anatol Nacu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Gheorghe Nicolau , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Anatol V. Nikolaev , dr. h., profesor (Moscova, Rusia) |
| Ion Marin , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Ion Moldovanu , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Veaceslav Moșin , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Nicolae Opopol , dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM) |
| Leonid Lisii , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Mihai Lupu , dr., conferențiar (Chișinău, RM) |
| Hiram Polk , dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA) |
| Mihai Popovici , dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM) |
| Viorel Prisacari , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| William Rhoten , dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA) |
| Alexandru Sandul , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Sergiu Serano , dr. h., profesor (Milan, Italia) |
| Mihai Ștefanuț , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Eugen Tărcoveanu , dr., profesor (Iași, România) |
| Gheorghe Țibîrnă , dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM) |
| Vladimir Valica , dr. h., profesor (Chișinău, RM) |
| Ieremie Zota , dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM) |
| Valeriu N. Zaporozan , dr. h., profesor, academician AȘU (Odesa, Ucraina) |

Grupul redacțional executiv

| | |
|-------------------------|--|
| Nicolae Frunțașu | Redactor medical, dr. h., profesor |
| Eugenia Mincu | Redactor literar, dr., conferențiar |
| Steve Worful | English consultant, Louisville, KY, USA |
| Tatiana Pîrvu | Redactor coordonator. Tel.: 222715, 205369 |

Tipărit la "Tipografia-Sirius", SRL. Str. Lăpușneanu, 2. Tel.: 232352

Curierul medical

MEDICAL COURIER *** МЕДИЦИНСКИЙ КУРЬЕР

Ministerul Sănătății din Republica Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"Ministry of Health
of the Republic of Moldova.
Nicolae Testemitsanu State Medical
and Pharmaceutical UniversityМинистерство Здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н. А. ТестемитануNr.2 (308)
2009**REVISTA CURIERUL MEDICAL**

Este o revistă științifico-practică acreditată, destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografii, manuale, compendii.

ЖУРНАЛ CURIERUL MEDICAL

Это аккредитованное научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану.

В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, справочники, корреспонденция и др.

THE JOURNAL CURIERUL MEDICAL

It is a peer-reviewed, practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal.

The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

| | |
|---------------------------------|--|
| Apariții: 1 la 2 luni | Revista Curierul Medical, Întreprindere de Stat Certificat de înregistrare nr.10202394 din 12.03.1993 |
| Issues: 1 in 2 months | |
| Index: 32130 | Acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare |

Adresa redacției

Republica Moldova, Chișinău, MD-2004
Bd. Ștefan cel Mare, 192
Tel.: (+37322) 222715; 205209 Tel/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md

CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

EDITORIAL • РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ • EDITORIAL

| | |
|--|---|
| M. Pîsla, P. Ursu | 3 |
| Securitatea instituțiilor medico-sanitare în dezastre – un imperativ al timpului Security of Health Facilities Safe in Times of Disasters - a Demand for Modern Times | |

STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ • CLINICAL RESEARCH STUDIES

| | |
|--|----|
| S. Șciuca | 6 |
| Aprecierea clinică a medicației mucolitice cu Flavamed la copiii cu maladii bronhopulmonare cronice Clinical Evaluation of Mucolytic Therapy with Flavamed for Children with Chronic Bronchopulmonary Diseases | |
| L. Șaptefrați | 8 |
| Progresia neoplaziei de cervix uterin și activarea limfangiogenezei Progression of Neoplasm in the Cervix Accompanied by Lymphangiogenesis | |
| A. Nacu, Gh. Caraușu | 11 |
| Rispașol (Risperidone) – Clinical and Therapeutic Effectiveness Риспаксол (Рисперидон) – клинико-терапевтическая эффективность | |
| F. Lupașcu-Volentir, L. Groppa, N. Barbacar, G. Lupașcu | 14 |
| Studii clinice și genético-moleculare cu privire la boala mixtă a țesutului conjunctiv Clinical and Genetic-Molecular Research Regarding Connective Tissue Disease | |
| T. Rotaru | 20 |
| Efectul tratamentului radioterapeutic asociat și rezultatele imediate și tardive în cancerul ovarian The Effect of Associated Radiotherapeutic Treatment on the Immediate and Belated Results in Ovarian Cancer | |
| L. Pîrțu | 22 |
| Impactul factorilor de risc asupra hipertensiunii arteriale la copii The Impact of Risk Factors in Arterial Hypertension in Children | |
| Gh. Curocichin | 27 |
| Prevalența și caracteristica genetică a dereglărilor din componența sindromului metabolic la pacienții din sectorul asistenței medicale primare The Prevalence and Genetic Characteristics of Metabolic Abnormalities in Patients of the Primary Health Care Sector | |
| O. Dobrovolschi, V. Topalo, E. Onea | 36 |
| Regenerarea gingiei la instalarea implanturilor dentare în două etape Gingival Regeneration in Dental Implantation Procedure with Two Stages of Implants | |
| I. V. Likii, T. V. Sologub, N. A. Semeniako | 40 |
| Structura заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в различных зонах Республики Молдова Comparison of the Prevalence of Chronic Viral Hepatitis in Three Areas of the Republic of Moldova | |
| R. Safta | 45 |
| Ventriculocisternostomia endoscopică: particularitățile anatomice și tehnica chirurgicală Third Ventriculostomy: Anatomical Features and Surgical Technique | |
| C. Calcii | 51 |
| Convulsiile neonatale: etiologia și consecințele neuropsihice ale acestora Neonatal Seizures: Etiology and Neurodevelopmental Outcome | |
| T. Costru | 54 |
| Distrofii dentare la lucrătorii medicali, predispuși riscurilor din mediul ocupațional The Level and Structure of Dental Post-Eruptive Dystrophy in Medical Workers Exposed to Occupational Environmental Risks | |

ARTICOLE DE PROBLEMĂ, SINTEZĂ ȘI PRELEGERI • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ • REVIEW ARTICLES, LECTURES

| | |
|---|----|
| B. Parii, L. Rusnac, V. Valica, S. Parii | 57 |
| Some Directions of Pharmaceutical Industry Development in the Republic of Moldova Direcții posibile de dezvoltare a industriei farmaceutice în Republica Moldova | |

LEXICONUL MEDICAL • МЕДИЦИНСКАЯ ЛЕКСИКА • MEDICAL VOCABULARY

| | |
|---|----|
| E. Mincu | 63 |
| Lexicon de controverse în limbajul medical A Lexicon of Medical Language | |

JUBILEE • ЮБИЛЕИ • ANNIVERSARIES

| | |
|--|----|
| Gheorghe Ghidirim la 70 de ani | 65 |
| Alexandru Gavriliuc la 50 de ani | 66 |

RECENZII • РЕЦЕНЗИИ • BOOK REVIEW

| | |
|--|----|
| Gh. Ghidirim, R. Șerbina | 67 |
| Manualul <i>Chirurgie generală și semiologie chirurgicală</i> . Autor: Anton Spănu | |

| | |
|---|----|
| GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ • GUIDE FOR AUTHORS | 68 |
|---|----|

Securitatea instituțiilor medico-sanitare în dezastre – un imperativ al timpului

Către Ziua Mondială a Sănătății
cu genericul *Salvați viețile. Asigurați securitatea spitalelor în situații excepționale*

M. Pișla¹, P. Ursu²

¹ Centrul Medicina Calamităților al Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență

² Biroul de Coordonare al Organizației Mondiale a Sănătății în Republica Moldova

Security of Health Facilities Safe in Times of Disasters - a Demand for Modern Times

In the case of the rising number of emergencies and disasters it is vital that healthcare facilities remain able to continue to offer immediate services in the times in which they are most needed. The question of the safety of these healthcare facilities in periods of disasters is an important one world-wide, so much so that in 2009 World Health Day will be dedicated to the protection of health facilities in emergencies and will be celebrated under the motto: "Save lives. Make hospitals safe in emergencies".

Key words: health facilities, safety, disasters.

Безопасность медико-санитарных учреждений при стихийных бедствиях - требование времени

Во время чрезвычайных ситуаций и стихийных бедствий, количество которых постоянно возрастает, работа медико-санитарных учреждений приобретает жизненную значимость. В то же время они также подвержены воздействию ударов стихии, которые могут вывести их из строя, тогда когда они особенно необходимы. В связи с этим проблема безопасности медико-санитарных учреждений при стихийных бедствиях приобретает всё большую актуальность во всём мире. В 2009 году Всемирный День Здоровья будет посвящен защите медицинских учреждений в чрезвычайных ситуациях и пройдет под девизом: „Спасем жизни. Обеспечим безопасность больниц в чрезвычайных ситуациях”.

Ключевые слова: медико-санитарные учреждения, безопасность, бедствия.

Anual, la 7 aprilie, data înființării Organizației Mondiale a Sănătății, comunitatea medicală din întreaga lume marchează Ziua Mondială a Sănătății, în cadrul căreia tradițional se întreprind un șir de măsuri și activități axate pe una dintre problemele sănătății de importanță globală. În anul 2009, conform deciziei Organizației Mondiale a Sănătății, Ziua Mondială a Sănătății se va petrece sub genericul *Salvați viețile. Asigurați securitatea spitalelor în situații excepționale (Save lives. Make hospitals seif in emergergencies)* [6]. Alegerea subiectului dat este bazată pe mai mulți factori.

Se știe că actualmente societatea se confruntă cu o multitudine de pericole naturale sau provocate de activitatea umană, care afectează populația, economia țărilor și mediul înconjurător. Cercetătorii în domeniu menționează că fenomenele respective și-au mărit atât intensitatea, cât și periodicitatea, mai cu seamă în ultimele două decenii.

Numărul de persoane, care au avut de suferit în urma calamităților naturale, catastrofelor, avariilor de proporții, erupțiilor de boli contagioase etc. a oscilat în perioada 1994-2003 de la 68 până la 618 de milioane pe an, constituind o medie anuală de peste 255 de milioane de oameni. Tot în acest timp fenomenele date au condus la moartea a circa 58.000 de persoane anual, iar în anul 2008 numărul de decedați și de persoane pierdute fără veste în urma dezastrelor a depășit cifra de 235.000.

În același timp dezastrele, au provocat și daune economice enorme, media anuală a cărora se estimează la nivelul de circa 67,0 miliarde dolari SUA, iar costurile economice asociate acestor pierderi au crescut comparativ cu anii 50 mai mult de 14 ori.

Este necesar de menționat că circa 95% din toate cazurile de deces provocate de impactul dezastrelor, precum și pierderile economice considerabile se manifestă în țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare. Pierderile cauzate de aceste fenomene sunt de 20 de ori mai mari în aceste țări decât în țările dezvoltate [3].

Riscurile și amenințările la care este expusă societatea, urmare a eventualelor lovituri ale dezastrelor impune imperativ necesitatea de a mobiliza toate eforturile întru prevenirea, diminuarea, asigurarea unui răspuns prompt și adecvat situațiilor excepționale, lichidarea consecințelor acestora și restabilirea cât mai grabnică a modului normal de viață.

În acest context, un rol decisiv îi revine sistemului de sănătate și instituțiilor medico-sanitare. De nivelul de rezistență al acestora la impact, de capacitatea de a-și păstra sau de a restabili în termene restrânse și în condiții complicate funcționalitatea edificiilor și aptitudinea de muncă a personalului, va depinde în cea mai mare măsură calitatea și volumul asistenței medicale acordate populației și, ca rezultat final, numărul de vieți omenești salvate.

Totodată, calamitățile naturale, catastrofele și avariile de proporții, care au afectat în ultimele decenii populația de pe glob, au demonstrat elocvent că instituțiile medico-sanitare, în special, spitalele sunt deosebit de vulnerabile la loviturile stihiei. În rezultatul cutremurului de pământ care a zguduit la 2 mai 2008 provincia Winhuan (China) au fost afectate sau distruse complet circa 11.000 instituții medico-sanitare; tsunamile din Oceanul Indian, care a devastat în 2004 coastele Indoneziei a distrus circa 60% din instituțiile medico-sanitare din provincia Aceh; în rezultatul cutremurului de pământ care s-a produs în

1988 în nordul Armeniei au fost distruse mai mult de 100 din instituțiile medicale din zona dezastrului. Și acestea nu sunt unicele exemple [5].

Dezastrele pot duce la avarierea clădirilor și a rețelilor inginerești, la întreruperea asigurării cu apă și cu energie electrică, deteriorarea aparaturii și a echipamentului, lezarea și mutilarea personalului medical și a bolnavilor etc. Concomitent, dezastrele cauzează apariția într-o perioadă scurtă de timp a unui număr mare de persoane, care necesită acordarea în mod urgent a asistenței medicale. Ca rezultat există o mare probabilitate ca instituțiile medico-sanitare să-și reducă sau să-și piardă capacitatea de a activa anume atunci când necesitatea în ele este deosebit de mare [1, 3].

Afectarea sau distrugerea de către loviturile dezastrelor a instituțiilor medico-sanitare reprezintă o tragedie nu numai pentru sistemul sănătății, ci și o tragedie umanitară, pierderi economice enorme, eșuarea planurilor de dezvoltare a comunităților și subminarea încrederii oamenilor în capacitatea statului de a-i proteja. Rolul instituțiilor medico-sanitare și, în primul rând, al spitalelor, în ansamblul măsurilor de răspuns și de lichidare a consecințelor situațiilor excepționale este cu mult mai mare vizavi de salvarea vieților și acordarea asistenței medicale victimelor. Spitalele într-un fel simbolizează una dintre cele mai prețioase valori ale comunității, unde își are începutul și, adesea, sfârșitul viața majoritatea membrilor acesteia, iar în clipele grele ele devin un adevărat fortificat al nădejzii și al încrederii oamenilor în depășirea impasului.

Prin urmare, asigurarea securității și a rezistenței instituțiilor medicale la impactul situațiilor excepționale este, în același timp, o necesitate și un imperativ atât ca mijloc de salvare a vieților, cât și din punctul de vedere economic, politico-social și moral-psihologic [5].

Aspectul economic. Spitalele și alte instituții medico-sanitare sunt obiective foarte costisitoare și prezintă o investiție pentru stat, regiune, localitate. Din aceste considerente, este evident că afectarea sau distrugerea acestora va fi o pierdere economică considerabilă, nemaivorbind de faptul că pierderile indirecte, legate de afectarea sănătății populației în rezultatul lipsei sau al limitării accesului la servicii medicale, în multe cazuri depășesc costul instituției medicale propriu-zise. Cea mai scumpă instituție medicală este cea care a fost distrusă prematur. Totodată, investițiile în măsurile de asigurare a securității instituțiilor medico-sanitare sunt incomparabil mai mici cu cheltuielile ulterioare în lichidarea de consecințe ale dezastrului. S-a demonstrat că includerea măsurilor de protecție în costul proiectării și al construcției unui nou spital sau al reconstrucției unuia existent majorează prețul edificiului numai cu 4-5 %, totodată, poate salva până la 90% din costul integral al clădirii [5].

Aspectul politico-social. Instituțiile medico-sanitare dețin un rol extrem de important, în special, pentru părțile vulnerabile ale societății, pe care statul are obligațiunea de a le proteja în primul rând.

Funcționarea durabilă sau colapsul sistemului de sănătate în situațiile de criză este o testare și un risc serios pentru guvernare, dar, totodată, este o provocare și o posibilitate de a fortifica încrederea și susținerea cetățenilor și de a atinge mari performanțe politice. Un exemplu elocvent servește reducerea substanțială a gradului de încredere a cetățenilor în guvernarea SUA după eșecurile în lichidarea consecințelor uraganului *Catrina* și, invers, creșterea considerabilă a sprijinului din partea

populației conducerii Peru, ca urmare a acțiunilor eficiente în acordarea ajutorului medical după cutremurul de pământ din 2007 [5].

Aspectul moral-psihologic. Suferințele generate de neacordarea la timp a ajutorului medical, decesele evitabile în rândul populației, cauzate de incapacitatea spitalelor și a altor instituții medico-sanitare de a face față situației, în special, în momentele de imperativ influențează malefic starea moral-psihologică a populației. Totodată, însăși existența instituțiilor medico-sanitare care au rezistat impactului, și-au revenit rapid, asigurând acordarea de asistență medicală și salvarea de vieți umane, fără îndoială însuflă speranță și încredere în viitor [5].

În ultimii ani incidența dezastrelor și amploarea lor sunt în atenția comunității internaționale. Guvernarea statelor, precum și o serie de instituții, organizații interguvernamentale și nonguvernamentale la nivel mondial și-au revizuit punctul de abordare a problematicei dezastrelor și colaborează acum pentru a identifica cele mai performante metode în a preveni și în a reduce impactul calamităților asupra societății.

Într-o mare măsură aceste acțiuni se referă și la protejarea instituțiilor medico-sanitare împotriva dezastrelor. Un exemplu, care demonstrează elocvent îngrijorarea și angajarea comunității internaționale în a soluționa această problemă importantă, pot servi un șir de evenimente, care au avut loc recent, cum ar fi:

- În octombrie 2004 Organizația Panamericană a Sănătății a adoptat o decizie prin care toate țările membre ale Organizației Mondiale a Sănătății sunt îndemnate să adopte și să implementeze la nivel național strategii și politici orientate spre protejarea instituțiilor medico-sanitare în dezastre [3].

- În *Cadrul de Acțiuni de la Hyogo pentru perioada 2000-2015: consolidarea rezistenței națiunilor și a comunităților în fața dezastrelor*, adoptat de către Conferința Mondială a ONU privind *Reducerea Efectelor Dezastrelor*, care și-a ținut lucrările în Kobe (Japonia), în perioada 18-22 ianuarie 2005, în numărul subiectelor-cheie a fost inclusă o acțiune ce ține nemijlocit de securitatea instituțiilor medico-sanitare: „4.(ii)(e) Integrarea planificării reducerii riscurilor dezastrelor în sectoarele sănătății; promovarea scopurilor „spitalelor protejate în dezastre” pentru asigurarea construcției tuturor spitalelor noi cu un așa grad de rezistență, care va asigura menținerea funcționalității acestora în dezastre, precum și implementarea măsurilor de reducere a riscurilor prin fortificarea rezistenței instituțiilor medicale existente, în particular celor din medicina primară” [4].

- La 25 ianuarie 2008 *Strategia Internațională de Reducere a Dezastrelor a ONU* în comun cu *Organizația Mondială a Sănătății* și cu suportul *Băncii Mondiale* au lansat pentru perioada 2008-2009 campania *Securitatea Spitalelor împotriva Dezastrelor*, orientată spre realizarea a trei obiective-cheie: asigurarea funcționării durabile a instituțiilor medico-sanitare în condițiile situațiilor excepționale; protejarea vieții și a sănătății pacienților și a personalului medical prin fortificarea durabilității structurale și nestructurale a instituțiilor medico-sanitare; perfecționarea aptitudinii lucrătorilor medicali și a sistemului sănătății de a lucra în vederea reducerii riscurilor cauzate de dezastre, inclusiv prin organizarea acțiunilor eficiente în situații excepționale [5].

- Organizația Mondială a Sănătății a decis de a marca în anul 2009 Ziua

Mondială a Sănătății sub genericul *Salvați viețile. Asigurați securitatea spitalelor în situații excepționale*, ca o oportunitate pentru a atrage atenția comunității mondiale la importanța problemei în cauză [6].

Evenimentele nominalizate, precum și multe altele, au drept scop consolidarea eforturilor la niveluri mondial, regional și național în vederea protejării instituțiilor medico-sanitare în dezastre, cu conturarea problemelor în domeniul dat, precum și a căilor de soluționare a acestora.

În gama largă de recomandări și de apeluri se pot evidenția următoarele:

- elaborarea, promovarea și implementarea politicilor și a programelor intersectoriale orientate spre fortificarea gradului de protejare a instituțiilor medico-sanitare împotriva dezastrelor;
- elaborarea unor noi standarde, normative și instrucțiuni tehnice în construcții, precum și actualizarea celor existente, în vederea reglementării cerințelor ce țin de gradul de rezistență a clădirilor și a edificiilor instituțiilor medico-sanitare;
- proiectarea, construcția și reconstrucția instituțiilor medico-sanitare numai cu condiția asigurării unui înalt grad de rezistență al acestora la impactul eventualelor surse de pericol;
- selectarea terenurilor și a locurilor preconizate pentru construcția instituțiilor medico-sanitare în afara zonelor de pericol;
- evaluarea continuă a gradului de securitate și de pregătire pentru acțiuni de răspuns la situații excepționale a instituțiilor medico-sanitare, includerea acestor elemente în cadrul standardelor de acreditare și de licențiere;
- protejarea bolnavilor, a personalului, a aparatajului și a echipamentului medical, a materialelor medico-sanitare și sanitar-gospodărești de acțiunea eventualelor factori distrugători (prăbușirea elementelor de construcții, incendii, explozii etc.), precum și de consecințele acestora;
- asigurarea instituțiilor medico-sanitare în volum suficient și fără întreruperi cu servicii vitale – apă, energie electrică, căldură, canalizare, mijloace de transmisiuni, precum și a unor surse alternative de asigurare;
- crearea și menținerea pentru necesitățile instituțiilor medico-sanitare a unor rezerve suficiente de medicamente, consumabile parafarmaceutice, produse alimentare, combustibil etc.
- stabilirea unei colaborări eficiente între instituțiile medicale și comunitatea în care acestea sunt dislocate;

- elaborarea pentru fiecare instituție medico-sanitară a planurilor de răspuns la situații excepționale, testarea și actualizarea regulată a acestora, inclusiv prin desfășurarea antrenamentelor și a exercițiilor practice;
- instruirea și antrenarea permanentă a personalului instituțiilor medico-sanitare privind acțiunile de răspuns la situații excepționale;
- analiza și însușirea lecțiilor din experiența lichidării consecințelor situațiilor excepționale, care s-au produs în trecut [1, 3, 5, 6].

Drept urmare a faptului că Republica Moldova este expusă multiplelor pericole și riscuri, naturale și tehnogene, problema securității instituțiilor medico-sanitare în situații excepționale devine deosebit de actuală.

Luând în considerație faptul că, la moment, țara noastră se află într-un proces de desfășurare a mai multor reforme, care se extind asupra întregului sistem de sănătate, includerea în acestea a componentelor care țin de securitatea instituțiilor medico-sanitare este extrem de oportună. Evident că măsurile întreprinse la nivel mondial în acest domeniu, inclusiv cele ce vor fi realizate în cadrul marșării *Zilei Mondiale a Sănătății*, vor contribui considerabil la conștientizarea mai profundă a problemei, la concentrarea eforturilor întru soluționarea acesteia, asigurând funcționalitatea și capacitatea de a activa a instituțiilor medico-sanitare din țară, conform destinației în cele mai complicate situații, inclusiv în dezastre.

Bibliografie

1. Principles of Disaster Mitigation in Health Facilities, PAHO/WHO, Mitigation Series, 2000.
2. Protecting New Health Facilities from Disasters: Guidelines for the Promotion of Disaster Mitigation, Washington D. C., PAHO/WHO, 2003.
3. Safe Hospitals: A Collective Responsibility, PAHO & WHO, Washington, D.C., 2005.
4. Доклад Всемирной конференции по уменьшению опасности бедствий Кобе, Хиого, Япония, 18-22 января 2005 года (издание Организации Объединенных Наций, A/CONF.206/6).
5. The 2008-09 World Disaster Reduction Campaign, Hospitals Safe From Disasters, Information Kit, UNISDR publication, 2008.
6. World Health Day 2009 Save Lives. Make hospitals safe in emergencies. WHO advocacy booklet, 2009.

Mihail Pîsla, doctor în medicină
 Șef Centru Medicina Calamităților
 Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență
 Chișinău, MD-2009, str. T. Ciorbă, 1
 Tel.: 237073
 E-mail: pislamihai@hotmail.com

Recepționat: 16.03.2009



STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE

Aprecierea clinică a medicației mucolitice cu Flavamed la copiii cu maladii bronhopulmonare cronice

Articol înaintat pentru publicație de către
Reprezentanța companiei farmaceutice *BERLIN-CHEMIE MENARINI*

S. Șciuca

Catedra Pediatrie, Facultatea Rezidențiat, USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinical Evaluation of Mucolytic Therapy with Flavamed for Children with Chronic Bronchopulmonary Diseases

The study showed clinical effectiveness of Flavamed (Ambroxol) in the treatment of children with bronchopulmonary diseases in various forms and it is recommended for patients with chronic bronchitis and cystic fibrosis. In mucoviscidosis with bronchopulmonary affection treatment with mucolytic medication is successful in the reestablishment of the permeability of the bronchial tree. Because of the superiority of Ambroxol to other secretolytic and expectorant drugs it can be used in the continuing of children with mucoviscidosis during the rehabilitation period.

Key words: Flavamed, bronchopulmonary disease.

Клиническая оценка муколитической терапии Флавамедом у детей с хроническими бронхо-легочными заболеваниями

Муколитическая терапия Флавамедом (Амброксолом) была включена в лечение детей с хроническими бронхитами и муковискозом. Исследования показали эффективность Флавамед при различных формах бронхопневмонии. Муколитическое действие Флавамед предотвращает накопление слизи и восстанавливает проходимость бронхиального дерева, что позволяет рекомендовать его для широкого применения у детей с бронхитом, муковискозом и фиброзным альвеолитом.

Ключевые слова: Флавамед, бронхо-легочные заболевания.

Introducere

Maladiile sistemului respirator actualmente se plasează pe locul de frunte în incidența morbidității infantile, producând un impact nefavorabil asupra creșterii și dezvoltării copilului, stării de sănătate. Statisticile mondiale estimează că doi din trei copii cu probleme de sănătate care solicită consultația medicului de familie, prezintă diverse acuze respiratorii, tusea fiind cel mai frecvent simptom.

Monitoringul statistic național pune în evidență o ascensiune a morbidității maladiilor respiratorii cronice, ca bronșita cronică și alte boli cronice pulmonare. Incidența maladiilor, care evoluează cu tuse cronică la copil (bronșita cronică, astmul bronșic, malformațiile bronhopulmonare, bolile ereditare cu afectarea pulmonară) constituie la nivel mondial 0,8-8,6%, la nivel național – 1,9-3,2%.

Tusea cronică la copiii cu infecții bronhopulmonare recidivante, cu episoade infecțioase prelungite, cu infiltrate pulmonare persistente sau recurente constituie o problemă de diagnostic în pediatria contemporană și necesită elaborarea unor programe eficiente terapeutice. Acutizările maladiilor bronhopulmonare recurente și cronice se caracterizează prin tuse uscată sau semiproductivă, deseori chinuitoare, frecventă, uneori nocturnă, fapt care afectează starea generală, activitatea și somnul copilului. În afecțiunile cronice bronhopulmonare tusea productivă cu expectorații persistă până la o lună și mai

mult. Evoluția acestui simptom reflectă obiectiv dinamica clinică a maladiilor respiratorii cu tuse, motivație importantă pentru includerea unor influențe terapeutice de ameliorare a calității acestui mecanism de protecție, menite să reducă frecvența și durata tusei.

Un element strategic curativ important în programul terapeutic al maladiilor bronhopulmonare este ameliorarea permeabilității bronșice prin administrarea preparatelor secretolitice și expectorante. Fluidificarea secrețiilor bronșice constituie un obiectiv major în tratamentul tusei și se realizează prin crearea regimului optim de îngrijire (aport hidric sporit față de normativele fiziologice), prin administrarea remediilor mucolitice. Există un spectru divers de remedii mucolitice, Ambroxol-ul fiind considerat înalt eficient în reducerea semnelor catarale respiratorii. Ambroxol-ul este un metabolit activ al Bromhexin-ului, proprietățile secretolitice ale căruia sunt net superioare efectelor farmacologice ale Bromhexin-ului [2, 3]. Proprietățile mucolitice ale Ambroxol-ului sunt determinate de efectele fluidificante importante asupra secretelor vâscoase, de normalizarea raportului componentele seroasă și mucos din spută, de intensificarea proceselor secretorii în celulele caliciforme ale epitelului bronșic, în special sinteza de mucopolizaharide neutre prin care se produc efectele fluidificante calitative ale sputei, și tusea uscată, chinuitoare devine productivă cu expectorații. Reducerea vâscozității secrețiilor

bronșice este cauzată și de activizarea fermenților hidrolitici, eliberarea intensivă a lisosomilor din celulele Klark. Unele proprietăți excepționale, cum ar fi stimularea *clearance*-ului mucociliar și a sintezei surfactantului, au plasat preparatul ambroxol pe un loc special în lista remediilor mucolitice. Studiile de specialitate remarcă că acest remediu influențează direct activitatea mucociliară a epitelocitelor căilor aeriene, acționează benefic asupra calității transportului mucociliar, facilitând expectorațiile calitative și ameliorarea sindromului de tuse. Intensificând secreția surfactantului, Ambroxol-ul contribuie la redresarea inflamației structurilor alveolare pulmonare și, astfel, ameliorează funcțiile respiratorii la pacienții cu patologie bronhopulmonară [1-3]. Acest preparat produce influențe minime antitusive, iar administrările sistematice conduc spre redresări antiinflamatorii – efecte importante în maladiile bronhopulmonare cronice.

Scopul studiului este evaluarea efectului clinic al preparatului mucolitic Flavamed la copiii cu maladii bronhopulmonare cronice.

Material și metode

Ambroxol-ul (Flavamed) a fost inclus în programul terapeutic al copiilor cu maladii bronhopulmonare cronice: 13 copii, cu bronșită cronică, 15 copii, cu mucoviscidoză, 4 copii, cu alveolită fibrozantă idiopatică.

Flavamed-ul se administrează în perioada de acutizare a procesului cronic bronhopulmonar, pe fundal de tuse expresivă. Regimul de administrare a preparatului Flavamed: copiii în vârstă 2-5 ani – 2,5 ml sirop de 3 ori/24 de ore; copiii 6-12 ani – 5 ml sirop de 3 ori pe zi și copiii mai mari de 12 ani – 1 pastilă (30 mg) 3 ori/24 de ore. Acest regim era indicat timp de 7-10 zile când tusea uscată, semiproductivă și frecventă devenea mai calitativă, cu expectorații și mai rară, ulterior dozele de Flavamed se reduceau de 2 ori. Durata curei de tratament în staționar a constituit 10-14 zile. Este important de specificat că administrarea Ambroxol-ului nu este recomandată după orele 15-16 pentru a nu produce acumulări ale sputei în căile respiratorii în perioada nocturnă, când procesul de expectorație este ineficient.

Rezultate și discuții

Administrarea de Flavamed copiilor cu bronșite cronice a facilitat evoluția calitativă a semnelor catarale respiratorii. Astfel, tusea uscată și frecventă, uneori chinuitoare, nocturnă pe parcursul a 2-3 zile devenea productivă și mai rară, copiii mai mari eliminau eficient expectorații. Evoluții favorabile au fost marcate și în dinamica semnelor fizice bronhopulmonare, intensitatea ralurilor era într-o reducere semnificativă în 3-5 zile ale medicației cu Flavamed, secrețiile bronșice se elimină eficient în timpul tusei, kineziterapie respiratorii și a drenajului postural. La producerea acestor rezultate clinice regimul de administrare a preparatului se reducea peste 7-10 zile, iar ulterior, când tusea devenea mai puțin exprimată medicația mucolitică cu Flavamed era sistată. Sindromul de tuse în bronșita cronică obstructivă, de asemenea, a fost

influențat pozitiv de medicația cu Flavamed, procesele mucolitice și expectorante se desfășurau rapid și, prin asociație cu bronhodilatatoarele inhalatorii (Salbutamol, Berotec), sindromul bronhoobstructiv ceda în 3-5 zile. Studiul nu a relevat efecte adverse alergizante la acești copii, statutul imunopatologic al cărora predispune la reacții alergice medicamentoase.

În mucoviscidoză, cu afectare bronhopulmonară, medicația mucolitică este definitorie pentru restabilirea permeabilității arborelui bronșic. Această maladie, caracterizată prin secrețe foarte vâscoase, necesită includerea în programul terapeutic al remediilor cu efecte fluidificante înalte, Ambroxol-ul prezentând o soluție importantă. Fiind utilizat la copiii cu mucoviscidoză, Flavamed-ul a contribuit la o fluidificare calitativă a secrețiilor bronșice, la ameliorarea *clearance*-ului mucociliar și, în final, la efecte clinice semnificative – o evoluție favorabilă a tusei, ameliorarea procesului de expectorație, redresarea calitativă a datelor fizice bronhopulmonare, reducerea duratei perioadelor de acutizare a inflamației bronhopulmonare cronice și instalarea remisiunii maladei în termene accelerate. Beneficiile clinice ale tratamentului cu Flavamed erau marcate și de o antibioterapie eficientă, eficacitate a aerosolterapie cu aminoglicozide (gentamicină, tobramicină) în infecția cronică cu *Ps. aeruginosae*. Proprietățile mucolitice și expectorante ale preparatului Flavamed determinau o kineziterapie respiratorie eficientă cu asigurarea permeabilității căilor aeriene la acești copii.

În procesele cronice bronhopulmonare suferă producția alveolară a surfactantului, iar Ambroxol-ul stimulează sinteza lui, prin ce este superior altor remedii secretolitice și expectorante și în doze de menținere poate fi utilizat cu succes la copiii cu mucoviscidoză în perioada de recuperare.

Efectele adverse au fost minime și poate fi menționată intensificarea tranzitorie a peristaltismului intestinal la unii copii mici, cărora li se administrează sirop de Flavamed.

Concluzii

Studiul clinic a pus în evidență beneficiile mucolitice și expectorante înalt calitative ale preparatului farmacologic Flavamed în tratamentul complex al copiilor cu maladii bronhopulmonare cronice.

Bibliografie

1. Curti P., Renovany K. Therapeutische studie mit ambraxol bei chronisch bronchopulmonalen. Erkrankungen. *Arzneim. Forsch.*, 1988, vol. 82, p. 922-925.
2. Dissa B. The pharmacology of ambroxol. Review nad new results. *Eur. Irespir. Dis.*, 1997, vol. 153, N. 2, p. 255-262.
3. Popescu V. Patologia aparatului respirator la copil. București, 1999.

Svetlana Șciuca, dr. h., profesor
 Șef catedră Pediatrie, Facultatea Rezidențiat
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Burebista, 93
 Tel.: 552391

Recepționat 19.02.2009

Progresia neoplaziei de cervix uterin și activarea limfangiogenezei

L. Șaptefrați

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Progression of Neoplasm in the Cervix Accompanied by Limfangiogenesis

The difficulty of creating a complete molecular characterization of uterine cervix cancer is the greatest problem in determining a proper course of therapy in treating the disease. Little data are available about D2-40 expression in both lymphatic endothelial cells and tumor cells of uterine cervix cancer. The aim of the present work was to study the involvement of lymphatics in the prognosis and tumor progression of the uterine cervix lesions. We used D2-40 immunostaining to highlight lymphatic vessels from squamous cell metaplasia (n=17), cervical intraepithelial neoplasia (n=11), carcinoma in situ (n=7), microinvasive carcinoma (n=10), and invasive carcinoma (n=49) using the avidin-biotin technique (LSAB+). We found inconsistencies between the interpretation of the lymphovascular invasion of the routine haematoxylin-and-eosin-stained cells and others observed immunohistochemically. Our results showed differences in the distribution and D2-40 expression in lymphatic vessels and tumor cells from the cervix lesions linked to their histopathology and the grade of the tumor.

Key words: uterine cervix cancer, lymphangiogenesis, immunohistochemistry.

Прогрессирование неоплазии шейки матки и активация лимфангиогенеза

Недостаточно изученный молекулярный профиль рака шейки матки представляет собой главную проблему специфического лечения данного заболевания. В научной литературе имеются весьма скудные данные касательно экспрессии D2-40 как в эндотелиальных клетках лимфатических сосудов, так и в опухолевых клетках при раке шейки матки. Целью настоящего исследования было определение вовлечения лимфатических сосудов в прогрессировании неоплазии шейки матки. Для этого мы провели иммуногистохимическое исследование лимфатических сосудов с использованием маркера D2-40 (техника LSAB+) у 17 пациенток с плоскоклеточной метаплазией, 11 пациенток с дисплазией, 7 пациенток с карциномой *in situ*, 10 пациенток с микроинвазивной карциномой и 49 пациенток с инвазивной карциномой. Обнаружено значительное несоответствие в интерпретации лимфососудистой инвазии при исследовании гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином и срезов окрашенных по иммуногистохимической методике. Наши данные выявили существенные различия в распределении лимфатических сосудов и экспрессии D2-40 в опухолевых клетках в зависимости от степени и гистопатологического типа рака.

Ключевые слова: рак шейки матки, лимфангиогенез, иммуногистохимия.

Introducere

Cancerul de col uterin până în prezent rămâne o problemă importantă din punct de vedere al particularităților biologice, al factorilor moleculari de prognostic și de terapie țintită. Incidența acestei tumori, mai ales când ne referim la leziunile invazive, a fost redusă esențial în multe țări prin introducerea programelor de *screening*.

În pofida celor expuse, în literatura de specialitate există modeste date despre markerii moleculari și despre valoarea lor predictivă în carcinomul de col uterin. Majoritatea cercetărilor efectuate au fost axate pe studiul celulelor tumorale în detrimentul stromei tumorale, căreia i s-a atribuit o atenție mult mai redusă. Să nu uităm că în progresia tumorală locală angiogeneza, adică formarea vaselor sangvine noi din vasele preexistente, are un rol decisiv. Mai bine de 30 de ani în urmă, Folkman (1971) a demonstrat că, în absența vaselor sangvine, tumorile nu pot crește în dimensiuni mai mult de 2-3 mm. De atunci și până în prezent în numeroase studii a fost investigat rolul angiogenezei în progresia tumorală și în invazia metastatică. La pacientele cu cancer de col uterin a fost demonstrată corelația directă între microdensitatea vasculară, secreția factorilor angiogenici, expresia receptorilor specifici cu stadiul tumorii și cu supraviețuirea.

Statutul nodulilor limfatici este un factor de prognostic bine cunoscut în majoritatea tumorilor umane și are o importanță majoră în stabilirea strategiei terapeutice. În pofida importanței acestui element, larg acceptat și recunoscut, limfangiogeneza este relativ puțin studiată. Acest lucru poate

fi explicat parțial prin lipsa de markeri specifici ai endoteliului limfatic, introduși în practică doar în ultimii ani. Există un șir întreg de întrebări la care nu avem răspunsuri, atunci când vorbim despre vasele limfatice (VL): 1) Este adevărat că VL apar din venulele postcapilare? 2) Se produce limfangiogeneza în tumorile de col uterin? 3) La ce etapă a cancerogenezei cervicale începe limfangiogeneza? 4) Cum pătrund celulele tumorale în VL? 5) Are oare densitatea microvasculară limfatică (DMVL) impact predictiv la pacientele cu cancer cervical, așa cum este demonstrat în tumorile cu alte localizări? Datele disponibile despre VL în cancerul de col uterin sunt puține și controversate. Mai mult, nu avem referințe despre VL în cervixul normal cât și în leziunile precursoare ale cancerului cervical.

Din aceste considerente ne-am propus să studiem VL și să evaluăm DMVL în funcție de sporirea gradului de severitate a neoplaziei de col uterin. Pentru atingerea acestui scop am utilizat cel mai specific marker al endoteliului limfatic – D2-40.

Material și metode

Au fost investigate biopsiile țintite din cervixul uterin și speciemenle colectate prin conizație de la pacientele cu leziuni detectate macroscopic. Speciemenle au fost fixate în formol tamponat și incluzionate la parafină conform tehnicii histologice convenționale. Ulterior, s-au efectuat secțiuni de grosimea 3 mkm. Inițial secțiunile au fost colorate cu hematoxilină și cu eozină pentru stabilirea diagnosticului histopatologic și a gradului tumorii. Leziunile au fost divizate în metaplasie celulară scuamoasă (17), neoplazie cervicală

intraepitelială (11), carcinom *in situ* (7), carcinom microinvaziv (10) și carcinom invaziv (49). Specimenele de conizare ale cervixului uterin cu aspect normal au fost folosite drept control (5). În subgrupele de carcinom microinvaziv și invaziv, gradul tumorii G1 a fost atestat în 29 de cazuri, G2 – în 22 de cazuri și G3 – în 8 cazuri. Pentru evidențierea epitopilor de podoplanină ale celulelor endoteliale din VL, secțiunile au fost incubate timp de 30 minute cu anticorpii primari D2-40, RTU, DakoCytomation (Danemarca). Am folosit tehnica imunohistochimică avidin biotină cu utilizarea sistemului de lucru LSAB+. Drept control pozitiv intern au fost considerate celulele bazale ale epiteliului stratificat scuamos al cervixului, cât și celulele endoteliale ale VL. Nucleele au fost colorate cu hematoxilina Lille modificată. Întreaga procedură imunohistochimică a fost executată cu ajutorul DakoCytomation Autostainer.

DMVL a fost calculată prin metoda *hot spot* (câmpurile fierbinți), utilizând următorul protocol: în fiecare secțiune au fost selectate trei câmpuri fierbinți (cu densitatea maximă a VL) la amplificarea $\times 100$ a microscopului fonic, după care vasele erau numărate la amplificarea $\times 200$. Rezultatul final era considerat media aritmetică a acestor trei câmpuri. Numărarea urma toți pașii recomandați de Weidner et al. [2] și de Van der Auwera et al. [3]. Imaginile microscopice au fost capturate în formatul JPEG la microscopul Nikon Eclipse E600. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softului SPSS 13.0 soft și includea criteriul *chi pătrat* cât și criteriul Student, unde $p < 0,05$ era considerat drept semnificativ.

Rezultate

Specificitatea D2-40. În speciemenle normale, preluate prin conizații, produsul final al reacției a fost restricționat la nivelul endoteliului limfatic și nu a antrenat endoteliul vaselor sangvine. Pe de altă parte, D2-40 nu a fost exprimat doar de celulele endoteliale ale VL, ci și de celulele bazale ale epiteliului stratificat scuamos ale exocolului. Reacția a fost exprimată la nivelul citolemei în cazul celulelor endoteliale limfatice și cu *pattern* difuz, în cazul celulelor bazale ale epiteliului.

Tipul și distribuția VL în cervixul uterin normal. În lamina proprie superficială a cervixului normal VL erau rare și mici sau, eventual, lipseau. Am observat în toate cazurile VL localizate la o distanță mai mare de epiteliu – în lamina proprie profundă, unde densitatea lor varia de la 5 până la 6,6/ $\times 200$, cu o medie de 5,8. În tunica musculară DMVL a fost de la 5,3 până la 7 cu o medie de 6,15.

Tipul și distribuția VL în leziunile precursorare. În metaplazia scuamocelulară distribuția și numărul VL nu se deosebea semnificativ de rezultatele obținute în cervixul normal. O creștere semnificativă a numărului de VL a fost observată în cazurile cu neoplazie intraepitelială cervicală severă. În aceste cazuri am observat prezența multiplexelor VL, cu o densitate de la 5,3 până la 11, cu o medie de 8,15, localizate imediat sub epiteliu. Prezintă interes faptul că în aceste cazuri expresia D2-40 în celulele bazale ale epiteliului stratificat scuamos, de asemenea, a sporit semnificativ. În carcinoamele *in situ* DMVL a fost de la 6,3 până la 12,7, cu o medie de 9,55.

VL în carcinoamele microinvazive și invazive. VL intratumorale au fost depistate atât în cazurile cu microcarcinoame, cât și în cele cu carcinoame invazive. VL intratumorale erau foarte rare, cu un lumen mic, iregulate uneori conțineau celule tumorale. VL peritumorale erau mult mai numeroase, sinuoase,

largi, ocazional conțineau celule tumorale. DMVL în carcinoamele invazive a fost de la 0 la 13,7, cu o medie de 6,47, iar în carcinoamele microinvazive a fost de la 10 până la 20,7, cu o medie de 15,61/ $\times 200$.

Expresia în celulele tumorale. Celulele tumorale pozitive la D2-40 au fost depistate în 43 de cazuri (72,9%). Reacția era considerată pozitivă când mai mult de 5% din celulele tumorale exprimau markerul cu *pattern* focal, difuz sau mixt. Am definit *pattern*-ul difuz drept o exprimare uniformă în celulele tumorale a D2-40, *pattern*-ul focal drept cuiburi de celule tumorale pozitive printre straturile de celule tumorale ce nu exprimă markerul, iar combinația celor două variante nominalizate alcătuia *pattern*-ul mixt. În 17 cazuri (28,8%), masive largi de celule tumorale negative erau decorate cu 1-2 fâșii de celule tumorale pozitive la D2-40. În 21 de cazuri (35,6%) reacția a fost pozitivă, de o manieră heterogenă sau omogenă, în toate celulele tumorale. *Pattern*-ul mixt a fost depistat doar în 5 cazuri (8,5%). Remarcăm faptul că în frontul de invazie a tumorii celulele tumorale localizate în grupuri mici exprimau D2-40. Nu a fost stabilită corelația între gradul tumorii și expresia D2-40 în celulele tumorale. În pofida acestui fapt, expresia markerului în celulele tumorale a predominat în cazurile G1 și G2 ale tumorii.

Discuții

Discriminarea capilarelor sangvine de cele limfatice prin intermediul metodelor histologice este destul de dificilă. Apariția markerilor, cu o specificitate înaltă, cum ar fi VEGFR3, LYVE-1, Prox-1, podoplanina și D2-40 a adus contribuții valoroase în domeniul morfologiei și al distribuției VL, facilitând cuantificarea lor pe secțiunile histologice. Am selectat pentru acest studiu markerul D2-40, deoarece acesta are cea mai înaltă sensibilitate și specificitate pentru endoteliul VL, fapt confirmat în mai multe publicații [4]. Rezultatele noastre atestă că D2-40 se exprimă în endoteliul limfatic și nu se exprimă în endoteliul vaselor sangvine. Această proprietate poate fi utilizată pentru estimarea DMVL în relația cu eventualii factori de prognostic în tumorile maligne.

Pe de altă parte, am constatat exprimarea strictă a D2-40 în celulele bazale ale epiteliului exocolului uterin. Aceste date sunt în acord cu alte cercetări care au dovedit exprimarea acestui marker la o varietate largă de celule normale cum ar fi podocitele, osteoblastele, alveolocitele de tip I, celulele mioepiteliale, celulele foliculare dendritice, celulele nediferențiate ale glandelor sebacee. Spectrul reacției pozitive în țesuturile normale arată că, în cervixul uterin normal și în cel patologic, markerul D2-40 este exprimat doar de VL și de keratinocitele bazale.

Am depistat un număr sporit de VL în lamina proprie superficială, în cazurile cu neoplazie intraepitelială severă, aspect relatat și de alți cercetători [5]. Formarea VL în lamina proprie superficială poate fi indusă de factorii solubili secretați de celulele bazale care în aceste cazuri exprimau mult mai intens D2-40.

VL au fost identificate în multe tumori, cum ar fi melanomul malign, cancerul mamar, carcinomul scuamocelular, carcinomul gastric. În majoritatea dintre aceste studii a fost stabilită corelația între DMVL, gradul tumorii și statutul ganglionilor limfatici. Un alt aspect comun al VL este faptul că densitatea limfaticelor peritumorale este semnificativ mai mare decât a celor intratumorale. Mai mult, în unele cazuri VL

nu au fost depistate în ariile tumorale, acestea fiind localizate doar în țesutul peritumoral.

În literatura de specialitate există puține studii axate pe limfangiogenază în leziunile neoplazice ale cervixului uterin. O parte dintre ele au avut drept scop evaluarea valorii de prognostic a invaziei limfovaskulare în relație cu statutul ganglionilor limfatici regionali și cu metastazarea sistemică [6, 7]. S-a relatat că invazia limfovaskulară este semnificativ mai mare (cu mult decât cea prognozată inițial), la pacientele cu metastaze, în raport cu cele fără metastaze. În studiul prezent, am demonstrat că invazia limfovaskulară a fost stabilită la colorația cu hematoxilina-eozină în 27 cazuri din 59, iar pe secțiunile tratate imunohistochimic cu D2-40 invazia limfovaskulară a fost depistată doar în 14 cazuri. Rezultatele noastre sunt în contrast cu datele oferite de Miyakuni Y. și colab. (2008) care au arătat o supraestimare a invaziei limfovaskulare în adenocarcinomul endometrial prin imunocolorarea cu D2-40. Pe de altă parte, Urabe A. și col. (2006) relatează o supraestimare a invaziei limfovaskulare în examenul histologic de rutină, în carcinomul scuamos de col uterin. Aceasta sugerează necesitatea utilizării markerului D2-40 în asigurare de acuratețe a diagnosticului de invazie limfovaskulară în vederea suspectării metastazelor limfonodale.

Actualmente există opinia conform căreia invazia limfovaskulară precede metastazarea în ganglionii limfatici. Invazia celulelor tumorale în VL inițiale este un subiect aparte de dezbateri. Studiile recente arată că, în acest proces, activarea VEGFR3 (*vascular endothelial growth factor receptor 3*) este decisivă pentru înmugurirea VL [8].

Valoarea prognostică a DMVL mai este deocamdată controversată în multe tumori umane și este elucidată incomplet în tumorile de cervix uterin. Unii autori arată că DMVL crește semnificativ pe măsura progresiei neoplaziei cervicale. În studiul prezent uneori a fost destul de dificil de cuantificat VL, deoarece într-un număr important de cazuri de carcinom invaziv celulele tumorale erau pozitive la markerul D2-40. Din aceste considerente au fost numărate doar vasele cu un lumen definit. Am stabilit că valoarea DMVL, la pacientele cu neoplazie cervicală intraepitelială, este semnificativ mai mare decât la cele cu metaplazie scuamoasă. Acest fapt ne indică că limfangiogenaza este un eveniment precoce în evoluția neoplaziei. DMVL descrește semnificativ la pacientele cu carcinoame invazive, în special în ariile intratumorale. Bazându-ne pe aceste date, putem presupune că doar DMVL peritumoral în asociere cu invazia limfovaskulară are rol predictiv în apariția metastazelor în ganglionii limfatici.

Expresia D2-40 și a podoplaninei de către celulele tumorale a fost raportată în mai multe tumori umane, cum ar fi carcinomul scuamocelular, mezoteliomul, tumorile din celule germinative și tumorile cerebrale. În carcinomul invaziv al cervixului uterin D2-40/podoplanina au fost depistate în 71%

din cazuri (cu *pattern* difuz, în 12% din cazuri și respectiv cu *pattern* focal, în 59% din cazuri). Dumoff K. L. și colab. (2005) au depistat o corelație între prezența celulelor D2-40 pozitive, invazia limfovaskulară și prezența metastazelor limfonodale. Surprinzător, în altă lucrare efectuată de aceeași echipă, a fost relatat faptul că expresia slabă a podoplaninei în biopsiile inițiale ale pacientelor, care au făcut un tratament cu iradiere primară, corela cu riscul înalt al invaziei limfovaskulare și cu metastazarea în ganglionii limfatici [10]. În acest studiu am depistat celule tumorale pozitive pentru D2-40 în 43 din 59 de cazuri (72,9%), ceea ce este comparabil cu datele din literatură. Se cere de menționat că am introdus al treilea *pattern* al expresiei D2-40 în celulele tumorale, varianta mixtă, care nu a fost raportată în literatura de specialitate. Rezultatele noastre arată că doar un număr mic de cazuri poate fi atribuit acestei variante (8,5%). De asemenea, am stabilit o corelație între DMVL și gradul tumorii; este adevărat că această corelație a fost stabilită doar în cazul gradului G2. În cazurile cu un *pattern* focal, celulele D2-40 pozitive au fost localizate cel mai frecvent la interfața cu stroma tumorală și, având drept reper acest aspect, putem presupune că aceste celule sunt responsabile de progresia și de invazia tumorală.

Concluzii

1. DMVL atinge valori înalte în neoplazia intraepitelială, carcinomul *in situ* și în carcinomul microinvaziv al cervixului uterin.
2. Progresia neoplaziei de cervix uterin este acompaniată de activarea limfangiogenezei.
3. În pofida lipsei corelației între expresia D2-40 și parametrii histopatologici, menționăm predominarea *pattern*-ului difuz în carcinoamele invazive de tipul G1.

Bibliografie

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285(21): 1182-1186.
2. Weidner N., Semple J. P., Welch W. R., Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 1-8.
3. Van der Auwera I., Cao Y., Pepper M. S. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br. J. Cancer*, 2006; 95: 1611-1625.
4. Raica M., Cimpean A. M., Ribatti D. The role of podoplanin in tumor progression and metastasis. *Anticancer Res.*, 2008; 28: 5B: 2997-3006.

Lilian Șaptefrați, dr., conferențiar
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 192
Tel.: 205229
E-mail: la_saptefrati@yahoo.com

Recepționat 10.03.2009

Риспаксол (Рисперидон) – клиничко-терапевтическая эффективность

Articol înaintat pentru publicație de către
Reprezentanța companiei farmaceutice *GRINDEX*

А. Наку, Г. Караушу

Кафедра Психиатрии, Наркологии и Медицинской Психологии
Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемицану

Risipaxol (Risperidone) – Clinical and Therapeutic Effectiveness

The trial represents the assessment of the efficiency of Risipaxol (Risperidone) in treatment of 40 patients hospitalized in the Psychiatric Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Moldova in 2008, which were suffering the Paranoid Schizophrenia, depressive-paranoid syndrome, and Recurrent Depressive Disorder; the current severe episode, with psychotic symptoms, resistant to treatment. The observations of the main parameters and scales readings have shown that Risipaxol (risperidone), taken in an average daily dose of 4 mg, due to its efficiency and tolerability, is the medication of choice in the case of such disorders. The presented data open the broad opportunities with regard to using of Risipaxol for in-patient and subsequent out-patient care practice.

Key words: Risipaxol, Risperidone, clinical and therapeutic effectiveness.

Risipaxol (Risperidonă) – eficiențe clinico-terapeutice

Scopul lucrării a constat în evaluarea clinico-terapeutică a acțiunii Risipaxol-ului (Risperidonă) în tratamentul complex al pacienților cu schizofrenie paranoică, sindrom depresiv-paranoic și cu tulburare depresivă recurentă, episod actual sever cu simptome psihotice, rezistente la tratament, internați în IMSP Clinica Psihiatrie Chișinău, pe parcursul anului 2008. Rezultatele obținute în condițiile studiului, reflectate în scoruri, doza medie de Risipaxol, situată în jurul valorii de 4 mg pe zi, confirmă eficacitatea preparatului în aceste afecțiuni și constituie un argument major al superiorității raportului cost / eficacitate al medicamentului.

Cuvinte-cheie: Risipaxol, Risperidonă, eficiențe clinico-terapeutice.

Актуальность темы

Шизофрения и депрессия являются одними из самых распространенных психических заболеваний, встречающихся во всех странах мира. Согласно прогнозам, к 2020 году, например, униполярная депрессия выйдет на второе место среди причин заболеваемости, уступив место лишь ишемической болезни сердца. В последние годы увеличивается и удельный вес лиц молодого возраста, страдающих этими заболеваниями. Эти болезни ограничивают трудоспособность, снижают социальную активность, приводят к значительным сложностям в поддержании межличностных отношений, что негативно сказывается как на самом пациенте и его близких, так и на благополучии общества в целом. Даже при правильно поставленном диагнозе лечение оказывается недостаточно эффективным в связи с тем, что врачи используют лекарства в слишком малых дозах и достаточно непродолжительный срок. Еще одной насущной проблемой остается высокая резистентность болезни к существующей терапии. Такой высокий удельный вес пациентов, не отвечающих на применяемую медикаментозную терапию, обосновывает синтез новых, эффективных атипичных нейролептиков, что позволит более дифференцированно подходить к выбору терапии для различных пациентов.

Цель работы

Клиничко-терапевтическая оценка действия риспаксола в комплексном лечении больных параноидной шизофренией и рекуррентной депрессией.

Материал и методы

Настоящая работа предлагает внести на обсуждение использование атипичной антипсихотической медикаментозной терапии в лечении шизофрении и депрессии. Исследование представляет собой оценку эффективности лечения риспаксолом (рисперидон) 40 больных, находившихся на лечении в ГМУ ПКБ МЗ Республики Молдова в 2008 году, страдавших параноидной шизофренией, депрессивно-параноидным синдромом и рекуррентным депрессивным расстройством, тяжело текущий эпизод с психотическими симптомами, резистентными к лечению.

Каждый пациент оценивался на протяжении всего периода госпитализации в соответствии с шкалами BPRS, CGI-S, Гамильтона и MADRS. Регистрировалась серия классических структурных показателей (пол, возраст, уровень образования, семейное положение, социальный статус), медицинских (дебют, число предшествующих эпизодов) и фармакологических (средняя доза рисперидона, предшествующее нейролептическое лечение, сопутствующее медикаментозное лечение). Для обработки результатов использовалась специализированная статистическая программа. В составе этой программы был тест „t Student” для зависимых и независимых рядов, тест „Hi 2», а также коэффициенты корреляции Пирсона.

Риспаксол – форма выпуска

Риспаксол предлагается в форме таблеток в следующих дозах: 2 мг рисперидона, оранжевые таблетки, покрытые оболочкой с риской, 60 таблеток в упаковке, 6 блистеров по 10 таблеток каждый; 4 мг рисперидона таблетки, зеленые, покрыты оболочкой с риской, 60 таблеток в упаковке, 6 блистеров по 10 таблеток каждый.

Показания

Риспаксол показан для лечения шизофрении, в том числе первого психотического эпизода, а также и других психотических состояний, при которых преобладают положительные симптомы (галлюцинации, бред, нарушения мышления, подозрительность), и/или негативные симптомы (аффективное уплощение, социальная отчужденность, замкнутость, эмоциональная тупость). Риспаксол уменьшает и аффективные симптомы (депрессия, виновность, тревога), ассоциированные с шизофренией.

Предосторожности

Из-за альфа-блокирующего действия риспаксола может возникнуть ортостатическая гипотензия, особенно в начальном периоде титрования дозы. Риспаксол должен быть с осторожностью использован у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечная недостаточность, нарушения проводимости, инфаркт миокарда, дегидратация, гиповолемия, церебро-васкулярные заболевания), а дозировку необходимо постепенно титровать. Если возникает гипотензия, необходимо снижение дозировки. У геритрических пациентов и больных с почечной или печеночной недостаточностью рекомендуется уменьшение начальной дозы вдвое, а также темпа роста дозы. Пациенты должны воздержаться от алиментарных эксцессов во избежание возможного роста массы тела.

Фармакодинамика

У препарата высокое сродство к серотонинэргическим 5-HT₂ и дофаминэргическим D₂ рецепторам. Рисперидон связывается также с альфа₁-эргическими рецепторами и, с меньшим аффинитетом, с H₁-гистаминовыми и альфа-2 адренергическими рецепторами. У рисперидона нет сродства к холинергическим рецепторам. Хотя рисперидон – действенный антагонист D₂, рассматриваемый как средство улучшения позитивных симптомов шизофрении, в отличие от классических нейролептиков, вызывает меньшее замедление моторной деятельности и индуцирование каталепсии. Центральный сбалансированный антагонизм серотонина и допамина может снижать частоту вторичных экстрапирамидных эффектов и расширять терапевтическое действие на негативные и аффективные симптомы шизофрении.

Фармакокинетика

Риспаксол полностью всасывается после перорального применения, достигая плазматического пика в течение 1-2 часов. Поскольку абсорбция не нарушается из-за приема пищи, рисперидон может быть назначен во время или между приемами пищи. Рисперидон частично метаболизируется в 9-гидроксирисперидон, у которого фармакологическое действие аналогично рисперидону. После приема внутрь психотическими пациентами, у рисперидона время полувыведения составляет приблизительно 3 часа. Время полувыведения 9-гидрокси рисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа. Стабильный плазматический уровень рисперидона достигается у большинства пациентов в течение 1 дня, а 9-гидроксирисперидона – через 4-5 дней применения. Рисперидон быстро распределяется, объем распределения – 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа-1-кислотным гликопротеином. Связывание с белками плазмы рисперидона составляет 88%, а 9-гидроксирисперидона – 77%. В моче рисперидон вместе с 9-гидроксирисперидоном представляет 35-45% дозы, остальная часть представлена активными метаболитами.

Результаты

Способ применения

Риспаксол назначали по 2 мг, один или два раза в день; максимальную дозу (6 мг) достигали постепенно, на протяжении 3 дней (4 мг во второй день и 6 мг на третий день). С третьего дня доза не менялась. Оптимальная дозировка от 4 до 6 мг в день. У пожилых пациентов стартовая дозировка была 0,5 мг два раза в день и повышалась до 1-2 мг два раза в день.

Средний возраст исследуемых больных – 35,38 ± 1,33 года.

В наших наблюдениях семейный микроклимат имел большое значение в развитии болезни. Было выявлено, что риск развития декомпенсаций был выше у больных, воспитавшихся в неполных семьях. Сниженные адаптационные возможности при нарушенных межличностных отношениях приводили к обострению симптоматики. У 30% больных наблюдались нормальные, ровные семейные отношения. В 18% случаев пациенты отмечали, что семейные отношения спокойные, но холодные, 24% больных отмечали периодические межличностные конфликты, 28% – стойкие бытовые конфликты.

Относительно семейного положения можно отметить, что в 57,50% случаев пациенты имели партнера, а остальные 42,50% проживали самостоятельно. Если в группе больных шизофренией 9 пациентов (45,00%) имели партнера, то в группе больных рекуррентным депрессивным расстройством около 2/3 пациентов – 14 (70,00%) имели семьи или проживали в сожительстве ($\chi^2 = 2,558, p > 0,05$).

Большую часть составили больные со средним образованием – 19 случаев (47,50%); пациенты с высшим образованием составляют 14 случаев (35,00%) и больные с неполным средним образованием – 7 (17,50%).

Среди профессиональных патогенных факторов, которые послужили причиной декомпенсаций, следует отметить конфликты с коллегами и начальниками по работе. Для студентов причиной декомпенсаций были напряжение, усталость после зачетов и экзаменов.

В наших наблюдениях большую часть составили пенсионеры/инвалиды – 16 случаев (40,00%); затем следуют группы работающих и безработных – по 9 пациентов (22,50%). Студентов было 6 больных (15,00%).

В исследуемых группах средняя длительность заболевания составила 8,50 ± 0,92 лет. Если у больных параноидной шизофренией средняя продолжительность заболевания составила 7,35 ± 1,10 лет, то у пациентов рекуррентным депрессивным расстройством – 9,65 ± 1,44 лет.

Среднее число предыдущих эпизодов у исследуемых больных составило 4,10 ± 0,53; у больных параноидной шизофренией – 3,40 ± 0,58, у пациентов рекуррентным депрессивным расстройством – 4,80 ± 0,86.

Как правило, после первого приступа не наблюдалась дезадаптация больных. Но на последующих этапах, после 10-15 лет болезни, наблюдалась повышенная чувствительность к незначительным внешним факторам. Появлялась монотонность, эмоциональная неустойчивость, снижение мотивации и интересов. Пациенты теряли друзей, уединялись. У этих больных появлялись выраженные астенические проявления, которые проявлялись повышенной утомляемостью, щадящим характером работы, стремлением обойти ситуации,

которые могли бы, по мнению пациентов, способствовать развитию последующей фазы.

В лечении больных применялся комплексный, дифференцированный подход. Терапия проводилась в несколько этапов. На первом этапе проводилось лечение сопутствующих заболеваний, а также меры по стимуляции компенсаторных механизмов. На втором этапе терапевтические мероприятия были ориентированы на основные проявления заболевания. На последнем этапе обсуждались и прорабатывались внутриличностные проблемы, выявлялись причины, которые поддерживали симптоматику. Все пациенты продолжили лечение в амбулаторных условиях, с постепенным снижением дозировки препарата.

Средняя доза риспаксола, назначаемая исследуемым больным, составила $4,75 \pm 0,11$ mg/ день.

Для статистической обработки материала мы использовали несколько шкал. CGI-C в начале лечения составило $4,400 \pm 0,163$; в конце - $1,850 \pm 0,150$. У больных параноидной шизофренией в начале лечения CGI-C составило $4,30 \pm 0,231$, в конце - $2,200 \pm 0,225$; у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством в начале лечения CGI-C составило $4,500 \pm 0,235$, в конце - $1,500 \pm 0,170$.

На фоне проводимого лечения риспаксом показатели значительно снизились не только по позитивной симптоматике (бредовые идеи, галлюцинации, психомоторное возбуждение), негативной симптоматике (эмоциональная отчужденность, отсутствие сотрудничества, спонтанности), но и по общим симптомам (например соматические жалобы).

Обсуждение

Риспаксол показан при лечении шизофрении, в том числе при первом остром психотическом эпизоде, при обострениях хронической шизофрении, а также и при других психотических состояниях, в которых преобладают позитивные симптомы (галлюцинации, бред, нарушения мышления, замкнутость, подозрительность), и/или негативные симптомы (эмоциональное уплощение, социальная отчужденность). Риспаксол действует как на отдельные аффективные симптомы (депрессия, чувство вины, тревожность), так и в их сочетании с шизофренией.

В наших наблюдениях не было выявлено выраженных симптомов передозировки. В 4 случаях наблюдалась невыра-

женная сонливость, преходящая артериальная гипотензия и только у 9 % больных наблюдались невыраженные экстрапирамидные расстройства. А ЭКГ в большинстве случаев оставалась в пределах нормы.

Выводы

1. Риспаксол (рисперидон) – сильное антипсихотическое средство, его действие связано с его высоким сродством к серотонинэргическим 5-НТ2 и дофаминэргическим D2 рецепторам мозга.

2. Наблюдения за основными параметрами и показателями шкал показали, что риспаксол (рисперидон), благодаря своей эффективности и переносимости, является препаратом выбора при параноидной шизофрении и рекуррентном резистентном депрессивном расстройстве.

3. Средняя доза риспаксола (4 mg/день) соответствует полученным результатам при других исследованиях.

4. Представленные данные открывают широкие возможности в плане применения риспаксола в стационарном и последующем амбулаторном лечении больных.

Bibliografie

1. Ghaemi. New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents, J. Clin. Psychiatry, 2000, 61Suppl. 14:33-42.
2. Janicak P. G., Keck P. E. Jr., Davis J. M. et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder, J. Clin. Psychopharmacol, Aug 2001; 21(4): 360-368.
3. Vieta E., Goikolea J. M., Corbella B. et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study, J. Clin. Psychiatry, 2001, Oct; 62(10): 818-25.
5. Weizman R., Weizman A. Use of atypical antipsychotics in mood disorders, Curr. Opin. Investig. Drugs. 2001, Jul; 2(7): 940-5.
6. Williains R. Optimal dosing with risperidone: updated recommendations, J. Clin. Psychiatry. Apr; 2001, 62(4); 282-289.

Anatol Nacu, dr. h., profesor

*Șef catedră Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Costiujeni, 3
Tel.: 794573*

Recepționat 16.03.2009

Studii clinice și genotico-moleculare cu privire la boala mixtă a țesutului conjunctiv

F. Lupașcu-Volentir¹, L. Groppa¹, N. Barbacar², G. Lupașcu²

¹Catedra Medicină Internă nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor al AȘM

Clinical and Genetic-Molecular Research Regarding Connective Tissue Disease

The article presents research on two related topics: 1) connective tissue disease, manifested in the articular modification and in the condition of the joints themselves, and in clinical observation, and, 2) polymorphism in DNA fragments (PCR analyses) of the genes controlling synthesis cytokines - IL 1, IL 6 and CTLA 4. Clusterian analyses revealed the degree of relationship between joint and extrajoint clinical manifestation and the gene mutations from a sample of mixed connective tissue disease patients. These were contrasted with a control sample of patients suffering from i.e., systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis.

Key words: connective tissue disease.

Клинические и генетико-молекулярные исследования смешанной болезни соединительной ткани

В статье приводятся данные относительно клинических суставных и внесуставных проявлений при смешанной болезни соединительной ткани (СБСТ), а также полиморфизма фрагментов ДНК (ПЦР-анализ) генов, контролирующих синтез цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6 и ЦТЛА-4. Кластерным анализом были выявлены специфические ассоциации клинических суставных и внесуставных проявлений с мутациями, изученных генов у больных СБСТ и контрольных групп – системная красная волчанка, системная склеродермия и ревматоидный артрит.

Ключевые слова: смешанная болезнь соединительной ткани, гены-цитокины.

Introducere

Boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC) a fost descrisă în 1972 de către medicul american G. Sharp fiind denumită *Mixed Connective Tissue Disease*. BMȚC prezintă o combinație de date clinice majore, similare cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică difuză (SSD), poliomiiozită (PM) și artrita reumatoidă (AR). Totodată, în serul bolnavilor de BMȚC se atestă modificări specifice, definite prin titruri înalte de anticorpi antinucleari circulanți, cu specificitate pentru antigenul ribonucleoproteină nucleară U₁-RNPn care participă activ în *processing*-ul ARN-ului.

Răspândirea BMȚC în lume este puțin studiată. Conform unor date, în Japonia BMȚC este prezentată de 2,7% din grupul bolilor difuze ale țesutului conjunctiv [1]. În Republica Moldova, la moment, BMȚC nu este cercetată, deși cazuri se atestă.

BMȚC apare predominant la femeile de vârstă medie (35-37 de ani), *sex ratio* femei/bărbați fiind de 10/1, dar se remarcă și la copiii de sex feminin (8-15 ani), afectând astfel calitatea vieții bolnavei, etapa precoce și etapa de capacitate maximă de muncă [2, 3]. Expunerea îndelungată la soare, frigul, factorii infecțioși (de ex., virusul Ebstein-Barr) și genetici, perturbările hormonale (nașterile, avorturile), stresurile, intervențiile chirurgicale sunt considerate factori de bază în apariția și în dezvoltarea BMȚC [4, 5]. Unii autori consideră că BMȚC nu este o boală distinctă, ci o asociere întâmplătoare de 2 sau de mai multe boli ale țesutului conjunctiv care, după o perioadă de timp dezvoltă o boală tipică – LES sau SSD. Din această cauză, uneori, BMȚC este denumită sindrom de interferență (*overlap syndrome*) [6].

Se cunoaște faptul că, citokinele intervin în multe procese clinice ca mediatori locali în condiții normale sau de boală. Ele

sunt implicate în inflamații acute sau cronice, favorizând mai multe procese, așa ca: stimularea fibrozei tisulare, inducerea destrucțiilor celulare, a angiogenezei și a reactanților fazei acute a inflamației. Sinteza citokinelor, de obicei, însoțește dezvoltarea răspunsului imun, a reacțiilor de inflamație și a proceselor de hematopoieză. În prezent, sunt cunoscute circa 30 de citokine, dintre care interleukinele (IL 1, IL 6 ș.a.) și antigenul *Cytotoxic T lymphocyte-associated 4* (CTLA 4) se consideră cu o importanță majoră în reglarea multor procese inflamatorii care însoțesc bolile reumatice [7, 8].

De menționat, că unele genotipuri ale IL 1 au fost asociate cu riscul de a dezvolta LES [9, 10]. De asemenea, la pacienții cu LES, nivelul de IL 6 corelează cu activitatea bolii, în special, la afectarea organică, dar nu și cu creșterea de IgG, anticorpilor ds-DNA și ai indicilor de fază acută. S-a constatat, că polimorfismul promotorului genei IL 6 - 174G/C constituie un factor de susceptibilitate genetică pentru LES și/sau manifestările sale. Totodată, polimorfismul câtorva loci, printre care al celui pentru complexul major de histocompatibilitate, receptorii imunoglobulinici și citokine este asociat cu implicarea genelor responsabile de LES. Datele clinice și experimentale au demonstrat că IL 6 are un rol important în patogenia LES-ui prin hiperactivitatea policlonală a celulelor B și prin producerea de anticorpi. Polimorfismul genei influențează nivelul de transcripție a IL 6 și la persoanele sănătoase [11].

Se cunoaște că gena CTLA 4 este importantă în reglarea activității celulelor T, polimorfismul CLTA 4 + 49 G prezentând un factor de risc pentru AR [12], iar prin activarea sau inactivarea limfocitelor T, gena CTLA 4 are un rol important în patogenia LES [7].

Sub aspect de diagnostic al maladiilor, inclusiv al celor reumatice, markerii ADN depășesc cu mult potențialul fermenților și al diverselor proteine. Aceasta este determinat

de faptul că markerii moleculari nu au o specificitate tisulară și pot fi detectați la orice etapă de dezvoltare a bolii. Tocmai din aceste considerente, markerii ADN au schimbat în mod radical posibilitățile de diagnostic și de determinare a riscului genetic pentru multe maladii umane, inclusiv cele reumatice [13]. În legătură cu cele menționate, scopul studiului nostru a fost elucidarea particularităților clinice ale bolnavelor de BMȚC în baza sindromului articular și stabilirea legăturilor asociative ale unor manifestări clinice, cu mutații pentru genele citokine.

Materiale și metode

Pacientele cu BMȚC au fost diagnosticate conform criteriilor Sharp [14]. În calitate de loturi de control au servit bolnavele cu LES, SSD și cu AR, conform criteriilor ARA 1982, 1980, 1987 [15, 16, 17]. Manifestările articulare, la debut și la stare, au fost cercetate amplu, conform unui program de examinare clinică complexă.

În calitate de criterii de clasificare a bolnavelor, în baza manifestărilor articulare, la debut și la stare au servit indicii (*artralgi* 1-11): 1 – în regiunea cervicală a coloanei vertebrale; 2 – scapulo-humerale; 3 – coate; 4 – radiocarpene; 5 – MCF; 6 – IFP palmare; 7 – coxofemorale; 8 – genunchilor; 9 – talocrurale; 10 – MTF; 11 – IFP plantare; *artrită* (12-20): 12 – scapulo-humerale; 13 – coate; 14 – radiocarpene; 15 – MCF; 16 – IFP palmare; 17 – genunchi; 18 – talocrurale; 19 – MTF; 20 – IFP plantare.

În realizarea reacției PCR, pentru gena **IL 1 s**-au utilizat următoarele perechi de primeri: IL 1 R1A – 5¹-GATCATTG-GATGTTGCATGG-3¹, IL 1 R1B – 5¹-GGACTTCAGGTA-AGACAGAG-3¹;

IL 6: IL 6 rev. 5¹-CTGATTGGAAACCTTATTAAG-3¹, IL 6 for 5¹-GGAGTCACAGACTCCACCT-3¹;

CTLA 4: CTLA 4.1 for. 5¹-GTTCAAACA-CATTTCAAAGCTTC-3¹, CTLA 4.1 rev. 5¹-AAATGACT-GCCCTTGACTGC-3¹, CTLA 4.2 for. 5¹-TAATGAATT-GGACTGGATTG-3¹, CTLA 4.2 rev. 5¹-TTACGAGA-AAGGAAGCCGTG-3¹.

Scanarea multidimensională (*multidimensional scaling*) a bolnavelor în baza indicilor clinici, prezintă repartiția acestora în spațiul *n*-metric tridimensional și s-a efectuat în baza matriței distanțelor euclidiene [18].

Analiza clusterienă a *k*-mediilor [19, 20] a pus în evidență asocierea manifestărilor clinice și a alelelor mutante (apreciate calitativ – absență/prezență: 0/1) prin repartiția acestora în 3 cluster, numărul cărora a fost stabilit în legătură cu existența în studiu a 3 gene. Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de *soft STATISTICA 7.0*.

Rezultatele obținute

Analiza scanării multidimensionale a pus în evidență particularitățile de distribuție a pacienților în baza manifestărilor articulare la debut și la stare. După cum rezultă din figurile 1-

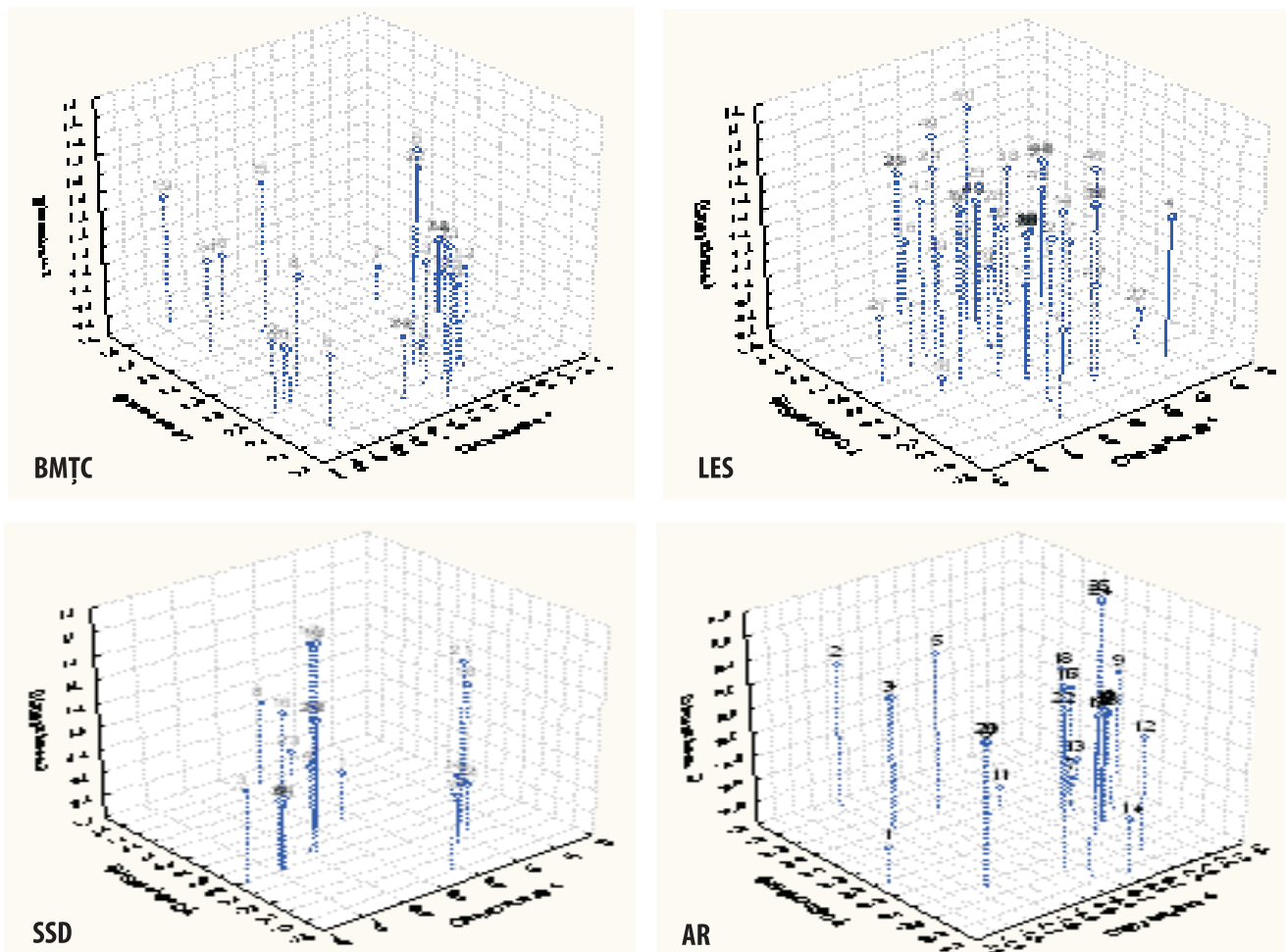


Fig. 1. Scanarea multiplă a bolnavelor în baza manifestărilor articulare la debut.

2, bolnavele examinate, reprezentate prin puncte/clustere de puncte, au o localizare diferită în spațiul tridimensional. Aceasta denotă că atât în cazul BMȚC, cât și al loturilor de control, s-a manifestat un polimorfism clinic pronunțat al manifestărilor articulare. Unele paciente au format clustere de puncte destul de apropiate sau au prezentat chiar puncte suprapuse, ceea ce denotă similitudinea de asociere a manifestărilor clinice la acestea; alte bolnave au avut o localizare spațială destul de diferită, astfel, relevându-se, deosebirea acestora de majoritatea lotului datorită asocierilor specifice de manifestări clinice. De exemplu, în lotul BMȚC, în cazul semnelor articulare la debut, bolnavele 4, 8, 16, 22 au prezentat o localizare distanțată de majoritatea lotului datorită deosebirii acestora prin manifestarea asociată a semnelor clinice: 4 – *artralгии* talocrurale, *artrite* talocrurale; 8 – *artralгии* scapulohumerale, coate, radiocarpene, MCF, IFP palmare, *artrite* MCF, IFP palmare, talocrurale; 16 – *artralгии* scapulohumerale, coate, radiocarpene, IFP palmare, ale genunchilor, talocrurale, IFP plantare, *artrite* radiocarpene, MCF, IFP palmare; 22 – *artralгии* – coate, IFP palmare, ale genunchilor, talocrurale, *artrite* MCF, talocrurale.

Prezentând aceleași raționamente pentru manifestările articulare la stare, constatăm un polimorfism clinic pronunțat la bolnavele cu BMȚC, precum și la cele din loturile de control, ceea ce relevă că maladiile difuze ale țesutului conjunctiv prezintă un sistem de afecțiuni, cu un specific pronunțat pentru fiecare bolnavă. Totodată, s-a stabilit că la stare bolnavele au prezentat o localizare diferită versus cea de la debut, ceea ce relevă că în evoluția bolii s-au produs schimbări în asocierile

de semne clinice, acestea reflectându-se asupra gradului de similitudine a bolnavelor.

Examinarea manifestărilor articulare în perioada de stare (fig. 3) a demonstrat că spre deosebire de loturile de control, în BMȚC mai rar se manifestă artralgiile coatelor (2) și ale talocruralelor (8), în schimb mult mai frecvent – artralgiile coxofemorale (32%), pentru LES, SSD și pentru AR indicele prezentând 16, 16 și 0% (6), respectiv.

Analiza PCR a pus în evidență locii polimorfi pentru genele ce controlează sinteza citokinelor IL 1, IL 6 și CTLA 4. Prin utilizarea primerilor indicați în *Material și metode*, s-a produs amplificarea fragmentelor de ADN în intervalul de lungime moleculară 350-500 de perechi de nucleotide (p.n.) pentru fragmentul de genă IL 1; 550-700 p.n. – pentru IL 6; și 375-450 p.n. – pentru CTLA 4. Spectrul electroforetic al fragmentelor de ADN pentru IL 6 este prezentat în figura 4.

Pentru genele aflate în studiu (IL 1, IL 6 și CTLA 4) s-au amplificat câte 2 benzi, iar prezența sau absența lor la diferiți bolnavi denotă faptul că locii detectați sunt polimorfi, ceea ce oferă oportunități informative înalte. Genotipurile fără mutații în locii analizați (NN) au fost reprezentate de banda de 500 p.n. pentru IL 1; banda de 700 p.n. – IL 6; și banda 450 p.n. – CTLA 4; genotipurile heterozigote (Na) – de 2 benzi la toate gene; genotipurile homozigote pentru alela mutantă (aa) – de banda de 350 p.n. pentru IL 1; banda de 550 p.n. – IL 6; și banda de 375 p.n. – CTLA 4.

După cum rezultă din datele tabelului 1, la bolnavele de BMȚC s-a constatat un nivel mutațional înalt pentru genele

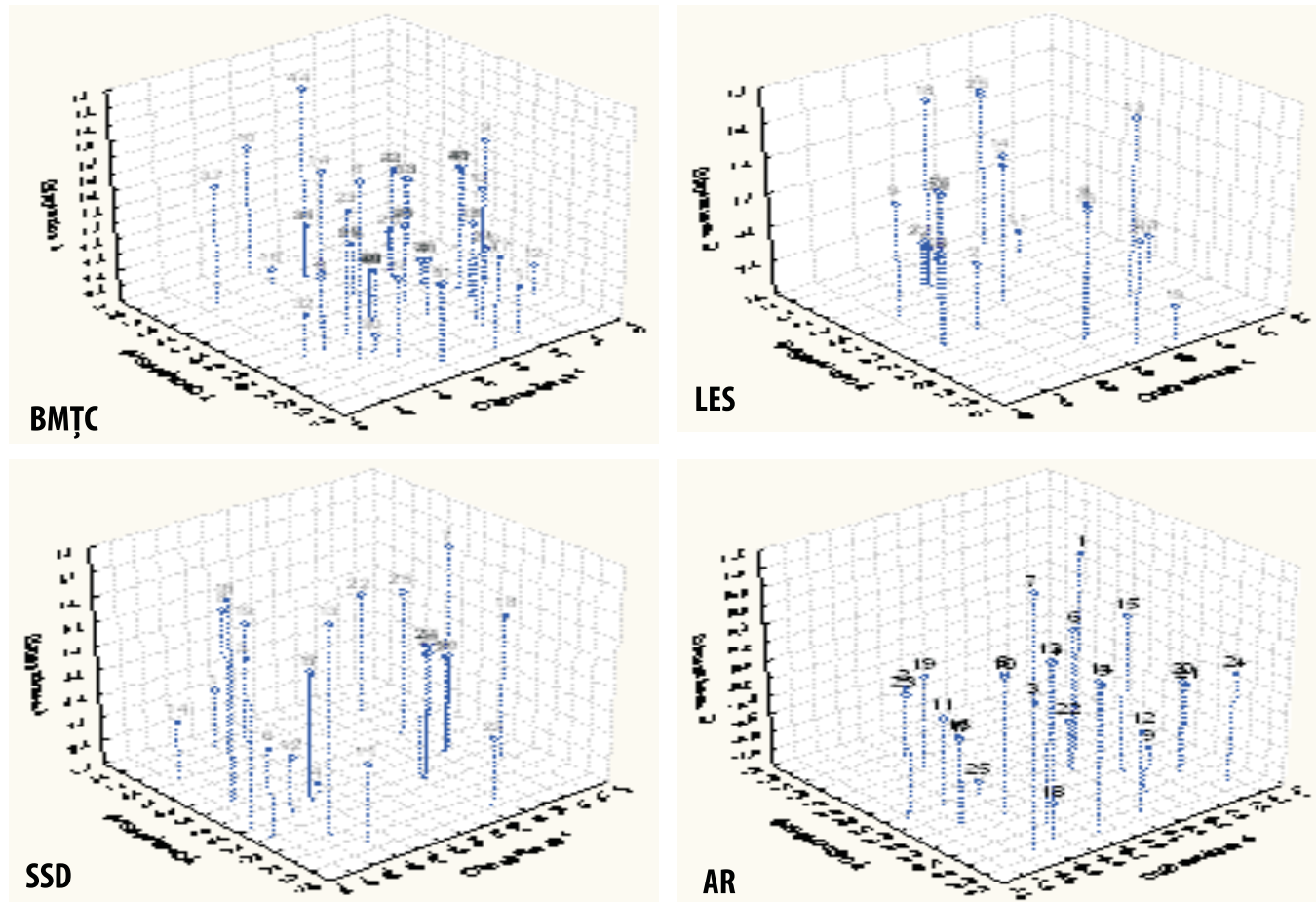


Fig. 2. Scanarea multiplă a bolnavelor în baza manifestărilor articulare la stare.

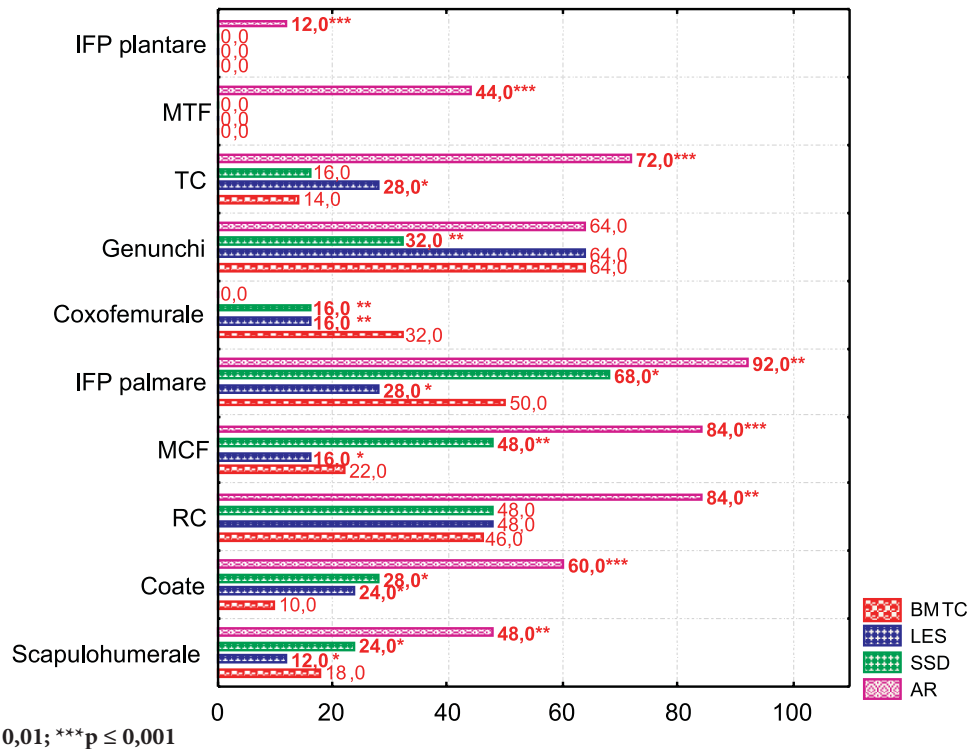


Fig. 3. Repartizarea topografică a sindromului articular la stare, %.

IL 1, IL 6 și CTLA 4. Astfel, în cazul BMȚC, LES, SSD și AR 91,9, 72,0, 57,9, 87,5%, respectiv, dintre paciente au prezentat genotipuri cu mutații în stare hetero- sau homozigotă, cel puțin pentru una dintre cele 3 gene studiate.

În scopul stabilirii legăturilor asociative ale genelor mutante pentru citokinele IL 1, IL 6 și CTLA 4 cu unele dintre manifestările clinice frecvente în MDȚC, în loturile de bolnave aflate în studiu, s-a efectuat analiza clusteriană a *k*-mediilor. Pentru aceasta, fiecare lot de bolnave testate molecular cu privire la polimorfismul ADN a fost repartizat în 3 clustere în baza posibilităților asociate cu genotipul pentru IL 1, IL 6 și CTLA 4 (tab. 2, 3, 4, 5).

Datele obținute relevă faptul că asocierile frecvență înaltă a mutațiilor IL 1, IL 6, CTLA 4 și frecvență înaltă a

manifestărilor clinice sunt diferite pentru loturile investigate. De exemplu, în cazul BMȚC incidența înaltă a alelelor mutante IL 1 și IL 6 a manifestat legături asociative cu incidența înaltă a artralgiilor radiocarpene la debut, *rash malar*, *livedo reticularis* (ș.a.), iar a alelei mutante CTLA 4 – cu artralgiile IFP, artrita în radiocarpene, artrita talocruralelor (ș.a.).

În cazul LES, artralgiile radiocarpene la debut, *rash malar*, artrita talocruralelor nu s-au asociat cu careva mutații; *livedo reticularis* și artralgiile IFP s-au asociat cu mutațiile pentru toate cele 3 gene; artrita în radiocarpene – nici cu o mutație. Ca și în cazul LES, pentru SSD și AR, de asemenea, s-au constatat tipuri de asocieri, deosebite de cele pentru BMȚC, ceea ce denotă că mutațiile detectate pentru obiectul de studiu – BMȚC sunt specifice, valabile pentru diagnosticul,

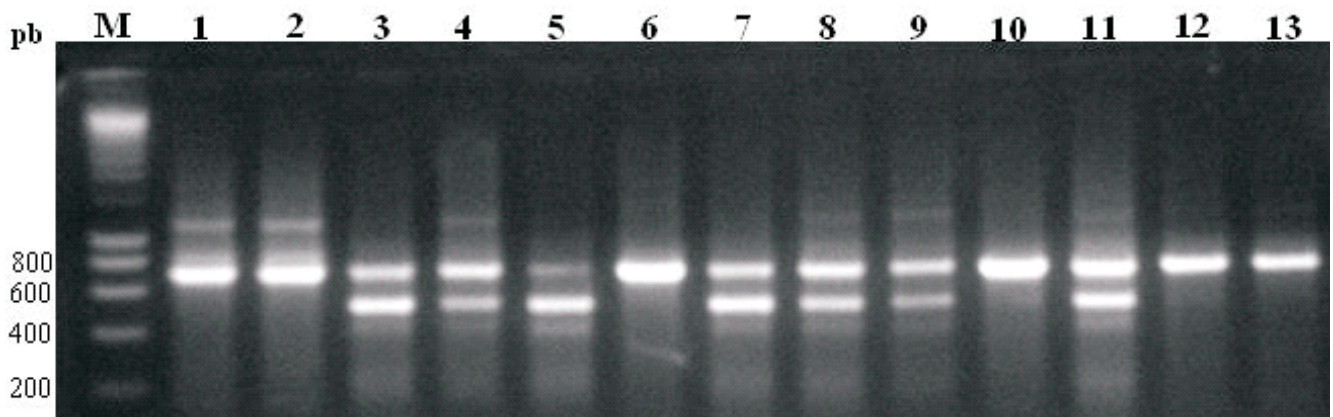


Fig. 4. Analiza electroforetică, în gel de agaroză cu concentrația de 2%, a fragmentelor amplificate cu ajutorul primerilor din structura genei IL 6.

M – markerii de lungime moleculară 800 pb, 600 pb, 400 pb, 200 pb (Eurogenetech).

1....12 – pacienți: 1 – AR; 2 – LES; 3 – AR; 4 – AR; 5 – AR; 6 – AR; 7 – AR; 8 – SSD; 9 – BMȚC; 10 – BMȚC; 11 – BMȚC; 12 – SSD; 13 – BMȚC.

Tabelul 1

Particularitățile de frecvență a genotipurilor în populațiile de bolnavi, %

| Gena | BMȚC, n=37 | | | Loturi de control | | | | | | | | |
|--------|------------|------|------|-------------------|------|-----|-----------|------|-----|----------|------|------|
| | | | | LES, n=25 | | | SSD, n=19 | | | AR, n=24 | | |
| | N/N | N/a | a/a | N/N | N/a | a/a | N/N | N/a | a/a | N/N | N/a | a/a |
| IL 1 | 27,0 | 70,3 | 2,7 | 32,0 | 60,0 | 8,0 | 63,2 | 36,8 | 0,0 | 25,0 | 37,5 | 37,5 |
| IL 6 | 32,4 | 67,6 | 0,0 | 44,0 | 48,0 | 8,0 | 42,1 | 57,9 | 0,0 | 25,0 | 66,7 | 8,3 |
| CTLA 4 | 70,3 | 16,2 | 13,5 | 64,0 | 36,0 | 0,0 | 79,0 | 21,1 | 0,0 | 62,5 | 37,5 | 0,0 |

Tabelul 2

Analiza clusteriană a asocierii frecvențelor manifestărilor clinice cu alelele mutante pentru IL 1, IL 6 și CTLA 4 la bolnavele cu BMȚC

| Alelă mutantă/indice clinic |
|---|
| Clusterul 1 |
| IL 1, IL 6 Artralгии radiocarpene la debut; rash malar, <i>livedo reticularis</i> ; disfagie, neuropatie a nervilor periferici, hipertensiune pulmonară, insuficiența valvei tricuspide, îngroșarea septului interventricular |
| Clusterul 2 |
| Artralгии și artrite ale genunchilor la debut; artralгии radiocarpene și ale genunchilor la stare, Steinbröcker palmar și plantar I |
| Clusterul 3 |
| CTLA 4 Artralгии în coate, RC, MCF, IFP și TC la stare; mialgii, oboseală musculară; edemul dur al falangelor, afectarea feței; Steinbröcker palmar și plantar II-IV; hipertrofia ventriculului stâng, pneumofibroză interstițială difuză, accentuarea desenului trabeculat pulmonar |

Tabelul 3

Analiza clusteriană a asocierii de frecvență a manifestărilor clinice cu alelele mutante pentru IL 1, IL 6 și CTLA 4, la bolnavii LES

| Alelă mutantă/indice clinic |
|---|
| Clusterul 1 |
| Artralгии și artrită RC la debut-stare; mialgie, rash malar; Steinbröcker palmar și plantar I; insuficiența valvei tricuspide, hipertrofia ventriculului stâng, accentuarea desenului trabeculat pulmonar |
| Clusterul 2 |
| IL 1, IL 6, CTLA 4 Artralгии și artrită ale genunchilor la debut-stare, artralгии MCF la stare, <i>livedo reticularis</i> , dispnee de efort moderat, lipsa afectării pulmonare |
| Clusterul 3 |
| Artralгии IFP la debut, artrită în talocrurale la debut, artralгии în coate și IFP la stare Steinbröcker palmar și plantar II, III, IV |

prognosticul evoluției bolii și riscul genetic și confirmă opiniile autorilor care susțin concepția existenței maladiei ca nosologie distinctă.

Concluzii

1. Prin analiza scanării multidimensionale (*multidimensional scaling*) s-a constatat existența unui polimorfism clinic pronunțat la bolnavele cu BMȚC, în ceea ce privește manifestările articulare la debut și la stare, relevându-se, astfel, asocierile specifice de semne clinice, practic, pentru fiecare bolnavă. În evoluția bolii au loc rearanjamente ale asocierilor de manifestări clinice articulare.

2. În BMȚC, spre deosebire de loturile de control – *lupus eritematos* sistemic, sclerodermie difuză de sistem și artrită reumatoidă, mai rar se manifestă artralgiile coatelor și ale talocruralelor, în schimb mult mai frecvent – artralgiile coxofemorale.

3. Au fost stabilite legăturile asociative *frecvență înaltă a mutațiilor* IL 1, IL 6 și CTLA 4 și *frecvență înaltă a manifestărilor clinice* în cadrul diferitelor organe/sisteme de organe.

4. Studiile clinice ale BMȚC pentru organele/sistemele de organe în evoluția bolii, testarea polimorfismului ADN pentru genele citokine IL 1, IL 6 și CTLA 4 și procesarea datelor prin tehnologii informaționale moderne pot servi ca bază de elaborare a sistem-suportului de decizii pentru diagnosticul BMȚC, ceea ce optimizează strategia de tratament a maladiei.

Bibliografie

- Hoffman R. W., Greidinger E. L. Mixed connective tissue disease. www.emedicine.com, Aug 2008.
- Mier R. J., Shishov M., Higgins G. C. et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, August, 2005, Vol. 31, N. 3, p. 483-496.
- Мазуров В. И. Клиническая ревматология. Санкт-Петербург, ООО «Издательство Фолиант», 2001, 416 с.

Tabelul 4

**Analiza clusteriană a asocierii frecvențelor manifestărilor clinice
cu alelele mutante pentru IL 1, IL 6 și CTLA 4 la bolnavii SSD**

| Alelă mutantă/indice clinic |
|--|
| Clusterul 1 |
| IL 6 Artralgiile radiocarpene la debut; dispnee de efort moderat; disfagie; neuropatie periferică; Steinbröcker palmar și plantar I; hipertensiune pulmonară, insuficiența valvei tricuspide, îngroșarea septului interventricular, pneumofibroză interstițială difuză |
| Clusterul 2 |
| Artralgiile radiocarpene, MCF și ale genunchilor la stare; simptom pungă, hipertrofia ventriculului stâng |
| Clusterul 3 |
| IL 1 CTLA 4 Artragiile și artrite ale genunchilor la debut, artralgiile radiocarpene, IFP palmare și talocrurale la debut, artralgiile în coate și MCF la stare, indurație tegumentară, Steinbröcker palmar și plantar II, III, IV; accentuarea desenului trabeculat pulmonar, lipsa afectării pulmonare |

Tabelul 5

**Analiza clusteriană a asocierii frecvențelor manifestărilor clinice
cu alelele mutante pentru IL 1, IL 6 și CTLA 4 la bolnavele AR**

| Alelă mutantă/indice clinic |
|--|
| Clusterul 1 |
| CTLA 4 Artralgiile ale genunchilor și IFP la debut; artralgiile în coate și IFP la stare, Steinbröcker palmar și plantar III |
| Clusterul 2 |
| Artrită în articulațiile radiocarpene, genunchilor, talocrurale la debut. Steinbrocker palmar-plantar I și IV; accentuarea desenului trabeculat pulmonar |
| Clusterul 3 |
| IL 1 IL 6 Artralgiile radiocarpene la debut și la stare; artralgiile MCF și ale genunchilor la stare. Steinbrocker palmar și plantar II; insuficiența valvei tricuspide, hipertrofia ventriculului stâng, lipsa afectării pulmonare |

- Iвашкин В. Т., Султанов В. К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. Москва, Издательство «Литтера», 2005, 552 с.
- Ionescu R. Esențialul în reumatologie, Editura medicală „Almatea” 2006, 426p.
- Black C., Isenberg D. A. Mixed Connective Tissue Disease goodbye to all that. *Br. J. Rheumatol.*, October, 1992, Vol. 31, N. 10, p. 695-700.
- Ahmed S., Ihara K., Kanemitsu S. et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphism with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Rheumatology*, 2001, vol.40, p.662-667.
- Кадагидзе З. Г. Цитокины. *Практ. онколог.*, 2003, № 4, с. 131-139.
- Cooper G. S., Dooley M. A., Treadwell E. L. et al. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis. Rheum.*, 2002, Vol. 46, p. 1830-1839.
- Parks C. G., Cooper G. S., Dooley M. A. et al. Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin 1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, Vol. 63, p. 91-94.
- Schotte H., Schlüter B., Rust S. et al. Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Caucasian German patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2001, Vol. 40, p. 393-400.
- Lei C., Dongqing Z., Yeqing S. et al. Association of the CTLA-4 gene with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005, Vol. 13, N. 7, p. 823-828.
- Барбакарь Н., Гроппа Л., Хаджави О. Генетические аспекты ревматоидного артрита. *Материалы конференции АŞ a RM „Probleme actuale ale geneticii, biotehnologiei și ameliorării”*. Chișinău, 2005, p. 66-77.
- Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M. et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am. J. Med.*, 1972, Vol. 52, N. 2, p. 148-159 www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topic Key = ~o G55S _ q6B_QV8G.
- Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1982, N. 11, Vol. 25, p. 1271-1277.
- Groppa L., Moșneaga M., Zgârcu L. et al. Criteriile de diagnostic și clasificare a maladiilor reumatice. *Indicații metodice*, Chișinău, 1999, 31p.
- Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.*, 1988, Vol. 31, p. 315-324.
- Cheung K. W., So H. C. A multidimensional scaling framework for mobile location using time-of arrival measurements. *Signal. Processing*, 2005, Vol. 53, N. 2, p. 460-470.
- Tseng G. C. Penalized and weighted K-means for clustering with scattered objects and prior information in high-throughput biological data. *Bioinformatics*, 2007, Vol. 23, N. 17, p. 2247-2255.
- Huang Y., Tseng G. C., Yuan S. et al. A Data-Mining Scheme for Identifying Peptide Structural Motifs Responsible for Different MS/MS Fragmentation Intensity. *Proteome Res.*, 2008, Vol. 7, N. 01, p. 70-79.

Felicia Lupașcu-Volentir, doctorandă
Catedra Medicină Internă nr.1
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Alecu Russo, 11
Tel.: 425963

Recepționat 03.02.09

Efectul tratamentului radioterapeutic asociat și rezultatele imediate și tardive în cancerul ovarian

T. Rotaru

Catedra Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Institutul Oncologic, Republica Moldova

The Effect of Associated Radiotherapeutic Treatment on the Immediate and Belated Results in Ovarian Cancer

This is a retrospective study that includes 77 patients with re-occurring ovarian cancer and metastases after optimal surgical intervention is followed with poly-chemotherapy, for up to a maximum of 6 courses of treatment. In the period between 1995 and 2006 these patients were both treated with adjunctive radiotherapy (telegammatherapy + brachiotherapy) and their primary medical documentation was also analyzed (ambulatory card of the patient, disease history, operation and poly-chemotherapy protocols). The results of the immediate and long-term analysis prove that adjunct radiotherapy increases patients' survival after re-occurring and metastatic ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, radiotherapy, chemotherapy, recurrence.

Непосредственные и отдаленные результаты сочетанного радиотерапевтического лечения рака яичников

Сообщается о ретроспективном анализе результатов лечения 77 больных раком яичников, у которых после хирургического вмешательства в оптимальном объеме, была проведена полихимиотерапия – до 6 курсов, в сочетании с радиотерапией (телегамматерапия+ брахитерапия). Исследование охватывает период: 1995-2006 гг. была изучена первичная документация (амбулаторная карточка больной, история болезни, протоколы операции и протоколы полихимиотерапий). Анализ непосредственных и отдаленных результатов показал, что сочетанная лучевая терапия улучшает показатели выживаемости больных с рецидивами и метастазами рака яичника.

Ключевые слова: рак яичников, радиотерапия, химиотерапия, рецидив.

Actualitatea temei

Cancerul ovarian prezintă o afecțiune cu o evoluție asimptomatică, adesea depistată târziu, frecvent recidivează, după un tratament considerat radical, metastazează vertiginos cu progresia procesului tumoral, ceea ce condiționează decesul bolnavei. Dintre toate tipurile de cancer al organelor genitale, cancerul ovarian are cel mai sumbru prognostic, rata de supraviețuire la 5 ani, constituind doar 15-40% (Janni W. J., Hepp F., Kantenich C., et al. 2000; Berceanu S., Badulescu A., Georgescu B. M., Badulescu Fl., 2000). Cu toate acestea, tumorile diagnosticate și extirpate în stadiile precoce sunt perfect curabile cu o șansă de supraviețuire de 100%.

Majoritatea tumorilor ovariene maligne (80-90%) sunt de structură epitelială, printre ele cele seroase constituie 42%, cistadencarcinomul mucinos – 12%, carcinomul endometrioid – 15%, carcinomul nediferențiat – 17%, carcinomul cu celule clare – 6%. Factorii de prognostic în tumorile maligne epiteliale sunt: volumul rezidual, gradul de malignitate, stadiul clinic FIGO, tipul histologic, extinderea extraovariană.

Conform opiniei unor autori, combaterea cancerului de ovar și creșterea șanselor de supraviețuire pot fi reușite doar prin măsuri de depistare precoce a grupelor de risc major, în special, după vârsta de 30 de ani (femei care în antecedente eredocolaterale prezentau cancer genital sau mamar pe linie maternă, femei fără sarcini, cu tumori benigne în antecedente, cu patologie endocrină sau cu alte neoplazii (Тюляндин С. А., 1996).

La aceste grupuri, examenul clinic anual, ecografia de înaltă rezoluție, asociată cu tehnicile *doppler color* și *power doppler*, punctia ecoghidată, dozarea markerilor tumorali (CA 125, CA 19-9, oncogena BRCA-1 de pe cromozomul 17q), pelvoscopia ar permite o depistare precoce, o reducere a morbidității și a mortalității de cancer ovarian (Radulescu C., 1995). De aceea se încearcă elaborarea unor metode noi pentru depistarea precoce a acestei neoplazii.

Cu toate progresele în domeniu, sub aspectul oportunităților de depistare precoce, al tratamentelor chirurgicale, citostatic și imunoterapeutic, radioterapia rămâne a fi, la moment, un suport principal în tratamentul cancerului ovarian. După datele prezentate de unii autori (Винокуров В. Л., Баранов С. Б., Юркова Л. К., 1990), radioterapia a fost eficientă la bolnavele cu recidive de cancer ovarian în bazinul mic, la care regresivitatea totală s-a atestat în 30,8%, iar cea parțială – în 61,5% din cazuri, mediana remisiunilor fiind de 2 ani.

Scopul investigației

Scopul cercetărilor constă în evaluarea rezultatelor imediate și tardive în tratamentul recidivelor și al metastazelor de cancer ovarian chimioresistent, prin aplicarea radioterapiei asociate (telegamaterapia și radioterapia endovaginală) pentru optimizarea metodei de tratament.

Material și metode

Studiul a fost efectuat într-un lot de 77 de bolnave de cancer ovarian, cu vârsta cuprinsă între 21-80 de ani. Sublotul cu risc major a fost prezentat de paciente de 41-70 de ani, cu

Tabelul 1

Modificări de volum ale tumorii ovariene în radioterapia asociată

| Stadiul bolii | Diminuarea tumorii, % | | | | | |
|----------------------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|---------------|
| | 100 | 70 | 50 | < 50 | Lipsă de efect | Total bolnave |
| Stadiul I – T1a-c, No-Mo | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Stadiul II – T2a-c, No-Mo | 7 | 2 | 7 | 1 | 1 | 18 |
| Stadiul III – T3a-c, No-Mo | 9 | 10 | 20 | 2 | 4 | 45 |
| Stadiul IV – T4, No-N1, M1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 10 |
| În total | 18 (23,4%) | 17 (22%) | 30 (39%) | 5 (6,5%) | 7 (9,1%) | 77 (100%) |

recidive și metastaze locoregionale, în special, în bazinul mic după intervenții chirurgicale în volum optim (histerectomie cu înlăturarea bilaterală a anexelor și a momentului), urmată de multiple cure de polichimioterapie (3-16 cure). S-a examinat documentația primară (fișa de ambulatoriu, foile de observație și protocoalele de operații și chimioterapice) a bolnavelor, cărora li s-a aplicat radioterapia asociată (TGT și radioterapia endovaginală) pe parcursul a 12 ani (1995-2006).

Telegamaterapia a fost efectuată în cazul celor 77 de bolnave la aparatul *Teragam*, cu 2 câmpuri opuse 16 x 14 și 14 x 14 cm; cu 2 Gy sumar 32 – 36 Gy. Radioterapia endovaginală s-a efectuat la aparatele *Gamamedplus* cu Ir 192, AGATb aplicarea fornixului vaginului Co 60 fracție 3-5 Gy doză sumară 21-25 Gy.

Rezultatele obținute

Rezultatele similare au fost evaluate în conformitate cu gradul de modificare a dimensiunilor tumorii recidivante sau metastatice (tab. 1). După cum se vede din tabel, regresivitatea totală a tumorii a fost înregistrată în 18 cazuri, ceea ce a constituit 23,4%; diminuarea tumorii cu 70% – în 17 cazuri (22%); diminuarea cu 50% – în 30 de cazuri (39%) și mai puțin de 50% – în 5 cazuri (6,5%). Nu s-au înregistrat efecte în 7 cazuri (9,1%). De menționat faptul că cel mai frecvent nivel de diminuare a tumorii a fost cel de 50,0%, fiind atestat pentru stadiile II, III și IV. Totodată, au fost estimate rezultatele în dinamică, studiind și analizând durata de supraviețuire a celor 77 de bolnave (tab. 2).

După cum se vede din tabelul 2, până la 3 ani au supraviețuit 52 de bolnave, ceea ce constituie 67,5%; până la 5 ani – 29 de bolnave (37,7%); mai mult de 5 ani – 23 de bolnave (29,9%).

Tabelul 2

Radioterapia asociată (telegamaterapia și brahiterapia) în cancerul ovarian și rezultatele supraviețuirii

| Stadiul bolii | Durata, ani | | |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 3 | 5 | > 5 |
| Stadiul I – T1a-c, No-Mo | 4 | 3 | 3 |
| Stadiul II – T2a-c, No-Mo | 9 | 9 | 8 |
| Stadiul III – T3a-c, No-Mo | 32 | 13 | 10 |
| Stadiul IV – T4, No-N1, M1 | 7 | 4 | 2 |
| În total | 52 (67,5%) | 29 (37,7%) | 23 (29,9%) |

Concluzii

1. În cazul recidivelor și al metastazelor de cancer ovarian rezistent, în tratamentul chimioterapic este indicată radioterapia asociată (TGT și radioterapia endovaginală) adjuvantă.

2. Ca rezultat al radioterapiei asociate au fost înregistrate: supraviețuiri de 3 ani – în 52 de cazuri (67,5%); de 5 ani – 29 de cazuri (37,7%), iar în 23 de cazuri (29,9%) a fost înregistrată o supraviețuire care depășea 5 ani.

3. Rezultatele înregistrate sunt o dovadă elocventă a faptului că radioterapia asociată sporește supraviețuirea bolnavelor de cancer ovarian, recidivant și metastatic.

Bibliografie

- Berceanu S., Bădulescu A., Georgescu B. M., Bădulescu F. L. Patologia tumorală genito-mamară. Editura Didactică și Pedagogică, Cap. IX. Cancerul de ovar R. A. Bucuresti, 2000, 243-297.
- Винокуров В. Л., Баранов С. Б., Юркова Л. К. Возможности лучевой терапии при лечении рецидивов злокачественных опухолей яичников. Сборник работ VIII-а Съезда онкологов УССР. Донецк, 1990, 705-706.
- Janni W. J., Hepp F., Kantenich C. et al. Prognostic significance of disseminated tumor cells in the marrow of patients with primary diagnosed ovarian cancer. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstract 1517.
- Rădulescu C. Ginecologie. vol. 2, Tumori ovariene. Ed. Med., 1995: 669-792.
- Тюляндин С.А. Рак яичников. М., 1996, 60 с.

Tudor Rotaru, asistent universitar
Catedra Hematologie și Oncologie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N. Testemițanu, 30
Tel.: 205556

Recepționat 22.09.2008

Impactul factorilor de risc asupra hipertensiunii arteriale la copii

L. Pîrțu

Catedra Pediatrie nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Impact of Risk Factors in Arterial Hypertension in Children

This study included 2055 children (995 boys and 1060 girls) aged between 10 and 18 years and aimed to elucidate risk factors associated with the development of arterial hypertension in children. The risk factors identified were: arterial hypertension in mother, pre-eclampsia, contact with various chemicals during pregnancy, artificial nutrition in the first months of life and being overweight or obese. Other statistically probable risk factors included; preterm birth, low birth weight, a sedentary lifestyle and smoking. There was no statistical significance linking arterial hypertension and a high consumption of salt.

Key words: children, arterial hypertension, risk factors, obesity.

Факторы риска и развитие артериальной гипертонии у детей

В исследование было включено 2055 детей (995 мальчиков и 1060 девочек) в возрасте от 10 до 18 лет с целью изучения влияния факторов риска на возникновение артериальной гипертонии. Факторами риска развития артериальной гипертонии у детей являются: со стороны матери – артериальная гипертония, артериальная гипертония во время беременности, контакт с различными химическими веществами; со стороны ребенка - искусственное вскармливание с первых месяцев жизни, избыточный вес и ожирение. Факторами риска артериальной гипертонии у детей с тенденцией к статистической вероятности являются: преждевременные роды, низкий вес при рождении, сидячий образ жизни, курение. Не было установлено (со статистической достоверностью) связи между употреблением соли и риском возникновения артериальной гипертонии в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, артериальная гипертония, факторы риска, ожирение.

Introducere

Incidența hipertensiunii arteriale (HTA) la copii oscilează între 2% și 5% în populația pediatrică. Există două tipuri de HTA: primară și secundară. HTA secundară se întâlnește mai frecvent la copiii de vârstă mică. Incidența hipertensiunii arteriale primare crește, începând cu vârsta de 10 ani [1].

Conform datelor din literatura de specialitate, factorii de risc care duc la apariția hipertensiunii arteriale primare în copilărie sunt: anamneza eredocolaterală agravată, masa corporală mică la naștere, lipsa sau durată scurtă a alimentației naturale, consumul excesiv de sare, stresul, sedentarismul, supraponderabilitatea ori obezitatea [2, 3, 4].

Ținta factorilor de risc este perioada copilăriei și de aceea înlăturarea lor ar putea micșora incidența patologiei cardiovasculare la vârsta adultă [5].

În Republica Moldova, în ultimele decenii nu s-au efectuat studii privind aprecierea factorilor de risc în hipertensiunea arterială la copii.

Scopul cercetărilor

A studia rolul factorilor de risc în apariția HTA primare la copii în Republica Moldova.

Material și metode

Studiul cuprinde 2055 de copii (995 de băieți și 1060 de fete) în vârstă de 10–18 ani, din trei zone ale Republicii Moldova, din localități urbane și rurale (tab. 1). Studiul s-a efectuat cu acordul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, în anul 2008.

Evaluarea persoanelor incluse în studiu s-a efectuat conform criteriilor:

1. Determinarea tensiunii arteriale (TA).
2. Antropometria.
3. Anchetarea conform unui chestionar special.

Tabelul 1

Structura lotului de studiu

| Localitatea | Nord | Centru | Sud | În total |
|-------------|----------------------|--------------------|-----------------------|----------|
| Urbană | 393 (or. Drochia) | 461 (or. Orhei) | 439 (or. Cantemir) | 1293 |
| Rurală | 271 (s. Țarigrad) | 213 (s. Piatra) | 278 (s. Tartaul) | 762 |
| În total | 664 | 674 | 717 | 2055 |

Una dintre sarcinile studiului este aprecierea TA, care s-a efectuat în conformitate cu recomandările internaționale de evaluare a TA la copii. TA a fost măsurată cu ajutorul sfigmomanometrului aneroid și al stetoscopului. Dimensiunile manșetei se selectau în așa mod, ca lățimea balonului de cauciuc să acopere 40% din circumferința brațului, iar lungimea – 80–100% din circumferința brațului (conform Ghidului internațional al HTA la copii și la adolescenți din 2004, revizuit în 2007). S-au efectuat 3 măsurători consecutive la intervale de circa 1 minut, ținându-se cont de valoarea cea mai mică. Ulterior, valorile TA erau comparate cu harta percentilelor pentru TA corespunzătoare vârstei, sexului și taliei. În funcție de rezultatele obținute în baza Ghidului internațional al HTA la copii, valorile TA au fost clasificate: 1) în limitele normei (5–89%); 2) prehipertensiune arterială (90–94%); hipertensiune arterială (>95%). Eșantionul de studiu, convențional, a fost împărțit în 2 loturi: lotul copiilor nonhipertensivi (valorile TA < de percentilul 90) și lotul copiilor hipertensivi (valorile TA > de percentilul 90).

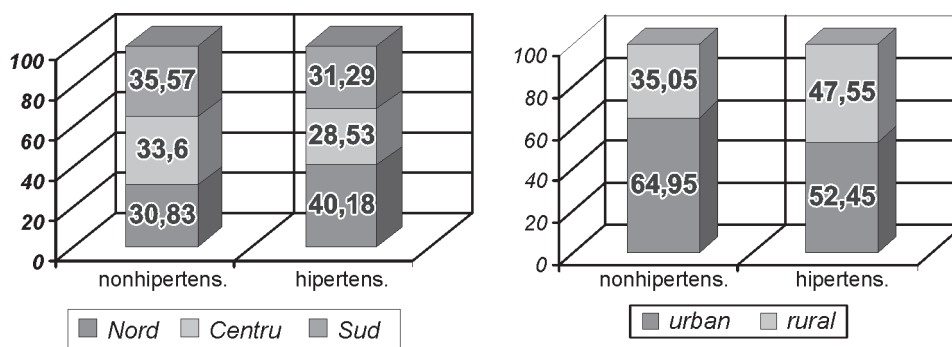


Fig. 1. Structura eșantionului de studiu: a. în funcție de zonă; b. în funcție de tipul localității.

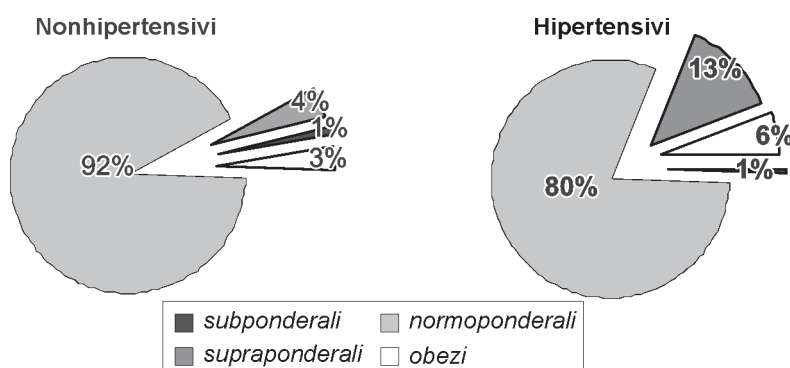


Fig. 2. Structura eșantionului de studiu în funcție de valorile IMC.

Au fost stabilite înălțimea (h) și masa corporală (m). Obezitatea a fost apreciată conform recomandărilor internaționale în baza indicelui de masă corporală (IMC)

($IMC = m(kg)/h(m)^2$). Datele obținute au fost comparate cu harta percentilelor pentru vârstă și sex în baza NCHS NCCDPHP (*National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000*). În funcție de valorile IMC, copiii au fost repartizați în 4 loturi: lotul I – subponderali (2,8%, 58 de copii); lotul II – normoponderali (89,6%, 1842 de copii); lotul III – supraponderali (5,7%, 177 de copii); lotul IV – obezi (1,8%, 38 de copii).

Copiii au fost anchetați conform unui chestionar special, care a inclus 53 de întrebări despre: evoluția sarcinii la mamă, greutatea la naștere, tipul alimentației în primul an de viață, numărul de ore petrecute în fața televizorului/computerului, frecvența orelor de cultură fizică (în grupa de bază sau

specială), practicarea sportului în afara orelor de cultură fizică etc.

Procesarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat în pachetul statistic SAS. Pentru compararea variabilelor discrete, s-a utilizat metoda Pearson χ^2 și indicatorul probabilității erorii – p. Probabilitatea minimă admisibilă în determinarea coeficienților de încredere constituia 95% ($p < 0,05$), nivel uzual admis în cercetările medicale și biologice.

Rezultate și discuții

În cadrul studiului dat, s-au depistat valori ale TA mai înalte de percentilul 90 la 326 de copii sau în 15,9% din cazuri (lotul copiilor hipertensivi), dintre care la 159 de copii (7,7%) – în diapazonul percentilelor 90–94 și la 167 de copii (8,1%) – valorile TA depășeau percentilul 95. Valori mai mici de percentilul 90 s-au depistat la 1729 de copii sau în 84,1% din cazuri (lotul copiilor nonhipertensivi).

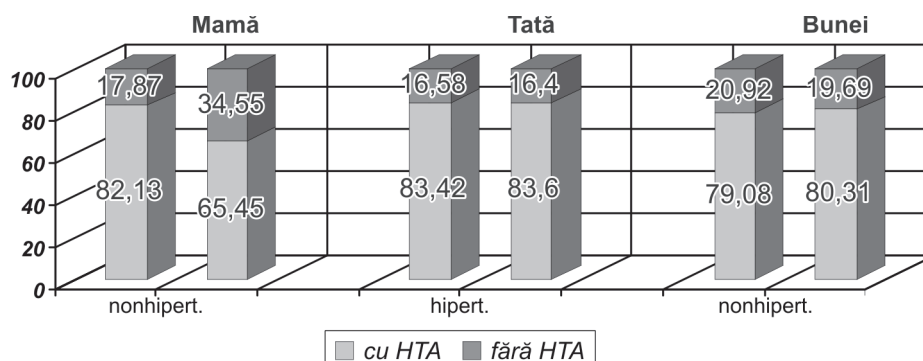


Fig. 3. „Agregarea familială” a patologiei hipertensive la rudele de gradele I și II.

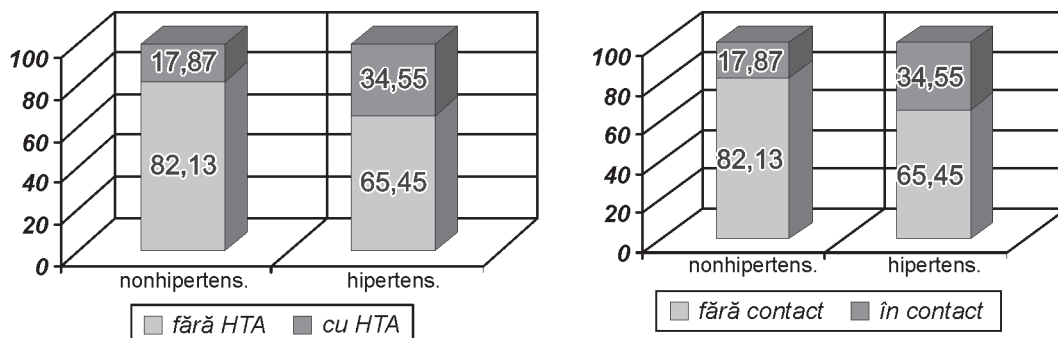


Fig. 4. a. Hipertensiune arterială la mamă în timpul sarcinii. b. Contactul cu substanțe chimice în timpul sarcinii.

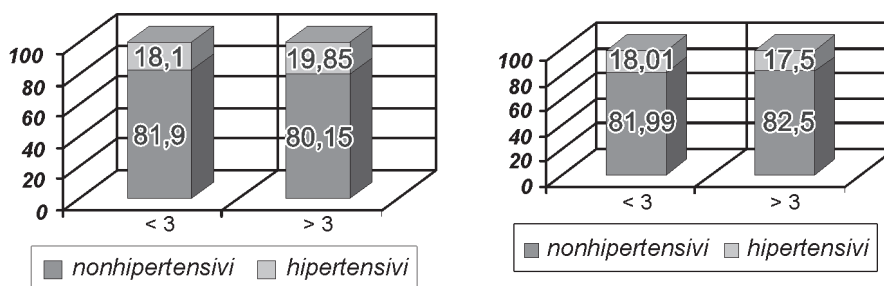


Fig. 5. Structura lotului de studiu în funcție de: a. numărul de ore petrecute la televizor; b. numărul de ore de lucru la computer.

Din fig. 1a se observă că incidența cea mai înaltă a copiilor, cu valori ale TA peste percentilul 90, se determină în zona de nord a republicii (40,18%) și incidența cea mai mică – în zona centru (28,53%), cu o veridicitate statistică înaltă ($\chi^2 = 11,03, p < 0,01$). Incidența copiilor hipertensivi este mai înaltă în localitățile rurale, cu o semnificație statistică înaltă ($\chi^2 = 18,37, p < 0,001$) (fig. 1b).

Incidența hipertensiunii arteriale la copii a crescut în ultimele decenii și este în raport direct cu creșterea incidenței de obezitate la copii. Copiii obezi suferă de hipertensiune arterială în perioada copilăriei/adolescenței în 15-30% din cazuri, iar cei hipertensivi în 45-50% din cazuri sunt obezi [3, 4].

În cadrul studiului, incidența supraponderabilității constituie 5,7% (117 copii) și a obezității – 1,8% (38 de copii). În lotul de copii supraponderali 43 sunt hipertensivi (36,75%), iar în lotul celor obezi – (50%) 19 copii.

Din figura 2 se estimează că incidența supraponderabilității (13,19% comparativ cu 4,28%) și a obezității (5,83% comparativ cu 1,1%) este mai înaltă în lotul copiilor hipertensivi, comparativ cu cei nonhipertensivi, cu o veridicitate statistică înaltă ($\chi^2 = 81,84, p < 0,001$).

Hipertensiunea arterială primară se dezvoltă îndeosebi la copiii cu un istoric familial de creștere a tensiunii arteriale. La descendenții persoanelor hipertensive, hipertensiunea arterială survine deseori la o vârstă mai fragedă și are o evoluție mai gravă, mai ales dacă ambii părinți sunt hipertensivi. Valorile normale, în raport cu vârsta, sunt relativ mai mari la rudele de gradul I ale hipertensivilor, comparativ cu familiile nonhipertensive. Fenomenul „agregare familială” ar putea fi explicat prin condițiile de viață identice ale familiilor respective [5, 6]. În studiul dat, am stabilit că dacă ambii părinți sunt normotensivi, 16,98% dintre copiii lor au TA cu valori înalte; dacă un părinte este hipertensiv și unul normotensiv – 24,43%, iar dacă ambii părinți sunt hipertensivi – 30,41%.

Din fig. 3 s-a determinat o veridicitate semnificativ statistică între prezența HTA la mame și valorile mai înalte ale TA la copii ($\chi^2=30,03, p < 0,001$). Nu s-a determinat această legătură între prezența HTA la tați, la rudele de gradul II (bunei) și valori crescute ale TA la copii ($\chi^2 = 3,13, p > 0,05 (p = 0,37)$).

Unii dintre factorii de risc ce predispun copilul la o patologie hipertensivă deja din copilărie sunt evoluția sarcinii cu gestoză de tipul hipertensiunii arteriale, fumatul în timpul

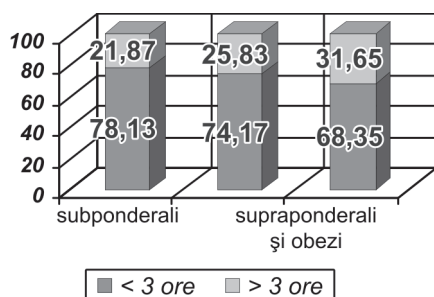


Fig. 6. Structura lotului de studiu în funcție de numărul de ore petrecute la televizor și raportul cu valorile IMC.

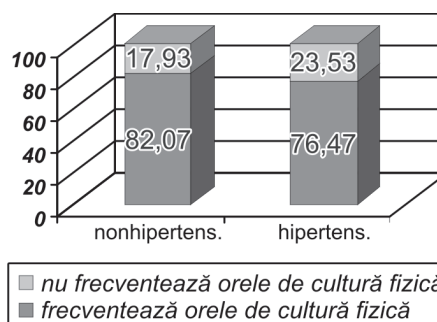


Fig. 7. Structura lotului de studiu în funcție de frecvențarea orelor de cultură fizică.

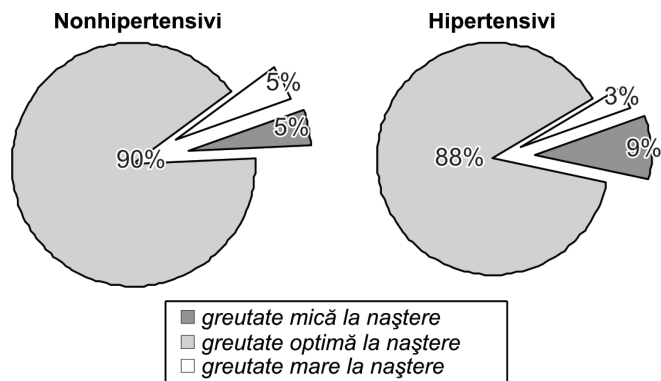


Fig. 8. Structura eșantionului de studiu în funcție de greutatea copilului la naștere.

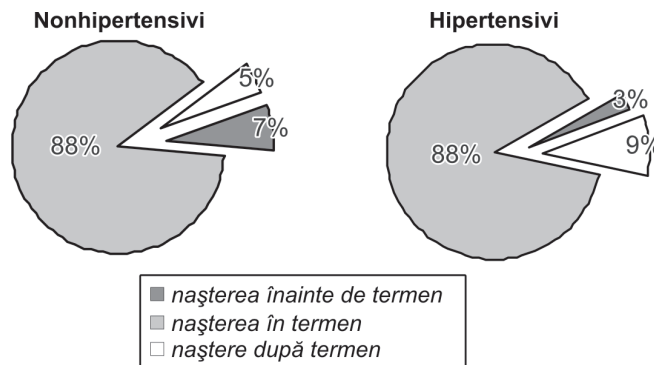


Fig. 9. Structura eșantionului de studiu în funcție de vârsta, de termenul gravidității în momentul nașterii.

sarcinii, precum și contactul cu substanțe chimice [6]. Cercetările noastre au stabilit că prevalența evoluției sarcinii cu HTA (fig. 4a) ($\chi^2=12,68$, $p < 0,001$) și contactul cu substanțele chimice (fig. 4b) ($\chi^2=4,03$, $p < 0,05$) în lotul copiilor hipertensivi este mai mare decât în lotul copiilor nonhipertensivi, cu o semnificație statistică înaltă.

Unul dintre cei mai importanți factori de risc, care condiționează creșterea incidenței de obezitate, este sedentarismul, determinat prin numărul de ore petrecute la televizor/computer și practicarea sportului. Copilul este considerat sedentar dacă stă la televizor/computer mai mult de 3 ore [4].

În studiul dat, nu s-a remarcat o diferență statistic semnificativă în loturile de studiu privind relația HTA și numărul de ore vizionate la televizor sau la computer ($\chi^2=1,70$, $p > 0,05$ ($p = 0,64$)) (fig. 5a, 5b).

Lipsa activității fizice este un factor de risc în bolile cardiovasculare, crescând și riscul mortalității din alte cauze. Micșorarea numărului de ore de educație fizică din structura

programei de învățământ favorizează dezvoltarea sedentarismului în rândul copiilor. În Franța, programa școlară include cel mai mare număr de ore de cultură fizică, iar incidența obezității este scăzută.

Este evidentă o legătură între valorile IMC și numărul de ore vizionate la televizor/computer, (cu cât cresc valorile IMC, cu atât crește și incidența copiilor care stau mai mult de 3 ore în fața televizorului/computerului) cu o semnificație statistică înaltă (fig. 6). În imaginea (fig. 7) se observă o prevalență a copiilor care nu frecventează orele de cultură fizică mai înaltă în lotul copiilor hipertensivi (23,53%), comparativ cu lotul copiilor nonhipertensivi (17,93%), cu o semnificație statistică.

Dezvoltarea embrionară și greutatea la naștere determină valoarea tensiunii arteriale în vârsta adultă. Majoritatea studiilor relevă o legătură invers proporțională între greutatea mică la naștere și valorile tensiunii arteriale sistolice ulterior în viață [7]. În acest studiu subliniem că procentul copiilor cu o greutate mică la naștere, în lotul copiilor hipertensivi, este de 8,81%, comparativ cu 4,84%, în lotul copiilor nonhipertensivi (fig. 8).

Una dintre cauzele greutății mici la naștere sunt nașterile premature [8]. În studiul nostru, în lotul copiilor hipertensivi procentul copiilor născuți prematur (< 38 de săptămâni) este mai mare (8,81%) decât în lotul celor nonhipertensivi (6,97%), cu o tendință spre semnificație statistică (fig. 9).

Alimentația în primii ani de viață are un rol important în starea sănătății cardiovasculare în vârsta adultă. Martin și al. (2004) (studiul ALSPAC), într-un lot de 7276 de copii, au demonstrat: copiii care au fost alimentați natural în primul an de viață au valori mai mici ale tensiunii arteriale sistolice la vârsta de 7,5 ani, comparativ cu cei alimentați artificial [9].

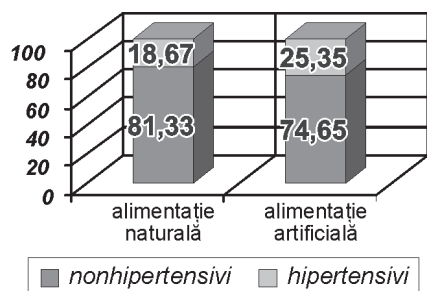


Fig. 10. Structura eșantionului de studiu în funcție de tipul alimentației în primul an de viață.

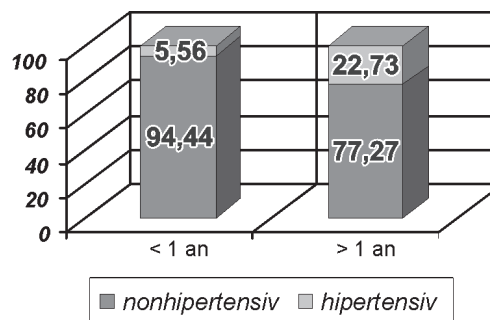
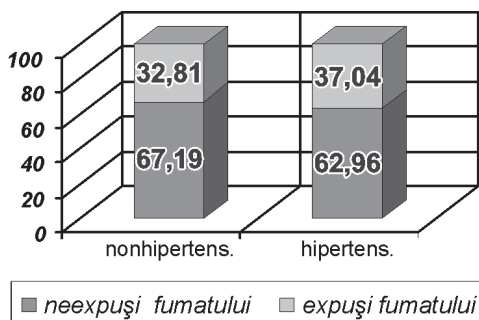


Fig. 11. Structura eșantionului de studiu în funcție de expunerea copilului la fumatul pasiv (a) și durata fumatului activ (b).

În studiul dat am determinat o incidență a hipertensiunii arteriale de 18,67% la copiii alimentați natural și de 25,35% – la cei alimentați artificial (fig. 10).

Unul dintre factorii de risc ai HTA în perioada copilăriei este consumul excesiv de sare. În anul 1980, în Dutch, a fost efectuat un studiu. Un lot de 476 de nou-născuți a fost împărțit în 2 subloturi. Copiilor din primul sublot li s-a aplicat o dietă cu un conținut normal de NaCl, iar celor din sublotul al doilea – cu conținut crescut de NaCl în decurs de 6 luni. La vârsta de 15 ani, s-au determinat valorile TA ale acestor copii și s-a stabilit că, la copiii cu exces de NaCl, valorile TA erau mai mari decât la cei cu un conținut optim de sare [10]. Consumul excesiv de sare s-a evaluat în răspunsurile la întrebările: Preferăți bucatele sărate sau pe cele nesărate? Când vă așezați la masă: mai întâi sărați mâncarea, apoi o gustați sau întâi o gustați, apoi o sărați întotdeauna? Uneori sau niciodată nu sărați mâncarea deja pregătită? Consum excesiv de sare se considera în cazul în care copilul preferă bucatele sărate, sărează mâncarea gata pregătită sau când merge în ospetie, comparativ cu alți membri ai familiei. În studiul dat, nu punem la evidență o diferență statistic semnificativă dintre consumul de sare și valorile TA în loturile de studiu.

Fumatul este unul dintre cei mai importanți factori de risc privind maladiile cardiovasculare. În studiul dat nu au fost supuși fumatului 63,27% (658 de copii), fumatului pasiv au fost supuși 32,88% (342 de copii), fumatului activ – 3,85% (40 de copii) dintre care mai puțin de un an – 28,6% și mai mult de un an – 71,4%.

Din fig. 11a relevă faptul că au fost expuși fumatului pasiv mai mulți copiii din lotul hipertensivilor – 37,04%, comparativ cu 32,81%, în lotul copiilor nonhipertensivi. De asemenea, se înregistrează o creștere vădită a numărului de copii hipertensivi care fumează mai mult de 1 an (22,73%) comparativ cu cei care fumează mai puțin de un an (5,56%) (fig. 11).

Concluzii

1. În studiul dat, prevalența valorilor TA ce depășesc percentilul 90 constituie 15,9%, dintre care între valorile centilelor 90–95 7,7%, și > de percentilul 95 – 8,1%, cu o incidență mai înaltă în zona de nord a Republicii Moldova și în localitățile rurale, la copiii în vârstă de 15-16 ani, cu o semnificație statistic veridică înaltă ($x^2 = 11,03$, $p < 0,01$).

2. În lotul copiilor supraponderali și obezi se determină o incidență mai înaltă a copiilor hipertensivi, cu o semnificație

statistic veridică înaltă ($x^2 = 18,37$, $p < 0,001$), ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate.

3. Factorii de risc ce condiționează dezvoltarea hipertensiunii arteriale în copilărie, cu o veridicitate statistică, sunt: hipertensiunea arterială la mamă, evoluția sarcinii în asociere cu hipertensiunea arterială, contactul mamei cu diferite substanțe chimice în timpul sarcinii, alimentația artificială în primele luni de viață, supraponderabilitatea și obezitatea.

4. Nașterea prematură, greutatea mică la naștere, sedentarismul, fumatul sunt factori de risc în hipertensiunea arterială la copii, cu tendință spre o veridicitate statistică. În cazul consumului excesiv de sare, nu s-a stabilit o diferență statistic semnificativă în loturile de studiu.

Bibliografie

1. Hansen M., Gunn P., Kaelber D. et al. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents. JAMA, 2007; 298(8): 874-879.
2. Ford E., Mokdad A., Ajani U. et al. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. Pediatrics, 2004; 114(6): 1534-1544.
3. Angelopoulos P., Milionis H., Moschonis G. et al. Relations between obesity and hypertension: preliminary data from a cross-sectional study in primary school-children. The Children Study. Eur. J. Clin. Nutr., 2006; 60: 1226–1234.
4. Moore W., Stephens A., Wilson T. et al. Body mass index and blood pressure screening in a rural public school system: the Healthy Kids Project. Prev. Chronic. Dis., 2006; 3(4): A114.
5. Cook B., Treiber F., Mensah G. et al. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. Am. J. Hypertens., 2001; 14: 351–356.
6. Lawlor D., Najman J., Sterne J. et al. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. Circulation, 2004; 110: 2417.
7. Mzayek F.S., Hassig R., Sherwin Hughes J. et al. Association of Birth Weight with Developmental Trends in Blood Pressure from Childhood through Mid-Adulthood: The Bogalusa Heart Study Am. J. Epidemiol., August 15, 2007; 166(4): 413-420.

Lucia Pîrțu, doctorandă
 Catedra Pediatrie nr.1
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Burebista, 93
 Te.: 507610
 E-mail: luciapirtu@rambler.ru

Recepționat 30.09.2008

Prevalența și caracteristica genetică a dereglărilor din componența sindromului metabolic la pacienții din sectorul asistenței medicale primare

Gh. Curocichin

Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Prevalence and Genetic Characteristics of Metabolic Abnormalities in Patients of the Primary Health Care Sector

The article presents the results of a study of abnormalities of the metabolic syndrome as found in the data of primary health care institutions. The specific clinical features observed were the interrelations between genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone, nitroxide-synthase, the components of the insulin systems, and interleukin-6 in patients with arterial hypertension. Research found a high prevalence of abdominal obesity (71,1%), arterial hypertension (48,5%), impaired glucose metabolism (13,3%), lipid abnormalities (32,1%), and microalbuminuria (19,1%) and revealed a statistically significant interdependence between abdominal obesity, arterial hypertension, hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus, lipid abnormalities, and microalbuminuria. The study discovered a high prevalence (23,7%) of the metabolic syndrome according to IDF (2005) criteria, especially high in hypertensive subjects (38,3%). It also examined the results of different methods used to measure insulin resistance, the use of different classifications of the metabolic syndrome in hypertensive patients, and type 2 diabetes and cardiovascular risk evaluation in patients with metabolic syndrome. Genetic polymorphism in relation to specific features of metabolic disturbances and clinical presentation, and the frequency of cardiovascular complications and type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients were also examined. All are discussed in the light of recent publications in the fields of epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics of the metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, genetic characteristics.

Распространенность и генетическая характеристика нарушений, входящих в состав метаболического синдрома, среди пациентов сектора первичной медико-санитарной помощи

В работе приведены результаты выявления частоты нарушений, входящих в состав метаболического синдрома, по данным обращаемости в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Представлены клинические особенности, связанные с метаболическими нарушениями у пациентов с артериальной гипертонией, а также результаты изучения взаимосвязи полиморфизма ряда генов, входящих в систему ренин-ангиотензин-альдостерон, систему инсулина, нитроксид синтетазы и интерлейкина-6 с метаболическими и клиническими характеристиками у пациентов с артериальной гипертонией. Отмечена высокая распространенность абдоминального ожирения (71,1%), артериальной гипертонии (48,5%), нарушений углеводного обмена (13,3%), нарушений липидного обмена (32,1%) и микроальбинурии (19,1%). Выявлена достоверная связь между абдоминальным ожирением и артериальной гипертонией, гипергликемией и сахарным диабетом, липидными нарушениями и микроальбинурией. Отмечена высокая распространенность метаболического синдрома (23,7%) согласно критериям IDF (2005) и особенно высокая его частота среди гипертоников (38,3%). Приводятся результаты применения различных методов оценки инсулинорезистентности, а также использования различных классификаций метаболического синдрома в группе пациентов с артериальной гипертонией. Также приведены результаты оценки риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом. В работе приводятся результаты изучения связи полиморфизма ряда генов-кандидатов с особенностями метаболических нарушений и клинической картины, а также с частотой сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертонией. Приведенные результаты обсуждаются в свете последних публикаций относительно эпидемиологии, этиологии, патогенеза и генетики нарушений, входящих в состав метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, генетический полиморфизм.

Introducere

În ultimii ani atenția cercetătorilor în domeniul bolilor cardiovasculare este axată pe elucidarea rolului complexului de dereglări metabolice de tip X sau al sindromului metabolic (SM) în condiționarea riscului cardiovascular [71]. Interesul pentru această entitate nosologică se explică prin faptul că prevalența sporită a dereglărilor dismetabolice posedă o legătură cu o morbiditate cardiovasculară în creștere, precum și cu un risc sporit de diabet zaharat de tipul 2, la purtătorii SM [31-33, 45, 50].

Scopul lucrării a constat în sinteza rezultatelor obținute în studiul de prevalență a dereglărilor din cadrul sindromului metabolic la 1025 de pacienți din sectorul de asistență medicală primară și la 251 de pacienți cu hipertensiune arterială (HTA), supuși studiului de estimare a insulinorezistenței, caracterizare

clinică, paraclinică și molecular-genetică a dereglărilor din cadrul SM, în lumina rezultatelor cercetărilor recente în domeniu.

Prevalența sindromului metabolic și a componentelor acestuia

În compartimentul studiului consacrat prevalenței sindromului metabolic și a componentelor constituente ale acestuia, conform datelor de adresabilitate, a fost depistat faptul că 36,8% din populația studiată sunt supraponderali, iar 32,0% au diferite grade de obezitate conform definițiilor OMS [146]. Datele obținute confirmă faptul că obezitatea este nu numai problema țărilor economice dezvoltate, ci și a țărilor în curs de dezvoltare. Conform datelor OMS (2007), prevalența obezității variază la populația adultă în regiunea europeană de la țară la țară în limitele de 32%

și 79%, la bărbați, și de 28% și 78%, la femei, și a sporit de 3 și mai multe ori din anii 1980 chiar și în țările cu un nivel tradițional jos de obezitate. Obezitatea este un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare și pentru diabet zaharat de tipul II. Pierderile din cauza obezității în regiunea europeană au constituit 12 milioane de ani de viață, în anul 2000 [19]. Este îngrijorător faptul că indicii de prevalență a obezității de tip visceral, obținute în studiul nostru, au constituit 71,1%. Este cunoscut faptul că anume acest tip de obezitate este legat de apariția sindromului metabolic [71] și, prin urmare, cu un risc sporit considerabil de boli cardiovasculare și de diabet zaharat de tipul II, fiind legat patogenetic cu insulinorezistență și dereglările proaterogene ale metabolismului lipidic, inflamația cronică și hipertensiunea arterială [21, 98, 123, 138]. Datele noastre cu privire la prevalența obezității, în general, și a celei viscerale, în particular, sunt în concordanță cu rezultatele studiilor efectuate în regiunea europeană [19].

În studiul nostru, prevalența HTA a constituit în medie 48,5%. Aceste rezultate diferă de cele obținute în studiul CINDI efectuat în comuna Lăpușna, jud. Hâncești, care a constatat prevalența hipertensiunii arteriale la populația adultă studiată la nivelul de 32,2%, la bărbați, și de 28,8%, la femei [116] și de rezultatele studiilor de prevalență efectuate pe întreg teritoriul Republicii Moldova în anii '80-'90, în care a fost constatată prevalența HTA de 27,8% în grupul locuitorilor regiunilor rurale, cu vârstele cuprinse între 30 și 55 de ani și la 14,7% examinați în grupul de vârste 18-69 de ani [154]. Aceasta diferență poate avea mai multe explicații. Una dintre explicațiile posibile poate fi structura populațiilor studiate în funcție de vârstă și de sex. A doua explicație poate să se regăsească în diferența criteriilor de diagnostic al HTA, aplicate în anii '80-'90, și a metodelor de studiu aplicate. Studiile menționate au fost bazate pe metode clasice epidemiologice de *screening*, iar studiul nostru a utilizat metoda de evidențiere după adresabilitate în instituțiile medicale. Este bine cunoscut faptul că persoanele cu vârste mai tinere mai rar se adresează la instituțiile medicale și mai puțin sunt predispuse să participe în studii. Pe de altă parte, trebuie să fie luat în considerație faptul că o parte substanțială de pacienți se adresează medicilor de familie pentru rețete compensate, având diagnosticul de o boală cronică stabilit anterior. Prin urmare, există o probabilitate că eșantionul nostru de studiu a fost „deplasat” în relație cu totalitatea generală. Este posibil că ajustarea rezultatelor obținute în studiul actual la structura de vârstă și de sex a populației generale ar putea produce valori mai apropiate valorilor de prevalență a fenomenelor studiate în populația generală. Însă scopul studiului nostru a constat în evidențierea faptului, cât de frecvent medicii de familie întâlnesc fenomenul sindromului metabolic în practica lor cotidiană.

Există o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice de glucoză și mortalitate. Datele colectate din 65 de surse în 52 de țări ale lumii, care reprezintă 74% din toată populația lumii, cu calcularea riscurilor relative de cardiopatie ischemică și de ictus obținute prin metaanaliza a peste 200000 de indivizi și extrapolate pe toate populațiile, cu ajustarea la alți factori de risc cardiovascular, au demonstrat că nivelul optim al glicemiei condiționează 21% din decesele din cauza cardiopatiei ischemice și 13% – din cauza ictusului în toată lumea. Această povară de mortalitate este de două ori mai mare decât cea cauzată numai de diabetul zaharat [28].

Prevalența dereglărilor metabolismului glucidic, în lotul studiat, evaluată prin testul de glicemie bazală, a constituit 13,3%, din care 4,9% dintre pacienți au avut o toleranță dereglată la glucoză și 8,4% au corespuns criteriilor de diagnostic de diabet zaharat

de tipul II. Rezultatele noastre, în general, corespund datelor de prevalență a diabetului zaharat de tipul II în țările regiunii europene, în care prevalența diabetului zaharat de tipul II constituie 8,4% [72]. Datele obținute sunt în concordanță cu cele existente pentru Republica Moldova, unde această prevalență se estimează la 8,0% [10]. Este necesar de menționat faptul că dereglarea toleranței la glucoză a fost estimată în studiul nostru de prevalență doar în baza valorilor glicemiei 'a jeun'. Estimarea glicemiei postprandiale și aplicarea testului de toleranță la glucoză oral ar putea indica cifre mai mari în prevalența de toleranță alterată la glucoză.

În studiul nostru de prevalență, estimarea dereglărilor metabolismului lipidic din considerentele accesibilității la nivelul asistenței medicale primare și costului a fost utilizată aprecierea concentrației sangvine a colesterolului total. A fost constatat că nivelul optim ($\geq 5,0$ mmol/l) [57] al colesterolului îl aveau 32,1% dintre pacienții lotului studiat, dintre care 7,5% aveau valorile colesterolului sangvin mai mari de 6,5 mmol/l. Datele obținute sunt în concordanță cu rezultatele studiului CINDI, în care hipercolesterolemia a fost constatată la 31,7% dintre bărbați și la 31,6% dintre femei din lotul studiat, cu vârstele cuprinse între 25 și 64 de ani [116].

Microalbuminuria nu face parte din componentele constituente ale SM conform clasificăției Federației Internaționale de Diabet (IDF) din 2005, însă este parte componentă a clasificăției SM a OMS (1999). Ea este considerată drept indicator al afectării organelor-țintă la pacienții cu hipertensiune arterială, în prezența SM, în lipsa diabetului zaharat manifest [87]. Suplimentar, microalbuminuria este considerată drept indicator al disfuncției endoteliale la nivelul rinichilor, în cazul hipertensiunii arteriale [115]. Am estimat gradul de microalbuminurie la pacienții din lotul studiat prin două metode: în urina nocturnă și prin calcularea raportului albumină/creatinină. Utilizarea primei metode a permis depistarea microalbuminuriei (de la 30,00 până la 299,99 mg/l) la 19,1% dintre pacienți, iar utilizarea raportului albumină/creatinină a permis identificarea a 15,7% dintre pacienți ca având microalbuminurie. Prin urmare, în lotul studiat, prevalența microalbuminuriei variază de la 15,7% până la 19,1% în funcție de metoda aplicată. Aceste date corespund, în general, datelor obținute de Leoncini G. et al. (2005), care au relatat prevalența microalbuminuriei de 12%, la populația generală, și de 19%, la pacienții cu SM ($p = 0,04$) [87]. Conform datelor prealabile ale studiului efectuat în Republica Moldova, prevalența microalbuminuriei în populația generală constituie 14,9% [23]. Prin urmare, rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele obținute în populația generală a republicii, diferența nesemnificativă fiind, probabil, explicabilă prin fenomenul de „deplasare” a eșantionului de studiu față de totalitatea generală.

Mai mulți autori consideră că prevalența microalbuminuriei în populație este subestimată, însă valorile obținute în studiul nostru sunt îngrijorătoare, indicând că cel puțin 15,7% din populația care se adresează medicului de familie au un grad de disfuncție endotelială, decelabil prin metodele de laborator. Aceasta, probabil, argumentează o revizuire a pachetului de investigații obligatorii ale pacienților la nivelul instituțiilor de asistență medicală primară în vederea evidențierii riguroase a pacienților, cu un risc cardiovascular sporit.

Analiza prevalenței asocierilor componentelor constituente ale sindromului metabolic a relevat că valorile tensionale mai mari de 130/85 mm Hg se înregistrează de cca 5 ori mai frecvent la pacienții cu obezitate viscerală decât la cei care nu au obezitate de acest tip (52,59% vs 9,91%, $\chi^2 = 118,69$, $p < 0,001$). Dependenta se păstra și

în cazul estimării asocierii gradului de hipertensiune arterială cu gradul de obezitate viscerală ($\chi^2 = 72,44$, $p < 0,001$). Hipertensiunea sistolică izolată a demonstrat același caracter de dependență în privința obezitității viscerale ($\chi^2 = 72,13$, $p < 0,001$). Din punct de vedere patofiziologic, prevalența sporită a acestei asocieri poate fi explicată printr-o serie de mecanisme, care includ: sporirea tonusului vascular, condiționată de biodisponibilitatea redusă de NO din cauza stresului oxidativ [30]; dereglarea funcționării a cascadei de vasodilatare cauzată de nitroxid sintetază [89]; majorarea tonusului simpatic din cauza hiperinsulinemiei în cazul rezistenței la insulină [39]; producția sporită de angiotensinogen de către țesutul adipos, ceea ce duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) [55]. Reieșind din faptul că sporirea valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAs), cu fiecare 20 mm Hg începând cu 110 mm Hg, iar ale tensiunii arteriale diastolice (TAd) cu fiecare 10 mm Hg începând cu 70 mm Hg, dublează riscul evenimentelor cardiovasculare [77], asocierea de acest gen trebuie să fie în atenția clinicienilor, cu atât mai mult că obezitatea viscerală este legată de o serie de factori nefavorabili în privința riscului cardiovascular. Este demonstrat că obezitatea este legată de hipertensiune arterială indiferent de rasă, însă importanța obezitității în vederea conferirii riscului cardiovascular sporit diferă la europoizi și la afro-americani [125].

În studiul nostru a fost constatată o asociere între obezitate viscerală și nivelul glicemiei *à jeun*. Glicemia mai mare de 6,0 mmol/l a fost depistată la 1,85% dintre pacienții fără obezitate viscerală și la 11,22% dintre persoanele cu obezitate ($\chi^2 = 13,48$, $p = 0,001$). Deși nu toți autorii susțin afirmația că obezitatea viscerală este legată de riscul sporit al diabetului zaharat de tipul II, rezultatele noastre confirmă poziția că riscul diabetului zaharat se află în legătură directă cu gradul de obezitate, în special, viscerală [20, 49, 53]. Patogenetic această legătură poate fi explicată prin influența concentrațiilor sporite ale acizilor grași liberi (FFA) asupra acțiunilor fiziologice ale insulinei, precum și prin efectele adipocitokinelor [41, 96, 105, 111, 140].

Hipercolesterolemia este considerată factor independent de risc cardiovascular practic de toți experții în domeniu [21, 25, 123, 143, 153]. În studiul nostru de prevalență a fost constatată o dependență statistic semnificativă a gradului de obezitate viscerală de hipercolesterolemie ($\chi^2 = 21,14$, $p < 0,001$), precum și hipercolesterolemiei de faptul prezenței obezitității viscerale ($\chi^2 = 24,57$, $p < 0,001$). Acest rezultat este în concordanță cu datele studiilor recente, care constată legătura obezitității abdominale cu factorii biochimici de risc cardiovascular sporit [47, 81, 85].

Estimarea prevalenței asocierii obezitității viscerale cu microalbuminurie a relevat că ultima se atestă la 5,6% dintre pacienții fără obezitate viscerală și la 9,5% dintre pacienții cu obezitate viscerală ($\chi^2 = 6,37$, $p < 0,01$). Acest fenomen poate avea cel puțin două explicații. Prima se bazează pe faptul că, în grupul persoanelor cu obezitate viscerală, mai des sunt determinate hipertensiunea arterială, toleranța dereglată la glucoză și diabetul zaharat de tipul II și dislipidemiile. Stările patologice menționate încorporează disfuncția endotelială, indicator al căreia este microalbuminuria, în calitate de parte componentă a proceselor patogenetice implicite ale acestora. Pe de altă parte, disfuncția endotelială și, prin urmare, microalbuminuria reprezintă componenta indispensabilă a patogenezei sindromului metabolic ca atare, în care obezitatea viscerală este criteriul diagnostic de bază propus de toate clasificările existente ale acestui sindrom [6, 29, 60, 71, 109, 145].

Este interesant faptul, că în studiul nostru, în grupul pacienților fără obezitate viscerală nu a putut fi demonstrată

legătura între HTA și glicemie, pe când în grupul pacienților cu obezitate viscerală legătura între HTA și hiperglicemie a fost statistic semnificativă ($\chi^2 = 20,30$, $p < 0,001$). Concomitent, a fost constatată legătura între valorile sporite ale TA și gradul de hiperglicemie ($\chi^2 = 34,84$, $p < 0,001$). Aceste date sugerează faptul că, în cazul obezitității viscerale, hipertensiunea arterială și hiperglicemia au la bază mecanisme patogenetice comune, care, probabil, sunt declanșate de insulinorezistență.

Asocierea gradului de microalbuminurie cu hipertensiunea arterială a fost statistic semnificativă doar în grupul pacienților fără obezitate viscerală ($\chi^2 = 4,89$, $p < 0,005$), însă în grupul cu obezitate viscerală această legătură era prezentă doar la nivel de tendință. Aceste date confirmă că, în cazul obezitității viscerale, pe lângă hipertensiune arterială există o serie de factori potenți (insulinorezistența, diabetul zaharat de tipul II, dislipidemia), care influențează manifestările disfuncției endoteliale, depistate în cazul nostru prin nivelul de microalbuminurie.

Studiile de prevalență a SM, cu aplicarea criteriilor *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannell III* (NCEP/ATP-III) în populația SUA, au relevat SM la 4,6% dintre normoponderali, la 22,4% dintre supraponderali și la 59,6% dintre persoane obeze [114]. Prevalența acestui sindrom în studiul *Framingham Offspring Study* a constituit 30,3%, la bărbați, și 24,7%, la femei [107]. În grupul de vârste mai mari de 20 de ani, aplicarea definiției NCEP/ATP-III depistează SM la $34,5 \pm 0,9\%$ din populația generală, $33,7 \pm 1,6\%$, la bărbați, și $35,4 \pm 1,2\%$, la femei. Aplicarea definiției IDF, duce la depistarea SM la $39,0 \pm 1,1\%$ în populația generală, fiind $39,9 \pm 1,7\%$, la bărbați, și $38,1 \pm 1,2\%$, la femei. Astfel, aplicarea definiției IDF a dus la estimarea prevalenței mai mari a SM în toate grupurile demografice [45]. Rezultate similare au fost obținute și în populația urbană din Beijing (China), cu vârstele cuprinse între 60 și 95 de ani [64]. În populația din Noua Zelandă prevalența SM, cu aplicarea criteriilor NCEP/ATP-III, constituie 32%, la maori, 39% la originalii de pe insulele Pacificului și 16% la indivizii de proveniență europeană [54].

Sporirea prevalenței SM la copii, în funcție de vârstă și de masă corporală, a fost demonstrată convingător într-o serie de studii din SUA [22, 26, 37, 104, 144]. Studiul NHANES indică faptul că cca 25% din populația adultă americană corespunde criteriilor diagnostice ale sindromului metabolic [120, 147] și procentul se ridică la 44, în grupul de vârstă mai mari de 50 de ani [7].

Prevalența SM în populațiile europene manifestă caracteristici similare altor populații din lume, însă, în general, este mai mică. Astfel, estimarea prevalenței SM bazat pe 11 studii prospective de cohortă, cu aplicarea criteriilor OMS, a demonstrat că prevalența SM standardizată la vârstă este de 15,7%, la bărbați, și de 14,2%, la femei [68]. Studiul de prevalență a SM în 9 populații izolate de pe insulele Adriaticii, Croația și la emigranții la aceste insule a relevat că prevalența generală a sindromului metabolic în populația studiată constituie 34%, variind de la o localitate la alta cu maximum de 53% și demonstrând o dependență semnificativă de vârstă, sex și de nivel de studii [83]. Studiul CINDI efectuat în Republica Moldova a relevat prevalența înaltă a componentelor SM la populația rurală în grupul de vârste 25-64 de ani. Excesul ponderal a fost înregistrat la 12,3% dintre bărbați și la 22,5% dintre femei; hipertensiunea arterială s-a înregistrat la 31,2% și la 28,8%, respectiv, iar hipercolesterolemia – la 31,7% și 31,6%, respectiv [116, 117].

În studiul nostru prevalența sindromului metabolic definit conform criteriilor IDF (2005) a constituit 23,7%. Acest indicator, în general, corespunde rezultatelor studiilor de prevalență a sindromului

metabolic estimat în baza diferitelor clasificării în populațiile europene, în care acesta variază de la 15-16% [16, 68] până la 33,3% [152] și în alte populații, în care acesta se estimează între 23,7% și 39,0%, în subpopulațiile locuitorilor din SUA [44, 46], și 32,8%, în populația din Kuwait [5]. Se poate de constatat faptul că prevalența dereglărilor din componența sindromului metabolic este înaltă în toate populațiile studiate. Acest sindrom se înregistrează în toate grupurile de vârstă, demonstrând o creștere a prevalenței în grupurile cu vârstele medii și avansate, la persoanele cu masa corporală excesivă și la cei obezi. Este interesant faptul că, în studiul nostru, în vârstele de până la 30 de ani diferența dintre bărbați și femei în prevalența sindromului metabolic nu a fost statistic semnificativă; în grupul de vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, sindromul metabolic se atesta de cca 2 ori mai frecvent, la bărbați ($p = 0,05$), iar în grupul de vârste mai mari de 50 de ani acest sindrom se depista mai frecvent la femei ($p = 0,03$). Totodată, este necesar de ținut cont de faptul că prevalența SM depinde de criteriile diagnostice aplicate pentru depistarea lui.

Este important de menționat că, în studiul nostru la pacienții cu valorile tensionale mai mari de 130/85 mm Hg, sindromul metabolic se atestă mult mai frecvent decât la indivizii cu valori optime ale TA (38,33% vs 1,84%, $\chi^2 = 169,94$, $p < 0,001$) și pe măsura sporirii gradului de HTA frecvența sindromului metabolic crește ($\chi^2 = 86,35$, $p < 0,001$). Acest fenomen se explica prin faptul că valorile tensionale optime au servit drept criteriu de includere a pacienților în grupul sindromului metabolic. Pe de altă parte, valorile TA nu au fost unicul criteriu de includere. Aceasta indică faptul că fenomenul hipertensiunii arteriale nu este distribuit în populația studiată uniform și se constată mai frecvent în asociere cu obezitatea viscerală, dislipidemia, toleranța dereglată la glucoză și diabetul zaharat de tipul II. Fenomenul de „agregare” a factorilor de risc cardiovascular în cadrul sindromului metabolic are o însemnătate practică și necesită atenție sporită din partea clinicienilor, din motivul că prezența unui factor de risc presupune, cu grad mare de probabilitate, prezența altor factori de risc cardiovascular și ai diabetului zaharat din componența sindromului metabolic. Importanța acestei abordări este mare și în vederea depistării factorilor asociați și în sensul inițierii precoce a măsurilor preventive cu efecte multiple de protecție; de ex.: limitarea calorică, efortul fizic etc.

În studiul nostru a fost constatată tendința de dezvoltare mai frecventă a sindromului metabolic la persoanele cu rude de gradul I afectate de diabet zaharat de tipul II ($\chi^2 = 2,52$; $p < 0,11$). Prezența afecțiunilor renale cronice la rudele de gradul I majora probabilitatea de apariție a sindromului metabolic la proband ($\chi^2 = 8,93$, $p < 0,005$), iar prezența hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I cu certitudine sporea riscul sindromului metabolic ($\chi^2 = 14,49$, $p < 0,001$). Rezultatele acestea sunt în favoarea prezenței unei componente genetice puternice, legate de stările menționate, care predispune la dezvoltarea sindromului metabolic. Rămâne, însă, incert răspunsul la întrebarea: ”În cazul în care condițiile mediului ambiant sunt similare, care sunt mecanismele de realizare a predispoziției ereditare: interacțiunea unui set de gene independente cu aceste condiții sau existența unuia sau a mai multe *locus*-uri cu efecte pleiotrope?”

Observarea prevalenței mai mari ($\chi^2 = 6,61$, $p < 0,001$) și a gradului mai pronunțat de microalbuminurie ($25,20 \pm 1,38$ mg/dl vs $20,92 \pm 0,65$ mg/dl, $p = 0,005$) în grupul de pacienți cu sindrom metabolic, în comparație cu pacienții fără acest sindrom, a fost un rezultat așteptat din motivul că, în grupul sindromului metabolic, au fost „concentrați” pacienții cu stările patologice, care în majoritate sunt însoțite de disfuncția endotelială (obezitatea abdominală,

dislipidemia, hipertensiunea arterială). Aceasta confirmă rezultatele obținute în alte studii consacrate estimării microalbuminuriei la pacienții cu SM [70, 113, 136]. Pe de altă parte, faptul că microalbuminuria prezintă o manifestare a disfuncției endoteliale în hipertensiune arterială [115, 126] explică diferențele dintre grupuri, obținute în studiul nostru, sugerând că în cazul sindromului metabolic pe lângă hipertensiune arterială există, probabil, și alți factori care sporesc gradul de disfuncție endotelială.

Caracteristica insulinorezistenței

Se consideră că stările de insulinorezistență duc la accelerarea proceselor de aterogeneză prin hiperglicemie cu consecințele ei sistemice – inflamația vasculară, stimularea citokinelor inflamatorii și a mediatorilor de adeziune celulară, inhibarea funcțiilor leukocitare și stimularea stresului oxidativ și prin supresiunea efectelor sistemice metabolice și nonmetabolice ale insulinei, precum sunt reglarea metabolismului lipidic, efectele antiinflamatorii și antiapoptotice, și prin exagerarea efectului prohipertensiv al insulinei. Rezistența țesuturilor la insulină este considerată de mai mulți cercetători o dereglare primară, care stă la bază și unește componentele sindromului metabolic [7, 59, 73, 108] și o atenție sporită este concentrată vizavi de rezistență la insulină, homeostaza glucidică și rolul lor în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Rezultatele unei serii de studii confirmă asocierile rezistenței la insulină cu frecvența sporită a evenimentelor cardiovasculare fatale și nefatale [33, 36, 118] și cu dereglările metabolice, care pot favoriza dezvoltarea cardiopatiei ischemice: diabet zaharat, hipertensiune, hipertrigliceridemie și concentrații scăzute de HDL-colesterol [62, 69]. Hiperinsulinemia este asociată cu riscul sporit de boli cardiovasculare chiar și după ajustare la valori tensionale, utilizarea medicamentelor, istoricul familial, vârstă, indexul masei corporale, fumat, consum de alcool și nivelurile de lipoproteine plasmatic.

Studiul nostru a demonstrat că, în funcție de metoda aplicată în depistarea insulinorezistenței, aceasta este prezentă la 34,0%-74,0% dintre pacienții hipertensivi examinați. O pondere atât de mare a pacienților cu insulinorezistență, în lotul hipertensivilor, presupune existența unor legături patogenetice între aceste două fenomene, care pot fi determinate reciproc.

Rezistența la insulină urmată de hiperinsulinemie poate duce la hipertensiune arterială prin efectele „nonmetabolice” ale insulinei, care includ stimularea mecanismelor simpatoadrenale și stimularea hipertrofiei musculaturii netede a arteriolelor. Insulinorezistența însoțită de obezitatea abdominală poate favoriza dezvoltarea hipertensiunii arteriale prin reducerea biodisponibilității de NO din cauza stresului oxidativ, urmată de creșterea tonusului vascular [30], concentrațiilor sporite de substanță prohipertensivă dimetilarginina asimetrică (ADMA) în urma dereglărilor la nivelul efectelor finale ale nitroxid-sintetazei (NOs) [89]. Concentrațiile sporite de insulină stimulează sistemul nervos simpatic [9]. Creșterea tonusului simpatic în urma hiperinsulinemiei [39] este urmată de producția sporită de angiotensinogen, ceea ce condiționează activarea sistemului RAAS [55]. Pe de altă parte, obezitatea viscerală, care însoțește insulinorezistența, disfuncția endotelială, activarea sistemului RAAS, concentrațiile sporite ale mediatorilor de inflamație și apneea în somn, frecvent constatate la indivizii cu sindrom metabolic, acționând în ansamblu, pot induce stimularea sistemului simpatoadrenal, vasoconstricția, creșterea volumului intravascular al lichidelor și reduce gradul de răspunsuri vasodilatatoare, și, prin urmare, pot lansa și pot menține hipertensiunea arterială la pacienții cu

sindromul metabolic [149]. Rezistența la insulină poate influența dezvoltarea HTA și prin alte mecanisme. Este cunoscut faptul că insulinorezistența este însoțită de creșterea concentrațiilor de FFA, care posedă efecte proinflamatorii, ceea ce poate produce vasoconstricția [141]. Diminuarea concentrațiilor de NO, produs de endoteliu, în stări de rezistență la insulină, poate facilita vasoconstricția produsă de FFA. Hiperinsulinemia, la indivizii cu insulinorezistență, poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și prin stimularea sporirii reabsorbției renale de sodiu [38]. Toți factorii menționați în ansamblu pot duce la apariția și la menținerea HTA la pacienții cu rezistență la insulină. Pe de altă parte, disfuncția endotelială la pacienții hipertensivi poate contribui la dezvoltarea insulinorezistenței [43].

Este remarcabil faptul că, din pacienții hipertensivi ($n = 201$) incluși în analiză, cu aplicarea clasificărilor OMS, NCEP/ATP-III și IDF al sindromului metabolic, 80% au corespuns cel puțin unei clasificării a SM și 66% au corespuns criteriilor a două clasificări. Prin urmare, în grupul de pacienți hipertensivi, indiferent de clasificarea aplicată, ponderea indivizilor cu sindrom metabolic este sporită considerabil, în comparație cu grupul general din studiul de prevalență conform datelor de adresabilitate, în care ponderea acestui sindrom a constituit 23,7%. Rezultatele menționate, însoțite de datele referitoare la asocierile dereglărilor din componența sindromului metabolic, obținute în studiul de prevalență conform adresabilității, argumentează necesitatea explorării pacienților cu valori tensionale sporite în privința sindromului metabolic, în scopul aplicării intervențiilor preventive și curative timpurii în vederea reducerii riscului cardiovascular și a diabetului zaharat la acest contingent de pacienți.

Variabilitatea ponderii pacienților hipertensivi, depistați ca având sindrom metabolic prin aplicarea diferitelor clasificări, la fel, necesită explicații. După părerea noastră, variabilitatea menționată poate avea următoarele explicații. Clasificările sindromului metabolic, aplicate și comparate în studiul nostru, au fost propuse de organisme diferite, având scopuri clinice și profilactice diferite [155]. Clasificarea OMS a propus în calitate de criteriu de bază în definiția sindromului metabolic criteriul de insulinorezistență, conform conceptului G. Reaven. Scopul de bază al acestei clasificări a fost o redactare nouă a criteriilor diagnostice ale diabetului zaharat de tipul 2. Prin urmare, clasificarea sindromului metabolic al OMS din 1999 a deplasat accentele pe dereglările metabolismului glucidic, iar sindromul metabolic a fost tratat ca stare de prediabet [145]. Clasificarea NCEP/ATP-III din 2002 nu avea drept scop definirea criteriilor clinice ale sindromului metabolic, ci o redactare nouă a recomandărilor clinice pentru controlul și pentru corecția dereglărilor metabolismului lipidic. Deci, acest document a fost menit mai mult alegerii tacticilor profilactice în grupul persoanelor cu mai mulți factori de risc cardiovascular, prezenți concomitent. În definiția NCEP/ATP-III, sindromul metabolic a fost tratat ca un complex de simptome legat de un risc cardiovascular sporit. Experții NCEP/ATP-III considerau drept cauze ale dezvoltării acestui sindrom obezitatea, activitatea fizică redusă, factorii genetici, și nu luau în considerare riscul cardiovascular sporit legat de LDL. Prin urmare, scopul principal al ATP-III a constat în precizarea valorilor-limită ale factorilor de risc cardiovascular și în propunerile referitoare la căile de corijare ale acestora, prin modificarea stilului de viață și prin tratamentul medicamentos [109]. Clasificarea IDF din 2005 a propus o redactare nouă a criteriilor diagnostice ale sindromului metabolic. O poziție principial nouă a fost declararea obezității abdominale drept criteriu de bază în diagnosticarea SM, cu precizarea etnic specifică a parametrilor

de circumferință a abdomenului, HDL și ale glicemiei bazale. La prezentarea ultimei clasificări la Congresul Internațional în Prediabet și Sindrom Metabolic din Berlin (2005) și la cel de-al 75-lea Congres al Societății Europene de Ateroscleroză din Praga, în mod special se sublinia faptul că complicațiile macrovasculare (CPI, IM și ictusul) sunt cauza principală de decese la pacienții cu sindrom metabolic și cu diabet [71]. Așadar, criteriile diferite de diagnostic al sindromului metabolic, în definițiile propuse de diferite organisme internaționale, provenite din scopuri diferite, produc diferențele, care apar la estimarea proporției de pacienți cu sindrom metabolic. Indiferent de clasificările aplicate, sindromul metabolic rămâne un cluster de factori, care au o bază patogenetică comună. În pofida celor menționate anterior, fiecare dintre componentele sindromului metabolic, separat sau în asocieră cu alte componente, influențează considerabil riscul maladiilor cardiovasculare și al diabetului zaharat [155]. Reieșind din rezultatele obținute la acest capitol, se poate concluziona că, independent de clasificarea sindromului metabolic utilizată, cele mai robuste rezultate în determinarea insulinorezistenței sunt obținute prin metoda de estimare a insulinorezistenței prin dozarea insulinei în ser, urmată de dozarea peptidei C în ser și de metoda HOMA.

Caracteristica clinică a sindromului metabolic la pacienții hipertensivi

Atenția deosebită pentru clusterul de factori de risc cardiovascular, cuprins în sindromul metabolic, este condiționată prin faptul că prezența lui este asociată cu o morbiditate și cu o mortalitate sporită din cauze cardiovasculare și prin diabet zaharat. O serie de dovezi sugerează că componentele sindromului metabolic, acționând concomitent în mod sinergic, sporesc riscul de dezvoltare a maladiilor cardiovasculare de aproximativ 2 ori, la indivizii fără boli cardiovasculare preexistente, și de cca 4 ori, la pacienții cu anamneză cardiovasculară agravată. Concomitent, riscul diabetului zaharat de tip 2, la indivizii cu sindrom metabolic, este sporit de cca 7,5 ori [7, 59, 73, 79, 110, 124]. Chiar și indivizii, care au numai 1 sau 2 componente ale SM, au un grad sporit de risc de deces din cauza cardiopatiei ischemice și din alte cauze cardiovasculare. Sindromul metabolic *ad integrum* este considerat de unii autori un predictor mai bun de mortalitate prin cardiopatie ischemică și alte boli cardiovasculare, precum și din toate cauzele decât componentele individuale ale acestui sindrom [95]. Analiza a 11 studii de prevalență a SM efectuate în Europa a demonstrat că europenii nondiabetici cu SM au un risc sporit de deces din toate cauzele, în special din cauze cardiovasculare [68].

Sarcina de bază a acestui compartiment al lucrării a constat în depistarea trăsăturilor clinice specifice sindromului metabolic la pacienții hipertensivi.

În grupul de pacienți hipertensivi, obezitatea viscerală se diagnostică la 84,4%, după circumferința abdomenului, și la 90,9%, conform raportului abdomen/coapsă. În studiul de prevalență a SM, în funcție de adresabilitate, acest indicator a constituit doar 71,7%. Prin urmare, una din trăsăturile care deosebesc pacienții hipertensivi cu SM este prevalența mai mare a obezității abdominale. Dacă valorile colesterolului total în studiul de prevalență s-au distribuit după cum urmează: $\leq 5,0$ mmol/l – la 67,9%; 5,0-6,5 mmol/l – la 24,7%; $> 6,5$ mmol/l – la 7,4% dintre pacienții din lotul studiat, atunci în grupul hipertensivilor ele s-au distribuit în felul următor: $\leq 5,0$ mmol/l – la 0,0%; 5,0-6,5 mmol/l – la 22,1%; $> 6,5$ mmol/l – la 77,9%. Dacă în studiul de prevalență SM a fost diagnosticat în 23,7% din cazuri, în grupul hipertensivilor acest procent a constituit 52,0%. Prin urmare, poate fi constatat faptul

că, la pacienții cu hipertensiune arterială, sindromul metabolic este atestat de 2 ori mai frecvent decât în populația generală și acest grup de pacienți se prezintă mai frecvent cu obezitate viscerală și cu un grad semnificativ mai mare de hipercolesterolemie. Este interesant faptul că, în pofida lipsei de diferențe semnificative ale IMC între grupul HTA cu SM și grupul HTA fără SM, obezitatea viscerală a fost constatată la 100% în primul grup de pacienți (criteriu de diagnostic) și doar la 67,7% dintre pacienții din grupul doi.

Din patologiile concomitente, infarctul miocardic se constata mai frecvent în grupul hipertensivilor cu SM, în comparație cu grupul hipertensivilor fără SM (respectiv 30,0% și 5,4%, $p < 0,05$). Deși diferența nu a atins valori de semnificație statistică, ictusul cerebral se constata în grupul hipertensivilor cu SM de 2 ori mai frecvent decât în grupul hipertensivilor fără SM. În grupul hipertensivilor cu SM, prevalența diabetului zaharat de tipul II era semnificativ mai mare decât în grupul hipertensivilor fără SM (respectiv 45,0% și 8,1%, $p < 0,001$). Calcularea riscurilor relative (RR) ale complicațiilor a relevat că riscul relativ al diabetului zaharat de tipul 2 la pacienții cu SM, constituie $RR=5,57$ ($p < 0,001$), riscul relativ al ictusului cerebral constituie $RR=2,13$ ($p < 0,087$), iar riscul relativ al infarctului de miocard este de $RR=5,55$ ($p < 0,013$). Cele expuse sugerează că, independent de prezența hipertensiunii arteriale, sindromul metabolic este legat de riscul sporit de infarct miocardic, ictus cerebral și diabet zaharat de tipul II. Aceasta argumentează necesitatea explorării clinice și celei paraclinice mai aprofundate a pacienților hipertensivi, în scop de depistare a sindromului metabolic, gradare precisă a riscului cardiovascular la acești pacienți și de adoptare a unei conduite proactive nonfarmacologice și medicamentoase a factorilor de risc cardiovascular.

Rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează că cea mai accesibilă metodă de *screening* în privința sindromului metabolic, la pacienții hipertensivi la etapa oficiului medicului de familie, este măsurarea circumferinței abdominale. Aceasta poate fi utilizată pentru evidențierea inițială a pacienților care vor necesita explorări suplimentare în vederea diagnosticării sindromului metabolic (aprecierea glicemiei, colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului etc.). Raportul abdomen/coapsă, de asemenea, era aplicabil în *screening*-ul versus sindrom metabolic la hipertensivi, demonstrând o diferență statistic semnificativă dintre hipertensivi cu SM și hipertensivi fără acest sindrom (respectiv, $2,1 \pm 0,08$ și $1,9 \pm 0,05$, $p < 0,05$).

La estimarea factorului de poverii ereditare nu au fost observate diferențe dintre grupuri, în ceea ce privește cauzelor de deces ale rudelor de gradul I ale pacienților. Analiza cauzelor de deces prematur, însă, a relevat că rudele de gradul I ale pacienților din grupul hipertensivilor cu SM au decedat prematur din cauze cerebrovasculare mai frecvent decât rudele pacienților din grupul hipertensivilor fără SM ($p < 0,01$). Ceea ce se referă la alte cauze cardiovasculare, diferența nu a fost stabilită.

Compararea rezultatelor examenului biochimic efectuat la pacienții din grupurile HTA cu SM și HTA fără SM a relevat că, în primul grup, se observau valori statistic semnificativ mai mari de concentrație a proteinei generale în sânge ($p < 0,001$), glicemie *à jeun* ($p < 0,0001$), precum și un nivel considerabil redus de HDL-colesterol ($p < 0,05$). Concentrațiile sangvine de acid uric, colesterol total și de proteină C-reactivă au fost mai mari în grupul hipertensivilor cu SM, deși diferențele dintre grupuri nu erau statistic semnificative. Prin urmare, pacienții hipertensivi cu SM se deosebeau de pacienții hipertensivi fără SM prin hiperglicemie și profilul lipidelor sangvine, cu un potențial mai sporit de aterogenitate.

Examinarea vaselor magistrale ale capului, cu aplicarea metodei Doppler + 2D-duplex nu a depistat diferențe statistic

semnificative dintre grupurile examinate versus numărul de vase cerebrale afectate prin ateroscleroză. Excepție a fost observată doar pentru afecțiunile cvadrivascularare, care au fost constatate mai frecvent în grupul hipertensivilor fără SM. Gradul de îngroșare a complexului intima-media al arterelor carotide a fost similar în ambele grupuri. Plăcile aterosclerotice ecografic, clasificate ca fiind de consistență moale, au fost depistate frecvent în ambele grupuri. Plăci aterosclerotice de consistență mixtă au fost înregistrate mai frecvent în grupul pacienților hipertensivi cu SM ($p < 0,05$). De asemenea, a fost observată o tendință de afectare aterosclerotică a arterelor cerebrale de calibrul mai mare, la pacienții hipertensivi cu SM. În acest grup era constatată stenozarea de un grad mai avansat la nivelul arterelor carotide comune, atunci când, în grupul hipertensivilor fără SM, afectării mai pronunțate au fost supuse arterele carotide interne. În general, se consideră că plăcile moi și mixte sunt mai vulnerabile la acțiunea factorilor de destabilizare și mai frecvent produc rupturi tentoriale cu consecințe aterotrombotice [88, 91, 94]. Reieșind din cele expuse, se poate de concluzionat că pacienții hipertensivi cu SM se deosebesc de cei hipertensivi fără SM prin afecțiuni aterosclerotice ale vaselor de calibrul mai mare și prin gradul mai avansat de evoluție a afecțiunilor, cu un potențial sporit de complicații de caracter aterotrombotic. Această concluzie este în concordanță cu faptul că, în studiul nostru, la pacienții hipertensivi cu SM ictusul cerebral se constată de 2 ori mai frecvent și infarctul miocardic – de 5,6 ori mai frecvent decât în grupul hipertensivilor fără SM.

Evaluarea comparativă a rezultatelor examenului ecocardiografic, efectuat în două grupuri, cu scop de elucidare a diferențelor dintre pacienții hipertensivi cu SM și pacienții hipertensivi fără SM a relevat tendința de hipertrofie mai pronunțată a miocardului ventriculului stâng, la pacienții hipertensivi cu SM. Deși diferențele nu erau statistic semnificative, în grupul hipertensivilor cu SM grosimea SIV a constituit în medie $11,82 \pm 0,52$ mm, iar în grupul hipertensivilor fără acest sindrom – $11,10 \pm 0,46$ mm. Grosimea PPVS la hipertensivi cu SM și la hipertensivi fără SM a constituit în medie, respectiv, $11,24 \pm 0,36$ mm și $11,09 \pm 0,41$ mm, deși valorile tensionale practic nu se deosebeau între grupuri. Aceasta susține ipoteza că, în cadrul sindromului metabolic, se declanșează o serie de mecanisme patologice, care cauzează hipertrofia musculaturii vasculare netede și, posibil, a miocardului.

Variantele polimorfe ale genelor din sistemele RAAS, NOs, ale insulinei și ale interleukinei-6 în relație cu componentele sindromului metabolic, diabetul zaharat și cu riscul cardiovascular

Polimorfismele genelor din sistemul RAAS

În studiul nostru frecvențele de genotipuri ale enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), cu inserție sau cu deleție a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei, s-au distribuit în felul următor: II – 23%; DD – 24%; ID – 53%. Datele existente la moment, cu privire la frecvențele genelor ECA pentru pacienții fără maladii cardiovasculare din populația studiată, comunică frecvențele II – 32%, DD – 12% și ID – 56% [74]. Astfel, la pacienții hipertensivi, care au alcătuit lotul nostru de studiu, se poate constata o frecvență de două ori majorată a genotipului DD.

În lotul studiat *portajul* alotipului D, la pacienții hipertensivi, a fost legat de valorile sporite ale IMC, hipercolesterolemie, numărul mai mare de criterii ale sindromului metabolic prezente și de probabilitatea mai mare de ictusuri și de infarcte de miocard suportate. Studiile efectuate în unele populații confirmă legătura între *portajul* alotipului D al genei ECA cu HTA și obezitatea

abdominală [131], IMC și dereglările metabolismului glucidic și lipidic în sindromul metabolic, precum și cu sindromul metabolic ca entitate în populația generală și la pacienții cu DZ de tipul 2 [8, 86], deși în alte populații această legătură nu a putut fi atestată la pacienții diabetici [27] sau la pacienții hipertensivi [99], iar în populația chineză și în populația din regiunea Moscovei sindromul metabolic se asocia cu frecvența mai mare a alelei I [100, 139]. Metaanalizele publicate indică că polimorfismul I/D al genei ECA este legat cu ictusul cerebral la asiatici [11] și la europoizi [127], deși în unele populații legătura nu a putut fi confirmată [13, 35, 142].

Legătura între alotipul D și cardiopatia ischemică a fost descrisă în mai multe studii, inclusiv la populația din mun. Chișinău [4, 74, 151], deși la pacienții diabetici legătura între *portajul* acestui alotip cu restenoza arterelor coronariene nu a fost depistată [61]. Este interesant faptul că însuși polimorfismul ECA și nu activitatea catalitică a enzimei este legat de manifestările CPI [52], iar *portajul* variantei DD este asociat cu concentrațiile circulante sporite ale PAI-1, astfel influențând sistemul de fibrinoliză și contribuind la crearea stărilor protrombotice [80]. Aceasta poate fi una dintre explicațiile legăturii acestui alotip cu probabilitatea mai mare de ictusuri și de infarcte la purtătorii lui.

Genotipurile polimorfe ale receptorului angiotensinei II de tipul 1 (AGTR-1) în lotul nostru de studiu s-au distribuit în felul următor: AA – 47%; CC – 12,5%; AC – 40,5%. Din datele cu privire la distribuția genotipurilor AGTR-1 la pacienții fără afecțiuni cardiovasculare, reies frecvențele AA – 69,8%; CC – 7,8%; AC – 23,4% [74]. Astfel, poate fi observată frecvența de cca 2 ori mai mare a genotipului AC în lotul pacienților hipertensivi, incluși în lotul nostru de studiu.

Portajul genotipului CC al receptorului AGTR-1 în studiul nostru a fost legat de un grad mai mare de obezitate, *portaj* al genotipului AC – cu prezența mai multor componente ale sindromului metabolic și cu dereglările mai pronunțate ale metabolismelor glucidic și lipidic. Totodată, genotipul CC era asociat cu frecvența mai mare de ictusuri cerebrale, indurația și cu îngroșarea complexului intima-media arterelor magistrale ale capului. În studiul lui Abdollahi M. (2005), efectuat pe un lot de 378 de pacienți, cu sindrom metabolic din Marea Britanie, se comunica că genotipul AGTR-1 1166 CC a fost asociat cu trăsături favorabile metabolice în relație cu riscul cardiovascular [2]. Într-un studiu mai recent, același autor comunică că *portajul* genotipului CC este asociat cu sindromul metabolic, însă interacțiunile acestui genotip cu SNP în alte regiuni ale genei pot modifica aceste relații [3]. În literatură există indicații că *portajul* alotipului C al receptorului AGTR-1 în poziția 1166 contribuie la sporirea riscului de diabet zaharat, complicat prin hipertensiune arterială [148]. Acest polimorfism este asociat cu frecvența mai mare a ictusului ischemic la fumătorii hipertensivi [134]. Asocierea lui cu genotipul DD al ECA este legată cu riscul sporit de ictus ischemic în bazinul vaselor cerebrale mici [135], deși unele publicații susțin că riscurile de ictus ischemic, conferite de aceste polimorfisme, sunt independente atât unul de altul, cât și de factorii comuni de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul sau nivelul de colesterol sangvin [102].

Deși primele lucrări nu au putut stabili legături între polimorfismul A1166C al genei receptorului AGTR-1 cu cardiopatia ischemică [51], ulterior a fost demonstrat că acest polimorfism este legat de prevalența CPI, independent de prezența hipertensiunii arteriale [78] și de gradul de severitate a manifestărilor cardiopatiei ischemice [133]. Mai mult, Ye, S. et al. (2003) au reușit să demonstreze că genotipurile DD al ECA și CC al AGTR-1 se află

în relații de interacțiune, condiționând nu numai susceptibilitatea la cardiopatia ischemică, ci și variabilitatea interindividuală a procesului aterosclerotic în arterele coronariene [150].

Prin urmare, rezultatele obținute în studiul nostru, în general, sunt în concordanță cu rezultatele studiilor polimorfismului A1166C al genei AGTR-1, deși nu am reușit să evidențiem legătura între *portajul* genotipului CC cu cardiopatia ischemică.

Polimorfismele genei NOS

În literatură există indicații vizavi de legătura între polimorfismul nitroxid-sintetazei (NOS), sindromul metabolic și diabetul zaharat de tipul 2, ce presupune că polimorfismul NOS este un factor de risc în rezistența la insulină, hiperinsulinemie și în diabetul zaharat de tipul 2 [56, 103]. Totodată, există indicații la faptul că polimorfismul genei NOS este legat cu obezitatea și cu sindromul metabolic la pacienții hipertensivi [42, 76].

În studiul nostru *portajul* genotipului AA al NOS3 a fost legat de gradul mai pronunțat de obezitate, valori mai mari de tensiune arterială care, în general, corespunde rezultatelor studiilor efectuate în baza altor populații. Totodată, purtătorii genotipului AA al NOS3 aveau tendința de a face mai frecvent ictus cerebral și, statistic semnificativ, mai rar – infarct de miocard. *Portajul* acestui genotip a demonstrat tendința de a fi legat pozitiv cu indurația complexului intima-media, însă negativ cu suprafața lui neregulată. Publicațiile recente susțin că polimorfismul NOS este legat de grosimea complexului intima-media datorită interacțiunilor NOS cu β_3 -subunitatea proteinei G [18], ceea ce ar putea explica rezultatele obținute în acest sens în studiul nostru. Cel puțin în populația italiană, anume asocierea genotipului AA cu alela C, în poziția 786 a regiunii promotorii a NOS, este legată cu riscul de 4 ori mai mare al CPI și cu gradul semnificativ mai mare de afectare a arterelor coronariene prin ateroscleroză [24]. În studiul nostru nu au fost făcute explorări coronarografice, însă, după frecvența infarctelor de miocard în funcție de *portajul* genotipurilor, noi nu putem confirma aceste rezultate.

Anterior a fost demonstrat că polimorfismul NOS4a/b este asociat cu variabilitatea concentrațiilor NO, iar polimorfismul A/G nu afectează producția de NO, însă este pozitiv asociat cu obezitatea, trigliceridele sangvine și cu LDL-colesterolul [66]. *Portajul* genotipului NOS4 aa a fost legat în studiul nostru de gradele mai avansate ale hipertensiunii arteriale, iar *portajul* genotipurilor ab și bb – de gradele mai avansate de obezitate, în special, cea viscerală; de valorile glicemiei optime, și de diabetul zaharat de tipul 2. Suplimentar, purtătorii genotipurilor ab și bb aveau tendința de a face mai frecvent infarcte de miocard, iar purtătorii genotipului aa aveau tendința de a face mai frecvent ictusuri cerebrale. Rămâne însă confuz momentul, care sunt mecanismele care provoacă legătura polimorfismului NOS cu afectarea unuia sau a altui bazin vascular, cauzând risc sporit de ictusuri cerebrale sau de infarcte miocardice, la purtătorii anumitor genotipuri ale NOS. Probabil, răspunsul la această întrebare se regăsește în interacțiunile de tipul genă-genă între reprezentanții diferitelor sisteme implicate în patogenia aterosclerozei.

Polimorfismele genelor insulinei și ale substratului 1 al receptorului insulinei

Analiza *portajului* diferitelor genotipuri ale insulinei, cu particularități metabolice, nu a relevat diferențe semnificative dintre purtătorii genotipurilor III/III, I/III și I/I în privința distribuției gradelor de obezitate, a obezității abdominale și a gradelor de hipertensiune. Lucrările recente bazate pe loturi substanțiale de pacienți, de asemenea, nu au depistat legături între polimorfismul *Variable number of tandem repeats* (VNTR) al genei insulinei cu

indicii dimensiunilor corpului și gradul de obezitate la persoanele de vârstă medie [121], însă cercetările bazate pe loturi reprezentative de copii și de adolescenți afirmă că această legătură există la începutul vieții și în adolescență, iar *portajul* alotipului I, în special în stare homozigotă, cauzează excesul masei corporale și predispune la dezvoltarea sindromului metabolic la copiii supraponderali și obezi. Se presupune că acest fenomen se datorează profilului modificat de secreție a insulinei, care este cauzat genetic [65, 122]. În acest context, este interesant faptul că, în lucrarea noastră, 100% din purtătorii genotipului I/I manifestau cel puțin o dereglare din componența sindromului metabolic versus 92,4% din purtătorii genotipului III/III și 96,3% din purtătorii genotipului I/III ($p_{(I/III/III)} < 0,05$; $p_{(I/I-I/III)} < 0,05$). Prin urmare, polimorfismul VNTR al genei insulinei poate fi legat nu cu obezitatea *per se*, ci cu profilul metabolic glucidic și cu cel lipidic predispozant pentru dezvoltarea rezistenței la insulină și SM, în special la copii și la persoane tinere.

În studiul nostru nu au fost observate diferențe statistic semnificative dintre grupurile de purtători ai diferitelor genotipuri, în ceea ce se referă la hiperglicemie și la valori optime ale colesterolului total. Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele studiilor recente în domeniu, efectuate în baza populațiilor diferite, care menționează legătura acestui tip de polimorfism cu masa corporală la naștere, însă nu și cu trăsăturile metabolice caracteristice diabetului zaharat de tipul 2 [90, 101]. O singură publicație, în care a fost relatată legătura polimorfismului VNTR al insulinei, menționează că acest polimorfism este responsabil doar pentru 6,6% din cazuri de diabet în populația studiată [97]. Studiul asociațiilor polimorfismului genei insulinei cu indicii antropometrici (IMC, raportul abdomen/coapsă), fiziologici (TA) și biochimici (glicemia bazală, insulina serică, profilul lipidelor, indicii sensibilității la insulină și ai funcției celulelor β pancreatice) la 5646 de indivizi, născuți în Finlanda în 1966, nu au relevat legături semnificative între polimorfismul genei insulinei cu parametrii studiați [17]. Datele noastre sunt în concordanță cu rezultatele publicațiilor citate. În literatura accesibilă nu am găsit publicații referitoare la riscul infarctului miocardic sau al ictusului cerebral în legătură cu polimorfismul genei insulinei, deși datele obținute în studiul nostru sugerează existența legăturii, cel puțin la nivel statistic, a polimorfismului studiat cu frecvența infarctelor de miocard.

Lucrările publicate în ultimii ani relatează faptul că polimorfismul substratului 1 al receptorului insulinei (IRS-1) este important în procesele de activare completă a fosfoinositid-3 kinazei (PI3K) și de mediere a translocării receptorului GLUT4 ca răspuns la acțiunea insulinei, ceea ce poate modifica semnalizarea metabolică a insulinei la pacienții cu diabet zaharat de tipul 2 [40], iar la hipertensivi este legat de rezistența la insulină și de indexul masei corporale [119]. Rezultatele studiului nostru, în care gradele extreme de obezitate au fost înregistrate numai la purtătorii alotipului R (genotipurilor IR și RR, respectiv, 6,5% și 6,7%) ($p_{(II-IR)} < 0,05$; $p_{(II-RR)} < 0,01$) confirmă rezultatele publicate anterior de alți cercetători. Mai mult, *portajul* alotipului R în studiul nostru a fost legat de gradele extreme de hipertensiune, fapt care poate fi explicat prin fenomenul de clusterizare a obezității cu o hipertensiune arterială. În literatură există indicații la faptul că polimorfismul genelor IRS-1 și al IRS-2 poate modifica răspunsul organismului la modificările stilului de viață prin schimbarea masei corporale, însă nu și tranziția de la toleranța dereglată la glucoză la diabetul zaharat de tipul 2 [84]. Pe de altă parte, a fost demonstrată legătura polimorfismului G972R al genei IRS-1 cu

sensibilitatea redusă la insulină, la pacienții obezi, ceea ce poate indica la interacțiunea variantelor polimorfe ale genei și obezitate în sensul reducerii sensibilității la insulină [15]. În studiul nostru nu au fost observate diferențe statistic semnificative dintre purtătorii diferitelor alotipuri ale IRS-1 versus indici de obezitate abdominală, glicemie bazală, concentrație de colesterol sangvin, diabet zaharat și număr de componente ale sindromului metabolic. Ultima este în concordanță cu datele publicate anterior.

Genotiparea a 3684 de reprezentanți, selectați din cohorta de cca 23000 de indivizi, a relevat că pacienții cu varianta 972Arg a IRS-1 aveau concentrații mai mari de insulină serică ($p=0,024$) și concentrații reduse de trigliceride în plasmă ($p=0,001$), în comparație cu nepurtătorii acestei variante. Asociațiile menționate au fost mai pronunțate în grupul pacienților cu IMC sporit, deși statistic nesemnificativ. Așadar, rezultatele genotipării într-un lot mare de indivizi au demonstrat că polimorfismul IRS-1 Gly972Arg este legat de concentrațiile bazale mai mari de insulină și de concentrațiile mai reduse de trigliceride. Se presupune că impactul polimorfismului genei IRS-1 în dezvoltarea dereglărilor metabolice și, în special, în obezitate, nu este atât de semnificativ cum a fost presupus anterior [75]. Abate N. et al. însă, nu au putut observa diferențe în frecvența variantelor polimorfe Gly972Arg ale IRS-1 în diferite populații, în funcție de sensibilitatea la insulină [1]. În studiul nostru, *portajul* alelei R (grupele IR și RR) a fost legat de hiperglicemie de două ori mai frecvent (54,2%) decât lipsa acestei alele (25,0%, grupa II), ($p < 0,05$). Rezultatele controversate pot fi explicate prin faptul că PPAR γ 2 funcționează diferit pe fundalul diferitelor variante ale polimorfismului Gly972Arg ale IRS-1 [132].

Deși în studiul nostru diferențe statistic semnificative dintre grupurile comparate vizavi frecvența și clasele funcționale ale anginei pectorale nu au fost atestate, frecvența infarctelor de miocard la purtătorii genotipului II a constituit 43,8%, la purtătorii genotipului RR – 25% și la purtătorii genotipului IR – 6,6% ($p_{(II-IR)} < 0,01$). Diferențele au fost veridice atât în infarctele suportate o singură dată ($p_{(II-IR)} < 0,05$), cât și în infarctele de miocard repetate ($p_{(II-IR)} < 0,05$). Studiile efectuate în anii '90 ai secolului XX au demonstrat că mutația Gly972Arg a genei IRS-1 prezintă un factor de risc independent al cardiopatiei ischemice. Mutația menționată substanțial sporește riscul CPI la persoanele obeze și la pacienții cu manifestările sindromului metabolic, iar purtătorii ei aveau profilul lipidelor aterogen, ceea ce a permis implicarea potențială a acestui polimorfism în patogenia dereglărilor lipidice asociate cardiopatiei ischemice [14]. Studiul efectuat de Liu R. et al. în populația chineză de vârstă a treia, de asemenea, a relevat legătura polimorfismului genei IRS-1 cu cardiopatia ischemică [92]. Așadar, rezultatele noastre sunt în concordanță cu rezultatele în domeniu obținute de alți cercetători în alte populații ale lumii.

Studiul polimorfismului IRS-1, la 1018 indivizi sănătoși, cu vârstele cuprinse între 40 și 65 de ani, efectuată de Holz B. et al. a demonstrat că prezența alelei Arg972 este asociată cu valorile mai mici ale complexului intima-media în arterele carotide, care era asociat cu concentrațiile mai reduse ale apolipoproteinei B la purtători, și efectul protector al acestei mutații era mai pronunțat în cazul valorilor tensionale sistolice sporite [67]. În studiul nostru numărul de ictusuri cerebrale suportate nu se deosebea veridic în grupurile comparate, însă afecțiunile aterosclerotice bivasculare se depistau la 14,3% dintre purtătorii genotipului II, la 7,7% dintre purtătorii genotipului RR și la 0,0% dintre purtătorii IR ($p_{(II-IR)} < 0,05$). Deosebiri în grupuri în ceea ce se referă la grosimea complexului intima-media nu au fost constatate. Această diferență

poate fi explicată prin faptul că în studiul Holz B. et al. au fost examinați indivizi sănătoși, iar în studiul nostru au fost incluși pacienți hipertensivi, la care ponderea dereglărilor metabolice proaterogene este sporită.

Polimorfismul genei interleukinei-6

Studiul nostru a demonstrat că gradele extreme de obezitate, în grupul examinat, se constată la 14,8% dintre purtătorii genotipului BB, la 5,1% dintre purtătorii genotipului AB și nici la unul (0,0%) dintre purtătorii genotipului AA ($p_{(AA-BB)} < 0,01$, $p_{(AA-AB)} < 0,05$) al genei interleukinei-6 (IL-6). Diferențe statistice semnificative referitoare la frecvența obezității abdominale, concentrațiile colesterolului total, valorile glicemiei optime sau la diabet zaharat nu au fost înregistrate. Cel puțin un criteriu de diagnosticare a sindromului metabolic a fost atestat mai frecvent (68,8%) la purtătorii genotipului BB, însă trei criterii pozitive și mai multe, prezente concomitent la un pacient, au fost constatate mai frecvent la heterozigoții AB (33,3%) ($p_{(AA-AB)} < 0,05$, $p_{(BB-AB)} < 0,05$). Lucrările recente demonstrează convingător legătura polimorfismului genei IL-6, cu dereglările metabolice proaterogene. A fost constată legătura polimorfismului IL-6 -174G > C atât cu concentrațiile serice ale IL-6 cât și cu IMC sporit la pacienții cu diabet zaharat de tipul 2 [129, 130]. Rezultate similare au fost obținute în studiul KORA S4, care a inclus 878 de persoane normoglicemice [58]. Hamid Y.H. et al., în baza examinării a 7553 de europeni din Danemarca, comunică că alela 174-G este asociată cu rezistență la insulină ($p < 0,02$) și cu dislipidemia ($p < 0,007$), iar alela C-572 este asociată cu concentrațiile sporite ale insulinei serice în urma testului oral de toleranță la glucoză (TTGO) ($p < 0,0005$). Genotipurile complexe și analiza haplotipurilor a 3 variante ale promotorului IL-6 a demonstrat asocieri cu diabetul zaharat de tipul 2 ($p < 0,002$), obezitatea ($p < 0,02$) și cu sindromul metabolic ($p < 0,01$) astfel sugerând ideea că polimorfismele de un singur nucleotid, în regiunea promotorie a genei IL-6, pot fi asociate cu o serie de trăsături ale sindromului metabolic la europoizi [63]. La pacienții din lotul studiat, valorile glicemiei bazale mai mari de 6,1 mmol/l au fost înregistrate la 38,4% dintre purtătorii genotipului AA, 38,4% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 19,2% dintre purtătorii genotipului BB ($p_{(AA-BB)} < 0,05$). Similar, concentrațiile sporite de trigliceride sangvine ($\geq 1,7$ mmol/l) au fost depistate la 47,4% dintre purtătorii genotipului AA, la 37,8% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 8,3% dintre purtătorii genotipului BB ($p_{(AA-BB)} < 0,05$, $p_{(BB-AB)} < 0,05$). Criteriul IDF *Concentrația bazală a glucozei în plasmă* $\geq 5,6$ mmol/l sau *diagnosticul de diabet tip 2 stabilit anterior* a fost pozitiv la 52,9% dintre purtătorii genotipului AA, la 48,0% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 20,0% dintre purtătorii genotipului BB ($p_{(AA-BB)} < 0,01$, $p_{(BB-AB)} < 0,01$). Aceste date susțin conceptul că polimorfismul genei IL-6 este asociat cu o serie de trăsături ale sindromului metabolic. Se presupune că polimorfismul promotorului IL-6 174-G/C reprezintă un marker care poate ajuta identificarea timpurie a indivizilor „vulnerabili”, aflați la un grad sporit de risc al maladiilor legate de vârstă și de obezitate [34].

Concluzii

Din rezultatele studiului efectuat, reiese că prevalența dereglărilor din componența sindromului metabolic, legate de dezvoltarea diabetului zaharat și de progresia accelerată a afecțiunilor aterosclerotice, este semnificativă în toate populațiile studiate până în prezent. Republica Moldova nu prezintă o excepție în acest sens. Rămâne însă insuficient studiată problema legăturilor reciproce între statutul social, stilul de viață, caracterul de alimentație și apariția

acestor dereglări. Opinia răspândită conform căreia dereglările metabolice proaterogene și prodiabetice, precum dereglarea toleranței la glucoză, dislipidemia, obezitatea predominantă în țările economic dezvoltate ar trebui să fie revăzută. Rezultatele studiului CINDI și datele proprii demonstrează convingător că aceste dereglări au în Republica Moldova o prevalență similară țărilor dezvoltate. Prin urmare, acest aspect al problemei necesită o cercetare ulterioară în scopul elaborării măsurilor profilactice primare și secundare la nivel populațional.

Rezultatele studiilor în domeniu, efectuate în alte țări, și datele proprii demonstrează că dereglările metabolice au tendința de a se manifesta în clustere. Acest fenomen a fost convingător demonstrat în studiul nostru, fiind mult mai pronunțat în lotul de pacienți cu valorile tensionale sporite. Suplimentar, la pacienții cu dereglări metabolice, care se încadrează în definiția sindromului metabolic după IDF, riscurile dezvoltării de diabet zaharat de tipul 2, infarcte de miocard și de ictusuri cerebrale au fost sporite vădit. Acest aspect este important în determinarea rațională a contingențelor de populație cu risc sporit de dezvoltare a diabetului zaharat de tipul 2 și a complicațiilor cardiovasculare, în elaborarea criteriilor cost-eficiente pentru determinarea grupurilor de examinare activă mai aprofundată în elucidarea timpurie și în corijarea factorilor de risc. Pe de altă parte, în literatură există indicații la faptul că prezența dereglărilor constituente ale sindromului metabolic ca atare influențează evoluția clinică a complicațiilor cerebrovasculare și statutul cognitiv al indivizilor cu acest sindrom [12]. Direcția menționată de cercetare, probabil, va avea o valoare aplicativă substanțială din motivul că tratamentul factorilor de risc, componente ale sindromului metabolic, poate duce la reducerea riscului de complicații înainte de apariția diabetului zaharat [106].

Fenomenul de insulinorezistență, conform opiniei majorității cercetătorilor, prezintă veriga principală în dezvoltarea dereglărilor metabolice, care condiționează accelerarea aterosclerozei, însă mecanismele de dezvoltare a insulinorezistenței ca atare rămân insuficient elucidate atât din perspectiva consecutivității antrenării mecanismelor patogenetice, care duc la dezvoltarea lui, cât și din perspectiva mecanismelor genetice predispozante. În studiul nostru nu a putut fi identificată o singură genă cu efect major în dezvoltarea sindromului metabolic, deși o serie de gene manifestă legături cu anumite componente ale acestui sindrom la hipertensivi. Rezultatele obținute în lucrările studiate, de asemenea, demonstrează faptul că sindromul metabolic este o stare multifactorială, dezvoltarea căreia implică factorii genetici, factorul stilului de viață și factorul mediului. Identificarea altor gene candidate, implicate în dezvoltarea sindromului metabolic, va permite studierea mai aprofundată a interacțiunilor intergenice, importante în dezvoltarea acestui complex dismetabolic, precum și a interacțiunilor stil de viață, factori ai mediului și polimorfism al genelor candidate. Cercetările de acest gen vor necesita loturi de studiu reprezentative mult mai extinse pentru identificarea interacțiunilor menționate. În acest context, studiile de caracter geniticoepidemiologic și cele care vor implica familiile în calitate de unități de studiu vor fi de o valoare majoră.

O direcție de perspectivă în studierea bazelor genetice ale dereglărilor complexe din componența sindromului metabolic și a complicațiilor acestuia este scanarea întregului genom pentru stabilirea de *locus* ale însușirilor cantitative (*Quantitative Trait Locus*, QTL). Lucrările în acest domeniu, efectuate în ultimul deceniu în diferite populații cu utilizarea tehnicilor respective de analiză a genomului, deja au produs rezultate promițătoare [48, 82, 93, 112, 128, 137].

Bibliografie

1. Abate N., Carulli L., Cabo-Chan A. Jr. et al. Genetic Polymorphism PC-1 K121Q and Ethnic Susceptibility to Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88 (12): 5927-5934.
2. Abdollahi M. R., Gaunt T. R., Syddall H. E. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J. Med. Genet.*, 2005; 42(5): 396-401.
3. Abdollahi M. R., Lewis R. M., Gaunt T. R. et al. Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits. *Human Mutation*, 2007; 28(4): 365-373.
4. Acarturk E., Attila G., Bozkurt A. et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in coronary artery disease in southern Turkey. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2005; 38(4): 486-490.
5. Al-Shaibani H., El-Batish M., Sorkhou I. et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in a primary health care center in Kuwait. *Fam. Med.*, 2004; 36(8): 540.
6. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005; (366): 1059-1062.
7. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M. et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003; 52(5): 1210-1214.
8. Alvarez-Aguilar C., Enriquez-Ramirez M. L., Figueroa-Nuñez B. et al. Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. *Exp. Mol. Med.*, 2007; 39(3): 327-334.
9. Anderson E. A., Hoffman R. P., Balon T. W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87(6): 2246-2252.
10. Anestiadi Z. Diabetul zaharat II, în *Endocrinologia clinică. Curs de prelegeri.*, Z. Anestiadi, Editor. 2004, Medicina, Chişinău, p. 181-212.

Notă! Lista completă a bibliografiei – vezi în redacție.

Ghenadie Curocichin, dr., conferențiar

Catedra Medicina de Familie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară

MD-2004 Chişinău

Str. 31 August 1989, 137A, of. 302

Tel/fax: 205226

E-mail: curoc@usmf.md;curoc@mednet.md

Recepționat 21.09.2009

Regenerarea gingiei la instalarea implanturilor dentare în două etape

O. Dobrovolschi, V. Topalo, E. Onea

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Stomatologie Ortopedică și Implantologie Orală
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Gingival Regeneration in Dental Implantation Procedure with Two Stages of Implants

The clinical-morphology of gingival regeneration was studied in the two stages of dental implantation using the flapless approach. Research showed that gingival regeneration is possible per sec. with the endosseous area of the implant being fully covered. The structure of gingival that covers the implant macro- and microscopically, does not differ from gingival that covers the implant when the flap approach is utilized.

Key words: dental implants, two stage implants, flapless surgery.

Регенерация десны при установке денальных имплантатов по двухэтапной методике

Клинико-морфологически была изучена регенерация десны при установке денальных имплантатов по двухэтапной методике без формирования слизисто-надкостничных лоскутов. Доказано, что по такому способу возможно заживление десны вторичным натяжением с полным покрытием внутрикостного сегмента имплантата. Структура десны, заживающей вторичным натяжением, макро- и микроскопически не отличается от таковой, покрывающей имплантаты при лоскутном способе.

Ключевые слова: зубные имплантаты, двухэтапная имплантация.

Actualitatea temei

Implantologia orală a devenit astăzi un compartiment indispensabil al stomatologiei moderne. Într-o mare măsură aceasta se datorează studiilor fundamentale efectuate la universitățile din Lund și din Göteborg (Suedia).

La începutul anilor '60 ai secolului trecut P. Branemark și colaboratorii săi au elaborat un sistem de implanturi principal

nou, constituit din: segmentul endoosos (corpul implantului), segmentul transgingival și stâlpul protetic (*abutment*-ul). La elaborarea acestui sistem autorii au fost dominați de ideea că, pentru a obține o osteointegrare a implantului, acesta pe parcursul vindecării plăgii osoase, trebuie să fie imobil, adică asupra lui să nu fie aplicate careva forțe, inclusiv și cele de masticție. Pentru a respecta această condiție, autorii puneau în evidență

apofiza alveolară a maxilarelor edentate prin decolarea de la patul osos al lambourilor muco-periostale, apoi cu freze calibrate și cu tarodul creau locașul adecvat corpului implantului și cu instrumente speciale îl inserau în maxilar. Lambourile mucoperiostale erau repositionate și suturate asigurând prin aceasta „liniștea” corpului implantului și izolarea plăgii osoase de mediul septic al cavității bucale. Prin cercetările experimentale [1] pe animale, autorii au demonstrat că, în așa mod, între corpul implantului și osul înconjurător se obține o interfață directă, fără interpoziție de țesut adiacent, asigurându-se osteointegrarea de corp al implantului. Pentru punerea în funcție a implantului, platforma lui era descoperită prin crearea lambourilor mucoperiostale de dimensiuni mai mici versus prima etapă. La corpul implantului era conectat elementul transgingival și stâlpul protetic. Obținerea rezultatelor scontate în experiment le-a permis autorilor să aplice acest sistem de implanturi în clinică. Cercetările complexe și examinarea pacienților la distanță în timp au demonstrat viabilitatea sistemului de implanturi elaborat, precum și a tehnologiei de instalare a lor. În 1977 Branemark și colaboratorii săi [2, 3] au publicat rezultatele excelente obținute în clinică, la tratarea pacienților edentați, pe parcursul a 10 ani. În 1981, de către Adell și colaboratorii săi [4] au fost publicate rezultatele obținute pe parcursul a 15 ani în tratamentul pacienților cu edentații totale ale maxilarelor. Ei au demonstrat că rata succesului în tratamentul pacienților cu edentații totale mandibulare, prin utilizarea sistemului de implanturi Branemark după metoda în doi timpi chirurgicali, constituie circa 90%.

În 1982, la Conferința de la Toronto, consacrată implantologiei dentare, Branemark și colaboratorii săi au prezentat studiile fundamentale efectuate în acest domeniu pe parcursul a două decenii. Rezultatele experimentale și clinice obținute au fost oficial recunoscute ca fiind o nouă direcție în dezvoltarea implantologiei dentare [5].

Descrierea de către P. Branemark și colaboratorii săi a rezultatelor obținute [1, 2, 3, 6], precum și Rezoluția Conferinței de la Toronto au servit drept imbold în răspândirea acestui sistem de implanturi dentare și a metodei de instalare a lor. La momentul actual, implanturi Branemark sunt utilizate în

majoritatea țărilor, iar metoda de instalare chirurgicală a lor în doi timpi este considerată **standard**.

De rând cu momentele benefice, metoda standardă este agresivă atât prin traumatismul exagerat, cât și prin consecințele ei ulterioare. În perioada postoperatorie se dezvoltă edemul postoperatoriu al țesuturilor moi adiacente, hematoamele, sindromul algic; pacienții devin anxioși și, ca rezultat, în perioada postoperatorie nu-și pot exercita funcțiile de serviciu etc. [7, 8, 9]. Pe lângă acestea, în chirurgia parodontală a fost dovedit faptul că, în urma decolării lambourilor mucoperiostale, survine o resorbție a osului și apofiza alveolară se micșorează în înălțime și în grosime [10, 11]. Se poate presupune că resorbția apofizei alveolare are loc și în cazul instalării implanturilor dentare, cu crearea lambourilor mucoperiostale (acest obiectiv îl vom expune în următoarele publicații). Pentru evitarea de deficiențe ale metodei standard, amintite anterior, au fost propuse tehnici de instalare a implanturilor fără decolarea lambourilor (*flapless surgery*), punând în evidență coama apofizei alveolare pe un sector limitat, prin excizionarea cu bisturiul circular a unui cerculeț de gingie [12, 13], prin crearea unui lambou mic semilunar [9] sau a miniinciziilor [7]. Unii autori, în cazul în care lățimea coamei apofizei alveolare nu este mai mică de 4 mm, instalează implanturile transgingival (în mod „orb”) prin penetrarea gingiei cu frezele sistemului respectiv de implante [14, 15].

Procedeele propuse de instalare a implanturilor, fără crearea lambourilor, au fost utilizate pentru a exclude a doua etapă chirurgicală și pentru a pune implanturile în funcție imediat sau precoce. La momentul actual solicitarea fizică imediată sau precoce a implanturilor, indiferent de modalitatea lor de instalare (cu lambou sau fără lambou), nu este unanim acceptată, prioritatea fiind acordată protocolului convențional [16, 17, 18].

Scopul studiului este de a evalua clinicomorfoloic vindecarea plăgii gingivale în cazul instalării implanturilor dentare endosoase, prin utilizarea tehnicii fără lambou (transgingival), cu punerea lor în funcție în termenii prevăzute conform protocolului convențional.

Materiale și metode

În studiu au fost incluse 112 persoane – 48 de bărbați și 64 de femei, cu vârsta între 22 și 71 de ani. Au fost utilizate implanturi dentare de stadiul doi – sistemele *Alpha-BIO*, *MIS* și *ADIN* (Israel). În urma examenului clinicoradiologic, tradițional acceptat în implantologia dentară, au fost stabilite indicațiile și posibilitățile reabilitării protetice a pacienților, cu utilizarea implanturilor dentare endosoase, a fost alcătuită schema de inserare a lor.

Pacienții au fost divizați în 2 grupuri. Primul grup (de referință) l-au constituit 48 de persoane, cărora implanturile (88-Alpha-BIO, 24-ADIN și 32-MIS) au fost instalate utilizând metoda standardă, adică chirurgia cu lambou. Al doilea grup (de studiu) l-au alcătuit 54 de pacienți, la care gingia fixă avea o lățime mai mare de 4 mm. Pacienților din acest grup le-au fost inserate implanturile (154-Alpha-BIO, 27-ADIN și 24-MIS) fără crearea lambourilor, deci transgingival. După efectuarea anesteziei locoregionale în locul stabilit inițial pentru instalarea implantului, cu freza spadă (freza-pilot), la 600-800 de rotații/minut, a fost străpunsă gingia fixă, osul cortical și cel spongios subiacent la adâncimea prevăzută în prealabil în timpul planificării implantării. Pe traiectul „minicanalului” creat,

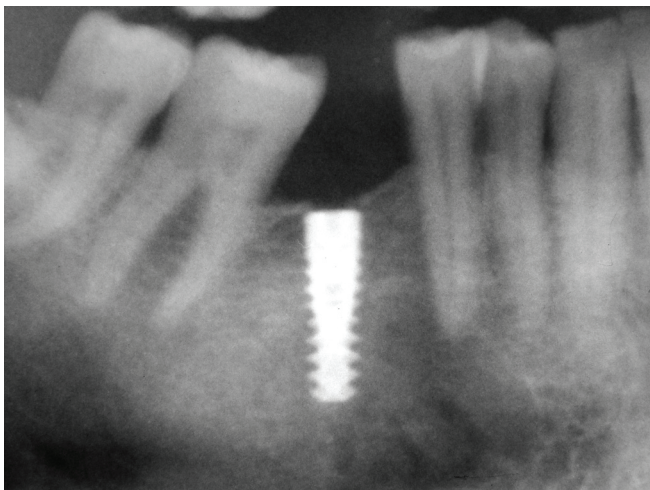


Fig. 1. Sector din ortopantomograma pacientului P., efectuată imediat după prima etapă a operației fără lambou. Corpul implantului este inserat cu 1 mm mai jos de suprafața osului apofizei alveolare.

în continuare, cu frezele sistemului de implanturi ales, luând în considerație densitatea osului, a fost preparată „neoalveola”, cu diametrul și cu lungimea necesară pentru implantul respectiv. Adâncimea inserării implantului era calculată luând în considerație grosimea gingiei și era controlată prin miniplagă, cu un ac bont prin determinarea este sau nu este treaptă între os și implant. După instalarea implanturilor era efectuat controlul radiografic (ortopantomografia, radiografia retroalveolară). Implanturile au fost inserate în așa mod ca partea superioară a lor să fie situată la 1-2 mm sub corticala apofizei alveolare, similar ca și în grupul de referință (fig. 1). Instalarea implantului era considerată finisată când în miniplagă, deasupra șurubului de acoperire, se forma cheagul de sânge (fig. 2). Acest cheag facilitează regenerarea gingiei și trebuie protejat în perioada postoperatorie – băi ale cavității bucale cu soluții antiseptice, evitarea în primele 3-4 zile a clăturilor, alimentarea cu produse lichide la temperatura odăii etc.).

În perioada postoperatorie, timp de 5-7 zile, pacienților din ambele grupuri li s-a prescris tratamente antibacterian, antialgic și regim antiseptic al cavității bucale. Evaluarea clinică a vindecării plăgii gingivale a fost efectuată la 1, 3, 5, 7 și la 12 zile după operație. La a doua etapă chirurgicală vizual a fost apreciată starea gingiei care acoperea corpul implantului.

A doua etapă chirurgicală la mandibulă a fost efectuată peste 3-4, iar la maxilă – peste 5-6 luni. În ambele grupuri cu bisturii circular au fost descoperite platformele implanturilor, prin excizionarea cerculețelor de gingie care le acopereau (fig. 3, 4, 5). Cerculețele de gingie excizionate la descoperirea a 16 implanturi din grupul de studiu și la 14 – din grupul de referință au fost studiate histologic, utilizând metodele de rutină: fixarea în soluție de 10% de formalină, includerea în parafină, colorarea cu hematoxilina – eozină și cu picrofulxină.

Rezultate

În timpul instalării implanturilor la pacienții din grupul de referință au fost depistate unele momente nefavorabile care, ulterior, au afectat într-o oarecare măsură vindecarea plăgii. Din cauza că pe coama crestei alveolare gingivoperiostul este aderat intim la os, decolarea lamboului adesea a fost dificilă producându-se lacerării, sfărtecări care au compromis vindecarea primară a plăgii. La 14 pacienți (29,1%) dintre cei 48 din acest grup au fost depistate hematoame în lojile învecinate. La a doua zi după operație, la toți pacienții s-a dezvoltat un edem pronunțat al gingiei și al țesuturilor moi adiacente, care progresa, atingând apogeul la a 3-4-a zi apoi involua, și, treptat, către a 8-12-a zi dispărea. Primele 4-5 zile după operație pacienții acuzau un disconfort și dureri pronunțate, dar care ușor erau suprimate cu antidolorante. În această perioadă unii pacienți își pierdeau capacitatea de muncă. Suprimarea suturilor a fost făcută la a 7-9-a zi după intervenție. În 4 (8,3%) din cazuri a avut loc dehiscenta parțială a plăgii cu vindecare *per secundam intentionem* către a 10-12-a zi. În termenul de efectuare a etapei a doua gingia acoperea implanturile și nu se deosebea de cea învecinată.

În grupul de studiu „reacția” gingiei și a țesuturilor adiacente vădit se deosebea de cea din grupul de referință. În toate cazurile, la inserarea implanturilor sângerarea din gingie nu s-a înregistrat. Ea apărea după străpungerea țesutului osos spongios și era mai pronunțată în osul de densitatea D3-D4, dar care dispărea odată cu instalarea implanturilor. Imediat după operație, plaga gingivală era cu marginile iregulate care,

în unele locuri, contactau între ele. Aceste contacte erau complete atunci când corpul implantului nu proemina deasupra corticalei. A doua zi după operație edemul postoperatoriu era în limita gingiei, iar în plagă se atesta cheagul sangvin în retracție. La a 3-4-a zi edemul dispărea, iar miniplaga era în curs de epitelizare. Epitelizarea definitivă a avut loc în diferite termene – de la 5 până la 12 zile, fiind în concordanță cu diametrul implantului și profunzimea inserării lui. În cazurile în care marginile implantului erau la nivelul corticalei sau cu 1-2 mm sub ea, epitelizarea se finisa la a 5-6-a zi și gingia complet îl acoperea. Dacă implantul proemina deasupra corticalei (apreciat radiologic postoperatoriu) însă mai jos de suprafața gingiei, vindecarea evolua mai lent și se finisa către a 10-12-a zi. În aceste cazuri gingia vindecată era transparentă și prin ea putea fi observat implantul. În grupul de studiu sindromul algic și disconfortul au fost numai în ziua intervenției și au dispărut a doua zi, pacienții fiind apleți de muncă. La a doua etapă chirurgicală, care a fost efectuată la aceleași termene ca și în grupul de referință, gingia deasupra corpului implantului, când el nu proemina deasupra corticalei, la fel ca și în grupul de referință, nu se deosebea de cea învecinată [6, 7].

Analiza microscopică a materialului colectat prin mucotomie la a doua etapă a intervenției chirurgicale, în cazurile în care la prima etapă a fost decolată mucoasa împreună cu periostul procesului alveolar demonstrează că implantul a fost complet acoperit de mucoasă constituită din epiteliu și din corion conjunctiv. Epiteliul stratificat acoperă complet corionul în straturi compacte în zonele unde corionul formează papile scurte (fig. 6) sau formează cordoane masive între papilele înalte și subțiri ale corionului (fig. 7). În toate cazurile studiate straturile superficiale ale epitelului manifestă fenomene slabe de parakeratoză și rareori zone de ortokeratoză. La unii pacienți, în stratul spinos apar zone de distrofie vacuolară a epitelocitelor. Stratul superficial subepitelial al corionului prezintă un țesut fibros lax cu fascicule fine de collagen, orientate predominant tangențial în raport cu suprafața mucoasei, bogat în celule și în vase sangvine. La unii pacienți papilele acestui strat al corionului, cu numeroase vase sangvine mici dilatate, sunt infiltrate cu limfocite, plasmocite, histiocite și un număr mai redus de granulocite (Fig. 8). Straturile profunde ale corionului prezintă un țesut fibros mai dens cu fascicule de fibre de collagen mai groase, orientate neregulat și cu o celularitate mai redusă. Uneori în materialul colectat se depistează microfragmente de periost sau chiar și de os împrejmuite de o capsulă fină din țesut fibros (Fig. 9).

Studiul morfologic al materialului colectat de la pacienții din grupul de studiu denotă, de asemenea, o epitelizare completă a mucoasei cu un corion din țesut fibros destul de dens, relativ sărac în celule și în vase sangvine. Celulele stratului superficial ale epitelului sunt supuse para- și ortokeratozei (Fig. 10). În unele cazuri epiteliul mucoasei formează cordoane lungi, care pătrund adânc în corionul ușor edemațiat și moderat infiltrat cu limfocite și cu histiocite. La acești pacienți straturile bazal și spinos ale epitelului sunt supuse distrofiei vacuolare, ele fiind, de asemenea, infiltrate moderat cu limfocite (Fig. 11). Similar cazurilor de operații cu „lambou”, în corionul mucoasei se atestă fragmente mici de periost și de os rămase în plagă după foraj. În unele cazuri aceste reminiscențe se incapsulează, păstrându-și structura (Fig. 12), în altele – sunt supuse resorbției prin declanșarea unei reacții macrofagale pronunțate (Fig. 13).

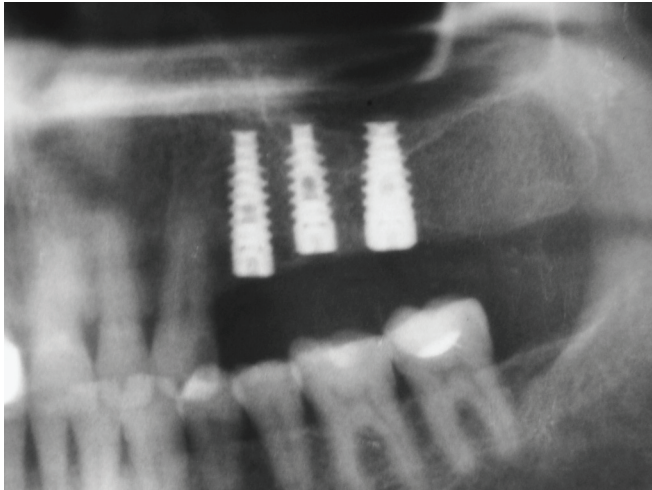


Fig. 14. Sector din ortopantomograma pacientei C. efectuată peste 6 luni după instalarea fără lambou a implanturilor. Osul limitrof al implanturilor fără semne de resorbție și radiotransparență.

Discuții

La implementarea în practică a acestei metode miniinvasive, ne-am condus de fenomenul epitelizării plăgilor după extracțiile dentare. Este bine știut faptul că extracția dintelui, cu un traumatism minim al țesuturilor adiacente, și cheagul sangvin, care umple alveola imediat postextracțional, contribuie la epitelizarea plăgii într-un timp scurt (7-10 zile), fără invaginarea epitelului în alveolă. În cazul instalării implantului după metoda fără lambou, dar preconizat, procedeul în două etape impune unele întrebări: Va regenera gingia și va acoperi implantul? Cum se va răstrânge acest procedeu asupra osteointegrării implantului?

Studiile recente [19, 20] au demonstrat că, la instalarea implanturilor transgingival (fără lambou), integrarea implanturilor are loc ca și în cazul utilizării metodei cu lambou. Acest studiu a fost efectuat la utilizarea implanturilor segmentate, însă cu conectarea imediată a conformatorului de gingie, adică după metoda într-o etapă chirurgicală. În studiul nostru a fost prevăzută de la bun început metoda în doi timpi chirurgicali și miniplaga gingivală, la prima etapă chirurgicală, a fost lăsată pentru vindecare spontană (*per secundam intentionem*). Rezultatele obținute de noi au demonstrat că gingia regenerează în temene reduse și acoperă complet corpul implantului, ca și în metoda cu lambou, neafectând osteointegrarea lui (fig. 14).

Concluzii

1. Instalarea implanturilor dentare endoosoase în doi timpi chirurgicali, fără crearea lambourilor mucoperiostale (transgingival), este menajantă și ușor suportată de către pacienți.

2. Miniplăgile gingivale, apărute în urma instalării implanturilor fără lambou, în scurt timp regenerează *per secundam intentionem* și acoperă complet implanturile.

3. Gingia vindecată *per secundam intentionem* prin metoda fără lambou peste 3-4 luni, la mandibulă, și peste 5-6, la maxilă, nu se deosebește de cea care acoperă implantul în metoda cu lambou.

Bibliografie

1. Bränemark P-I., Breine U., Adell R. et al. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. Experimental studies. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1969; 3: 81-100.
2. Bränemark P-I., Hansson B. O., Adell R., Breine U., Lindstrom J. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl., 1977; 11: 1-132.
3. Bränemark P-I., Hanson B. O., Adell R. et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Stockholm: Almqvist & Wiksell International, 1977.
4. Adell R., Lekholm U., Rockler B., Branemark P. I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int. J. Oral Surg., 1981; 6: 387-399.
5. Zarb G. A. Editorial. On Anniversaries: Osseointegration's 25-th and IJP's 25-th. International Journal of Prosthodontics, 2007; vol. 20; 3: 1.
6. Bränemark P-I., Zarb G., Albrektsson T. Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence; 1985. p. 11-17.
6. Fortin T., Bosson J. L., Isidori M., Blanchet E. Effect of flapless surgery on pain experienced in implant placement using an image-guided system. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2006; 21 (2): 23-29.
7. Hashem A. A., Claffey N. M., O'Connell M. Pain and Anxiety Following the Placement of Dental implants. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants., 2006; 21: 943 - 950.
8. Rompen E. Vers une simplification des protocoles pour une efficacite a court terme et une fiabilite a long terme. Implant., 2007; v. 13, n. 3: 185-190.
9. Ramfjord S. P., Costich E. R. Healing after exposure of periosteum on the alveolar process. J. Periodontol., 1968; 38: 199-207.
10. Wood D. L., Hoag P. M., Donnenfeld O. W., Rosenfeld L. D. Alveolar crest reduction following full and partial thickness flaps. J. Periodontol., 1972; 42: 141-144.
11. Campelo L. D., Camara G. R. Flapless Implant Surgery: A 10-year Clinical Retrospective Analysis. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 2002; v. 17, nr. 2: 271-276.
12. Oh T-J., Shotwell J., Billy E. et al. Flapless Implant Surgery in the Esthetic Region: Advantages and Precautions. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 2007; v. 27: 1: 26-33.
13. Cannizzaro G., Leone M., Esposito M. Immediate Functional Loading of Implants Placed with Flapless Surgery in the Edentulous Maxilla: 1-year Follow-up of a Single Cohort Study. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2007; 22: 87-95.
14. Wittwer G., Adeyemo W. L., Schicho K., Figi M. et al. Navigated Flapless Transmucosal Placement in the mandible: A Pilot Study in 20 Patients. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2007; 22: 801-807.
15. Attard N. J., Zarb G. A. Immediate and early implant loading protocols: A literature review of clinical studies. The J. Prosthet. Dent., 2005; 94: 242-258.
16. Smet E. D., Duyck J., Sloten J. V. et al. Timing of Loading, Early or Delayed - in the Outcome of Implants in the Edentulous Mandible: A Prospective Clinical Trial. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., 2007; 22: 580-594.
17. Susarla S. M., Chuang S-K., Dodson T. B. Delayed Versus Immediate Loading of Implants: Survival Analysis and Risk Factors for Dental Implant Failure. J. Oral Maxillofac. Surg., 2008; 66: 251-255.
18. Becker W., Goldstein M., Becker B., Sennerby L. Minimale invasive flapless implant surgery: a prospective multicenter study. Clin. Implant Dent. Relat. Res., 2005; 7 Suppl. 1: S 21-7.
19. Becker W., Wikesjö U. M., Sennerby L. et al. Evaluation of implants following flapless and flapped surgery: a study in canines. J. Periodontol., 2006; 77(10): 1717-1722.

Valentin Topalo, dr. h., profesor
 Șef catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială
 Stomatologie Ortopedică și Implantologie orală
 Facultatea Perfecționarea Medicilor
 USMF "Nicolae Testemițanu"
 Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1
 Tel.: 235307
 E-mail: valentin.topalo yahoo.com

Recepționat 16.02.2009

Структура заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в различных зонах Республики Молдова

И. В. Ликий, Т. В. Сологуб, Н. А. Семеняко

Кафедра инфекционных болезней. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

Comparison of the Prevalence of Chronic Viral Hepatitis in Three Areas of the Republic of Moldova

The rate of chronic viral hepatitis in the Republic of Moldova continues to grow. The authors analyzed the incidence of the disease and its causative forms in three areas of RM, showing differences in the prevalence of chronic hepatitis B, C, and D and the rates of increase in each area. The authors examined distribution patterns and etiological forms of the disease with reference to the national composition of the population of that area.

Key words: chronic viral hepatitis, HLA phenotype.

Prevalența hepatitelor virale cronice în diferite zone ale Republicii Moldova

În ultimii ani în Republica Moldova se constată o creștere permanentă a prevalenței morbidității cu hepatitele virale. În baza datelor selectate de mai mulți ani, s-a efectuat analiza nivelului de prevalență a morbidității cu hepatitele virale după formele etiologice în trei diferite zone ale RM. S-au evidențiat deosebiri de răspândire a hepatitelor virale B, C, D și particularitățile ritmului de creștere a indicilor în prevalența morbidității în zonele date. S-au stabilit legitățile de răspândire a formelor etiologice ale patologiei date în funcție de structura națională a populației din zonele studiate.

Cuvinte-cheie: hepatite virale cronice, HLA fenotip.

Введение

Во всём мире заболевания печени занимают существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности. Среди множества различных заболеваний этого органа таких, как генетически предрасположенных, аутоиммунных, токсических, особую роль по распространённости и тяжести течения играют поражения гепатотропными вирусами, объединённых в группу вирусных гепатитов. Глобальность их обусловлена высоким эпидемическим потенциалом гепатотропных вирусных инфекций, их повсеместной распространённостью и всеобщей восприимчивостью с преобладанием субклинических и малосимптомных форм течения [1,5]. По темпам прироста и масштабам распространённости гепатотропные вирусные инфекции значительно превосходят заболеваемость СПИДом и туберкулёзом [4]. По данным ВОЗ, вирусом гепатита В (HBV) инфицирована 1/3 населения мира, хроническими носителями этой инфекции являются 350 млн. человек, а вирусом гепатита С (HCV) инфицировано 170 млн. человек, что составляет приблизительно 3% населения земного шара. Из более 300 млн. носителей HBV примерно 17 млн. являются инфицированными также вирусом гепатита D (HDV). По своим медицинским и социально-экономическим характеристикам вирусные гепатиты входят в десятку наиболее распространённых инфекционных болезней среди населения как Российской Федерации, так и Республики Молдова [6].

В течение последних лет в РМ отмечается постоянный рост показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С, D. За шестилетний период он возрос в 1,63 раза. Распространённость разных этиологических форм хронических вирусных гепатитов в Республике Молдова различна.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является определение структуры заболеваемости хроническими вирусными

гепатитами в трёх различных географических зонах Республики Молдова; выявление закономерности в структуре заболеваемости на примере полиэтиологического хронического вирусного гепатита зависимости от национального состава населения исследуемых зон.

Материал и методика

Исходными материалами для работы служили информация ежегодных отчётов (ф. №29) по болезненности и заболеваемости Научно-практического центра здоровья и санитарного менеджмента МЗ РМ за 2002-2007 годы, данные Национального бюро статистики РМ и переписи населения РМ 2004 г. При написании работы использовались стандартные статистические методики.

Результаты исследования

Проблема хронической инфекционной патологии печени в Республике Молдова является сверх актуальной. Хронические вирусные гепатиты входят в десятку наиболее распространённых инфекционных заболеваний. Показатель смертности от циррозов печени составил в 2006 г. 92,9 случая на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту. Показатели заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в различных регионах РМ неоднородны и напрямую зависят от состава населения, проживающего в этих районах.

Деление на отдельные зоны такой небольшой страны, как Республика Молдова, во многом определяется не столько показателями площади территорий и расстоянием, сколько составом населения, проживающего в определённой местности. Последняя перепись населения, проведённая в 2004 году, дала возможность не только определить точные данные количества населения, проживающего в РМ на правом берегу р. Днестр, но и национальный состав. Для выполнения поставленных исследованием целей

Значения показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами по Республике Молдова и её отдельным районам в 2002-2007 гг.

| Годы | Зоны | | Центр | | Север | | Юг | |
|------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|---------|
| | РМ | | абс. | инт. | абс. | инт. | абс. | инт. |
| 2002 | 15912 | 439,26 | 3395 | 435,7 | 443 | 294,16 | 1887 | 1186,42 |
| 2003 | 17475 | 483,77 | 3609 | 462,72 | 340 | 226,97 | нет | данных |
| 2004 | 18348 | 516,47 | 3746 | 480,26 | 398 | 267,2 | 2081 | 1310,45 |
| 2005 | 19935 | 554,59 | 4479 | 574,6 | 741 | 498,99 | 2118 | 1332,08 |
| 2006 | 21434 | 597,85 | 4987 | 639,68 | 942 | 638,2 | 2158 | 1353,82 |
| 2007 | 24096 | 709,62 | 5331 | 683,2 | 1138 | 771 | 2342 | 1466,04 |

p<0,05

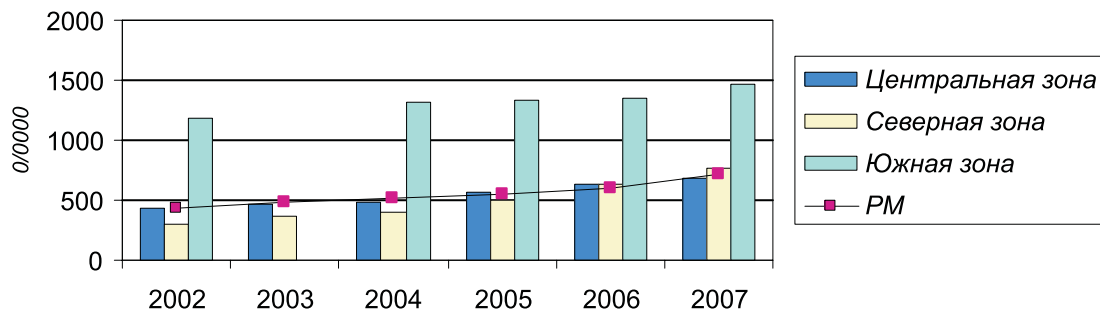


Рис. 1. Динамика роста заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в РМ и по отдельным районам в 2002-2007 гг.

были выделены три района РМ с различным составом населения. Северная зона, представленная населением города Бэлць, центральная зона – населением муниципия Кишинэу и южная зона – населением автономного территориального образования «Гагауз Ери».

Анализ уровня заболеваемости хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени по Республике Молдова в целом, а также в отдельных городах основывался на данных ежегодных отчётов территориальных отделов здравоохранения городов Бэлць, Кишинэу и автономного образования «Гагауз Ери» (ф. №29).

Численность населения, проживающего на территориях изучаемых районов, составляет 29,4% от общей численности населения правобережной части РМ. Из них в муниципии Кишинэу – 21%; в АТО «Гагауз Ери» – 4,6% и муниципии Бэлць – 3,8%.

Темп роста показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами по Республике Молдова за последние шесть лет составил 162%. Причём темпы роста по районам республики отличаются. Наибольшее увеличение произошло в северной зоне (262%). Далее по темпам роста идёт центральная зона с ростом 157%. Самый низкий темп роста показателя болезненности хроническими вирусными гепатитами по республике за шесть последних лет зарегистрирован в южной зоне – 120% (табл. 1).

Наглядно динамика роста показателя заболеваемости прослеживается на диаграмме (рис. 1).

На диаграмме видно насколько отличен уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в разных районах республики. В 2002 году уровень болезненности в южной зоне превышал показатель северной более чем в 4 раза, а центральной в 2,7 раза.

За последующие шесть лет в структуре заболеваемости произошли изменения. В связи с более высоким

ростом заболеваемости с 2006 года показатель северной зоны стал выше того же показателя центральной зоны. Намечилась тенденция уменьшения разрыва между показателями болезненности юга, севера и центра.

Выяснить причину различных темпов роста показателя заболеваемости хроническими гепатитами в изучаемых районах Молдавии помог анализ структуры этого показателя по этиологическому фактору.

По обязательной официальной отчётности Научно-практического центра здоровья и санитарного менеджмента МЗ РМ общий показатель заболеваемости хроническими гепатитами складывается из показателей болезненности хроническими гепатитами В, С, D и неуточненными формами.

Из представленной ниже диаграммы (рис. 2) и показателей (табл. 2) видно, что процентное соотношение различных этиологических форм хронического гепатита в течение изучаемого периода менялось. Введение с 1994 года в Национальный календарь вакцинации вакцины против вирусного гепатита В и последующие мероприятия по вакцинации контактных лиц в очагах этой инфекции сократили рост заболеваемости данной инфекцией и как следствие способствовали снижению роста показателя заболеваемости хроническими гепатитами В и D. Динамика изменений процентного соотношения показателей заболеваемости среди различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов выявляет те этиологические формы, за счёт которых происходит формирование общего показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами.

Максимальный темп роста показателя заболеваемости за соответствующий период наблюдался среди хронических гепатитов С и составил 272%. Темп роста ХГВ составил 164%, ХГD – 159%. Заболеваемость неуточнёнными формами ХГ снизилась на 14%.

Таблица 2

Показатель болезненности хроническими гепатитами В, С, D и неуточнёнными формами по РМ в 2002-2007 гг.

| Годы | Типы гепатита | | ХГ В | | ХГ D | | ХГ С | | Неуточн. | |
|------|---------------|--------|------|-------|------|--------|------|--------|----------|------|
| | Абс. | инт. | абс. | инт. | абс. | инт. | абс. | инт. | абс. | инт. |
| 2002 | 9231 | 254,83 | 760 | 20,98 | 2254 | 62,22 | 3667 | 101,23 | | |
| 2003 | 10506 | 290,84 | 846 | 23,42 | 2484 | 68,77 | 3639 | 100,74 | | |
| 2004 | 11348 | 314,93 | 896 | 24,87 | 3084 | 85,59 | 3282 | 91,08 | | |
| 2005 | 11821 | 328,86 | 951 | 26,46 | 3824 | 106,38 | 3339 | 92,89 | | |
| 2006 | 12620 | 352 | 1042 | 29,06 | 4752 | 132,54 | 3020 | 84,23 | | |
| 2007 | 14182 | 417,66 | 1138 | 33,51 | 5749 | 169,31 | 3027 | 89,14 | | |

p<0,05

Процентное соотношение хронического гепатита С к другим вирусным хроническим гепатитам за шестилетний период наблюдения увеличилось в 1,57 раза. В то время как доля хронических гепатитов В и D в общей картине болезненности осталась прежней.

По структуре заболеваемости наиболее схожа с общереспубликанскими показателями ситуация в центральной зоне, наиболее многочисленной из рассматриваемых (табл. 3 и рис. 3). Незначительное превалирование хронического гепатита В над другими формами, сохраняющееся

в течение периода наблюдения, и рост доли хронического гепатита С в 1,28 раза отражают картину динамики процесса в центральной зоне.

Темп роста заболеваемости за период наблюдения составил по ХГС – 201%; ХГВ – 146%; ХГD – 107%. Снижение показателя заболеваемости неуточнёнными ХГ составило 14%.

Рост показателей заболеваемости различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов в центральной зоне ниже по сравнению с республиканскими

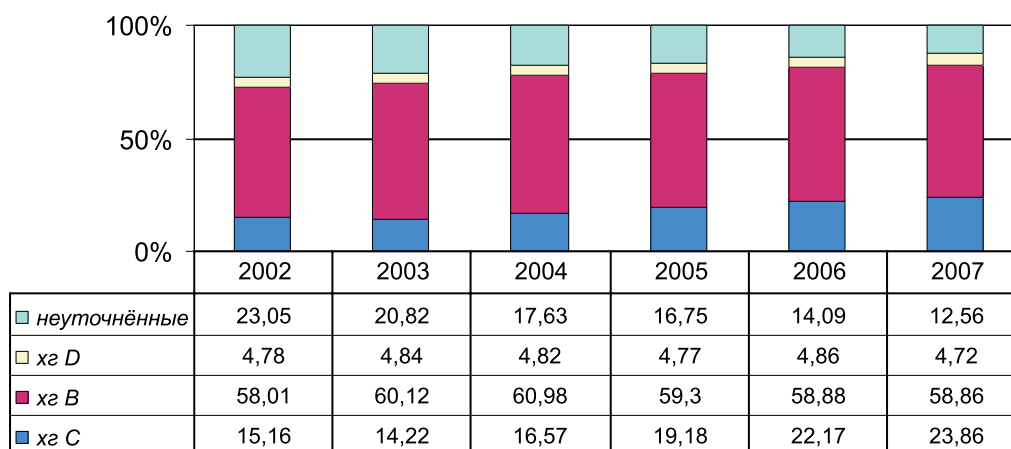


Рис. 2. Процентное соотношение хронических гепатитов В, С, D и неуточнённых форм, составляющих показатель заболеваемости по Республике Молдова в 2002-2007 гг.

Таблица 3

Показатели заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В, С, D и неуточнёнными формами в 2002-2007 гг. в изучаемых зонах

| | HCV | | | HBV | | | HDV | | | Неуточн. | | |
|------|--------|--------|------------|--------|--------|------------|-------|-------|------------|----------|-------|------------|
| | Север | Центр | Юг | Север | Центр | Юг | Север | Центр | Юг | Север | Центр | Юг |
| 2002 | 110,89 | 133,09 | 35,84 | 134,79 | 245,51 | 937,44 | 3,32 | 44,53 | 74,19 | 45,15 | 12,31 | 138,95 |
| 2003 | 164,22 | 145,65 | Нет данных | 153,54 | 267,2 | Нет данных | 8,01 | 42,82 | Нет данных | 34,71 | 7,05 | Нет данных |
| 2004 | 184,62 | 160,38 | 47,88 | 175,23 | 272,05 | 1018,26 | 8,72 | 41,41 | 90,05 | 32,9 | 6,41 | 154,28 |
| 2005 | 237,04 | 205 | 50,31 | 223,57 | 314,95 | 1067,3 | 6,73 | 45,8 | 94,34 | 31,65 | 8,85 | 120,13 |
| 2006 | 321,14 | 242,05 | 63,99 | 272,36 | 342,61 | 1018,82 | 8,13 | 47,33 | 117,94 | 36,59 | 7,69 | 153,07 |
| 2007 | 386,18 | 267,59 | 75,74 | 308,27 | 359,22 | 1056,02 | 12,2 | 47,8 | 130,83 | 64,36 | 8,59 | 203,44 |

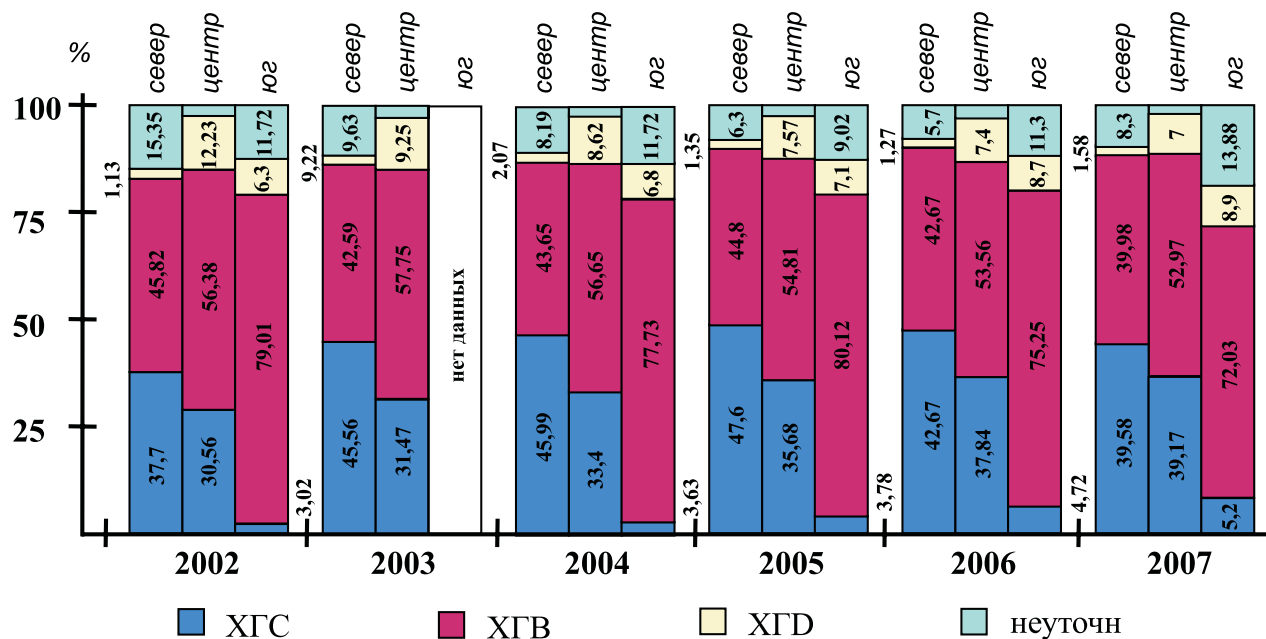


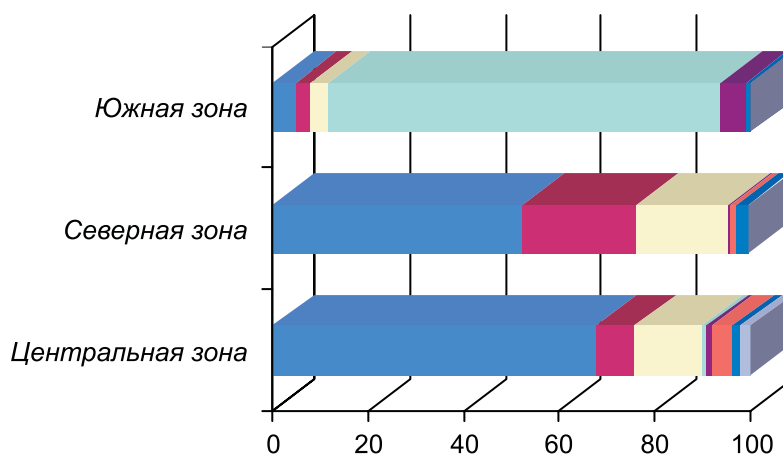
Рис. 3. Процентное соотношение показателей заболеваемости XГ В, С, D и неуточнённых форм по рассматриваемым зонам в шестилетней динамике

показателями в среднем в 0,46 раза. А снижение показателя заболеваемости неуточнёнными формами хронических вирусных гепатитов более выраженное, чем в других изученных районах.

Наибольший темп роста показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами за шесть лет отмечен в северной зоне. Он составляет в целом 262 %, в том числе хроническим гепатитом В – 229 %, хроническим

гепатитом D – 367 %, хроническим гепатитом С – 348%. Темп роста заболеваемости неуточнёнными формами хронических вирусных гепатитов составляет 143 %.

Процентное соотношение различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов в северной зоне отличается от показателей общереспубликанских и показателей центральной и южной зон. Распространённость хронической HBV и соответственно HDV инфекции



| | Центральная зона | Северная зона | Южная зона |
|-------------|------------------|---------------|------------|
| недекларир. | 1,9 | 0,1 | 0 |
| другие | 1,6 | 2,3 | 0,9 |
| Румыны | 4,5 | 1,4 | 0 |
| Болгары | 1,2 | 0,2 | 5,1 |
| Гагаузы | 0,9 | 0,2 | 82,1 |
| Русские | 13,9 | 19,2 | 3,8 |
| Украинцы | 8,3 | 23,7 | 3,2 |
| Молдаване | 67,6 | 52,4 | 4,8 |

Рис. 4. Национальный состав правобережной части Республики Молдова и изучаемых зон по данным переписи населения 2004 г.

в северной зоне ниже, чем в целом по РМ и в центральной зоне, и заметно ниже, чем в южной зоне. На диаграмме (рис. 3) представлена динамика изменения доли каждого из гепатитов в течение периода наблюдения.

С 2003 года в северной зоне в общей структуре хронических гепатитов превалирует заболеваемость хроническим гепатитом С. С 2006 года его доля составляет более 50%. Примечательно также, что темпы снижения удельной доли вирусного гепатита В в северной зоне самые быстрые.

Южная зона имеет самый высокий показатель заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Республике Молдова. В 2007 г. он был более чем в 2 раза выше общереспубликанского показателя. Темпы роста показателя заболеваемости за период наблюдения наибольшие у хронического гепатита С – 240%, у хронического гепатита В – 110%; хронического гепатита D – 176%; неуточнённых форм – 146%.

Этиологическая структура показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в южной зоне отличается от других районов. Превалирование хронических HBV и HDV инфекций над другими подавляющее (рис. 3).

Более 80% в структуре болезненности хроническими вирусными гепатитами южной зоны принадлежит хроническим гепатитам В и D. Этот район Республики Молдова является эндемичным для данных инфекций. Несмотря на это, в течение шести лет доля HBV хронических гепатитов стала меньше на 6,98%, рост доли HDV инфекции за шесть лет составил 2,67%, а HCV инфекции – 2,15%.

Как видно из приведенных выше данных, уровень заболеваемости различными этиологическими формами хронического вирусного гепатита напрямую зависит от состава населения, проживающего на данной территории, имеющего различные генетически обусловленные факторы предрасположенности к гепатотропным вирусам.

Открытие одной из полиморфных генетических систем человека – системы тканевых антигенов и последующие исследования в этой области показали тесную связь продуктов HLA с заболеваниями [7]. Индивидуальный набор генов HLA определяет не только повышенный риск развития вирусного гепатита, но и вероятность хронизации заболевания, степень его активности, возможные осложнения и исход [2, 3]. Многообразие фенотипов HLA

у лиц разных национальностей, объясняет генетическую предрасположенность к различным заболеваниям [7]. Наличие в HLA фенотипе маркерных специфичностей высокого риска развития хронических вирусных гепатитов В и С: HLA-A28, B18, B35, B40, DR13, DRB1*11/*12, DQB1*0103, DRB1*03 и *07, Cw4 – является одним из определяющих факторов в патогенезе данных заболеваний [3, 8].

Национальный состав территорий, входящих в состав Республики Молдова, различен. На рис. 4 представлено процентное соотношение граждан различной национальности, населяющих северную, центральную и южную зоны. В сравнительном анализе была определена зависимость между удельным весом показателей заболеваемости отдельными этиологическими формами хронических вирусных гепатитов и удельным весом лиц украинской и русской национальностей, проживающих в изучаемых районах. В работе были использованы данные одного временного периода – 2004 года.

Степень распространённости хронической HBV и соответственно HDV инфекций среди населения изучаемых районов имеет тенденцию к росту в направлении от севера к югу РМ и обратно пропорциональна проценту количества лиц русской и украинской национальности. На представленном ниже рис. 5 это наглядно видно. При этом изменение процентной доли хронической HCV инфекции в этих районах никак не соотносится с изменением удельного веса лиц русской и украинской национальности.

Величина коэффициента обратной корреляции соотношения суммы процентных показателей ХГВ и ХГD, а также суммы процентных показателей русского и украинского населения составляет $r = 0,71$, что является показателем высокой степени.

К сожалению, в ходе исследования была исключена возможность использования данных по левобережной части РМ, где процент русского и украинского населения самый высокий.

Выводы

1. Уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами различен в разных географических зонах правобережной части Республики Молдова.

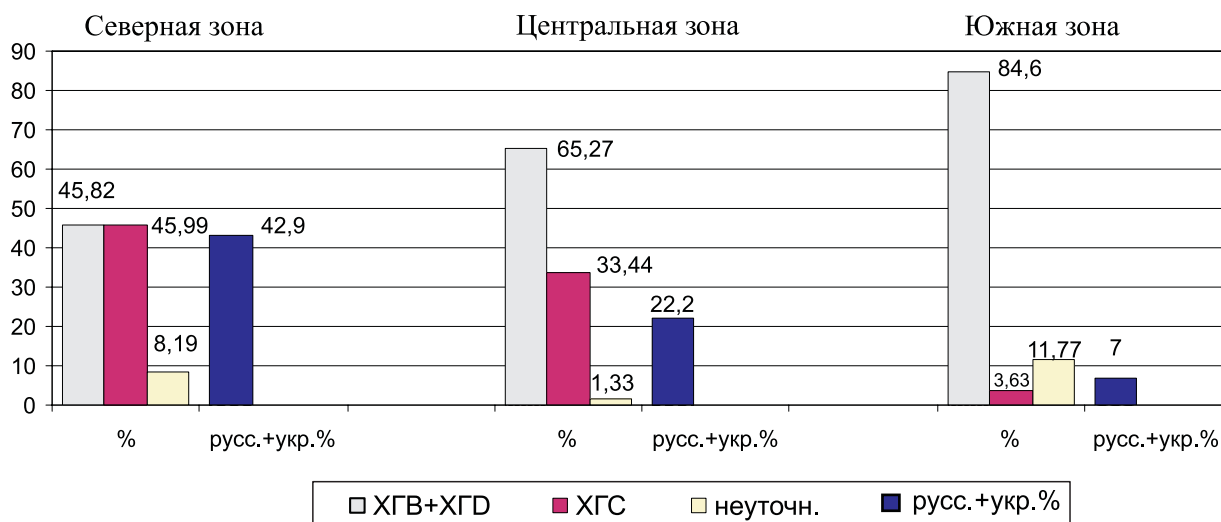


Рис. 5 Сравнительное соотношение этиологических форм хронических вирусных гепатитов в изучаемых зонах и количества лиц русской и украинской национальности (на момент проведения переписи 2004 г.)

2. Максимальный показатель заболеваемости регистрируется в АТО «Гагауз Ери» – 1466,04 0/0000, что в 2,15 раза больше показателя по муниципии Кишинэу (683,2 0/0000) и в 1,9 раза выше показателя по муниципии Бэлць (771 0/0000).

3. Максимальный темп роста показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами за период наблюдения отмечен по муниципии Бэлць и составляет 262 %. По муниципии Кишинэу – 157%; по АТО «Гагауз Ери» – 124 %.

4. Темп роста показателя заболеваемости хроническим гепатитом С обгоняет темпы роста показателей заболеваемости хроническими гепатитами В во всех трёх рассмотренных зонах. Максимальный подъём показателя заболеваемости хроническим гепатитом С за данный период отмечен в муниципии Бэлць – в 3,48 раза. по АТО «Гагауз Ери» – в 2,11 раза, по муниципии Кишинэу – в 2,01 раза.

5. Этиологическая структура показателя заболеваемости хроническими вирусными гепатитами различна в данных районах. По муниципии Бэлць с 2003 г. ведущее место занимает показатель болезненности ХГС, в муниципии Кишинэу и АТО «Гагауз Ери» - показатели заболеваемости ХГВ.

6. Удельный вес показателей заболеваемости ХГВ и ХГД соотносится с удельным весом численности русского и украинского населения, проживающего в изученных зонах. Выявленная зависимость требует дальнейшего

изучения с целью уточнения факторов генетической устойчивости и предрасположенности к развитию данных вирусных инфекций.

Литература

1. Ильина Е. И. Хронические вирусные гепатиты. Пособие для врачей. М. Литекс, 2001, с. 4-5.
2. Левитан Б. Н. Иммунологические аспекты хронических вирусных гепатитов. Естественные науки, 2005, № 10, с. 69-77.
3. Левитан Б. Н. Фенотип HLA и особенности клинического течения хронических вирусных гепатитов. РЖГТК, 2008, том 18, № 1, прил. № 31, с. 21.
4. Лобзин Ю. В. Инфекции XXI века: проблемы и перспективы. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2000, № 2, с. 18-22.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГОЭТАР, 1998, 432 с.
6. Шаханина И. Л. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. Вирусные гепатиты, 2001, № 6, с. 23-24.
7. Brewerton D.A., Discovery: HLA and disease. J. Curr. Opin. Rheumatol., 2003, Jul; 15(4): 369-73.
8. Singh R., Kaul R., Kaul A. Khan KA comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations. World. J. Gastroenterol., 2007; 13(12): 1770-87.

Игорь Васильевич Ликий, заочный аспирант
Кафедра инфекционных болезней
Санкт-Петербургская Гос. академия им. И. И. Мечникова
Санкт-Петербург, Пискаревский пр, 47
Тел.: 7172707
E-mail: leackey@mail.ru
Receptionat 26.12.2008

Ventriculocisternostomia endoscopică: particularitățile anatomice și tehnica chirurgicală

R. Safta

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Catedra Neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Third Ventriculostomy: Anatomical Features and Surgical Technique

The study analyzed the endoscopic treatment of 68 hydrocephalic patients. 28 patients had primary aqueduct obstruction; 21, the obstruction secondary to tumors; 3, Chiari I malformation with hydrocephalus; 4, tetraventricular hydrocephalus; and 12, the idiopathic normal-pressure hydrocephalus. In all cases, endoscopic third ventriculostomy (ETV) was done in the classical mode under general anesthesia, creating channel between the third ventricle and interpeduncular cistern. In 66 cases ETV was done successfully without severe intra- and post-operative complications. 2 cases were concluded with shunts due to poor visualization of the anatomic landmarks. The overall rate of neurological improvement after ETV was 85%. EVS is now recognized as the most effective method of treatment for obstructive hydrocephalus and very probably will become an alternative neurosurgical technique in treating other types of hydrocephalus as well.

Key words: endoscopic third ventriculostomy.

Эндоскопическая вентрикулоцистерностомия: анатомические особенности и хирургическая техника

Эндоскопическим методом были прооперированы 68 пациентов с гидроцефалией. У 28 пациентов гидроцефалия была обусловлена первичной окклюзией Сильвиевого водопровода, у 21 пациента гидроцефалия развилась вторично вследствие опухоли, у 3 пациентов был поставлен диагноз мальформации Киари с вторичной гидроцефалией, у 4 была определена тетравентрикулярная гидроцефалия и у 12 пациентов установлена идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. Во всех случаях вентрикулостомия была выполнена в классическом стиле, под общим наркозом, производя сообщение между третьим желудочком и межножковой цистерной. В 66 случаях вентрикулоцистерностомия была произведена успешно, без серьезных внутриоперационных и послеоперационных осложнений. У 2 пациентов, из-за плохой видимости анатомических ориентиров, операция была завершена шунтированием. В целом результаты

неврологического улучшения составили 85%. Эндоскопическая вентрикулоцистерностомия является признанным методом в лечении окклюзионной гидроцефалии и весьма вероятно, что вентрикулоцистерностомия станет альтернативным методом в лечении других видов гидроцефалии.

Ключевые слова: эндоскопическая вентрикулоцистерностомия, окклюзионная гидроцефалия.

Introducere

Morbiditatea în creștere, preponderent în rândul persoanelor tinere plasate activ în câmpul muncii, ponderea mare a invalidității timpurii la persoanele de vârstă relativ tânără, etiopatogeneza obscură, soluționarea insuficientă a problemelor de diagnostic și de tratament generează un șir de probleme socio-economice, care justifică pe deplin actualitatea crescută a problemei hidrocefaliei în atenția neurochirurgilor din întreaga lume. În ultimii ani în chirurgia hidrocefaliei au fost obținute succese semnificative, care au permis reducerea considerabilă a letalității și au micșorat procentul complicațiilor postoperatorii legate de tehnica intervenției chirurgicale [7]. Manierele moderne de explorare, diagnosticul imagistic [11], tehnica endoscopică [3, 5] au rezolvat cele mai dificile situații clinice, fapt ce a determinat o continuă scădere a ratei morbidității și a mortalității postoperatorii. Alegerea procedurii chirurgicale electiv este dificilă și depinde de un ansamblu de condiții [1, 4, 9], care se precizează prin explorările preoperatorii și/sau intraoperatorii. În urma acestui bilanț se pot defini următoarele alternative: abstenție chirurgicală cu monitorizare, intervenție chirurgicală de urgență pentru rezolvarea eventualelor complicații, operații paliative sau operații planificate de rezolvare a hidrocefaliei. Tehnicile operatorii includ: operații de derivare (șuntările ventriculoperitoneale, ventriculoatriale etc.), ventriculocisternostomia după Torkildsen și ventriculocisternostomia endoscopică.

Fiecare dintre aceste tehnici pot fi însoțite de complicații intraoperatorii și postoperatorii precoce sau tardive, de aceea adoptarea unei tehnici drept „primordială” este considerată procrisă.

Actualitatea temei e condiționată de rezultatele deseori nesatisfăcătoare ale tratamentului hidrocefaliei prin șuntare ventriculoperitoneală, cu un procent înalt de complicații postoperatorii sau prin ventriculocisternostomie după Torkildsen, care este destul de traumatizantă.

Material și metode

Studiul este bazat pe analiza experienței în tratamentul chirurgical al hidrocefaliei în Clinica de Neurochirurgie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova, în aa. 2003-2008.

Analizei au fost supuse rezultatele examinării clinice, paraclinice și tratamentului chirurgical endoscopic a 68 de pacienți cu hidrocefalie.

Datele obținute au demonstrat predominanța neesențială a hidrocefaliei la femei (37 de femei – 54%, 31 de bărbați – 46%). Vârsta medie de afectare a fost de 36,9 ani. Cel mai frecvent a fost afectat grupul de vârstă de 49-59 de ani. Din numărul total de 68 de pacienți cu hidrocefalie 51 (75%) bolnavi au constituit persoanele apte de muncă.

Metodele de examinare a pacienților cu hidrocefalie au inclus cercetările tradiționale, efectuate unui pacient chirurgical, evoluând de la cele simple la cele complicate. Au fost analizați parametrii generali din statusul clinic – acuzele,

anamneza bolii și examenul neurologic cu marcarea și cu gruparea semnelor și sindroamelor neurologice, în special, a celor specifice hidrocefaliei.

La toți pacienții a fost efectuată ventriculocisternostomia endoscopică.

Anatomie endoscopică

Pentru a facilita studiul anatomiei ventriculului lateral, neurochirurgii au împărțit convențional ventriculul lateral în 6 regiuni:

Regiunea 1: regiunea cuprinsă între cornul frontal al ventriculului lateral și marginea anterioară a foramenului Monro.

Regiunea 2: regiunea cuprinsă între marginea anterioară și marginea posterioară a foramenului Monro.

Regiunea 3: regiunea cuprinsă între marginea posterioară a foramenului Monro și marginea posterioară a talamusului.

Regiunea 4: triunghiul ventriculului lateral între marginea posterioară a talamusului și începutul coarnelor occipital și temporal.

Regiunea 5: cornul occipital.

Regiunea 6: cornul temporal.

Pentru VCS cea mai importantă este cunoașterea anatomiei regiunii 2, adică a foramenului Monro. Marginile anterioară și superioară ale foramenului Monro sunt formate de fornix. De asupra fornixului se află septul pelucid, care formează peretele median al ventriculului lateral și este îndreptat superior spre corpul calos care, la rândul său, formează tavanul, unindu-se lateral cu capul și cu începutul corpului nucleului caudat. Talamusul anterior formează planșeul, iar marginea anterioară inferioară este aria septală. Între nucleul caudat și talamus se află vena talamostriată, care intră prin foramen și se unește cu vena cerebrală internă. Împreună cu vena talamostriată, în ventriculul III intră plexul coroid, formând marginea posterioară a foramenului.

Plexul coroid este situat pe planșeul ventriculului lateral în fisura coroidală și este orientat în direcție anteroposterioară. Determinarea precoce a plexului este un factor important în navigare, deoarece porțiunea lui anterioară este îndreptată spre foramenul Monro și ventriculul III. Astfel, dacă traiectoria inițială a endoscopului nu este orientată spre foramenul Monro, plexul coroid va servi reper de bază în accesul spre orificiu. Plexul coroid se menține reper inițial și în cazul anatomiei ventriculare modificate, așa ca *spina bifida*, deoarece este întotdeauna situat în fisura coroidă și conduce spre foramen. În imediata apropiere de plex se află vena talamostriată și vena talamoseptală. Prima este îndreptată anterolateral, iar ultima – anteromedial, spre septul pelucid (fig. 1).

Fornixul formează marginea superioară și anterioară a foramenului Monro. Este necesară evitarea la maxim a lezării lui în timpul intervenției. Totuși în timpul pasajului endoscopului din ventriculul lateral, prin orificiul Monro în ventriculul III, este posibilă lezarea fornixului. Riscul de lezare este cu atât mai mare, cu cât mai frecvent este pasajul. Astfel, este obligatoriu a minimaliza la maxim frecvența pasajului prin orificiu. Se

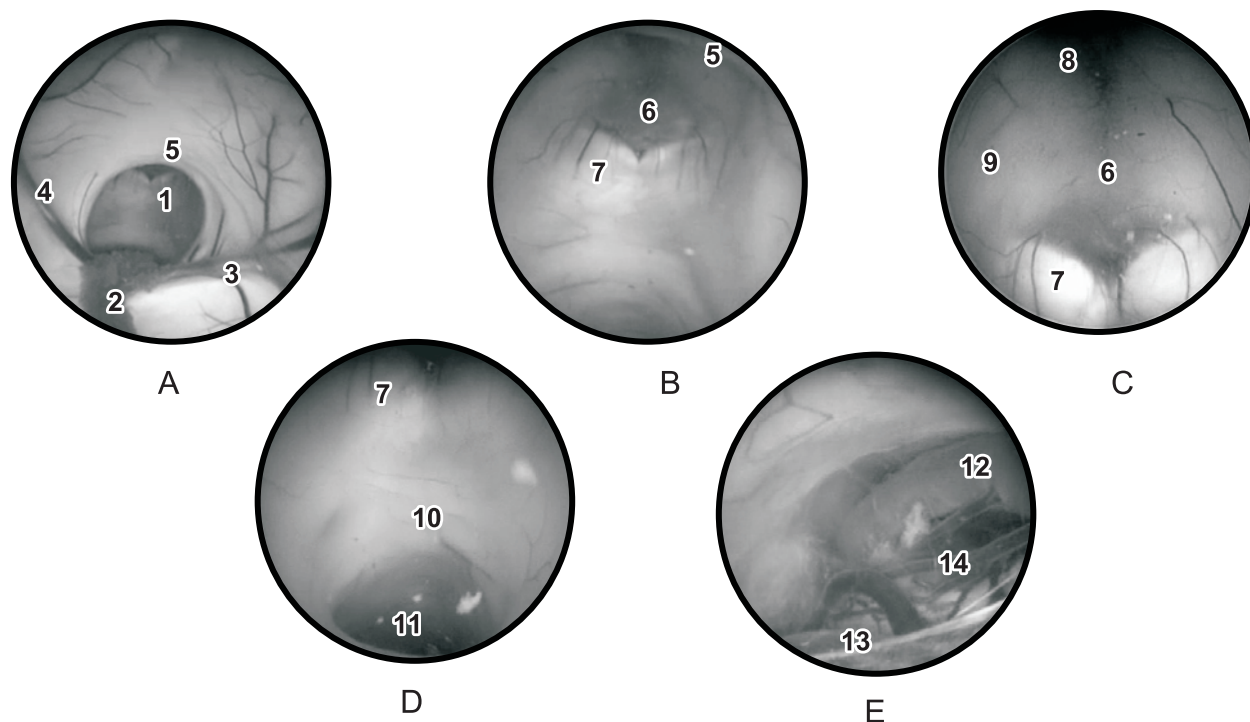


Fig. 1. Reperete anatomice inițiale pentru ventriculocisternostomia endoscopică (imagini intraoperatorii).

A – depistarea foramenului Monro; B – momentul de pasaj al endoscopului prin foramenul Monro. În câmpul de vedere este ventriculul III, deși endoscopul nu este în interiorul lui; C – dilatarea esențială a recesului optic în caz de hidrocefalie. Recesul devine translucid și sub el poate fi văzută artera bazilară; D – imaginea endoscopică a ventriculului III; E – structurile vasculare din cisterna interpedunculară după penetrarea planșului ventriculului III.

1 – foramen Monro; 2 – plexul coroid; 3 – vena talamostriată; 4 – vena talamosseptală; 5 – fornix; 6 – planșul ventriculului III; 7 – corpii mamilari; 8 – recesul infundibular; 9 – hipotalamus; 10 – masa intermedia; 11 – porțiunea posterioară a ventriculului III; 12 – artera bazilară; 13 – artera cerebrală posterioară; 14 – artere perforante.

cunoaște faptul că orificiul telescopului este mai mic decât diametrul endoscopului și există așa-numitul „unghiul orb” al endoscopului. În astfel de condiții, în timpul trecerii prin orificiu, în câmpul de vedere apare ventriculul III, iar endoscopul încă nu este în interiorul lui și poate leza fornixul.

Anatomia ventriculului III

O cunoaștere bună a structurilor care formează ventriculul III și pereții lui este extrem de importantă pentru neuroendoscopiști.

Marginile anterioară și superioară ale ventriculului III sunt formate de către ambele fornixuri care se unesc pe linia mediană, între ele fiind o fisură îngustă. Coloanele fornixurilor se îndreaptă anterior, apoi fiecare se ramifică în capătul anterior și posterior deasupra comisurii anterioare, capătul anterior terminându-se în aria septală, iar cel posterior – în corpii mamilari. Ventral de comisura anterioară se află lamina terminală, care ia sfârșit în chiasma optică. Marginea superioară a chiasmei optice formează o porțiune anterioară a ventriculului III.

Tavanul ventriculului III este format din plexul coroid, vena cerebrală internă și din coloanele fornixurilor. În porțiunea caudală a fornixului, coloanele se îndreaptă lateral. O bandă de țesut între coloane, numită fimbria, formează porțiunea posterioară superioară a tavanului ventriculului III.

Recesul pineal și glanda pineală formează marginea posterioară superioară a ventriculului III. Sub reces se află comisura posterioară și apeductul lui Sylvius.

Corpii mamilari și hipotalamusul formează planșul ventriculului III. Structurile cele mai importante ale hipotala-

musului sunt nucleii supraoptic și arcuat. Lezarea lor în timpul intervenției chirurgicale endoscopice poate conduce la dereglări endocrine severe. Traectoria endoscopului trebuie planificată în așa mod, ca să nu apară leziunea hipotalamusului (fig. 2).

Planșul este înclinat anteroinferior – de la corpii mamilari spre infundibil și spre recesul pituitar. Corpii mamilari sunt, de obicei, structuri proeminente și bine vizualizate. Planșul în vecinătatea imediată anterioară a corpiilor mamilari este intransparent, iar structurile ce se află sub el nu pot fi văzute. În cazul hidrocefaliei, planșul este deseori transparent și structurile anatomice subiacente se vizualizează cu endoscopul. Anterior peretele hipotalamusului este ușor pigmentat. Sub el se află clinoidele posterioare. Anterior de corpii mamilari și artera bazilară, sub planșul ventriculului III, este situată cisterna prepontină și interpedunculară. Anterior de membrana Lilliequist se află cisterna supraselară. În caz de hidrocefalie, cele trei recese optice, pituitar și pineale își pot mări esențial dimensiunile, devenind deseori translucide.

Marginile tradiționale ale planșului ventriculului III sunt: posterior – corpii mamilari; lateral – hipotalamusul; anterior – infundibilul. În această arie există „zona sigură” pentru efectuarea ventriculocisternostomei (fig. 2). Această zonă se află la mijlocul distanței între corpii mamilari și infundibil. În caz de perforare posterioară există riscul de lezare a arterei bazilare sau a arterelor cerebrale posterioare. Penetrarea anterioară este dificilă din motivul situației clivusului. Totuși efectuarea stomei anterior de mijlocul distanței este mai sigură decât mai posterior.

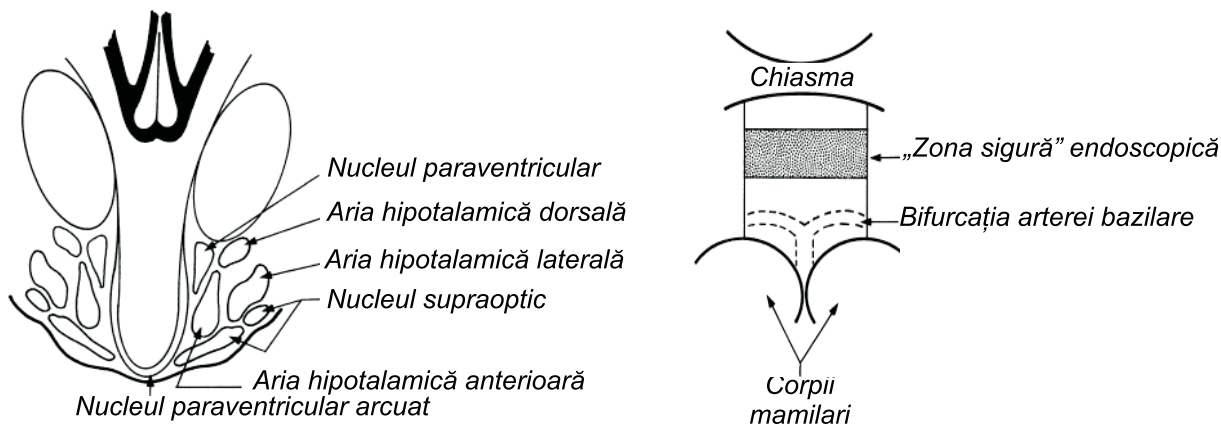


Fig. 2. Raportul structurilor hipotalamusului cu ventriculul III (stânga) și zona sigură de efectuare a ventriculocisternostomei (dreapta).

Pereții laterali ai ventriculului III sunt formați din talamii optici. Pe marginea superioară medială a talamusului posterior trece *stria terminalis*, care se termină în nucleul și în comisura habenulară. Masa intermedia ocupă, de obicei, regiunea medie a ventriculului III. Ultima este o structură noncomisurală care conectează porțiunile mediale ale talamiilor. În caz de malformația Chiari de tip II, *massa intermedia* ocupă majoritatea ventriculului III.

În exteriorul ventriculului III, în spațiul subarahnoidian se află câteva structuri vasculare importante. Sub porțiunea posterioară a planșeului ventriculului III, în cisterna interpedunculară, se află vârful arterei bazilare și porțiunile mezencefalice ale arterelor cerebrale posterioare. De asemenea, în această cisternă mai pornesc și câteva artere penetrante. De asupra chiasmei optice și anterior de lamina terminală se află arterele cerebrale anterioare și artera comunicantă anterioară.

Tehnica operatorie pentru VCS endoscopică

În majoritatea cazurilor VCS endoscopică este efectuată din dreapta. În caz de hidrocefalie asimetrică, intervenția poate fi efectuată din partea ventriculului mai mare. Pacientul va sta în poziție supinată, trunchiul fiind elevat cu 12-20 grade față de planul orizontal. Capul pe linia mediană se fixează de masă sau cu fixatorul tip Mayfield. Capul va fi elevat cu 20-

30 grade față de trunchi. Această poziție previne acumularea LCR în spațiul subdural și scurgerea lui în timpul intervenției și este mai comodă pentru chirurg, deoarece instrumentele vor fi mânuite în poziție mai aproape de cea perpendiculară planului orizontal

Calcularea poziției orificiului de trepan și a traiectoriei endoscopului

Orificiul de trepan se aplică, de obicei, cu aproximativ 1 cm anterior de sutura coronariană și cu 2 cm lateral de linia mediană. Pentru determinarea poziției punctului de trepan și a traiectoriei endoscopului, propunem următoarea metodă de calculare.

Pe imaginea RMN axială (fig. 3).

1. Se trasează linia „A” care unește glabella cu protuberanța occipitală externă.

2. Linia „B” se trasează între foramenul Monro și mijlocul planșeului ventriculului III și se prelungeste până la calvarie. Punctul care unește calvaria cu linia „B” va fi numit punctul „a”.

Obținem distanța „C” între glabellă și punctul „a” pe suprafața calvariei și unghiul „α” format între liniile „A” și „B”

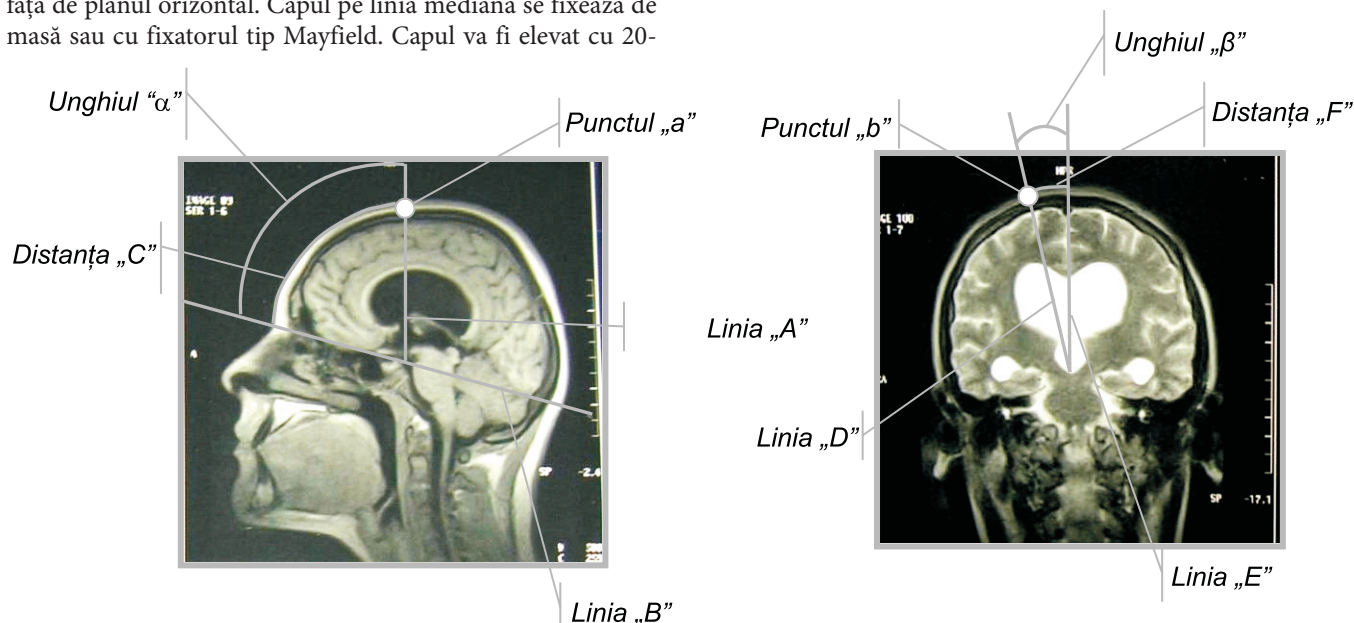


Fig. 3. Calcularea poziției orificiului de trepan pe RMN cerebrală. Imagine RMN axială (stânga) și coronară (dreapta).

Pe imaginea RMN coronară (fig. 3).

3. Se trasează linia „D” între foramenul Monro și mijlocul planșeului ventriculului III și se prelungește până la calvarie.

4. Linia „E” corespunde planului axial pe linia mediană.

Obținem punctul „b” la intersecția liniei „D” cu calvaria, distanța „F” între linia mediană și punctul „b” și unghiul „β” între liniile „D” și „E”.

În conformitate cu scara de rezonanță se calculează distanța în centimetri. Pe craniul pacientului va fi însemnat punctul „a”, apoi va fi trasată o linie egală cu distanța „F” perpendiculară pe linia mediană. Punctul obținut „b” va fi locul aplicării orificiului de trepan.

Părul se rade în jurul inciziei presupuse, care va avea lungimea de circa 3 cm, 1,5 cm anterior și 1,5 cm posterior de punctul orificiului de trepan. Câmpul operator se prelucrează triplu metodic cu antisepice și se delimitează.

După incizie se aplică dilatorul mecanic cutanat. Se efectuează hemostaza prin coagulare bipolară. Ulterior, se incizează periostul și se deperiostează craniul. Orificiul de trepan se aplică cu ajutorul trepanului mecanic sau electric.

Dura mater se coagulează și se incizează cruciform. În cazul în care pe cortex se vizualizează o venă de calibru mare, orificiul de trepan se va lărgi ușor. Scoarța cerebrală se coagulează.

Pentru intervenție am utilizat endoscopul rigid cu lentile de tip Decq, cu unghiul de 0 grade sau de 6 grade, cu 2 canale de lucru – 1 canal de irigare și unul de aspirare (produs de compania *Karl Storz* din Germania).

Traectoria de punctare a ventriculului lateral se calculează conform RMN (fig. 3). Unghiul „α” este unghiul de înclinare a endoscopului față de linia imaginată care unește glabella cu protuberanța occipitală externă. Unghiul „β” este unghiul de

înclinare a endoscopului față de axa coronară. Distanța între cortex și peretele superior al ventriculului lateral se va calcula, de asemenea, conform datelor imagistice. Determinând traectoria, trocarul se introduce la adâncimea necesară. La trecerea prin peretele superior al ventriculului lateral, apare senzația de „intrare în gol”. Apoi se introduce endoscopul. Dacă traectoria a fost menținută corect, în câmpul de vedere va apărea foramenul Monro.

Prin mișcare de propulsie, fără a leza structurile cerebrale, endoscopul se introduce prin foramenul Monro în ventriculul III. În regiunea anterioară se depistează planșeul ventriculului III și structurile cerebrale: corpii mamilari, infundibulul, hipotalamusul, recesul infundibular. De obicei planșeul este dilatat și translucid și prin el se vizualizează pulsația arterei bazilare.

După vizualizarea planșeului ventriculului III, se determină zona sigură a perforării. Endoscopul se introduce în ventriculul III până la 4-6 mm de asupra punctului planificat de perforare. Endoscopul poate fi fixat de asistent sau pot fi utilizate fixatoarele speciale. După fixarea endoscopului, se efectuează perforarea planșeului ventriculului III cu coagulatorul bipolar sau cu cateterul cu ac, introdus prin canalul de lucru. În caz de hemoragie din arteriolele mici, la endoscop se conectează sistemul de irigare cu sol. NaCl de 0,9% sau cu sol. Ringer. De obicei, hemoragia se oprește după o irigare de câteva minute. Orificiul format se lărgeste cu ajutorul cateterului cu balon tip Fogarti nr. 3 sau 4 sau cu ajutorul forcepsului (în cazul în care planșeul este dur). Cateterul se umflă și se dezumflă alternant până la dilatarea orificiului. Orificiul se dilată până la 7-8 mm. În caz de hidrocefalie ocluzivă apare o pulsație evidentă a LCR prin stoma formată. Hemoragia nepronunțată poate fi oprită prin umflarea balonului și menținerea lui în așa poziție timp de 1-2 minute.

După formarea stomei, endoscopul se introduce în cisterna interpedunculară pentru a exclude prezența membranei

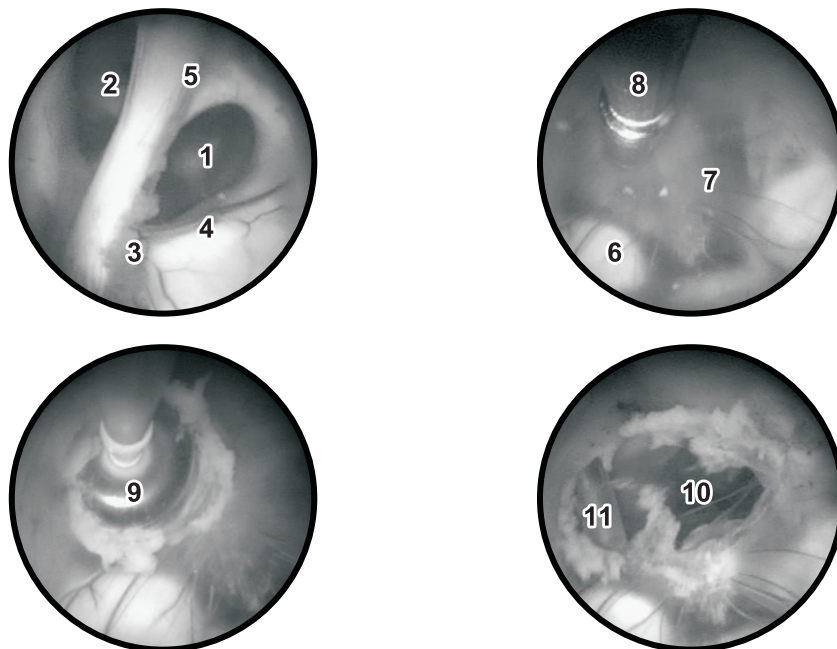


Fig. 4. Etapele ventriculocisternostomiei endoscopice: 1) orificiul Monro din dreapta; 2) orificiul Monro din stânga; 3) plexul coroid; 4) vena talamostriată; 5) vena talamoseptală; 6) corpii mamilari; 7) planșeul ventriculului III; 8) coagulatorul bipolar pentru perforarea planșeului; 9) cateterul cu balon tip Fogarti pentru dilatarea stomei; 10) stoma formată; 11) artera comunicantă posterioară.

Liliequist. Dacă se depistează membrana, ea trebuie perforată în același mod: endoscopul se extrage după ce prin irigare sunt oprite hemoragiile nepronunțate. Plaga se suturează în straturi anatomice: aponevroza cu stratul subcutanat și pielea și se aplică pansament aseptice.

Rezultate

Din lotul de 68 de pacienți operați, la 66 de pacienți (97%) a fost efectuată ventriculocisternostomia. La 2 pacienți (3%) stoma nu a putut fi efectuată din motivul imposibilității de a vizualiza structurile anatomice, intervenția terminându-se cu șuntare ventriculoperitoneală. Accentuăm că în aceste cazuri o posibilă șuntare a fost planificată preoperatoriu.

În aceeași sesiune operatorie numai VCS a fost efectuată la 51 (75%) de pacienți. În 17 cazuri (25%), unimomentan, VCS a fost completată cu alte intervenții (tab. 1).

Tabelul 1

Tipurile de intervenții chirurgicale

| Intervențiile chirurgicale | Numărul de pacienții (%) |
|--|--------------------------|
| VCS | 51 (77,1%) |
| VCS și drenaj extern | 3 (4,4%) |
| VCS și ablațiune de tumoare | 8 (11,8%) |
| VCS, ablațiune de tumoare și drenaj extern | 2 (2,9%) |
| VCS și decompresiune de fosă posterioară | 1 (1,5%) |
| Imposibilitate a efectuării VCS | 2 (2,9%) |

Considerăm importantă efectuarea VCS în cazul tumorilor sau al malformațiilor Chiari (MAC), asociate cu hidrocefalie, din motivul că postoperatoriu, chiar și după o ablațiune totală, cu restabilirea circulației LCR, poate apărea o hidrocefalie acută din cauza edemului cerebral (în special, în tumorile de fosă posterioară) care poate provoca ocluzia.

La 3 pacienți VCS endoscopică a fost prima etapă de tratament. În 2 cazuri postoperatoriu s-a așteptat 1 săptămână după care a fost efectuată ablațiunea de tumoare. În alt caz de MAC de tip I, VCS a fost efectuată cu 3 luni înainte de decompresiunea de fosă posterioară. În ultimul caz perioada postoperatorie după decompresiune a decurs mai ușor, fără complicații. O astfel de tactică o considerăm eficientă din motivul rezolvării hidrocefaliei în prima etapă.

În 4 cazuri VCS a fost efectuată după alte intervenții chirurgicale. La un pacient, postoperatoriu după ablațiunea subtotală a tumorii de fosă posterioară, s-a dezvoltat hidrocefalia acută cu sindrom de angajare a trunchiului cerebral. Pacientul a fost operat în regim de urgență, starea lui fiind extrem de gravă. Postoperatoriu au regresat sindroamele cauzate de hidrocefalie. În alt caz ventriculocisternostomia a fost efectuată în perioada precoce postoperatorie, după cliparea de anurism. Cauza hidrocefaliei a fost hemoragia în ventriculul IV cu ocluzie. În celelalte 2 cazuri inițial a fost ablațiată tumora, iar peste câteva luni au apărut semnele de hidrocefalie. În astfel de situații considerăm mult mai eficientă efectuarea VCS ca primă etapă, după care va urma ablațiunea de tumoare în aceeași sesiune sau în altă sesiune chirurgicală.

În alte 3 cazuri de hidrocefalie secundară, cauzată de tumoare infiltrativă la nivelul tectului cerebral, VCS a fost unica metodă de tratament, cauza fiind riscul foarte mare

de deficit neurologic, în caz de ablațiune a tumorii. Postoperatoriu hidrocefalia a regresat evident și pacienții au devenit asimptomatici, deși tumoarea nu a fost ablațiată. În astfel de situații recomandăm VCS endoscopică și tactica expectativă. În medie durata totală a intervenției a fost de 64 de minute, variind între 30 și 360 de minute. Menționăm că durata medie a intervențiilor chirurgicale numai prin VCS a constituit 46 de minute. Etapa endoscopică a intervenției (din momentul introducerii endoscopului până la extragerea lui) a variat între 6 și 130 de minute, în medie fiind de 12 minute. Intraoperatoriu complicații au fost atestate la 7 pacienți (10,2%), dintre care 4 (5,8%) hemoragii din vasele de calibru mic și o hemoragie din arteră de calibru mare (1,5%). În general, rezultate bune au fost obținute la 50 de pacienți (75,8%), rezultate satisfăcătoare – la 6 pacienți (9,1%) și rezultate nesatisfăcătoare – în 7 cazuri (10,6%). VCS endoscopică s-a dovedit a fi cea mai eficientă în cazul malformației Arnold Chiari (100%) și a tumorilor (95%), fiind urmată de ocluzia de apeduct (70,4%) și ocluzia foramenului Luschka și Magendie (75%). În hidrocefalia normotensivă idiopatică rezultate bune au fost obținute numai la 50% dintre pacienți, rezultatele satisfăcătoare fiind determinate în 33,3%.

Discuții

Deși sunt propuse mai multe noțiuni ale hidrocefaliei, considerăm că noțiunea propusă de Mori et al. este acceptabilă și definește hidrocefalia din punct de vedere al patofiziologiei: hidrocefalia este o entitate clinică în care modificarea circulației LCR provoacă acumularea lui în sistemul ventricular, care are drept rezultat dilatarea progresivă a ventriculelor. [8].

Se cunoaște faptul că, deși au existat și se elaborează și în prezent diferite metode de tratament conservator, unica terapie sigură în tratamentul hidrocefaliei progresive a fost și este cea chirurgicală.

Mecanismul patogenic al hidrocefaliei este complicat și nu este studiat complet. Conform teoriilor noi, ventriculocisternostomia endoscopică ar trebui să fie eficientă în toate tipurile de hidrocefalie, însă rămâne neexplicată rata mică a eficacității în cazul hidrocefaliei normotensive idiopatice (eficiență de 50%).

Deși realizările sunt incontestabile în domeniul descifrării mecanismelor etiopatogenice [2], al modernizării mijloacelor de investigație paraclinice și ale tehnicilor chirurgicale miniinvazive, rata eșecului chirurgical este relativ înaltă. Dovadă a acestei realități sunt numeroasele simpozioane și congrese internaționale ale neurochirurgilor și ale neurologilor din ultimul deceniu, care au avut ca subiect de discuție soluționarea întrebărilor despre posibilitățile și despre limitele raționale ale tratamentului farmacoterapeutic complex și despre momentul optim operatoriu, astfel încât rata complicațiilor și a recidivelor să fie minimă.

Cu toate că s-au obținut anumite progrese în chirurgia hidrocefaliei, letalitatea variază în funcție de etiologie și de gravitate. Studiile contemporane constată o rată a mortalității în jurul la 1%. [11]. Principalele cauze ale letalității postoperatorii sunt nu numai internarea tardivă în staționarul de profil neurochirurgical specializat, ci și de alegerea judicioasă a tacticii, a timpului optim și a volumului intervenției chirurgicale.

Cei mai gravi și cu prognostic nefavorabil sunt pacienții cu procese de volum intracerebrale, complicate cu hidrocefalie ocluzivă [6], incidența lor manifestând o tendință de creștere.

De asemenea, lipsește consensul în aprecierea unor momente esențiale ale managementului în aceste cazuri. În același timp, tratamentul endoscopic, în cazul hidrocefaliei secundare unei tumori inoperabile, poate fi unica metodă chirurgicală care va prelunge viața pacientului.

Concluzii

1. Hidrocefalia prezintă o maladie gravă, care poate genera, la rândul său, complicații cu pericol de viață, iar chirurgia este singura soluție de tratament.

2. Ventriculocisternostomia endoscopică este o metodă eficientă, minim invazivă de tratament al hidrocefaliei. Rezultatele tratamentului prin metoda endoscopică depind de: tipul hidrocefaliei, gradul clinico-imagistic și de configurația sistemului ventricular.

3. Ventriculocisternostomia endoscopică va fi utilizată cu predelecție în formele ocluzive de hidrocefalie, unde eficiența ajunge până la 95%. Deși VCS în formele comunicante ale hidrocefaliei are un grad de eficiență mai mic, endoscopia rămâne o alternativă versus metoda de șuntare ventriculoperitoneală datorită procentului mai mic al complicațiilor postoperatorii.

4. Ventriculocisternostomia endoscopică este o etapă eficientă în tratamentul tumorilor intracerebrale, iar uneori unica posibilitate de ameliorare a stării pacientului.

Bibliografie

1. Brockmeyer D., Abtin K., Carey L., Walker M. L. Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis. *Pediatr. Neurosurg.*, 1998; 28: 236-240.
2. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta. Radiol.*, 1993; 34: 1-23.

3. Hellwig D., Heinemann A., Riegel T. Endoscopic third ventriculostomy in treatment of obstructive hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis. In: Hellwig D., Bauer B. L. (eds.). *Minimally invasive techniques for neurosurgery*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1998, p. 65-72.
4. Hopf N. J., Grunert P., Fries G., Resch K. D., Pernecky A. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery*, 1999; 44: 795-805.
5. Kunz U., Goldmann A., Bader C., Waldbauer H., Oldenkott P. Endoscopic fenestration of the 3rd ventricular floor in aqueductal stenosis. *Minim Invasive Neurosurg.*, 1994; 37: 42-47.
6. Macarthur D. C., Buxton N., Punt J., Vloeberghs M., Robertson I. J. The role of neuroendoscopy in the management of brain tumors. *Br. J. Neurosurg.*, 2002; 16: 465-470.
7. Mitchell P., Mathew B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *Br. J. Neurosurg.*, 1999; 13: 382-385.
8. Mori K., Junichi S., Masahiro K. et al. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain & Development*, 1995; 17: 338-48.
9. Riegel T., Alberti O., Hellwig D., Bertalanffy H. Operative management of third ventriculostomy in cases of thickened, non-translucent third ventricular floor: technical note. *Minim Invasive Neurosurg.*, 2001; 44: 65-69.
10. Teo C., Rahman S., Boop F. A., Cherny B. Complications of endoscopic neurosurgery. *Childs. Nerv. Syst.*, 1997; 12: 248-253.
11. Ilcock D. J., Jaspan T., Worthington B. C., Punt J. Neuroendoscopic third ventriculostomy: evaluation with magnetic resonance imaging. *Clin. Radiol.*, 1997; 52:50-54.

Radu Safta, cercetător științific
 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
 Catedra Neurochirurgie
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Korolenko, 2
 Tel.: 727303
 E-mail: r.safta@gmail.com

Recepționat 2.02.2009

Convulsiile neonatale: etiologia și consecințele neuropsihice ale acestora

Acest studiu a fost efectuat grație susținerii din partea Academiei de Științe a Republicii Moldova

C. Calcii

Cursul de Neurologie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Neonatal Seizures: Etiology and Neurodevelopmental Outcome

The objectives of this study were to delineate the etiologic profiles and neurodevelopmental outcomes of neonatal seizures. The children with clinical seizures underwent neurologic examination, electroencephalography, neuroimaging and extensive diagnostic tests during the newborn period. After discharge, all infants underwent regular neurologic evaluation at 12 and 18 months. Seizure etiology remains the most important prognostic factor. Diagnostic advances have changed the etiological distribution of neonatal seizures and improved the accuracy of outcome prediction. Global cerebral hypoxia-ischemia, the most common etiology, is responsible for the large majority of infants with poor long-term outcomes.

Key words: neonatal seizures, neurodevelopmental outcome.

Этиологический профиль neonatalных судорог и их исход

Цель исследования – определить этиологический профиль и нейropsихическое развитие neonatalных судорог. Дети с клиническими судорогами прошли полное неврологическое обследование: ЭЭГ, КТ, УЗИ мозга. Все дети были повторно обследованы через 3, 6 и 12 месяцев. Этиологический фактор судорог является главным прогностическим условием. Возможности современной диагностики изменили взгляды на этиологию судорог. Гипоксиишемический фактор является самой частой причиной neonatalных судорог и причиной плохого нейropsихического развития ребенка.

Ключевые слова: neonatalные судороги, нейropsихическое развитие.

Introducere

Convulsiile prezintă manifestarea clinic distinctivă a disfuncțiilor neurologice la copii și nou-născuți. Nou-născuții cu accese prezintă un risc pentru deces neonatal, retard în dezvoltarea neuropsihică și de instalare ulterioară a epilepsiei ca maladie de sine stătătoare. Deși crește numărul unităților de îngrijire neonatală, accesele convulsive continuă să prezinte o problemă dificilă în plan terapeutic și prognostic. Profilul etiologic variabil al convulsiilor se datorează perfecționării managementului obstetrical și neonatal, se reduce frecvența insulturile la care este supus creierul în dezvoltare. În prezent stabilirea cauzei convulsiilor este facilitată prin introducerea noilor tehnici, în special de neuroimagică.

Mortalitatea copiilor cu convulsii, în perioada de nou-născut, s-a redus considerabil pe parcursul timpului. În studiile anterioare se raporta o mortalitate de 40% [15], iar în relațiile mai recente – de 20% [13]. Cu toate acestea, prevalența sechelelor în dezvoltarea neuropsihică pe termen lung rămâne în stagnare – 30% [5]. Ca factori ce pot influența retardul în dezvoltarea motorie, verbală și în cea psihică sunt etiologia crizelor și paternii specifici ai EEG.

Scopul studiului

De a determina profilul etiologic și consecințele neuropsihice ale convulsiilor neonatale.

Material și metode

Grupul de studiu a fost format din nou-născuții care au fost internați în Centrul Științifico-Practic în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, în secția Psihoneurologie a nou-născuților, în decursul anilor 2007-2008. Criteriile de selecție a pacienților au fost: 1) vârsta gestațională mai mare de 37 de săptămâni; 2) convulsiile clinice în perioada neonatală; 3) evaluarea lor pe parcursul a 12 luni. Stabilirea diagnosticului de convulsii s-a bazat pe observarea clinică, pe examenul EEG sau pe datele anamnezei. Pe parcursul evaluării clinice a convulsiilor suspecte s-au exclus fenomenele care puteau mima convulsiile. Au fost culese datele prenatale, perinatale și neonatale prin examinarea minuțioasă a cartelelor de ambulatoriu.

După Volpe [19], convulsiile au fost clasificate în: subtile, clonice, tonice, mioclonice. Deseori copiii au manifestat accese polimorfe, dar ca bază a fost luat cel mai prominent tip de convulsii. În tratament a fost utilizat Fenobarbitalul în doze terapeutice de 5 mg/kg. În caz de persistență a crizelor, a fost utilizat Diazepamul în dozele corespunzătoare vârstei.

S-a stabilit diagnosticul etiologic bazându-ne pe datele anamnezei, examenul clinic, datele de laborator și neuroimagică. Au fost utilizate tehnicile EEG, USG și TC cerebrală. Testările de laborator au inclus nivelul glucozei serice, nivelul Ca, Mg, ureei, K, Na, probele hepatice, la necesitate, s-a determinat spectrul de aminoacizi. La copiii cu leziuni hemoragice, a fost examinată coagulabilitatea sângelui.

Copiii au fost repartizați în următoarele grupuri etiologice: 1) afectare hipoxicoischemică cerebrală; 2) leziune traumatică cerebrală (hemoragii); 3) disgeneziile cerebrale; 4) dereglări metabolice tranzitorii; 5) infecții; și 6) cauze neidentificate.

În grupul pacienților cu afectare hipoxicoischemică cerebrală am inclus copiii care au suferit hipoxie în perioadele antenatală, intranatală și postnatală. Diagnosticul hipoxiei in-

tranatale s-a bazat pe următoarele criterii: scor Apgar < 7, acidemie metabolică și convulsii în primele 24 de ore după naștere. În funcție de criteriile anterioare, afectarea hipoxicoischemică a fost clasificată în trei grade: I, II, III (Volpe) [19]. În grupul pacienților cu hemoragii intracerebrale au fost incluși pacienții cu hemoragii epidurale, subdurale, subarahnoidiene, precum și cu cele intraparenchimotoase. În studiul nostru nu am concretizat natura acestor hemoragii (coagulopatică, idiopatică ș.a.).

Toți copiii au fost supuși examenului prin EEG computerizată. Înregistrarea paternilor EEG a avut durata de 30 min. S-au gradat rezultatele examenului prin EEG în perioada interictală în 4 categorii, utilizând criteriile publicate în diverse surse internaționale [7]. Modificările ușoare includeau unde ascuțite tranzitorii și scăderea sau absența paternilor normali. Modificările moderate includeau activitatea de fond cu voltaj scăzut, dismaturitatea de 2 sau mai multe săptămâni în funcție de vârsta gestațională, asimetria voltajului sau a frecvenței. Anomaliile severe le includeau pe cele cu paterne nediferențiate și cu un voltaj scăzut, trasee reactive, paterne suppression-burst sau cu o areactivitate electrocerebrală.

După necesitate, a fost efectuată TC cerebrală. Examinarea TC a fost caracterizată ca fiind normală sau patologică. Examinarea patologică a inclus leziuni intraparenchimotoase și extraparenchimotoase.

Copiii au fost supravegheați timp de un an, fiind utilizate internările repetate, consultațiile de ambulatoriu sau uneori convorbirile telefonice cu părinții sau cu medicii de familie din raioane. Pentru examinarea lor în staționar a fost inclusă o echipă multidisciplinară de specialiști: neuropediatri, psihologi, fizioterapeuți. În acest studiu am evaluat dezvoltarea neuropsihică și motorie, precum și prezența acceselor convulsive. Copiii cu convulsii neonatale au fost examinați minim de 3 ori (la 2 luni, între 6 și 9 luni și între 9 și 18 luni) în incinta ICȘPÎDOSM și C. De fiecare dată a fost efectuată o examinare neurologică minuțioasă.

În examenul neurologic de fiecare dată a fost măsurată circumferința capului, a fost examinată funcția nervilor cranieni, funcția motorie. Examenul motor a inclus testarea tonusului muscular, coordonarea mișcărilor, reflexele (profunde tendinoase, posturale, primitive). Aptitudinile motorii sunt comparate cu cele corespunzătoare vârstei. În cazurile necesare s-a efectuat oftalmoscopia. Afectarea văzului a fost confirmată în mod obligatoriu și de către oftalmolog. Statusul neurologic a fost clasificat ca: în normă, dacă nicio anomalie nu se depistează; deficit neurologic ușor, dacă sunt dereglări la examinarea prezentă, dar care au o semnificație nepronunțată; deficit moderat, dacă dereglările depistate cauzează o afectare funcțională; deficit sever, dacă este necesară o îngrijire permanentă a copilului de către asistent.

Accesele convulsive postneonatale s-au diagnosticat în cazurile în care copilul a manifestat mai mult de o criză afebrilă și neprovocată.

Consecințele neuropsihice au fost considerate nefavorabile, dacă la copil a fost prezent un deficit motor de la moderat până la sever și/sau afectare a văzului la vârstele de la 12 până la 18 luni, retard în dezvoltarea mentală, accese convulsive postneonatale. Prognosticul celorlalți copii a fost considerat favorabil.

Rezultate și discuții

Pe parcursul anului 2007, din 646 de copii internați în secția Neuropsihiatria nou-născuților din incinta ICȘPÎDOSM

și C, convulsii au dezvoltat 69 de copii (10,6%). Dintre aceștia au fost excluși 2 copii, pentru că nu corespundeau criteriilor de includere. Doi copii au părăsit țara și, la fel, au fost excluși din studiu. Studiul ulterior s-a axat pe 65 de copii (31 de fete și 34 de băieți), cu vârstele de gestație cuprinse între 37 și 42 de săptămâni (în medie – 40 de săptămâni), cu un anamnezic de convulsii neonatale; care au fost supravegheați ulterior cel puțin 12 luni. Masa corporală la naștere a variat între 2050 g și 4536 g (în medie – 3400 g).

Debutul convulsiilor s-a înregistrat în prima zi de viață la 41 de copii (63%); în a doua sau a treia zi a vieții – la 14 copii (21,5%); iar la restul, 10 copii (15,3%) – după a treia zi de viață. Distribuția după tipul clinic a fost următoarea: clonice – 43 (66,15%); tonice – 10 (15,3%); subtile – 7 (10,7%); mioclonice – 5 (7,7%). Toți copiii au făcut un tratament antiepileptic, 65 de copii au administrat Fenobarbital în doza de menținere de 3-5 mg/kg, iar la 14 (22%) copii cu convulsii refractare s-a mai adăugat un al doilea preparat (Diazepam).

Distribuirea în funcție de etiologie a crizelor neonatale la copiii incluși în studiu este expusă în tabelul 1. Cele mai frecvente cauze ale acceselor epileptice sunt: hipoxiischemia cerebrală și hemoragiile intracerebrale. Din 20 de copii cu asfixie intranatală, 4 au avut encefalopatie de gradul II, iar 16 – encefalopatie de gradul III. Scorul mediu Apgar a fost 5 (variind de la 0 la 7). Copiii cu hemoragii neexplicate au fost supuși examenului de coagulare a sângelui. Diagnosticul hemoragiilor extraparenchimotoase includea hemoragii subdurale (7), subarahnoidiene (3) și combinate (2). Dintre cei 19 copii cu cauze neidentificate, 13 au avut convulsii în a treia zi a vieții, iar 6 copii – după a cincea zi de viață.

Tabelul 1

Distribuția convulsiilor neonatale în funcție de etiologie

| Factorul etiologic | Numărul (%) |
|---|---|
| Hipoxiischemie globală cerebrală - intrapartum - antepartum | 20 de copii (30,7%) 14 (21,5%) 6 (9,2%) |
| Hemoragie intracerebrală - subdurală - subarahnoidiană - combinată | 12 copii (18,3%) 7 (10,7%) 3 (4,6%) 2 (3%) |
| Disgenezii cerebrale - hidrocefalie congenitală - agenezia corpului calos | 6 (9,2%) 3 (4,6%) 3 (4,6%) |
| Deregări metabolice tranzitorii - hipoglicemie - hipocalcemie | 5 (7,6%) 2 (3%) 3 (4,6%) |
| Infecții intrauterine - cu citomegalovirus - cu herpes simplu | 3 (4,6%) 2 (3%) 1 (1,6%) |
| Etiologie necunoscută | 19 (29,2%) |

Consecințele au fost considerate nefavorabile după 12 luni de urmărire și de evaluare, dacă au fost prezente schimbări în examenul neurologic și/sau testările cognitive, sau dacă au persistat accesele convulsive și în perioada postneonatală. În tabelul 2 sunt expuse consecințele neuropsihice pentru fiecare grup. Dintre toți copiii examinați, 46 de copii (70%) au fost considerați ca fiind normali pe toate ariile evaluate, iar 19 copiii (30%) au manifestat schimbări în statusul neurologic.

În tabelul 3 este redat gradul de severitate în afectarea neuropsihică în funcție de etiologia convulsiilor. Consecințele

grave sunt prezente la: 8 din 17 copii, cu predominarea acceselor tonice; 15 din 54 de copii, cu accese clonice; 2 din 12 copii, cu accese subtile. Niciunul din cei 6 copii cu convulsii mioclonice n-au avut consecințe grave.

Tabelul 2

Sumarul consecințelor neurologice la vârsta de 1 an (n=65)

| Consecințe generale Favorabile (normal/schimbări ușoare) Nefavorabile (moderate/schimbări marcante) | Numărul (%) 46 de copii (70%) 19 copii (30%) |
|--|--|
| Afectare neuropsihică Ușoară Medie Severă | 17 copii (26,1%) 5 copii (6,1%) 14 copii (21,5%) |
| Caracteristica modificărilor neurologice Modificarea circumferinței capului Macrocefalie Microcefalie | 16 copii (24,6%) 1 copil (1,5%) 15 copii (23,1%) |
| Deregări motorii Parapareză spastică Parapareză hipotonă Parapareză distonică Hemipareză spastică | 10 copii (15,3%) 4 copii (6,1%) 5 copii (7,6%) 6 copii (9,2%) |
| Afectarea văzului Moderată Severă | 5 copii (7,6%) 2 copii (3%) |
| Afectare cognitivă Retard psihic, grad mediu Retard psihic marcant | 12 copii (18,4%) 19 copii (29,2%) |
| Convulsii ulterioare | 17 copii (26,1%) |

Tabelul 3

Consecințele legate de etiologia convulsiilor neonatale

| Etiologie | Retard neuropsihic (nr. de cazuri) - ușor-moderat - sever | Dezvoltare a acceselor ulterioare (nr. de cazuri) | Consecințe favorabile (nr. de cazuri) |
|---------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| Hipoxiischemie | 12 5 | 5 | 15 |
| Hemoragie | 5 2 | 3 | 9 |
| Disgenezie cerebrală | 0 6 | 3 | 0 |
| Deregări metabolice tranzitorii | 1 0 | 1 | 4 |
| Infecții intrauterine | 1 0 | | 2 |
| Etiologie necunoscută | 3 0 | 5 | 17 |

Am remarcat că examenul neurologic are o valoare predictivă de 100% pentru prognosticul pe termen lung. Majoritatea acceselor din populația noastră de studiu au fost simptomatice, iar numărul de copii cu o etiologie neidentificată a fost mult mai redus decât în alte studii [1, 9]. Hipoxiischemia globală cerebrală a fost cea mai frecventă cauză a convulsiilor neonatale (30,77%), mai frecvent fiind menționată hipoxiischemia intrapartum.

În studiul nostru, așa cauze ca dereglările metabolice tranzitorii, au fost mai puțin implicate în mecanismul de dezvoltare a convulsiilor neonatale, comparativ cu alte studii [2]. Cu 30 de ani în urmă, numărul de convulsii care au ca etiologie

dereglările metabolice tranzitorii era de 10 ori mai mare [8]. De asemenea, au fost depistate doar câteva cazuri (4,62%) de infecție cu citomegalovirus și *herpes simplex* ca cauză a convulsiilor neonatale. Acest lucru posibil se datorează nivelului înalt de asistență medicală neonatală, cu depistarea și cu tratarea precoce a acestor infecții.

Multe relatări anterioare [16] au evocat faptul că etiologia deține un rol primordial în convulsiile neonatale. În studiul nostru am arătat că disgeneziile cerebrale, hipoxiischemia globală cerebrală și infecțiile sistemului nervos sunt factorii etiologici cei mai frecvenți ai convulsiilor neonatale, care au un prognostic nefavorabil. Contrar acestui fapt, la copiii cu dereglări metabolice tranzitorii, cu hipoxiischemie focală cerebrală au o evoluție favorabilă. Consecințele favorabile după hemoragiile intracerebrale se explică prin faptul că, în studiul nostru, n-au fost incluși prematurii, ci doar copiii născuți în termen.

N-am stabilit o legătură evidentă între tipul de convulsii și consecințele ulterioare ale acestora. În unele studii [18] se raportează faptul că convulsiile tonice și cele subtile au un prognostic mai grav. Aceste divergențe posibil se datorează faptului că, în studiile raportate anterior [17], au fost incluși și copiii prematuri, iar în studiul nostru au fost incluși numai copiii născuți la termen. Pentru prematuri sunt specifice nu numai convulsiile tonice, dar deseori aici mai sunt asociate leziunile cerebrale grave, așa ca hemoragiile intraventriculare, care se soldează cu prognostic nefavorabil.

În raportul nostru, de asemenea, am demonstrat că examenul neurologic are un rol extrem de important, dacă acesta este favorabil în prima lună și pe parcursul primei jumătăți de an, atunci putem conta pe un prognostic favorabil către vârsta de 12 - 18 luni.

De asemenea, un element important al studiului nostru a fost evaluarea de frecvență în apariția altor tipuri de convulsii după accesele neonatale, până la vârsta de 1 an, care s-a dovedit a fi destul de ridicat, în jur de 26, 1%. Studiul tipurilor de epilepsie care au evoluat din convulsiile neonatale este următorul scop pe care ni-l propunem.

Sumând cele expuse anterior, putem conchide că prognosticul pentru termen lung al convulsiilor neonatale depinde în mare măsură de etiologia acestora, fiind totuși favorabil în 70% din cazuri.

Bibliografie

1. Brodie M., Schachter S. Epilepsy, Oxford, 2001, p. 83.
2. Cerovac N., Jovic N. Epilepsy following hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical and EEG follow-up, *Epilepsia*, 2005, vol. 46, p. 80.
3. Leppik I. Patient with epilepsy, Newtown, Pennsylvania, USA, 2001, p. 224.
4. Ilciuc I. Curs de Neuropediatrie, Chișinău, 2007, p. 290.
5. Ilciuc I., Diaconu V., Calcii C. Epilepsia copilului mic, Chișinău, 2008, p. 248.
6. Ilciuc I., Bircă A., Hadjiu S. Sindroamele epileptice la copii, Chișinău, 1997, p. 54.
7. Painter M. J., Scher M. S., Stein A. D. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N. Engl. J. Med.*, 1999 Aug 12, p. 341-347.
8. Popescu. V. Neurologie pediatrică, vol. 1, Teora, 2001, p. 619-900.
9. Ried. S. Epilepsy, pregnancy and the child, Blackwell Science, 1996, p. 81.
10. Scher M. S., Trucco G. S., Beggarly M. E. Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental associations. Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental asociat 1998 Jul; 19(1): 37-41.
11. Sheth R. D. Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures. *Pediatr. Neurol.*, 1999 Jan; 20(1): 27-30.

Cornelia Calcii, asistent universitar
Cursul de Neuropediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. Burebista, 93
Tel.: 280547
E-mail: cornelialcalcii@yahoo.com

Recepționat 14.01.2009

Distrofii dentare la lucrătorii medicali, predispuși riscurilor din mediul ocupațional

T. Costru

Catedra Stomatologie Terapeutică, FPM, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Level and Structure of Dental Post-Eruptive Dystrophy in Medical Workers Exposed to Occupational Environmental Risks

This article presents the results of a study to determine and analyze the level and structure of dental post-eruptive dystrophy in medical workers exposed to occupational environmental risks. The study group consisted of 945 medical workers from 5 districts from the central area of the Republic of Moldova, employees of dental, pharmaceutical and laboratory services. In generally, morbidity of dental post eruptive dystrophy most common is the abrasion of dental tissues, followed by hyperesthesia, dental erosion, arrow-headed defects, acid necrosis and endogenous dental necrosis, respectively.

Key words: morbidity, level, structure.

Профессиональный риск возникновения зубных дистрофий у работников медицинской сферы

Цель исследования – выявление структуры и частоты обнаружения некоторых поражений зубных тканей, возникающих после прорезывания зубов у определенных категорий работников медицинской сферы в связи с профессиональным риском.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, структура.

Introducere

Morbiditatea prin afecțiuni stomatologice la angajații din sistemul de sănătate este influențată de un șir de factori de mediu exterior, în special, de cei ce țin de anturajul ocupațional [3, 4].

De notat că realizările obținute în ultimii ani în sfera serviciilor de sănătate prin crearea de condiții de muncă, inclusiv prin implementarea tehnologiilor medicale avansate, nu au exclus deocamdată impactul negativ al perioadei de tranziție, cât și cultivarea insuficientă a deprinderilor angajaților de a respecta cerințele de protecție individuală [4].

Distrofiile dentare posteruptive continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică prin morbiditatea persistentă în pofida existenței unor măsuri de profilaxie. Aceste măsuri de prevenire vizează atât crearea unui mediu ocupațional favorabil, cât și sporirea responsabilității personalului medical în diminuarea riscurilor medicale.

În cadrul instituțiilor medicale din țară, unde un șir de categorii de angajați în procesul de activitate vin în contact cu factorii predispozanți în dezvoltarea distrofiilor dentare posteruptive, nu am atestat studii care să monitorizeze starea sănătății orale la acest compartiment de maladii.

Scopul lucrării

Efectuarea unui studiu prin care să evidențiem și să delimităm indicii de extincție și intensitate a distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii medicali (profilurile: stomatologie, laborator, farmacie).

Pentru atingerea scopului studiului vizat, au fost stipulate următoarele obiective:

- Determinarea nivelului de extindere a distrofiilor dentare posteruptive globale și în funcție de sexe.
- Specificarea structurii morbidității distrofiilor dentare posteruptive totale și pe sexe.

Materiale și metode

Studiul inițial a urmărit stabilirea incidenței și a structurii distrofiilor dentare posteruptive pentru angajații instituțiilor medicale. Au fost incluși în cercetare lucrătorii medicali din 5 raioane din centrul Republicii Moldova (Nisporeni, Ungheni, Călărași, Strășeni, Hîncești), colaboratori ai serviciilor stomatologie, farmacie și de laborator. În total, au fost examinați 945 de persoane, cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani, inclusiv 767 de femei și 178 de bărbați.

În timpul examenelor medicale asupra contingentului definit s-a întreprins o anchetare epidemiologică prin interme-

diul unui chestionar elaborat special. Din motiv că în cadrul distrofiilor dentare posteruptive sunt incluse mai multe maladii [2], au fost studiate incidența și structura globală, inclusiv și în funcție de sex, pe 6 nosologii:

- Abraziunea țesuturilor dentare.
- Necroza acidă.
- Defecte cuneiforme.
- Eroziuni dentare.
- Necroza endogenă dentară.
- Hiperestezia dentară.

Cifrele absolute obținute în timpul studiului au fost transformate în valori relative. Pentru estimarea semnificației rezultatelor de cercetare, s-a recurs la calcularea indicelui de eroare reprezentativă (m) [1].

Rezultate și discuții

Așadar în studiul dat a fost inclusă o categorie specială de lucrători medicali (profilurile: stomatologie, farmacie și de laborator) prin aprecierea stării sănătății orale la capitolul distrofiilor dentare posteruptive.

Dat fiind faptul că contingentul respectiv de angajați, în procesul de activitate, vin în contact direct cu substanțe chimice predispozante în dezvoltarea acestor afecțiuni, cât și cu alte categorii de agresiuni din mediul ocupațional, ne-a preocupat în mod special răspândirea globală la cei examinați (fig. 1), care, în funcție de nosologii, a constituit: abraziuni ale țesuturilor dentare – 33,4±1,5%; necroză acidă – 4,1±0,6%; defecte cuneiforme – 23,7±1,3%; eroziuni dentare – 26,5±1,4%; necroză endogenă dentară – 2,4±0,5%; hiperestezie dentară – 31,6±1,5%.

Studiul morbidității în funcție de sexe a stabilit următorul nivel al distrofiilor dentare posteruptive la bărbați și la femei (tab. 1).

Tabelul 1

Ponderea distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii medicali în funcții de sexe

| Nr. d/o | Nosologiile | Femei n = 767 | | Bărbați n = 178 | |
|---------|-----------------------------------|------------------|----------|--------------------|----------|
| | | abs. | p1±m% | abs. | p2±m% |
| 1. | Abraziuni ale țesuturilor dentare | 254 | 33,1±1,7 | 66 | 37,0±3,6 |
| 2. | Necroză acidă | 31 | 4,0±0,7 | 8 | 4,4±1,5 |
| 3. | Defecte cuneiforme | 180 | 23,4±1,5 | 44 | 24,7±3,2 |
| 4. | Eroziuni dentare | 192 | 25,0±1,5 | 50 | 28,0±3,3 |
| 5. | Necroză endogenă dentară | 17 | 2,2±0,5 | 6 | 3,3±1,3 |
| 6. | Hiperestezie dentară | 239 | 31,1±1,6 | 60 | 33,7±3,5 |

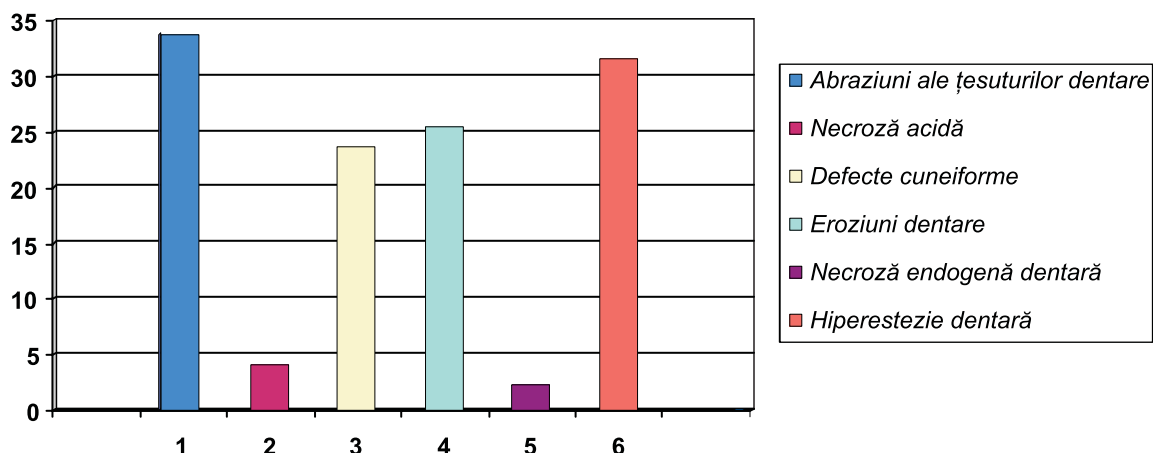


Fig. 1. Incidența distrofiilor dentare posteruptive globale la lucrătorii medicali.

Analizând acest indice al afecțiunilor descrise anterior, devine evident indicatorul majorat al nivelului distrofiilor dentare posteruptive la bărbați, care constituie: abraziuni ale țesuturilor dentare – $37,0 \pm 3,6\%$; necroză acidă – $4,4 \pm 1,5\%$; defecte cuneiforme – $24,7 \pm 3,2\%$; eroziuni dentare – $28,0 \pm 3,3\%$; necroză endogenă dentară – $3,3 \pm 1,3\%$; hiperestezie dentară – $33,7 \pm 3,5\%$.

Tabelul 2

Structura distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii medicali în funcții de sexe

| Nr. d/o | Nosologiile | Femei n = 913 | | Bărbați n = 234 | |
|---------|-----------------------------------|------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | | abs. | pondere, % | abs. | pondere, % |
| 1. | Abraziuni ale țesuturilor dentare | 254 | 27,8 | 66 | 28,2 |
| 2. | Necroză acidă | 31 | 3,3 | 8 | 3,4 |
| 3. | Defecte cuneiforme | 180 | 19,7 | 44 | 18,8 |
| 4. | Eroziuni dentare | 192 | 21,2 | 50 | 21,4 |
| 5. | Necroză endogenă dentară | 17 | 1,8 | 6 | 2,6 |
| 6. | Hiperestezie dentară | 239 | 26,2 | 60 | 25,6 |

Unul dintre obiectivele de cercetare viza determinarea structurii distrofiilor dentare posteruptive.

În structura morbidității globale (fig. 2), întâietatea le revine abraziunilor țesuturilor dentare, cu o pondere de 27,8%; urmează ca incidență hiperestezia dentară – 26,0%; locul trei le revine eroziunilor dentare – 21,2%; pe locul patru se clasează defectul cuneiform – 19,6%; urmate de necroză acidă – 3,4%; în final, necroza endogenă dentară – 2,0%.

În funcție de sexe s-a constatat următoarea distribuția a distrofiilor dentare posteruptive în lotul de studiu (tab. 2).

Analizând în comparație structura afecțiunilor dentare posteruptive în funcție de sexe, constatăm că distribuția maladiilor se menține în raport constant vizavi de lotul global, cu o ușoară ascensiune în unele nosologii la bărbați.

Concluzii

1. La lucrătorii medicali cuprinși în studiu s-a constatat următorul nivel al distrofiilor dentare posteruptive: abraziuni ale țesuturilor dentare – $33,4 \pm 1,5\%$; hiperestezie dentară – $31,6 \pm 1,5\%$; eroziuni dentare – $25,6 \pm 1,4\%$; defecte cuneiforme – $23,7 \pm 1,3\%$; necroză acidă – $4,1 \pm 0,6\%$; necroză endogenă dentară – $2,4 \pm 0,5\%$.

2. Incidența mai înaltă a morbidității prin distrofii dentare posteruptive se înregistrează la sexul masculin.

3. În structura distrofiilor dentare posteruptive totale, întâietatea o dețin abraziunile țesuturilor dentare, locul doi îi revine hiperesteziei, locul trei îl au eroziunile dentare, după

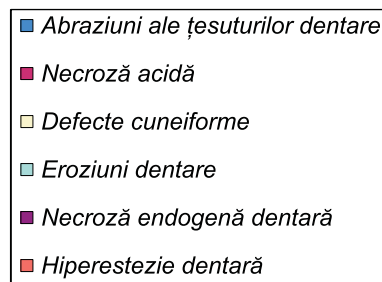
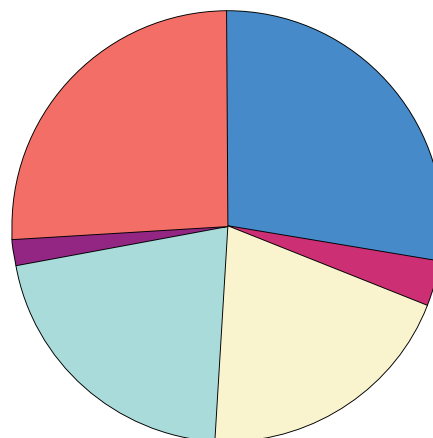


Fig. 2. Structura distrofiilor dentare posteruptive la lucrătorii medicali.

care urmează defectele cuneiforme, apoi necroza acidă și pe ultimul loc – necroza endogenă dentară, existând însă o ușoară creșterea în unele nosologii la bărbați.

Bibliografie

1. Popușoi E., Ețco C., Coțofană Gh., Marcu Gr., Ciobanu M. Aplicarea metodelor epidemiologice ale bolilor nontransmisibile în studiul sănătății publice. Chișinău, 1995.
2. Боровский Е. В., Леус П. А., Леонтьев В. К. Эпидемиологическое обследование состояния полости рта населения. Метод. рекомендации, Москва, 1985.
3. Грошиков М. И. Некариозные поражения тканей зуба. Москва, 1985.
4. Кушнир А. Гигиенические и деонтологические аспекты стоматологии. Кишинев, 2007, с. 15-58.

Tudor Costru, dr., asistent universitar
Catedra Stomatologie Terapeutice
Facultatea Perfecționarea Medicilor
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. 31 August 1989, 63
Tel.: 272342

Recepționat 23.01.2009

Some Directions of Pharmaceutical Industry Development in the Republic of Moldova

B. Parii, L. Rusnac, V. Valica, S. Parii

Scientific Center of Medicines Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau

Direcții posibile de dezvoltare a industriei farmaceutice în Republica Moldova

Industria farmaceutică este una dintre ramurile prioritare în economia mondială. Pentru Republica Moldova, țară cu un potențial științific adaptat modest la elaborarea și la implementarea în practică a medicamentelor, aceasta este o ramură strategică. Cinci direcții de dezvoltare a industriei farmaceutice sunt prioritare în Republica Moldova și în alte state, cu un potențial economico-financiar similar. Elaborarea, producerea și implementarea în practica terapeutică a medicamentelor originale, care necesită alocații financiare impunătoare și un potențial științific înalt-calificat, în prezent depășește posibilitățile țărilor în curs de dezvoltare. Fabricarea produselor generice constituie 90% din producția de medicamente autohtone. Noile combinații de substanțe active cunoscute prezintă un aspect cost/eficiență/inofensivitate actual pentru terapeuica modernă. A patra direcție de perspectivă în industria farmaceutică este elaborarea unor principii active, cu proprietăți fizico-chimice modificate, care ar micșora riscul efectelor nedorite (alergizarea) și, prin urmare, ar ameliora tratamentul. O importanță indiscutabilă prezintă implementarea în practica medicală a produselor destinate terapiei personalizate, cu folosirea realizărilor moderne din domeniul farmaceuticii.

Cuvinte-cheie: medicament original, medicament generic, medicament combinat.

Возможные направления развития фармацевтической промышленности в Республике Молдова

Фармацевтическая промышленность является одной из приоритетных отраслей в мировой экономике. Для Республики Молдова, при существующей квалификации научного потенциала в области разработки и внедрения лекарственных средств, данная отрасль является стратегически важной. Были выявлены пять возможных направлений развития фармацевтической промышленности в Молдове и в странах с аналогичным финансово-экономическим положением. Производство и внедрение в терапевтическую практику новых оригинальных лекарств, требующих значительных финансовых капиталовложений и высококвалифицированного научного потенциала, является важным направлением. Производство генериков составляет около 90% фармацевтической продукции в Республике Молдова. Новые комбинации активных веществ с их терапевтическим потенциалом – это многообещающее направление в развитии лекарственного производства. Весьма перспективной представляется и разработка новых активных препаратов с измененными физико-химическими свойствами, позволяющих уменьшить риск побочных эффектов (аллергизации) и, как следствие, повысить эффективность лечения. Несомненную роль сыграет внедрение в медицинскую практику лекарственных средств, предназначенных для персонализированной фармакотерапии с использованием достижений в области фармакогенетики.

Ключевые слова: оригинальное лекарство, генерическое лекарство, комбинированное лекарство.

Introduction

A drug is defined as a chemical substance or psychogenic factor which after being introduced into the human or animal body in an adequate dose, cures and/or ameliorates particular symptoms of an illness or medical condition, or which may be used as preventive medicine which does not treat existing or pre-existing diseases or symptoms, or which can be used for diagnosis of a disease, or used to otherwise enhance physical or mental well-being. The drug should be licensed for production and authorized for medical use and placed on the pharmaceutical market in several countries which are members of WHO [1].

Some governments define the term drug by law. In the United States the definition of “drug” in the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act includes “articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals” and “articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals.” Consistent with that definition, the U.S. separately defines narcotic drugs and controlled substances, which may include non-drugs, and explicitly excludes tobacco,

caffeine and alcoholic beverages.

A medicinal product is defined in amended Directive 2001/83/EC as:

‘... any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings... [or] any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis’[2].

“Drug” is thought to have originated from Old French “drogue”, possibly deriving later into “droge-vate” from Middle Dutch meaning “dry barrels”, referring to medicinal plants preserved in them.

Three major demographic trends in the developed world—aging population, increased life expectancy, and increased incidence of chronic diseases—make for ideal conditions for increased used of medicines (Table 1).

The increased used of medicines will have important consequences for consumers. First, morbidity and mortality will be reduced. According to a study by the London-based

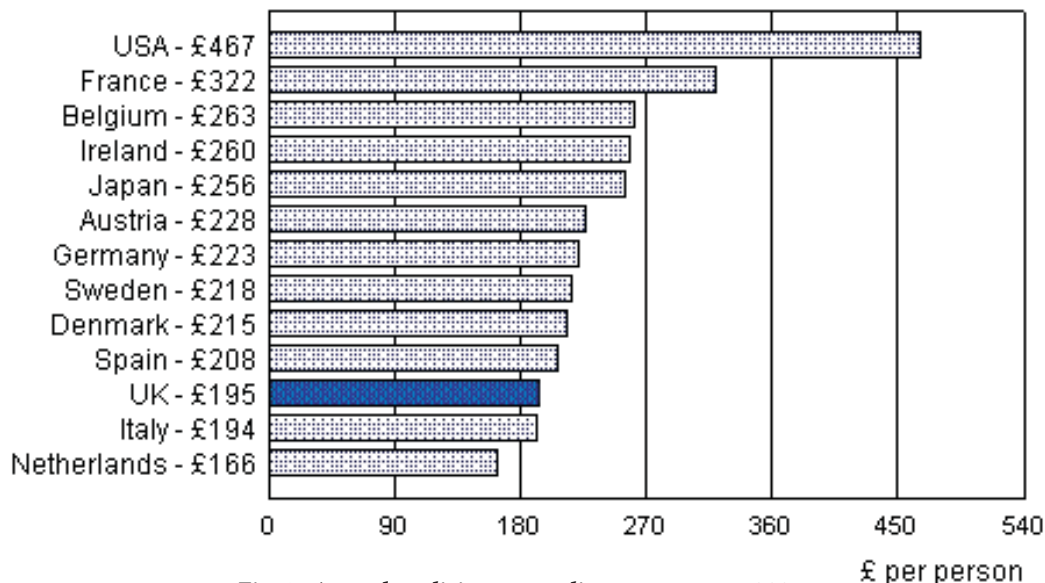


Fig. 1. Annual medicines expenditure per person, 2007.

Notes: £ per person, Includes prescription and hospital medicines; Source: IMS (Intercontinental Marketing Services) World Review, United Nations, World Population Prospects, Office for National Statistics

Office of Health Economics, pharmaceuticals will account for 10 to 40 percent of future reductions in heart disease mortality, 15 to 40 percent in cerebro-vascular disease, 28 to 65 percent in breast cancer, and 3 to 26 percent in lung cancer. Second, medical costs will be reduced. According to estimates by the National Bureau of Economic Research, based in Cambridge, MA, USA, replacing older medicines with newer ones increases drug spending by an average of \$18 but reduces other health-care costs by \$129, resulting in a net saving of \$111 per person. Finally, greater use of medicines will create an increased quality of life for consumers (Fig. 1).

Table 1

World trade in pharmaceuticals, 2007, billion £

| Country | Exports £ | Imports £ | Balance £ |
|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Switzerland | 20,206 | 9,336 | 10,870 |
| Ireland | 9,664 | 1,520 | 8,144 |
| Germany | 24,395 | 18,810 | 5,586 |
| UK | 14,567 | 10,291 | 4,276 |
| France | 13,675 | 10,135 | 3,540 |
| Sweden | 4,726 | 1,731 | 2,995 |
| Netherlands | 7,439 | 7,276 | 0,163 |
| Italy | 7,607 | 8,466 | -859 |
| Spain | 4,142 | 5,227 | -1,085 |
| Japan | 1,736 | 4,625 | -2,889 |
| USA | 17,491 | 35,801 | -18,310 |

Source: EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, JPMA – Japan Pharmaceutical Manufacturers Associations, US Census Bureau, UK Customs and Excise

Industry studies claim that newer medicines contribute to reduced hospitalizations and surgery, fewer adverse effects from medication, decreased complications of disease, and increased worker productivity [3].

In a global industry such as pharmaceuticals, it is important to be among the top group of the world's pharmaceutical producers (Table 2).

Table 2

Top world pharmaceutical corporations, 2007

| Company | Country | Sales billion £ | Growth* % | Market share** % |
|----------------------|---------|-----------------|-----------|------------------|
| Pfizer | USA | 22,292 | -2 | 6.7 |
| GlaxoSmithKline | UK | 18,847 | 1 | 5.6 |
| Novartis | SWI | 17,154 | 9 | 5.1 |
| Sanofi Aventis | FRA | 16,788 | 8 | 5.0 |
| Astrazeneca | UK | 15,010 | 9 | 4.5 |
| Johnson & Johnson | USA | 14,478 | 5 | 4.3 |
| Roche | SWI | 13,814 | 18 | 4.1 |
| Merck & Co | USA | 13,631 | 8 | 4.1 |
| Abbott | USA | 9,570 | 8 | 2.9 |
| Lilly | USA | 8,335 | 13 | 2.5 |
| Leading 10 | | 149,920 | 6 | 44.9 |
| Amgen | USA | 8,188 | 1 | 2.5 |
| Wyeth | USA | 7,949 | 8 | 2.4 |
| Bayer | GER | 7,020 | 13 | 2.1 |
| Bristol-Myers Squibb | USA | 6,519 | 6 | 2.0 |
| Boehringer Ingelheim | GER | 6,277 | 11 | 1.9 |
| Schering-Plough | USA | 6,181 | 10 | 1.9 |
| Takeda | JAP | 5,479 | 9 | 1.6 |
| Teva | ISR | 5,300 | 12 | 1.6 |
| Novo Nordisk | DEN | 3,336 | 18 | 1.0 |
| Daiichi Sankyo | JAP | 2,925 | 7 | 0.9 |
| Leading 20 | | 209,093 | 7 | 62.6 |

Notes: By worldwide sales value, *calculated in US\$, ** IMS (Intercontinental Marketing Services) audited markets; Source: IMS (Intercontinental Marketing Services)

An analysis of the world's top 100 medicines reveals that, after the USA, Britain's pharmaceutical companies' market share is more than all its European competitors combined (Fig. 2) [3].

There are five development pathways in the pharmaceutical industry.

I. The synthetic or classical development pathway of drug development

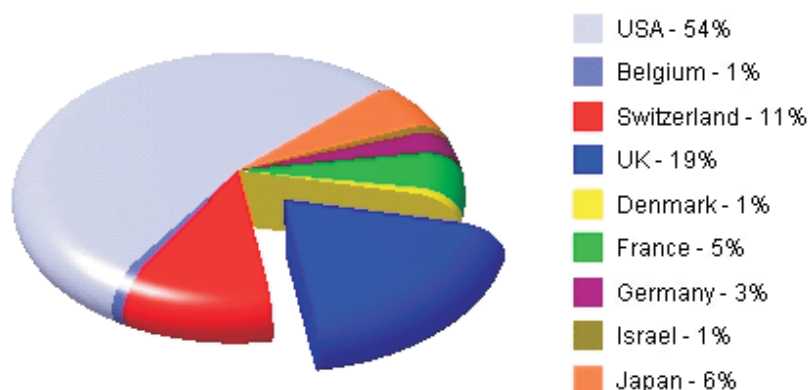


Fig. 2. Sales share of the world's top 100 prescription medicines 2007.

Source: IMS (Intercontinental Marketing Services)

The classic paradigm of synthetic drug development consists of four steps: drug discovery and design, preclinical and clinical studies. This paradigm results in a drug-development process that is high risk, time-consuming, and expensive. The process requires screening an average of 10,000 active compounds to find a single compound that successfully makes its way through validation to drug approval and the marketplace.

The potential of new molecules in drug development is judged on the basis of the benefit/risk ratio. Preclinical safety – which includes the classical toxicology disciplines and safety pharmacology, immunotoxicology, drug metabolism and pharmacokinetics – is an important dimension for comparing similar molecules and helps in the selection of molecules with superior chance for a successful development. New *in silico* or *in vitro* methods are available or are under development which makes possible a much more rapid assessment of a series of compounds for major liabilities (e.g., genotoxicity, major organ toxicities, teratogenicity, immune system perturbations, drug-drug interaction potential). Early safety evaluation takes advantage of these new tools to build a testing strategy which begins with target assessment and extends to lead compound optimization and the selection of clinical candidates. Starting with *in silico* techniques (verification of databases to detect structural alerts; and also modeling, etc.) and *in vitro* methods (enzymatic or cellular models, preferably with humanized cell lines) applied methods become more complex (e.g. *in vivo* imaging) and as result the selection of potential drug candidates in a project narrows. These tests are intended to support science-based decisions and target the nature of the molecule under consideration taking all previous experience with a compound class into account. Today *in vitro* methods are not ready to replace *in vivo* testing entirely because results are limited by the uncertainty of extrapolation to a whole organism and the human species. However, they allow to focus *in vivo* evaluations to the relevant questions, support selection of the most promising clinical products, help in refining study designs and overall allow to reduce the amount of required *in vivo* animal and human testing.

Pharmaceutical R&D is a highly complex set of processes in which uncertainty and risk persist throughout long cycles of discovery and development. On average the development of safe and effective medicines takes 12 -15 years at a total cost that is now approaching \$1 billion per product. Productivity for the industry as a whole, as measured as total cost per approved

drug, has declined. Although many internal and external factors contribute to this lowered rate of productivity clearly one approach to address this issue is redesigning the R&D engine to increase the rate of innovation and development of new products at a lower cost to meet medical needs [4,5,6,7].

The highly expensive development process of original drugs makes it unaffordable for pharmaceutical industries of CIS countries, including Republic of Moldova. There will be fewer originators of new therapeutic classes of drugs such as Morton's Ether, Sir Fleming's Penicillin, Domagk's Prontosil, Sertürner's Morphine, Banting and Best's Insulin. It is only with some skepticism that we consider the domestic drugs Izoturone, Pacovirine, Pimistimuline-3, BioR etc. as original products.

II. Generic production

The ongoing need to provide the population of the Republic of Moldova with cost-effective pharmacological therapies has led to an emergent public health initiative in this country for the production of generic versions of therapeutic products. Generics have historically afforded considerable savings to the consumers in need of prescription and OTC medication. A recent report issued by the US Department of Health & Human Services estimates that generic drugs constitute 63% of the total prescription medicines sold in the US. The report also stated that generic drugs cost approximately 11% of the total cost of branded pharmaceuticals (on a per – dose basis) [8]. According to the Congressional Budget Office, generic drugs save consumers an estimated \$8 to \$10 billion a year at retail pharmacies. Even more billions are saved when hospitals use generics [9].

Therefore, generic drugs can save patients and insurance companies substantial costs. The relatively low price of generics is determined by the fact that:

- Manufacturers do not incur the cost of drug discovery;
- Manufacturers do not have to prove the safety and efficacy of the drugs through clinical trials (although they have to conduct bioequivalence study);
- Manufacturers do not incur marketing efforts, including media advertising, presentations by drug representatives, and distribution of free samples;
- Many generic drugs are already well-known to patients and providers (although under their branded name);
- Competition increases among producers when drugs no longer are protected by patents.

As manufacturers incur fewer costs in producing the generic drug and are therefore able to maintain profitability while

offering the drug at a lower price to consumers. The costs of the majority of generic drugs are quite low and many developing countries can easily afford their manufacturing. For example, the Republic of Moldova manufactures a number of generic products, amoxicilline, azitromicin, captopril, carbamazepin, ceftazidime, clotrimazole, diclofenac, metoprolol, lisinopril, indapamid, ranitidin, spironolacton, tramadol, etc.

The pharmaceutical drug production process is easily replicated and a generic drug product is virtually identical to the original. According to the legislation of many countries, generic drugs are identical or bioequivalent to the brand name counterparts in their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. By extension, therefore, generics are identical in their intended use, dose and strength, route of administration, safety, and efficacy. The drug's sponsor must show that a generic drug delivers the same amount of its active ingredient in the same amount of time as the trade-name counterpart. This bioequivalence is critical for proving that both the original and generic drugs will produce similar therapeutic results [9].

In most cases, generic products are available once the patent protections afforded to the original developer have expired. When generic products become available the market competition often leads to substantially lower prices for both the original brand name product and the generic forms. The time it takes a generic drug to appear on the market varies. In the US, drug patents give twenty years of protection, but they are applied for before clinical trials begin, so the effective life of a drug patent tends to be between seven and twelve years. The expiration of a patent removes the monopoly of the patent holder on drug sales licensing. Actually, there is no way to renew a patent after it expires. A new version of the drug with significant changes to the compound could be patented but this requires new clinical trials. In addition, a patent on a changed compound does not prevent sales of the generic versions of the original drug unless regulators take the original drug off the market. This allows the company to recoup the cost of developing that particular drug. After the patent on a drug expires it can be manufactured and sold by any pharmaceutical company. Since the drug has already been tested and approved the cost of simply manufacturing the drug will be a fraction of the original cost of developing that particular drug.

Generally, the people of the Republic of Moldova have more confidence in imported brands which are more expensive than locally produced pharmaceuticals, but with the growing economic uncertainties and budgetary constraints more consumers are expected to turn to local brands.

Meanwhile, increasingly health-conscious Moldavians are contributing to the growth of herbal and traditional medicines, a desire that is undeterred by the current economic environment. This trend is attributed to consumers' preference for self-administered healthcare, the prevalence of chronic illnesses that cannot be cured by conventional drugs, and the high pace of life which induces higher levels of stress. Consumers are increasingly turning from synthetic allopathic drugs (conventional drugs) to herbal products to maintain health and prevent illnesses. The rich biological heritage of Republic of Moldova presents a potential for the local pharmaceutical industry to lead in the herbal market. Many local players have already ventured into this arena, especially with the encouragement from the Government through various grants and incentives for R&D in the use of herbal products. Some of these are:

Amniocen, Coriocen, Todocamp, Pimistimulin-3, Pacovirin, BioR, Fibrofit, Imupurin, Medicas E, Enoxil, etc.

III. New combinations

The concomitant use of medicinal products may trigger the development of a fixed combination product which manufacturers believe will be more convenient for the consumers and ultimately improve compliance. Four main scenarios can be identified: the combination of well-known compounds already approved/used in combination; the combination of approved/well known compounds not previously approved in combination; the combination of one or more new chemical entity(ies) [NCE] with one or more well known compound(s); and the combination of two or more NCEs.

Almost half of marketed drugs are fixed combination preparations. Advantages of fixed combination preparations include: increased compliance, synergy, increased efficacy, reduced side-effects and lowered cost. Potential disadvantages include an inflexible fixed dose ratio and the possibility of incompatible pharmacokinetics and increased toxicity. Moreover, the physician or pharmacist – or both – may be ignorant of the totality of the medicine's contents. Some combinations of undisputed value are oral contraceptives, levodopa with decarboxylase inhibitors, pyrimethamine with sulphadoxine, etc. In other cases fixed-dose combinations may have value in strictly specified circumstances, but probably in some cases are over-prescribed. There is also widespread, unjustified use of combinations in over-the-counter preparations which may have unforeseen adverse effects. Combinations should only be used if each component is necessary for the desired effect and if the advantages outweigh the added risks of using 2 or more drugs. Before prescribing combination drugs, clinicians should always ask themselves a series of questions, of which the most important is whether the patient needs each drug in a particular combination, or if 1 component alone would suffice. In general, government regulatory bodies in developed countries are attempting to curb the use of combination drugs, but a better approach might be to better educate doctors on both the advantages and disadvantages of fixed combination preparations which would lead to improved methods of prescribing these drugs.

Neamon-hepa, taken in capsule form, is a pharmaceutical combination now being studied at The Scientific Center of Medicines of the Republic of Moldova. The drug is used in hyperammonemic conditions (the high concentration of ammoniac in the blood and especially in the brain). It is well-known that the main toxin in severe hepatic dysfunction (active chronic hepatitis, cirrhosis, encephalopathy and hepatic coma) ammoniac is not metabolized into urea due to albuminous failure. Neamon-hepa is prescribed in general conditions of physical and mental weariness associated with an albuminous failure, in specific asthenic conditions during convalescence. Capsulated Neamon-hepa is a pharmaceutical combination containing Spironolactone, Arginine aspartate and BioR. Spironolactone is a well-known K⁺ saving diuretic; Arginine aspartate a tonic substance used in hyperammonemic conditions, mental and physical asthenia; and also in certain memory disturbances; and BioR a spiruline micro-algae extract (extremely rich in vitamins, minerals and enzymes). The new pharmaceutical composition is intended to provide a combination of active substances which is super-additive and synergistic. Nevertheless, no additional side-effects are experi-

enced. The therapeutic effect of the combination corresponds approximately to the maximum achievable improvement. The principal advantage of the combination is the improved adherence to treatment due to the simplification of the regimen. This, in turn, should result in higher levels of efficacy. The main disadvantage is the inflexibility of the dosage.

The issues to consider when initiating a new regimen are potency, tolerability, convenience, coburdens, long-term toxicities, and future therapeutic options. Each participant (patient, physician and pharmacist) should be involved in determining the balance of these questions. Actually, these are the questions that play a large role in determining how patients accept new therapies that is the patient's ability to tolerate the drug and its overall convenience while physicians must consider potency, long-term toxicities, and future treatment options.

Also on the horizon is the issue of patients' co-payments for fixed-dose combinations. Obviously it is simpler for patients with third-party payers to make one co-payment for 3 drugs than separate co-payments for each. Finally, it is more convenient and economical for the provider to explain one instruction to the patient than several – one aspect of the growing issue of cost-effectiveness doctors must face in consulting with their many patients.

IV. Reducing the incidence of adverse reactions by modifying the drug's physical and chemical properties (e.g. allergenic properties of xenobiotics).

Many new drugs are expected to be developed in the coming years. Advances in technology and the knowledge of how cells and xenobiotics inter-react will allow pharmaceutical manufacturers to become more efficient in the R&D process. New technology allows life scientists to test drug candidates far more rapidly than in the past. Based on empirical observations, a correlation has been established and an index proposed to relate the physical properties of medicinal substances and their allergenic potentialities. This index, based on the physical properties of the substance (melting point, solubility, molecular weight, dose, etc.) has been verified on a series of commonly known drugs.

The allergenic index (indicating the probability of allergic reactions) directly correlates the molecular weight, dose and melting point of the substance, and indirectly with its solubility in water and/or lipids.

The formula of allergenic index is:

$$I = (0,001M + 0,5d + 0,01T) / 0,1S$$

where: I – allergenic index,

M – molecular weight of the substance,

d – dose in grams,

T – melting point in degrees Celsius, and

S – solubility in water or lipids g/100 ml.

The parameter I may have a wide range of variations, in which values lower than 1,0 indicate low allergenic character while values higher than 1,0 indicate the opposite.

Substances were selected in order to establish values for M, d, T, and S included at certain intervals and they were then separated into two groups, each of about 300 active substances. The average index I and the percentage showing the allergenic properties are presented in Table 3.

The allergenic index calculated from the proposed formula gives 0,44 for the first group and 3,24 for the second.

Table 3

Allergenic index of drugs with the melting point up to 100°C compared to those with melting point higher than 200°C

| M | d | T | S | I | % with allergenic properties |
|------------|--------------|-------------|-------------|------|------------------------------|
| 106 ± 16,9 | 0,35 ± 0,078 | 48,8 ± 3,92 | 19,7 ± 3,92 | 0,44 | 3 |
| 352 ± 40,1 | 0,42 ± 0,01 | 245 ± 5,4 | 9,3 ± 2,44 | 3,24 | 70 |

Table 4

Allergenic index for nicotinic acid and its derivatives

| Substance | M | d | T | S | I | Allergenic |
|------------------------------|-----|-----|---------|-----|------|------------|
| Nicotinic acid | 123 | 0,1 | 236-238 | 70 | 19,6 | Strong |
| Nicotinamid | 122 | 0,1 | 130-132 | 10 | 1,5 | Weak |
| Nicotinic acid dimethylamide | 132 | 0,5 | 20-25 | 0,1 | 0,14 | No |

The proposed formula allows a pharmaceutical manufacturer to estimate the potential of the drug/substance to develop allergenic properties.

Another example was chosen for nicotinic acid and two of its derivatives (Table 4).

We can see that the higher the value of I the higher are the allergenic properties of the drug. The allergenic index correlates well with the allergenic effects of different compounds; therefore, if the index is higher than 1,0 the xenobiotics have a potential to produce allergic reactions[12].

The characteristics of substances with a high allergenic index show that they tend to have high molecular weight, a high melting point and low solubility. These factors indicate the strong possibility that these compounds will be found in the body as solid particles, possibly as molecule associations or microcrystals, not as molecular solutions. As a result the antigen processing and presenting cells (such as macrophages or dendritic cells) will react more actively and increase the immune response of the body. Certainly, the chemical composition of xenobiotics is essential in manifesting allergenic potential. The solubility, melting point, and aggregation state of xenobiotics greatly influence the "recipient's" reaction. Substances with melting points higher than 2000C have enhanced allergenic properties compared to those substances with melting points lower than 1000C. Drugs with high allergenic potential are approximately 180 times less soluble in water than substances which do not manifest allergenic properties. Liposoluble substances behave similarly. Macromolecular compounds (proteins, mucopolysaccharides), large molecules presenting associations of molecules which are not ionized in organisms, also manifest a higher allergenic potential. Pharmacodynamic properties of drugs are influenced by the aggregation state of the substance. Crystalline substances are more allergenic; amorphous powders, liquids and gases, especially, are not. The stronger the intermolecular power the higher the possibility of allergic reactions. The formula shows that the allergenic index is dose - dependent – a larger amount of substance may act as a stronger allergen [13].

V. Personalized healthcare possible through the achievements of modern pharmacogenetics

The rapidly growing understanding of the molecular bases of disease pathology, aided by progress in genomics and

genetics, provides medical sciences with numerous new insights into the differences among patients and a more informative and accurate taxonomy of the states of a disease. Large population differences with small individual differences are consistent with the role of heredity as a determinant to a patient's response to a given drug. It is estimated that genetics can account for 20 to 95 percent of the variability of the drug's disposition and effects [14, 15]. Medical professionals are able to develop appropriate tests and drugs for specific diseases and disease subgroups to create medicines that are more effective and safe. This is "personalized healthcare" or "personalized medicine". With the knowledge of the individual characteristics of patients and their diseases, personalized healthcare professionals are able to target medicines more precisely. This personalized medicine can help professionals avoid prescribing patients medicines from which they are unlikely to benefit, and from exposure to the side-effects of a particular treatment. In some cases it will also be possible to identify patients who have a higher likelihood suffering side-effects who can then be treated with less risky therapies. In 2004, Pirmohamed et al. published an analysis of the impact of adverse drug reactions (ADRs) on two large Merseyside NHS (National Health Service) hospitals over six months. They found that 6,5 % of over 18.000 admissions were due to ADRs, and projected that the annual cost to the NHS was around £ 466 m. Most of these events were thought avoidable with the main culprits being low-dose aspirin, warfarin, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics [16].

This approach to healthcare promises many benefits:

- Patients and physicians will benefit by being able to make safer, more effective and more rational therapy choices. (Example: drugs such as 6-thioguanine are widely used in oncology, dermatology and other specific fields of medicine. These have a number of potentially serious side effects, including fatal myelosuppression. Metabolism of these drugs is performed primarily by the enzyme thiopurine S-methyltransferase (TPMT), although others are involved, including methylenetetrahydrofolate reductase. A number of common polymorphisms in the TPMT gene determine the level of enzyme activity. Individuals with low or intermediate activity are at risk of drug toxicity unless the drug dose is reduced, usually to about 10 per cent of standard doses) [17]. The reduction of uncertainty related to the potential danger of adverse side-effects will likely improve patient compliance and the patient-physician relationship, and shorten the duration of the therapy.

- Healthcare systems will benefit by reducing the burden of administering therapies to patients who have little or no chance of deriving benefit and by reducing the impact of avoidable adverse drug reactions. Pre-treatment genetic tests have been carried out in the U.S. for approximately 10 years, and there is evidence to suggest that it is cost-effective in certain health care settings. One of the difficulties of transferring testing to other countries is that there are around 13 known alleles associated with reduced TPMT activity, first identified in predominantly Caucasian patients. However, these variants have different frequencies in different population groups as well as variations in functional effects between heterozygous and homozygous individuals, suggesting that other genetic or environmental factors have a role in determining the response to particular drugs [17]. Whether or not this will lead to net cost savings by healthcare systems is difficult to say as they will have to incur the cost of testing in order to reap these benefits

– but personalized medicine does represent a more rational and cost-effective approach to healthcare.

The discovery and development of new drugs is expensive and risky. Most fail in early clinical trials, with a common failure rate of around 97-99 %. Pharmacogenetics could help in reducing high failure rates and development costs by identifying potential responders and non-responders to a drug at an early stage by using genetic variants that are markers of drug efficacy [17].

There is a direct relationship between gene discovery and identification of new drugs — the more genes identified the more paths available for drug discovery. Data obtained from the mapping of the human genome can be compared with known gene sequences to identify the proteins produced by each gene and the effect of those proteins on the body. The study of these gene sequences and the varieties of proteins they produce contributes to the development of new medicines, both biotechnological and chemical. Among other uses, new genetic technology is being explored to develop vaccines to prevent or treat diseases such as AIDS, malaria, tuberculosis, etc., the cures of which have eluded traditional vaccines.

In order to draw health professionals and patients attention to the importance of pharmacogenetics issue, we have proposed to complement patient information leaflet with a facultative component: elements of personalized pharmacotherapy.

The pharmaceutical industry of Republic of Moldova is far from being the leading manufacturing sector either in this country or in the global pharmaceutical industry. For Moldovan pharmaceutical companies to become significant manufacturers requires many steps in development, flexibility, and the willingness to undertake risks, all necessary if it is to build a strong, growing and globally successful pharmaceutical industry.

References

1. Parii B. Medicamentul și antimedicamentul. Curierul medical. 2008, Nr 5 (305), pp. 51 - 57
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal, 28 November 2001, no. L 311, pp. 67 - 128.
3. Facts and statistics from the pharmaceutical industry. <http://www.abpi.org.uk/statistics/section>
4. Adams, Christopher P., and Van V. Brantner. "Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really \$802 Million?" *Health Affairs*, vol. 25, no. 2 (March/April 2006), pp. 420 - 428.
5. DiMasi, Joseph A., Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, vol. 22, no. 2 (March 2003), pp. 151 - 185.
6. Rowberg, Richard E., *Pharmaceutical Research and Development: A Description and Analysis of the Process*, CRS Report for Congress RL30913 (Congressional Research Service, April 2, 2001).

Liliana Rusnac, Dr. Pharm., Associate Professor
 Scientific Center of Medicines
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 Chisinau, MD-2004, 192, Stefan cel Mare Blvd
 Republic of Moldova
 Tel.: 205238
 Tel/fax: 205239
 E-mail lrusnac@yahoo.com

Receptionat 03.02.2009

Lexicon de controverse în limbajul medical

E. Mincu

Catedra Limba Română și Terminologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
(continuare, început *Curierul Medical*, 2009, nr. 1, pag. 72)

A lexicon of Medical Language

This lexicon contains the explication of some special errors (expression, spelling, punctuation) often found in medical terminology. The purpose of the article is to promote the correct use of medical language.

Key words: medical language, controversial moments.

Лексика медицинского языка

Лексика содержит некоторые специфические ошибки (выражения, правописание, пунктуация), часто встречающиеся в медицинской среде. Статья способствует правильному применению медицинских терминов.

Ключевые слова: медицинский язык, противоречивые моменты.

I. Nivel de lexic neterminologic

1. Insistăm să ne referim în continuare la abrevierea unor termeni și a unor formule de politețe, frecvente în adresare, dat fiind erorile în abrevierea acestora:

Corect:

| | |
|--|---|
| <i>Domnul</i> – <i>dl</i> | <i>Domnișoara</i> – <i>dra</i> |
| <i>Domnului</i> – <i>dlui</i> | <i>Dumneata</i> – <i>dta</i> |
| <i>Doamna</i> – <i>dna</i> | <i>Dumnealui</i> – <i>d-lui / D-lui</i> |
| <i>Doamnei</i> – <i>dnei</i> | <i>Dumneaei</i> – <i>d-ei / D-ei</i> |
| <i>Domnilor</i> – <i>dlor</i> | <i>Dumnealor</i> – <i>d-lor / D-lor</i> |
| <i>Dumneavoastră</i> – <i>dv./Dv.; dvs./Dvs.</i> | |

Notă! Formulele de politețe (formele plină și abreviată) se vor scrie cu literă majusculă, în funcție de persoana (persoanele) solicitată(e). Se cere de menționat și scrierea corectă a formelor neaccentuate ale pronumelui de politețe *Dumneavoastră* (*Vă, Vi*), în special, în cuvintele de felicitare:

Corect: *Dorim să Vă felicităm...*, *să Vă urăm...* etc.

2. **În dependență de** sau **în funcție de**. Prima formulă este un calc neadecvat, o traducere literalmente din limba rusă “в зависимости от”, în limba română formula fiind utilizată incorect. În dicționar atestăm: **dependență**, *dependențe*, s.f. 1. Situația de a fi dependent; stare de subordonare, de supunere. – din fr. **dependance**; 2. **dependență** s. aservire, subordonare, supunere, (livr.) servitute. (*Stare de ~ a unui popor*). **În funcție de** este o locuțiune prepozițională care cere utilizarea ulterioară a substantivului în cazul Acuzativ. **A fi în funcție de** se echivalează cu **a depinde de**.

Greșit: *Externarea pacientului se va face în dependență de ameliorarea indicilor biochimici în sumarul sângelui.*

Corect: *Externarea pacientului se va face în funcție de ameliorarea indicilor biochimici în sumarul sângelui.*

Corect: *Externarea pacientului depinde de ameliorarea indicilor biochimici în sumarul sângelui.*

3. **Marcat sau marcantă**. Ambele variante sunt corecte, formând o paronimie. Ne referim la utilizarea adecvată a acestor două cuvinte.

Marcat s.n. Acțiunea de a marca și rezultatul ei; marcare, marcaj. – V. **marca**.

Marcant, **-ă**, *marcanți*, *-te*, adj. Care are o valoare deosebită, care iese în evidență; de seamă, important, remarcabil. Cu autoritate, cu influență. – din fr. **marquant**, germ. **markant**.

Greșit: *Diminuarea hemoglobinei în sânge este marcată.*

Corect: *Diminuarea hemoglobinei în sânge este marcantă.*

II. Nivel de lexic științific

Opoziția singular / plural a substantivelor-termeni medicali constituie, de asemenea, o controversă. Posibil termenul **virus** este unicul cu două variante corecte de plural: **virus / viruși** (masculin); **virus / virusuri** (neutru).

Nucleu / nuclei sau **nuclee**

Greșit: *Informații utile se obțin în studiul scheletului dat fiind prezența sau absența nucleilor de osificare.*

Corect: (**nucleu / nuclee**, neutru) *Informații utile se obțin în studiul scheletului dat fiind prezența sau absența nuleelor de osificare.*

III. Nivel de lexic terminologic

1. **Osteoblast / osteoblaste** sau **osteoblaști**; **macrofag / macrofagi** sau **macrofage**; **diverticul / diverticuli** sau **diverticule**

Osteoblast, **osteoblaste**, s.n. Celulă osoasă tânără, nediferențiată complet, din care se formează osteocitul. – din fr. **osteoblaste**.

Greșit: *Pe piesele histologice se determinau elemente caracteristice matricei extracelulare – un produs al osteoblaștilor.*

Corect: *Pe piesele histologice se determinau elemente caracteristice matricei extracelulare – un produs al osteoblastelor.*

Macrofag s. n., pl. **macrophage**, macrofag, **-ă**, **macrofagi**, **-ge**, adj. (Biol.) (Globulă albă) Care distruge bacteriile sau diferite particule străine din organism – din fr. **macrophage**. În exemplul dat se confundă substantivul **macrofag** s. n. cu adjectivul **macrofag**, **-ă**, **macrofagi**, **-ge**.

Greșit: În lotul în care s-a inoculate autoos spongios, aceste particule sunt înconjurate de **macrofagi** – celule polinucleate.

Corect: În lotul în care s-a inoculate autoos spongios, aceste particule sunt înconjurate de **macrofage** – celule polinucleate.

Diverticul, *diverticule*, s.n. (Anat.) Mică prelungire a unui organ tubular. – din fr. **diverticule**; diverticul s.n. (Anat.) Apendice care are o cavitate interioară și se termină ca un fund de sac. [*fr. diverticule*, cf. lat. *diverticulum*].

Greșit: **Diverticuli** duodenali constituie aproximativ 10% din toți **diverticuli**.

Corect: **Diverticulele** duodenale constituie aproximativ 10% din toate **diverticulele**.

2. În continuare vom pune în discuție un moment care vizează în special, exprimarea corectă.

Greșit: ...apoi urmează **deciderea asupra tacticii de tratament**.

Corect: ...apoi urmează **luarea deciziei în selectarea tacticii de tratament** sau **luarea deciziei versus tactica de tratament**.

Cuvântul **decidere** este un pseudosubstantiv, neatestat în dicționare.

3. **Sepsis (urosepsis)** sau **septicemie (urosepticemie)**; **tromb, trombă** sau **trombus**. Menționăm mai întâi că cuvintele **sepsis (urosepsis)**; **tromb, trombă** nu există în limba română, utilizarea lor fiind o reminiscență a bilingvismului rus / român, care a afectat semnificativ limba română și, respectiv, terminologia medicală.

Septicemie, septicemii, s.f. Infecție generalizată a sângelui, provocată de pătrunderea în sânge a germenilor proveniți dintr-un microb; piemie. – din fr. **septicemie**.

Greșit: La pacient s-a instalat starea de **sepsis** drept consecință a adresării tardive.

Corect: La pacient s-a instalat starea de **septicemie** drept consecință a adresării tardive.

Trombus, trombusuri, s.n. Cheag de sânge care se formează într-un vas sangvin – din fr., lat. **thrombus**.

Greșit: **Formarea de trombi / trombe** poate avea consecințe nefaste pentru sănătatea omului.

Corect: **Formarea de trombusuri** poate avea consecințe nefaste pentru sănătatea omului.

4. **Orbital sau orbital**. Aceste două cuvinte se numesc paronime – cuvinte asemănătoare unul cu altul din punctul de vedere al formei, dar deosebite ca sens (și ca origine). Distincția o indica până nu demult dicționarul. Se pare că eroarea poate fi evitată, dacă recent unele dicționare n-ar indica o tendință de echivalare semantică:

• **orbital, -ă** *adj.* care aparține orbitei ochiului; *indice orbital* = raportul dintre diametrele maxime ale orbitei. (< fr. *orbitaire*);

• **orbital, -ă, orbitali, -e**, *adj.* 1. care aparține orbitei cerești, privitor la orbita unui corp ceresc. (despre un mobil) care parcurge o orbită. 2. care aparține sau se află în orbita oculară. (< fr. *orbital*).

În această situație, pentru a evita unele confuzii semantice, recomandăm utilizarea termenului **orbital**, în pofida latinescului *orbitalis, e*.

Nerecomandabil: Oasele feții cuprind cavitățile bucală, nazală, **orbitale**.

Recomandabil: Oasele feții cuprind cavitățile bucală, nazală, **orbitare**.

5. **Diagnostic** sau **diagnoză**. Sunt alte paronime care creează ambiguități semantice și prezintă o sinonimie relativă:

– **diagnostic, diagnostice**, s.n. determinarea precisă a bolii de care suferă cineva, pe baza datelor clinice și a examenelor de laborator; **diagnoză**. (< fr. *diagnostic*).

– **diagnoză** s. f. 1. diagnostic (1). 2. identificare a unui fenomen pe baza descrierii stării sale prezente. 3. descriere sumară a unei plante, care o deosebește de altele. 4. (cib.) examen destinat a detecta erorile într-un program, în datele sau în circuitele unei mașini. (< fr. *diagnose*).

Primul termen are o utilizare strictă în terminologia medicală, al doilea termen fiind comun mai multor domenii de activitate: botanică, cibernetică, inginerie etc. De aceea în medicină recomandăm utilizarea termenului **diagnostic**.

Nerecomandabil: **Diagnoza** este o etapă a actului medical care permite identificarea naturii și a cauzelor maladiei.

Recomandabil: **Diagnosticul** este o etapă a actului medical care permite identificarea naturii și a cauzelor maladiei.

6. **Prognoză** sau **pronostic / prognostic**. Remarcăm faptul că termenii **pronostic / prognostic** provin din grecescul *prognostikon* și sunt sinonime totale; o sinonimie relativă se instalează și cu termenul **prognoză**. Având drept reper faptul că termenul **prognoză** dispune de o semnificație mai generală, recomandăm în medicină folosirea lexemelor **pronostic / prognostic**, cu o specificitate mai redusă:

– **prognoză, prognoze**, s.f. prevedere a desfășurării în timp a unui fenomen, a unui proces etc., bazată pe studiul împrejurărilor care îi determină apariția și evoluția; prevedere a valorilor pe care le vor lua în viitor unele mărimi din prezent; *p. ext.* pronostic. – din fr. *prognose*, germ.;

– **pronostic s.n.** ipoteză privitoare la desfășurarea unor evenimente viitoare, a unor dispute sportive etc.; **previziune a evoluției ulterioare a unei boli**. [var. **prognostic** s.n. / < fr. *pronostic*, cf. lat. *prognosticum*, gr. *prognostikon*].

Nerecomandabil: Disgeneziile cerebrale...sunt factorii etiologici cei mai frecvenți ..., cu **o prognoză** nefavorabilă.

Recomandabil: Disgeneziile cerebrale...sunt factorii etiologici cei mai frecvenți ..., cu **un prognostic** nefavorabil.

(*va continua*)

Bibliografie

1. Rădulescu, I. Să vorbim și să scriem corect. Erori frecvente în limbajul cotidian. – București, Ed. Niculescu, 2007.
2. Marcu, F. Marele Dicționar de Neologisme – București: Editura Saeculum I. O., 2000. – 960 p.
3. Дворецкий, И. Латинско-русский словарь. – Москва: Издательство Русский язык, 1976. – 1096 с.

Eugenia Mincu, dr., conferențiar universitar
Șef catedră Limba Română și Terminologie Medicală
USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel.: 205204



În cronică vieții academice și medicale aniversarea domnului academician Gheorghe Ghidirim, Om de cultură, Chirurg și Savant cu renume mondial, se înscrie ca o sărbătoare a medicinei moldave pe care o slujește cu devotament, pasiune și cu dăruire exemplară, adăugând noi valori și noi tradiții intrate în istoria medicinei autohtone, acestea fiind legate de numele Domniei Sale.

Este născut pe 22 aprilie 1939, în comuna Palanca, plasa Olănești, județul Cetatea Albă, România. Fiind elev al școlii primare din comuna Palanca, în anii 1946-1953, și-a determinat opțiunea profesională, legându-și destinul de medicină. A urmat studiile la Colegiul de Medicină din Tighina, anii 1953-1956. După absolvirea cu mențiune a colegiului, activează în calitate de felcer la spitalul din comuna Tudora, plasa Olănești. Cu energia adolescentului de 17 ani, dar și cu responsabilitate, în cei doi ani de activitate și-a reconfirmat opțiunea, fiind singur în fața pacienților care așteptau alinare și vindecare. Și-a continuat studiile la Institutul de Medicină (1957-1963), astăzi Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Aici, sub influența marelui chirurg Nicolae Anestiadi, personalitate notorie a medicinei basarabene, a decis a-și continua calea în medicină, devenind chirurg. În anii 1963-1964 este asistent la catedra Anatomie Topografică și Chirurgie Operatorie, perioadă care i-a permis fortificarea cunoștințelor în materie. Urmează doctoratul la catedra Chirurgie de Facultate unde, sub conducerea vestitului chirurg Nicolae Anestiadi, susține teza de doctor în medicină *Modificările tensiunii venoase și ale altor indici hemodinamici în afecțiunile chirurgicale ale pulmonilor*. La finalizarea doctoraturii este angajat ca asistent la catedra Chirurgie de Facultate (1966-1969). În aceeași perioadă este Președinte al Comitetului Sindical al Institutului de Medicină. Anul 1969 este un an deosebit în cariera profesională și administrativă. Doctorul în medicină, Gheorghe Ghidirim, este ales conferențiar al catedrei Chirurgie, Facultatea de Pediatrie și, concomitent, vicedecan la Facultatea Medicină Generală. Prin calitatea sa excepțională de organizator, a fost printre precursorii universității, asigurând trecerea la predarea obiectelor în limba română, se implică activ la traducerea materialelor didactice, a manualelor, fiind printre primii participanți și promotori ai Renașterii Naționale.

În anul 1978 este numit în funcția de șef catedră Chirurgie pentru subordonatură. În fața dlui Gh. Ghidirim au fost îndeplinite cerințele în asigurarea continuă a procesului didactic întru pregătirea practică a viitorilor chirurși. În anul 1979 este transferat la catedra Chirurgie Generală și Semiologie, la care a activat până în 1992. Colectivul a fost reorientat spre noi tehnologii didactice și, în special, s-a avut în vizor motivarea studentului în însușirea conceptelor fundamentale ale chirurgiei.

În același timp, cercetarea științifică rămâne în centrul atenției, continuându-și investigațiile într-o problemă controversată și dificilă – pancreatita acută. Aici, împreună cu marele savant rus Vladimir Filin, savantul Gheorghe Ghidirim a modificat concepția despre evoluția acestei maladii și, mai ales, a pledat pentru temporizarea actului operatoriu, ceea ce a dus la micșorarea substanțială a mortalității în acest grup de pacienți. Zeci de publicații, rapoarte la congrese unionale și internaționale, urmează susținerea tezei de doctor habilitat în medicină, susținută cu brio, în 1983, în Centrul Științific Unional de Chirurgie din Moscova în ședința Consiliului științific sub conducerea academicianului B. Petrovski. În anul 1986 savantului Gh. Ghidirim i se conferă titlul didactic de profesor universitar.

Anul 1986 devine anul Renașterii Naționale a popoarelor din imperiul sovietic. Fiind un fiu devotat al poporului român din Basarabia, având o verticalitate demnă de urmat, D-lui și-a ocupat locul bine meritat în rândul oamenilor de frunte ai neamului. Fiind ales Deputat al Poporului (1989-1992), în ultimul Parlament al ex-URSS, a desfășurat o activitate importantă în marea operă de obținere a Independenței Statale a Moldovei. În anul 1990 este ales membru al Guvernului, ministru al Sănătății. Această activitate o desfășoară în condiții complicate de tranziție a societății de la un sistem totalitar la unul democratic. Cu susținerea dlui ministru Gh. Ghidirim, în anul 1991, este organizat și este desfășurat Congresul de Fondare a Ligii Medicilor. Este elaborat și este pus în discuție proiectul *Legii Sănătății*, se insistă asupra trecerii sistemului de sănătate la medicina prin asigurare. Pentru prima dată în țară, este implementat rezidențiatul, ca formă nouă de pregătire postuniversitară a medicilor specialiști. Se include în pregătirea Declarației de Independență a Republicii Moldova, adoptată pe 27 august 1992 de către primul Parlament Democratic, în promovarea imnului, a stemei și a drapelului țării, care a verticalizat Mișcarea de Renaștere Națională.

În anul 1992 este numit șef catedră Chirurgie nr.1, care, din 1994, își poartă numele lui Nicolae Anestiadi, și pe care, cu succes, o conduce până în prezent.

La inițiativa și cu participarea D-lui, pentru prima oară în istoria ținutului basarabean, în 1993 este creată secția Medicină a Academiei de Științe din Republica Moldova. În semn de apreciere a meritelor științifice, în anul 1993, profesorul Gheorghe Ghidirim este ales membru titular al Academiei de Științe și Președinte al Secției medicale nou formate. Grație Activității științifice multiaspectuale în anul 1993 este ales Membru de Onoare al Academiei de Științe Medicale din România, iar în 1994 – Membru de Onoare al Societății de Chirurgie din România. În 1995 i se conferă onorificul titlu de Om Emerit al Republicii Moldova. Anul 1996 este anul recunoașterii activității de pionerat a dlui Gh. Ghidirim în domeniul chirurgiei laparoscopice, fiind ales Membru de Onoare al Societății de Chirurgie laparoscopică din România, din 2008 este Membru al Asociației Internaționale de Chirurgie Endoscopică.

La Congresul VIII al Chirurgilor din Republica Moldova, academicianul Gh. Ghidirim este ales președinte al Societății de Chirurgie din Republica Moldova, activând până în 2007; din 1998 – membru al Societății Internaționale de Chirurgie hepatobiliopancreatică. În același an este ales în calitate de președinte al Ligii medicilor din Republica Moldova. În 1999 este ales membru al Societății Mondiale de Chirurgie, membru al Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică,

membru al Consiliului Suprem pentru Acreditare și Atestare, președinte al Comisiei de Atestare a Chirurgilor din Republica Moldova, președinte al Consiliului Științific pentru susținerea tezelor științifice în Chirurgie. Activitatea sa este înalt apreciată și de Stat prin conferirea, în 2000, a *Ordinului Gloria Muncii*, iar în 2005 este decorat cu *Ordinul Republicii*, este Laureat al medaliilor *Dm. Cantemir* (1999) și *Nicolae Testemițanu* (2004), *60 de ani ai AȘ din RM*. În același an este ales Membru de Onoare al Societății *Limba Noastră*.

Opera științifică a dlui academician Gh. Ghidirim numără peste 400 de lucrări științifice, 35 de monografii, 2 manuale, 15 brevete de invenție; este participant la un șir de congrese internaționale. Este redactor-șef al revistei *Buletinul AȘ al Republicii Moldova (Științe medicale)*, membru al colegiului de redacție al revistelor *Chirurgia* din București, al revistelor *Jurnal de Chirurgie* din Iași, *Arta Medica*, *Curierul medical*, Moldova.

Sub conducerea academicianului Gh. Ghidirim au fost susținute 9 teze de doctor habilitat în medicină și 14 teze de doc-

tor în medicină. Clinica condusă de dl academician Gh. Ghidirim a pregătit peste 20 de secundari clinici și peste 130 de rezidenți. Astfel, putem vorbi despre ȘCOALA ACADEMICIANULUI GHEORGHE GHIDIRIM, școală cu mari realizări și cu perspective, cu un mare prezent, dar și cu un și mai mare viitor.

Participând la numeroase *Expoziții Internaționale ale Salonului Internațional din Geneva*, este deținătorul medaliei de bronz în 2006, a celei de argint din 2007, 2008 și a Diplomei de Merit.

Stimate dle academician Gheorghe Ghidirim! Cu ocazia frumoasei aniversări Vă felicităm din suflet, urându-Vă multă sănătate, energie creatoare nesecată și noi realizări întru prosperarea științei și a practicii medicale naționale spre bucuria și spre sănătatea pacienților.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Alexandru Gavriluc s-a născut la 13 aprilie 1959 în satul Susleni, raionul Orhei, într-o familie de pedagogi.

În timpul studiilor școlare s-a afirmat prin muncă asiduă și prin dragoste de carte, sentiment educat și cultivat cu insistență de mamă-sa, învățătoare de geografie, și de tatăl său, învățător de cultură fizică (familiile de intelectuali de la sate din acele timpuri erau un model de îmbinare a activităților de țaran cu cele de valorificare cognitivă a științelor și a filozofiei vieții). A absolvit școala medie cu medalie de aur în anul 1976.

Anii de studii la institut, actuala Universitate de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost o perioadă deosebită în biografia D-lui. Anume atunci a fost pusă baza viitorului succes și a capacității de afirmare. Viața studentească din capitală, a contribuit la creșterea și la diversificarea cunoștințelor general-umane. S-a acumulat un bagaj de cunoștințe necesare suficient pentru a începe o carieră profesională. Dl A. Gavriluc a absolvit cu mențiune facultatea, apoi s-a înscris prin concurs la secundariatul clinic, catedra Medicină Internă (1982-1984), sub conducerea profesorului V. N. Andreev. Între anii 1984 și 1986 este doctorand la aceeași catedră.

Deja în acea perioadă Alexandru Gavriluc și-a manifestat una dintre calitățile forte ale caracterului său de organizator prin excelență al activității tineretului studios din *Alma Mater*. În anii 1982-1986 este secretarul organizației comsomoliste a Institutului de Medicină, pe atunci un post de o înaltă responsabilitate.

Activitatea didactică, în calitate de asistent universitar, o începe în 1986 la catedra Medicină Internă Semiologie, inițial, sub conducerea conferențiarului Filip Ambros, apoi din anul

1988 – a dnei profesor Ludmila Testemițanu. Specificul predării medicinei interne la această catedră i-a marcat activitatea pe parcursul următorilor ani. Talentul pedagogic l-a dezvoltat în permanență. A urmat un stagiu practic de semiologie boli interne și informatică medicală în Institutul de Medicină din Leningrad. Generații întregi de studenți au considerat un „adevărat noroc” de a-l avea drept dascăl pe Alexandru Gavriluc – la Semiologia Medicină Internă (catedră la care a activat din 1986 până în 1998), la medicina internă (din anul 1998 până în prezent).

Aptitudinile sale organizatorice, academice și harul de clinician talentat i-au permis să exercite funcția de șef catedră interimar la catedra Medicină Internă Semiologie din anul 1994 până în 1996.

Preocuparea de perfecționarea procedeelelor didactice, de implementare a noilor strategii de predare a devenit esențială în activitatea lui Alexandru Gavriluc. Din anul 2003 până în prezent activează în funcția de director la Centrul de testare și de instruire deprinderi practice, USMF „Nicolae Testemițanu”, rămânând, prin cumul, asistent la catedra Medicină Internă nr. 1. În procesul de perfecționare a procedeelelor didactice au contribuit și stagierile practice în centrele similare din SUA: Virginia de Est (anul 2002), Carolina de Nord (anul 2008).

Alexandru Gavriluc este și un familist model. Împreună cu soția lui Luiza sunt bucuroși și mândri de faptul că fiul Eugen și fiica Daniela s-au decis să continue cariera medicală.

Colegii de breaslă au remarcat întotdeauna și apreciază în permanență capacitățile Domniei Sale. În colectivul catedrei Medicină internă nr. 1 Alexandru Gavriluc constituie, pe bună dreptate, un nucleu. Rămâna fi o persoană modestă, cu calități morale deosebite care se bucură de o apreciere înaltă a capacităților profesionale atât printre medicii începători, cât și printre cei cu o bogată experiență de muncă. Împreună cu șeful catedrei și cu colectivul didactic este autor a mai multor lucrări, manuale și ghiduri de practică medicală în diverse domenii ale medicinei interne.

Colegii Vă urează mulți ani și mari realizări, mult stimate Alexandru Gavriluc!

Victor Botnaru, dr. h., profesor
Șef catedră Medicină Internă nr. 1
USMF „Nicolae Testemițanu”

Manualul Chirurgie Generală și Semiologie Chirurgicală

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2008, 590 p.

Autor: Anton Spănu, dr. h., profesor, laureat al Premiului de Stat pentru Știință și Tehnică
Șef clinică spitalul nr. 2, catedra Chirurgie nr. 1 „N. Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Manualul reprezintă o noutate editorială de excepție pentru studenții universității de medicină, după cum menționa și regretatul profesor Anton Spănu, care... „poate fi carte de învățătură deopotrivă pentru medicii stagiari, medicii de familie, medicii rezidenți sau pentru cei, care vor să se informeze în domeniul propedeuticii și al semiologiei chirurgicale”.

Colectivul de autori (6 la număr), specialiști cunoscuți în problemele abordate din Republica Moldova și din România, sub conducerea profesorului Anton Spănu au structurat manualul în 39 de capitole.

Chirurgul e dator să cunoască terenul biologic pe care se va desfășura ulterior agresiunea chirurgicală; se subliniază importanța *training*-ului chirurgului în pregătirea sa profesională. La sfârșitul capitolului sunt prezentate 10 perceptive deontologice fundamentale în etica chirurgicală, care includ cele mai importante momente în conduita chirurgicală.

Autorii descriu asepsia și antisepsia, prezentând metodele contemporane de sterilizare, de pregătire a chirurgului pentru operație, antisepcticele contemporane.

Viitorilor chirurghi, li se propun informații despre instrumentarul chirurgical, materialul de sutură, inițieri indispensabile actului operatoriu.

Explorarea clinică și cea paraclinică a pacientului chirurgical se face având drept reper schema foii de observație.

Explorările moderne în chirurgie, tehnicile elementare chirurgicale sunt bogat ilustrate și bine prezentate schematic. E bine venită și informația versus pansamente, înfășare chirurgicală, injecții, cateterism venos, incizie, sutură chirurgicală, cateterizare, traheostomie, pleurotomie, taxis, resuscitare cardiorespiratorie și monitorizare a bolnavului chirurgical.

Autorii subliniază importanța îngrijirii pre- și postoperatorii a pacientului chirurgical care, de fapt, condiționează rezultatul final al tratamentului.

Materialul, ulterior, vizează traumatismele, șocul, complicație majoră a acestor leziuni, cât și noțiunile despre tipurile de șoc (traumatic, cardiogen, septic, anafilactic, neurogen). Sunt bine conturate semnele principale, suportul morfologic și cel funcțional, manifestările clinice, diagnostice, tratamentul.

Capitolele următoare inițiază studentul, viitorul medic, în instalarea hemoragiilor, complicații majore, care creează probleme din punct de vedere diagnostic, tactic, curativ. *Transfuzia de sânge*, capitol important în conduita bolnavului chirurgical, stabilește locul transfuziei în resuscitarea pacientului critic, cu expunerea metodelor contemporane de determinare a:

grupelor sangvine și factorului Rh; preparatelor de sânge; metodelor de transfuzie; complicațiilor posibile; profilaxiei și tratamentului lor.

Desfășurat este abordată infecția chirurgicală – etiologia, clasificarea germenilor, a infecțiilor chirurgicale, tabloul clinic, metodele de tratamente, medical și chirurgical.

Oncologia generală, o continuare a textului expus, conține o bogată informație despre această patologie foarte răspândită, cu o letalitate înaltă, dar care poate fi redusă printr-o diagnosticare precoce a acestei patologii.

A doua parte a manualului conține noțiuni generale de semiologie și noțiuni specifice pentru diferite patologii chirurgicale: *Semiologia traumatismelor toracice închise*, *semiologia traumatismelor mâinii și degetelor*.

În *semiologia mamelei*, pe lângă noțiunile anatomice și fiziologice, este descrisă semiologia generală a sânului și a afecțiunilor glandei mamare.

Destul de voluminoasă, dar și foarte necesară pentru viitorul medic, este *Semiologia abdomenului*, a acestei „cutii cu surprize” chiar și pentru cei experimentați. Diversitatea patologiilor abdominale, dar și incertitudinile diagnostice fac materialul expus foarte important și de un real folos celor interesați în această problemă.

Ca o problemă actuală este prezentată aparte *Patologia vasculară* – arterială, venoasă și limfatică. Autorii descriu afecțiunile vasculare, evitând o prea mare specificare a patologiei și, în același timp, prezentând integral elementele diagnostice și clinice.

La final, este prezentat *Cazul clinic* (metodologie) – o etapă esențială în pregătirea chirurgicală, cu elucidarea componentelor obligatorii ale unui caz clinic, discutat la stagiile practice și la examenul în chirurgie.

Manualul încheie cu prezentarea a 130 de surse bibliografice de ultimă oră.

Așadar, manualul editat la Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, cu un tiraj de 500 de exemplare, a fost executat într-o manieră academică cu o ținută poligrafică excelentă, cu o iconografie bogată și variată, într-un limbaj medical excepțional.

Mediciniștilor, rezidenților, tuturor celor cointeresați, li s-a oferit un manual de zile mari, care va servi drept călăuză în domeniul chirurgiei moderne.

Gheorghe Ghidirim, dr. h., profesor, academician
Romeo Șerbina, dr., conferențiar

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 14, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginele 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția.

2. **Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. **Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții și concluzii. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. **Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. **Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Bd. Ștefan cel Mare, 192
MD-2004, Chișinău,
Republica Moldova
Telefon: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 14 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит.

2. **Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. **Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения и выводов. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. **Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,
MD-2004 Кишинёв,
Республика Молдова
Телефон: (+37322) 222715
Факс: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1,5-spaced throughout, with 2,0 margins, printing-type 14 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published on the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. **The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated.

2. **The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. **The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. **Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. **References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three copies of article and electronic drive.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md