

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Editors

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Andrei Usatii**, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Emeritus Editor-in-Chief

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova

Managing Editor

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Advisory Board****Ion Bahnarel**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Alin Bour**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Olga Cernetchi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gheorghe Ciobanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Friptu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Susan Galandiuk**, MD, Professor, Louisville, KY, USA**Mihai Gavriluc**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Victor Ghicavai**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Gladun**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Aurel Grosu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eva Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Gabriel M. Gurman**, MD, Emeritus Professor, Beer Sheva, Israel**Eugen Gutu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Raymund E. Horch**, MD, Professor, Erlangen, Germany**Vladimir Hotineanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Hisashi Iwata**, MD, PhD, Emeritus Professor, Nagoya, Japan**Sawa Kostin**, MD, PhD, Professor, Bad Nauheim, Germany**Vitalie Lisnic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Lupan**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergiu Matcovschi**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Moldovanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Petru Moroz**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatol Nacu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Anatoliy V. Nikolaev**, MD, PhD, Professor, Moscow, Russia**Igor Iu. Oljnyh**, MD, Professor, Chernivtsi, Ukraine**Hiram C. Polk, Jr.**, MD, Emeritus Professor, Louisville, KY, USA**Irinel Popescu**, MD, PhD, Professor, Bucharest, Romania**Mihai Popovici**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Viorel Prisacari**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**William B. Rhoten**, PhD, Professor, Macon, Georgia, USA**Gheorghe Rojnovceanu**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriu Rudic**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Sergio Serrano**, PhD, Professor, Milan, Italy**Larisa Spinei**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Eugen Tarcoveanu**, MD, PhD, Professor, Iasi, Romania**Gheorghe Tabarna**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valeriy M. Zaporozhan**, MD, PhD, Professor, Odessa, Ukraine**Emeritus Members of the Editorial Advisory Board****Ion Corcimaru**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Constantin Etco**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Filip Gornea**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Valentin Gudumac**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ion Marin**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Nicolae Opopol**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Ieremie Zota**, MD, PhD, Professor, Chisinau, the Republic of Moldova**Editorial Staff****Valentina Bureatinscaia**

Editorial assistant

Ludmila Covalschi

Romanian copy editor

Ludmila Martinenko

English copy corrector

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and PharmacyMinisterul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный университет медицины и
фармации им. Н. А. Тестемитану

Issued bimonthly

Vol. 58, No 1
February, 2015**Welcome to the scientific and medical journal
Curierul Medical!**

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks after receiving them.

**Bine ați venit la revista științifică medicală
Curierul Medical!**

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. 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. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

**Добро пожаловать в научно-медицинский журнал
Curierul Medical!**

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

Address of the Editorial Office

192, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209

Fax: (+38322) 295384

www.curierulmedical.org

editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

Index for subscription – 32130



9 771 857 066600

Printing House "Tipografia Sirius"

2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

www.sirius.md

RESEARCH STUDIES

A. Rosca, I. Bahnarel, L. Coretchi	3
Optimization of radio-therapeutic treatment and the program of quality assurance in ionizing radiation therapy	
N. I. Voloshchuk, I. V. Taran, A. V. Melnik	7
Vascular mechanism in the formation of diclofenac induced gastrototoxicity: the association with the level of hydrogen sulfide	
C. Dumanschi	11
Antioxidant effects of statins in patients after coronary angioplasty	
L. Neamtu, S. Sciuca	16
Pathogenic importance of interleukin-2 in evolution of acute <i>Mycoplasma pneumoniae</i> bronhopulmonary diseases in children	
V. V. Artyomenko	19
Echographical features and fetal biophysical profile at pregnancy complicated by rhesus-factor immunization	
O. A. Kavatsuk, N. Yu. Osovskaya	24
Cardiovascular remodeling features in patients with aneurism of ascending part of aorta	

REVIEW ARTICLES

O. Condrea, N. Rotaru, L. Spinei	28
Quality assurance standards in healthcare	
M. Arion	32
Diagnosis and management of intracranial arterial aneurysm	
C. Dumanschi	41
Analysis of the new generation of coronary stents	
C. Curca	44
Retrobulbar pain in migraine – differential diagnosis with other pathologies	
L. Lupu	48
Medical students mental health	
E. Tcaciuc	52
Hemodynamic changes in liver cirrhosis	
V. Fulga	60
Breast carcinoma: molecular concepts of structure and pathogenesis	
S. Gavriluc	68
The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk	

PAGES OF HISTORY

A. Nemerenco	76
Elena Alistar (1873–1955)	

ANNIVERSERIES

Vladimir Popa la 80 de ani.....	78
Nicolae Frunțașu la 80 de ani.....	79
Viorel Nacu la 50 de ani	80

IN MEMORIAM

Ion Prisacari (1935-1996)	81
Petru Stratulat (1948-2015)	82

GUIDE FOR AUTHORS

PUBLICITATE Yuv Pharm – Larfix	84
---	----

RESEARCH STUDIES

Optimization of radio-therapeutic treatment and the program of quality assurance in ionizing radiation therapy

*A. Rosca, I. Bahnarel, L. Coretchi

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: rosca41@mail.ru. Manuscript received October 02, 2014; accepted January 27, 2015

Abstract

Background: The Program of Quality Assurance (PQA) in Ionizing Radiation Therapy (IRT) addresses the most important problems of assuring the quality of IRT utilization in the treatment of patients with neoplasm. In this context, the IRT value grows considerably, hence the implementation of PQA is of great significance. The study concentrates on a detailed description of the PQA as concerns the activity involving IRT devices applied in the IRT departments (rooms) of public medical/sanitary institutions, science research institutions etc., where IRT is employed using technogenic sources and ionizing radiation generators.

Material and methods: For the performing of the study, annual statistics reports about the activity of the IRT, and data of Cancer Registry of the Oncologic Institute of the Republic of Moldova were analyzed. The work also includes an in-depth description of the personnel categories involved in PQA, possible errors in radiotherapy, the responsibilities of the bioengineer in this program, importance of source calibration, the impact of the quality control in PQA, the role of topometric training, the interaction between the medical and technical personnel and the patient.

Conclusions: Optimization of IRT is very important and necessary in the Republic of Moldova. PQA incontestably contributes to reducing specialist's errors in planning correct treatment, dictates the need of team work and proper delegation of the responsibilities in co-optation of other professionals, performance of duty of bioengineering, the influence of quality control of profile installations, meaning accurate topographic planning, applying several methods of work, quality assurance program assuming the major importance.

Key words: quality assurance program, ionizing radiation therapy, cancer treatment.

Introduction

Currently, ionizing radiation therapy is successfully employed in the treatment of oncological diseases that occupy the second place in the Republic of Moldova in the ranking of the human disease morbidity. Cancer is a disease that arises from a direct impact of different noxious factors on the organism, including stress, smoking, irrational alimentation, defective genetics, ionizing radiations, chronic insufficiently treated diseases etc. All the above factors and asymptomatic or slightly pronounced cancer evolution at the initial stages contribute to its detection at tardy stages [3, 5]. In 2013, in the Republic of Moldova, 8,441 patients were diagnosed with cancer at various sites (8,204 in 2012), including rectal cancer (12.3%), breast cancer (11.8%), bronchopulmonary cancer (10.5%), bladder cancer (6.4%) etc. In 2012-2013, 5,734 and 5,835 cancer sufferers died, respectively [3]. The principal causes of cancer in the republic include excessive consumption of alcohol, smoking, obesity and sexually transmitted infections. Presently, 47,450 cancer patients are on file with the public medical/sanitary institution, the Institute of Oncology, which imposes a large scale employment of IRT [3, 5]. To improve the anticancer battle and, at the same time, to involve all the society segments: mass media, family etc. in it, medicine needs a substantial support. IRT must be implemented according to a program of quality assurance (PQA) in order to optimize the treatment of cancer located at different sites [6].

Material and methods

The article has been based on the analysis of annual statistical reports (F N30) regarding the activities of the IRT service in the Republic of Moldova, the report of the working group of WHO regarding assurance of quality in the area, specialized literature on the management of IRT assistance at the current stage in the republic and worldwide, and the Cancer Registry data of the Institute of Oncology. Background, documentary, and comparative and statistical analysis methods have been used.

Results and discussion

The IRT assistance must be currently provided in compliance with a QA Program depending on the departmental, national or international level. The principal responsibilities for the development and implementation of Q.A. Program are assigned to the head of the program that is, as a rule, the head of the IRT department. This person must be convinced that the ionizing radiation treatment meets the acceptable standards at the above levels.

One of the major problems of a PQA is to ascertain that a particular clinical or physical task has been accomplished. The head of the IRT department must insist that the results of the implementation of the tasks of quality assurance (QA) and calibration, data on the patients be registered correctly and retained for an appropriate period of time.

QAP dictates the necessity of a steadfast everyday team activity and correct delegation of the responsibilities to all the qualified specialists. The QA responsibilities of the IRT department personnel shall be distributed by the head who, based on their professional qualifications, delegates the clinical problems to oncologists/radiologists, while the technical ones to the bioengineer or engineers for maintenance of IRT devices. Taking into account the above and the complexity of the IRT application procedure, it is necessary to involve other categories of specialists who are in charge for treatment planning, dose calculation etc.

These categories are divided into some groups of specialists: medical profile specialist groups, a group of technical profile specialists and a group of diverse profile specialists (Quality Assurance in Radiotherapy, 1988, p.11, paragraphs 4, 5, 6, 7).

A. The group of medical profile specialists:

1. Oncologists/radiologists (OR) who are specialized in utilization of ionizing radiation for cancer treatment and are responsible for care of the patient, clinical definition of the target volume, monitoring of the patient during the treatment and dynamic supervision, and the results of the procedures conducted.

To successfully execute their activities, OR should be specialists with:

- sufficient familiarity with all the possibilities of modern diagnostical methods of cancerous and nonspecific diseases;
- ample knowledge in the therapeutic possibilities and the limitations of surgery, chemotherapy, hormone therapy etc. to make decisions about utilization of a method when IRT is the most helpful curative agent;
- solid training in utilization of ionizing radiation to treat cancerous and nonspecific diseases;
- extra training of at least 3-4 years for perfection and acquiring experience at a prestigious oncological institution following the graduation of the medical department, specialized in all the oncological aspects of ionizing radiation biology, dosimetry, radioprotection and radiation safety;
- competence in imagistic diagnosis techniques, sufficient experience of general practitioner, and patient care skills in the conditions of an in-patient unit;
- an appropriate certificate issued by a national authority and a full-time employment as an oncologist/radiologist;
- possibilities of continuous education during the activities in the area (lack of serious health problems, fear of traveling by the modern transportation means, traveling on altitudes etc.) [6, 8].

2. Radiology or medical technicians are specialists with medium medical education followed by a course of at least two years of training in IRT technology. The course must include both studying human anatomy, physiology and pathology including oncological diseases, and radiation physics, radiobiology, radioprotection, radiation safety, IRT planning, patient care etc. (6, 8 – Quality Assurance in Radiotherapy, 1988, p.11, paragraphs 7, 8).

These specialists are responsible for:

- correct positioning of the patient, wedge filters, radiation blocks etc.;
 - execution of routine radiation of the patient, including IRT using set-up devices;
 - data records (6, 8).
3. Physiotherapist and occupational therapist who help the patient to resume everyday activities;
4. Psychologist who helps the patient overcome the emotional effects of cancer and its treatment [4].

B. The group of technical profile specialists:

1. Physicists, specialists in medical radiation, bioengineers and dosimetrists responsible for the physical aspects of radiation techniques, treatment planning, dosimetry, radioprotection, radiation safety etc. These specialists must be trained in medical applications of ionizing radiation and be knowledgeable in radiation physics, including radiation generation, dosimetry in treatment planning, radioprotection, and in human anatomy and physiology, radiobiology and oncology.

The above specialists must hold a university or equivalent degree in the area of physics, specifically in radiation physics, be experienced in IRT utilization and skills in dealing with patients. The education should be of three years and certification must be earned [6, 8].

These categories of the persons are responsible within QAP for:

- radiation dosimetry;
- physical aspects of IRT planning;
- radioprotection of the patients and medical personnel;
- design and construction of equipment: beams and devices with limiting beams;
- quality assurance surveillance in IRT;
- consulting in selecting IRT equipment;
- radioprotection and design of adequate facilities.

The bioengineer (medical physicist) is in full charge of the physical and technical aspects of PQA though some less sophisticated verification may be conducted by radiology technicians or dosimetrists subordinated to him/her.

2. Engineers (bioengineers) that must have a high level technical education with an additional training in IRT equipment. The training consists in the initial education provided by the producer followed by continuous professional training (advanced training).

Engineers (bioengineers) are responsible for:

- correct technical maintenance of IRT units, dosimetric equipment etc.;
- resolving technical issues associated with mechanical or electronical flaws, all the aspects of ionizing radiation;
- drafting, together with the rest of the personnel, of the IRT program.

C. The group of different profile specialists:

1. Dietician/nutritionist who recommends the best plan of alimentation during the treatment and recovery;

2. Speech therapist for assessment and treatment of any adverse reaction that might affect the speech and swallowing.

The Department QA program shall include the following responsibilities: program establishment, including the as-

pects of database, check on the patients' doses, patient and personnel safety.

At the same time, no possible errors can be singled out in the patients' treatment that may be committed for the following reasons [4, 6]:

a) incorrect definition of the patient's anatomy: inexact completion of the sketch, incorrect positioning of the patient, incorrect appreciation of the organs at risk, erroneous estimation of tissue homogeneity etc.

b) inexact appreciation of the target volume: shape, sizes and localization, denial of the influence of the physiological motions of organs and tissues (the influence of blood circulation, respiration, unintentional motions of the patient etc.);

c) incorrect treatment planning: errors in the beam characterization, beam models, software and hardware etc.);

d) incorrect implementation of the treatment with an inaccurate calibration of the unit;

e) inexact appreciation (confusion) of the patient: incorrect identification, incorrect diagnosis, erroneous application of the medical treatment prescription and of the previous treatment results etc.

An important role in QA in the IRT activity is attributed to the bioengineer who is obliged to:

- calibrate and technically adjust IRT devices according to the duly approved treatment programs;
- participate in the checks on the qualitative operation of the IRT devices;
- assure momentary detection of the work stoppage of any segment of ionizing radiation sources and considerable diminution or complete exclusion of unplanned exposure to ionizing radiation of the patients under treatment and the personnel of the IRT service;
- contribute to reduction of the level of exposure to ionizing radiation of the patients through assuring a higher quality of IRT;
- correctly calculate the radiation plan for the patient so that the necessary therapeutic effect be achieved through application of minimal but efficient radiation doses, protection or effective shielding of patient's healthy organs and tissues;
- participate in the permanent medical personnel training in the issues of radioprotection and source safety pursuant to the laws [6, 7].

Source calibration is the prerogative of the bioengineer who must:

- assure calibration of devices and equipment of the IRT service according to the radiation energy and quality and in the units of the dose absorbed or the debit of the dose absorbed, at a distance set earlier, in specific conditions and in compliance with Directive 97/43/Euroatom dated 06.30.1997 [2];
- conduct calibration of the closed sources for brachytherapy after the activity, the control debit of the Kerma index or of the source of the dose absorbed for an environment after a certain time fixed and at a distance determined from the source with indicating the calibration date;
- calibrate radiation sources prior to starting exploitation,

following each repairs (in the case of impact upon dosimetry) and in the intervals determined by the hierarchically superior bodies;

- permanently improve knowledge to be a specialist accredited to calibrate the above sources in compliance with the laws.

Within IRT, the bioengineer must ensure estimation and enactment of the following volumes of:

- minimal and maximal doses absorbed in the planned radiation volume, radiation dose prescribed by the physician, in the point of destination and of the dose absorbed in other points determined by the physician during telegammatherapeutic procedures;
- the doses absorbed for particular organs;
- the dose absorbed in particular points of the patient's body in the case of brachytherapy.

The bioengineer assures an optimal exploitation of the devices (equipment) so that the planned target volume designed for radiation receive the prescribed absorbed dose according to the time and energy indicated, while the radiation dose for other organs be minimal [4, 6, 7, 8].

QA of the exposure to ionizing radiation is a very important area in the profile activity, vital in meeting radioprotection and source safety [7]. In this context, the bioengineer must efficiently participate in the development and implementation of the QA program in the exposure to ionizing radiation.

The QA program in the exposure to ionizing radiation includes the following management measures:

- the order of physical parameter evaluation for radiation devices;
- verification of appropriate physical factors employed within implementation of the radiotherapeutic treatment;
- control of the quality (CQ) and the exploitation conditions of dosimetric and monitoring equipment;
- systematic and high-quality verification, together with independent experts, of the order of the QA program implementation of treatment procedures.

QA programs regarding medical exposure within IRT application are directly influenced by the implementation, at the due level, of the CQ of the IRT equipment. This control is conducted at the acquisition and installation of the device with the assessment of its performances. The control is conducted periodically following repairs concerning [1]:

- mechanical, electrical, and radiological safety;
- mechanical and geometrical characteristics;
- dosimetric characteristics of the beams.

The mechanical and electrical safety is assured through the following verification frequency:

- display of functioning parameters – daily;
- motion command – daily;
- entrance door – daily;
- emergency radiation shutdown – daily;
- shutdown following treatment termination – monthly;
- table shift – monthly;
- scaling – quarterly.

Radiological safety:

- audio-video system – daily;
- beam command – daily;
- monitor – monthly;
- patient and personnel protection – annually.

Mechanical and geometrical characteristics:

- telemeter for all distances: ± 0.2 mm, weekly and after interventions;
- rotation of the bracket support of the radiogenic head in the principal positions for horizontal and vertical beams; tolerance ± 0.5 – monthly;
- head rotation on the support in reference and scaling position 0 ± 0.2 mm – monthly;
- isocenter: ± 0.2 mm – monthly;
- centerer: the point of the beam axis entrance to the collimator axis ± 0.2 mm – monthly;
- light field that includes the following parameters:
 - coincidence of the light field with radiation field, densitometric comparison with radiation fields, ± 0.2 mm – monthly and after interventions;
 - correspondence with the display indicating light field dimension;
 - coincidence of opposite fields.
- collimator rotation: ± 0.5 – monthly;
- collimator symmetry and parallelism: ± 0.2 mm, monthly;
- penumbra – monthly [1].

Prior to starting the treatment, all the information delivered to the patient by the attending physician is recorded in the treatment consent that is signed in two copies, one for the patient and the other is attached to the medical chart. The attending physician will actively follow the medical evolution of the patient during the whole treatment period and will complete, at each consult, a monitoring sheet indicating additional investigations that the patient will have to perform during and after the treatment [4, 6].

After the treatment plan has been developed, it is verified through virtual simulation, and final coordinates of the tumor volume are determined, which is indispensable for IRT application. The simulation includes patient's positioning on the table CT SIM and fixation of the three real Cartesian system coordinates of the numbers that define the patient's position in relation to two or three axes perpendicular to each other. These coordinates are fixed with special markers [4].

After the completion of the virtual simulation, the patient is accompanied to the IRT device, initially being instructed on his/her behavior in the treatment room. The radiological technician carefully verifies the patient's identity (in this regard it is desirable to attach a recently taken photograph of the patient in the clinical observation sheet to avoid his/her confusion with another patient and rule out possible human errors). Further, the radiological technician selects the treatment plan established by special software and sets, if necessary, the positioning systems on the treatment table inviting the patient into the procedure room. The patient positioning is accomplished in a strict compliance with the indications

from the treatment plan and is verified through utilization of a laser system obligatorily identical to that applied at virtual simulation at CT SIM [4, 6].

During the treatment, the patient is monitored by the radiological technician with the help of an intercom and a camera through which they communicate with each other (the both systems must be functional). The correct positioning of the patient is of a paramount significance in order to obtain the expected results and, therefore, requires supplemental verification with the aid of imagistic techniques, which is carried out for the positioning and check on the treatment plan coordinates, digital radiographies to the radiography system that must be a part of the linear accelerator.

The positioning verification is accomplished at particular IRT sessions. In this context, the time the patient stays in the procedure room will range from 2-3 minutes to 10-15 minutes (sometimes more) in the case of the sessions where the patient's positioning is verified and digital radiographies are performed. It is recommended to hold the first IRT sessions in the afternoon when the positioning on the treatment table is verified according to a well-established procedure with the participation of the bioengineer. The time of IRT sessions should be observed as much as possible in terms of radiobiological aspect without changing the IRT team as they are already familiar with the specificity of each patient and may inform promptly the IRT attending physician on possible modifications during the treatment.

A correct radiation of the patients with malignant neoplasm is possible only if the following principles of the clinical topometry are observed [6]:

- establishment of the level of "copying" of the body contour above the projection of the tumor center and decoupling of the contour itself;
- accomplishment of special investigations and other examinations to determine the shape and actual sizes of the pathological source, its topographic location, lymph circulation pathways, particular features of syntopy with adjacent organs, the depth of the location in the patient's body;
- drafting of the anatomotopographic schemes of the body transversal section at the level of the maximal tumor size;
- marking of the tumor projection on the patient's skin, formation of radiation fields, and determination of the radiation beam centering;
- verification of the planning correctness and reproduction of radiation conditions [6].

Simultaneously, the topometric preparation of the patient includes the following measures, as well:

1. Strict individualization for each patient in his/her topometric preparation.
2. Strict examination of the patient in the position that will be applied during the treatment.
3. Maximal approach of the physiological condition of the patient during examination to the physiological condition during IRT application (time intervals between meals, acts of defecation and urination, depth of breathing). All these

measures are meant to assure an equal degree of the cavitory organ filling and the physiological condition of the organism.

4. Combination of the maximal possibility of the examination precision with assurance of minimal discomfort for the patient and milder conditions of the IRT application by the personnel. Most frequently, this refers to accomplishment of radiodiagnostic investigations, early implementation of angiography, lymphography, scintigraphy, computer tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography etc.

Conclusion

1. The Program of Quality Assurance contributes decidedly to reduction of the error number in the correct treatment planning.

2. This Program dictates the necessity of the permanent daily team activity and correct delegation of the responsibilities to all the qualified specialists.

3. In order to obtain a beneficial result for the patient, it is currently necessary to recruit a dietician/nutritionist, speech therapist, physiotherapist, occupational therapist, and psychologist along with the specialists incorporated into PQA up to now.

4. Simultaneously with the medical personnel of the institution, a major responsibility in the PQA rests on the

bioengineer/engineer who is responsible for the maintenance of IRT devices, correct drafting of the radiation treatment etc.

5. The program of quality assurance of IRT is directly influenced by the implementation of the quality control of the profile equipment at an appropriate level.

6. Enhanced efficiency of IRT may be assured by a correct topometric planning for the patient, adequate behavior of the medical and technical personnel towards the patient etc.

7. Optimization of the treatment with ionizing radiation may be obtained through multiple activity modalities incorporated into the QA program recurring its major importance.

References

1. Bild E. Introducere în radioterapie și radiodiagnostic. Iași, 2000;373.
2. Directiva 97/43/Euroatom, 1997.
3. Materialele Cancer – Registrului IMSP Institutul Oncologic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, 1961-2012.
4. Radioterapie ghidată prin imagine. www.medist.ro/index.php/radioterapie.html.
5. Raportul general anual de statistică (f.30) al IMSP ale Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 2012.
6. Roșca A, Bahnarel I, Corețchi Liubov. Semnificația executării programului de asigurare a calității în terapia cu radiații ionizante. Indicații metodice. 2014;18.
7. Roșca A, Agachi Lilia. Aportul fizicianului medical în respectarea radioprotecției în instituția sanitară. Chișinău, 2014;3-28.
8. Quality Assurance in Radiotherapy. World Health Organization. Geneva, 1988;52.

Vascular mechanism in the formation of diclophenac induced gastrototoxicity: the association with the level of hydrogen sulfide

*N. I. Voloshchuk, I. V. Taran, A. V. Melnik

Department of Pharmacology, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: voloshchukn@rambler.ru. Manuscript received December 18, 2014; accepted February 02, 2015

Abstract

Background: Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrototoxicity arises as a result of imbalance between vasodilator and vasoconstrictor bioregulators. The influence of deficiency and excess of hydrogen sulfide on vascular mechanisms in the formation of NSAIDs-induced gastrototoxicity was investigated.

Material and methods: Male nonlinear rats underwent preconditioning with donor of H₂S (NaHS) and inhibitor of its synthesis (propargylglycine). Diclophenac sodium was introduced orally (8 mg/kg). In homogenates of rats' gastric mucosa was evaluated the activity of prostaglandin-H-synthase (P_gH-synthase), NO-synthase, content of nitrites and nitrates, H₂S and the activity of cystathionine-γ-lyase. In vitro H₂S-induced relaxation of mesenteric arteries was measured.

Results: Diclophenac sodium decreased cystathionine-γ-lyase enzyme activity, NO-synthase and P_gH-synthase (by 17-24%), content of their H₂S metabolites and nitrites/nitrates (by 20-22%) in gastric mucosa, and accompanied with the decrease of mesenteric artery sensitivity to vasodilatory action of H₂S (EC₅₀ increased to 27.5%). H₂S deficiency – increases and excess of H₂S – inhibits the negative influence of diclophenac on the production of vasoactive molecules and H₂S-induced relaxation of mesenteric arteries.

Conclusions: Excess of H₂S in organism increases the content of vasoligating molecules and thus can prevent vascular disturbances caused by NSAIDs in rat stomach mucosa.

Key words: hydrogen sulfide, diclophenac, gastrototoxicity, prostaglandin-H-synthase, NO-synthase, cystathionine-γ-lyase.

Introduction

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – a group of drugs with the unique combination of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects responsible for their

widespread use by patients of all ages. However, even short-term intake of these drugs can cause serious side effects that threaten the health and lives of patients. One of the dangerous side effects of NSAIDs is the involvement of gastric

mucosa [1, 2]. It is present approximately in 70% of patients taking NSAIDs for 1.5 months or more. The leading place in the pathogenesis of NSAIDs-induced microcirculatory disorders belongs to gastric toxicity that arises as a result of imbalance between vasodilator and vasoconstrictor bioregulators. It is shown that intake of NSAIDs increases the production of vasoconstrictors – free oxygen radicals, endothelin-1 and decreases the synthesis of vasodilating molecules – nitrogen oxide and prostaglandins [1, 2].

In recent years, increasing attention of scientists attracts the new gas-transmitting molecule – hydrogen sulfide. H_2S is produced by cystathionine- β -synthase, cystathionine- γ -lyase and 3-mercapto-pyruvate-sulfur-transferase in mammalian cells. Two-thirds of H_2S molecules dissociate into hydrogen ions (H^+) and bisulfide ions (HS^-) under physiological conditions. Therefore, sodium hydrosulfide (NaHS) can be administered as a water-soluble H_2S donor. H_2S is involved in the regulation of vascular tone, inflammation, and also has cytoprotective properties [3, 4]. Recently it has been shown that the injection of NSAIDs has inhibiting influence on the formation of hydrogen sulfide in rat's gastric mucosa and causes a decrease of H_2S -induced vasorelaxation, which is one of the possible factors of gastric toxicity of this group of drugs [5]. However, the influence of different saturation effects in rats with hydrogen sulfide on NSAIDs-induced changes in the balance of vasodilators/vasoconstrictors remains unclear. Therefore, the aim of our study was to evaluate the effect of diclofenac sodium on the production of prostaglandins, nitrogen monoxide, hydrogen sulfide in gastric mucosa and H_2S -stimulated ring fragments relaxation of rats' mesenteric arteries on the background of deficiency and excess of hydrogen sulfide.

Material and methods

Investigations were carried out on male albino nonlinear rats weighing 180-210 gr, the animals were kept on a standard diet with access to water ad libitum at the temperature of $22^\circ C \pm 5^\circ C$ with 12-hour lighting in the vivarium of Vinnitsa Pirogov National Medical University. All experiments were conducted in accordance with the «Regulations on the use of animals in biomedical research». Excess and deficiency of hydrogen sulfide were created in the animals by intraperitoneal administration of hydrogen sulfide donor – NaHS (Sigma, USA) at a dose of 1.5 mg/kg in phosphate buffer (pH = 7.4) and a specific inhibitor of the synthesis of this gas-transmitter, propargilglycine (Sigma, USA) at a dose of 50 mg/kg for 5 days, respectively. The experimental animals were divided into several groups: group I – intact control (received equivalent amounts of solvents). The animals of group II were administered diclophenac sodium (“Voltaren”), Novartis, 8 mg/kg of 1% starch gel for 5 days intra-gastric. Rats of III and IV groups were administered the NSAIDs on the background of excess and deficiency of hydrogen sulfide, respectively. Test substances were used in conventionally therapeutic doses (1/20 LD50), borrowed from the literature or calculated previously [6]. Euthanasia was performed by

cervical dislocation according to the requirements of bioethics. For biochemical studies gastric mucosa was isolated. It was perfused by 1.15% cold potassium chloride solution and homogenized at 3000 rev/min (teflon-to-glass) in the medium of 1.15% potassium chloride (the ratio was 1:3). Homogenates were centrifuged for 30 min at 600 g, the aliquotes of post-nuclear supernatant were chosen into microtubes Ependorf and before research were stored at $20^\circ C$. Prostaglandins production in homogenates of rats' gastric mucosa was evaluated spectrophotometrically by the determining of total activity of prostaglandin-H-synthase (P gH -synthase) with the accumulation of oxidized electron donor adrenaline [7]. The total activity of NO-synthase (eNOS and iNOS) adjusted by the number of formed nitrite anion (NO_2^-) after incubation in 1 ml of medium which contained 50 mM KH_2PO_4 -NaOH-buffer (pH 7.0), 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM NADPH, 2,2 mM L-arginine. 0.2 ml of the sample was added to the medium which contained 8 mg of protein post-nuclear homogenate. The incubation time was 60 min [8]. The content of nitric oxide metabolites – nitrites and nitrates were determined by the reaction with a reagent Gris – 0.2% and 12% solution of acetic acid [9] after the preceding deposition of proteins with acetonitrile. Previously nitrates were renewed to nitrites by the mixture which contained zinc powder and solution of ammonia. H_2S content in the serum was determined by spectrophotometry based on the formation of thionine in the reaction between the sulfide anion, and p-phenylenediamine hydrochloride in acidic medium in the presence of iron (III) [10]. The activity of cystathionine- γ -lyase (EC 4.4.1.1) was measured by the number of hydrogen sulfide formed after the incubation in the medium containing 0.67 mM of pyridoxal phosphate, L-cysteine, 3.3 mM tris-0.083 M buffer (pH 8.5). Registration of contractile activity of isolated vascular preparations was carried out in a mode that approached isometric by tenzometric setting created at “Institute of physiology of Academy of Medical Sciences of Ukraine named after A. A. Bogomolets “by generally established method” [11]. Statistic analyses of received data were performed by software «STATISTIK 5.5» (which belongs to the Center of scientific information technologies of N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa №AXXR910A374605FA). Mean (M) and standard errors (m) were calculated, percentile analyses were carried out, probability of differences (P) was evaluated using Student's t-Criteria. The difference $p < 0.05$ was reliable.

Results and discussion

Introduction of NSAIDs had inhibiting influence on the formation of hydrogen sulfide in rats' gastric mucosa (table 1). Thus, in the group of animals that received diclophenac sodium there was a reliable decrease ($p < 0.05$) of H_2S -producing enzyme of cystathionine- γ -lyase action and the content of H_2S by 23.6% and 21.7%, respectively, compared with the control group. Administration of diclophenac sodium on the background of application of NaHS didn't sig-

nificantly influence the production on hydrogen sulfide. At the same time using of NSAIDs together with propargilglycine increases the magnitude of modified H₂S synthesis in gastric mucosa: cystathionine-γ-lyase activity and H₂S level were 20.9% and 22.7%, respectively, less than in the group of animals that received only diclophenac sodium.

Table 1

Effect of NaHS and propargilglycine on diclophenac sodium-induced changes in H₂S content and activity of cystathionine-γ-lyase in gastric mucosa (M ± m, n = 10)

Number	Groups	H ₂ S, nmol/mg protein	Cystathionine-γ-lyase, nmol/min on 1 mg of protein
1	Control	1.52 ± 0.04	0.144 ± 0.012
2	Diclofenac (D)	1.19 ± 0.06*	0.110 ± 0.009*
2	D + NaHS	1.46 ± 0.07#	0.133 ± 0.004#
3	D + propargilglycine	1.01 ± 0.03*#	0.085 ± 0.003*#

Notes: 1. * – statistically reliable differences (p < 0.05) about the control group;
2. # – statistically reliable differences (p < 0.05) about the group that received only diclophenac sodium.

There is one more molecule – nitrogen monoxide – which takes part in the process of regulation of mesenteric vessels tone. Therefore we evaluated summary activity of NO synthesis and general content of nitrates and nitrites in gastric mucosa due to introduction of NSAIDs on the background of different level of hydrogen sulfide in the organism (table 2). Studies have shown that the administration of diclophenac sodium was accompanied with reliable decrease of summary activity of NO-synthase and content of NO²⁻ +

Table 2

Effect of diclophenac sodium on the content of nitrates and nitrites and the summary activity and NO-synthase in gastric mucosa due to different saturation of rats' organism with hydrogen sulfide (M ± m, n = 10)

Number	Groups	NO ²⁻ + NO ³⁻ , nmol/g of tissue	NO-synthase, pmol/min on 1mg of proteine
1	Control	1,07 ± 0.04	1.55 ± 0.11
2	Diclofenac (D)	0.85 ± 0.03*	1.18 ± 0.09*
2	D + NaHS	1.01 ± 0.05#	1.50 ± 0.08#
3	D + Propargilglycine	0.70 ± 0.02*#	0.92 ± 0.05*#

Notes: 1. * – statistically reliable differences (p < 0.05) about the control group;
2. # – statistically reliable differences (p < 0.05) about the group that received only diclophenac sodium.

NO³⁻ in gastric mucosa by 23.9% and 20.7%, respectively, those facts coincided with the data of relevant literature. However, combined introduction of hydrogen sulfide donor and NSAIDs neared the investigated data of system NO-synthase/NO to control group of animals. Creating of hydrogen sulfide deficiency with the help of propargilglycine significantly increased the inhibitory effect of diclophenac on summary activity of NO-synthase: due to those conditions its activity was 40.6% less compared with the control group.

The same tendency was noted during the investigation of prostaglandin synthase activity (fig. 1). The received data showed that the introduction of diclophenac sodium to rats led to the reduction of prostaglandin-H-synthase activity by 16.9% compared with the control group. Preconditioning with H₂S had almost renovated the activity of this enzyme to its level in the control group of rats. Application of diclophenac sodium to the propargilglycine-preconditioning rats, accompanied with more expressed fall of prostaglandin-H-synthase activity: the enzyme activity was 33.8% less than in the control group and 20.3% less compared with isolated introduction of diclophenac.

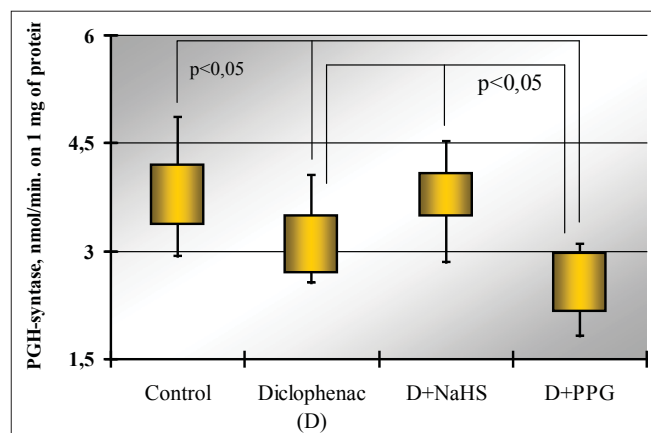


Fig. 1. Effect of diclofenac sodium on the activity of PGH-synthase due to different saturation of rats' organism with hydrogen sulfide. Cubicles include the results from 25 to 75 percentile, vertical lines outside the cubicles – minimal and maximal results.

Administration of diclophenac sodium induced the decrease of mesenteric artery sensitivity to the effect of H₂S (fig. 2, 3). Under such circumstances H₂S concentrations range 10⁻⁶-10⁻²M induced less expressed vasorelaxation compared with the control group. Displacement of curve «dose-effect» to the right side was noted. EC₅₀ (H₂S) significantly increased (by 27.5%). Combined application of diclophenac sodium with hydrogen sulfide donor almost completely renovated the mesenteric artery sensitivity to the vasorelaxation effect of H₂S: the curve “dose-effect” displaced to the left side in the group of animals that received only NSAIDs; indicator of EC₅₀ (H₂S) significantly didn't differ from the control group. Introduction of propargilglycine together with diclophenac resulted in more expressed decrease of H₂S-induced vasorelaxation: the curve “dose-effect” displaced to the right side in the group of animals that received only NSAIDs; indicator of

EC₅₀ (H₂S) was significantly higher compared with isolated administering of diclophenac.

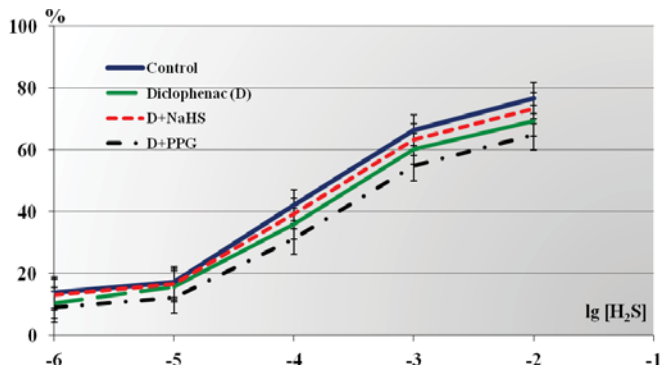


Fig. 2. Effect of different saturation of rats' organism with hydrogen sulfide on diclophenac-induced changes of H₂S-stimulated ring fragments relaxation of rats' mesenteric arteries. On the axis of abscises there is a decimal logarithm of H₂S (M) concentrations in superfusional solution. On the axis of ordinate there is a standardized intensity of ring fragments relaxation of investigated vessels under the influence of H₂S increased concentrations. The accepted level of H₂S-stimulated relaxation of investigated vessels ring fragments corresponded to the maximum meaning of phenylephrin-induced, precontraction was 100%. The mean data of 5 investigations and errors are illustrated.

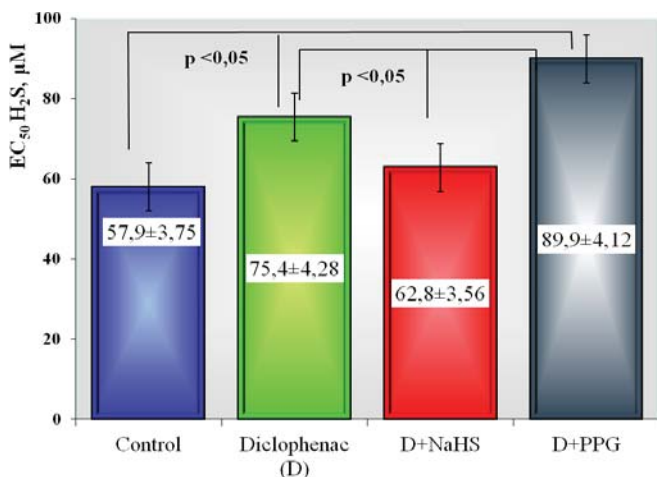


Fig. 3. Effect of different saturation of rats' organism with hydrogen sulfide on diclophenac-induced changes of EC₅₀ H₂S in mesenteric arteries.

Thus, the administration of diclophenac sodium results in the decrease of vasodilator production – nitric oxide, prostaglandins, and hydrogen sulfide – and sensitivity of mesenteric artery walls to the effect of H₂S. Introduction of such NSAID for the preconditioning with the hydrogen sulfide (H₂S) donor NaHS reduced the inhibitory effect of diclophenac on the synthesis of above mentioned vasoactive mediators and normalized the regulatory effect of H₂S on the tone of mesenteric vessels. At the same time, introduction of NSAIDs simultaneously with propargilglycine (inhibitor of endogenous H₂S synthesis) significantly increased the metabolic conversions in the metabolism of vasodilating molecules. Saturation level of rats' organism with hydrogen sulfide was one of the factors, which determined the ex-

pressiveness of NSAIDs influence on the dynamic equilibrium in vasodilators/vasoconstrictors system and the state of microcirculation in gastric mucosa. The diverse physiological functions of H₂S make it capable of protecting the heart [12], brain [13], liver [14], kidney [15], and lung [16] against ischemia-reperfusion injury when given at sub-toxic doses. The mechanisms of protection appear to include suppressing oxidative stress via antioxidant activities, reducing inflammatory mediators, such as tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-10 (IL-10) and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), and reducing apoptosis. Additionally, H₂S can up-regulate B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) expression [17]. Possible mechanisms through which the ability of H₂S to prevent NSAIDs-induced vasoconstriction was realized: direct stimulating effect of H₂S on the activity of NO-synthase [3, 4]; direct activating effect of H₂S, excess of NO on PGH-synthase activity; decrease of oxidative modification of active centers redox-sensitive proteins – NO-synthase and PGH-synthase associated with antioxidant action of H₂S [5, 6, 18, 19].

Conclusions

1. Application of diclophenac sodium resulted in the decrease of cystathionine-γ-lyase enzyme activity in gastric mucosa, NO-synthase and PGH-synthase (by 17-24%), content of their H₂S metabolites and nitrites/nitrates (by 20-22%) and accompanied with the decrease of mesenteric artery sensitivity to vasodilatory effect of H₂S (EC₅₀ increased to 27.5%).

2. Introduction of NSAIDs on the background of H₂S deficiency (induced by propargilglycine) accompanied with the increase of inhibiting influence of diclofenac on the production of investigated vasoactive molecules and H₂S-induced mesenteric arteries relaxation.

3. Application of NSAIDs on the background of H₂S excess (induced by NaHS) almost completely decreased the negative effect of diclophenac sodium on NO production, vasodilatory prostaglandins, H₂S and the processes of mesenteric arteries contractility regulation with the participation of H₂S.

References

- Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010;39:433-64.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104:728-38.
- Kimura H, Shibuya N, Kimura Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(1):45-57.
- Stein A, Bailey ShM. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Redox Biology.* 2013;1:32-39.
- Voloshchuk NI. Henderni Vidminnosti v utvorenni hidrogen sulfidu ta realezatsyy eho vazorelaksuyuchoho efekt za umov Vvedennya dyklofenaku natriyu ta henisteyinu u shchuriv [Gender differences in hydrogen sulfide formation and its vasorelaxant effect after introduction of diclophenac and genistein in rats]. *Zhurnal Akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny.* 2010;16(1):138-48.
- Voloshchuk NI, Taran IV. Hostra toksichnist hidrogen sulfidu ta eho Vplyv na protizapalnyy efekt dyklofenaku v eksperimenti [Acute toxic-

- ity of hydrogen sulfide and its influence on the antiinflammatory effect of diclophenac in experiment]. *Medychna khimiya*. 2011;13(4):88-9.
7. Mevkh AT, Basevich VV, Varfolomeyev SD. Izucheniye endoperoksid-prostaglandinsintetazy mikrosomnoy fraktsii trombotsitov cheloveka [Studying of endoperoxid prostaglandine synthase in microsomal fraction of human platelets]. *Biokhimiya*. 1982;47(10):1635-39.
 8. Hula NM, Kosyakova HV, Berdysh AH. Vplyv N- stearoyiletanolaminu na NO- sintazniy shlyakh heneratsiyi oksydu azotu v aorti ta sertsii shchuriv Iz streptozototsinindukovanim diabetom [Effect of N- stearoyilethanolamine on NO-synthase pathways generation of nitric oxide in the aorta and heart of rats with streptozotocine-induced diabetes]. *Ukr. Biokhim. Zhurn*. 2007;79(5):153-58.
 9. Korenman IM. Metody opredeleniya organicheskikh soyedineniy [Methods for the determination of organic compounds]. M.: *Khimiya*, 1975;360.
 10. Zaichko NV, Pentyuk NO, Melnyk AV. Pat. Ukrainy na korysnostey model №52136 U MPK (2009) G01N 33/68 . Sposob vyznachennya vmistu hidrohen sulfidu v plazmi krovi [Method for determining the content of hydrogen sulfide in the blood plasma]. Zayavnyk ta patentovlasnik NDI reabilitatsiyi invalidiv VNMU im. M.I. Pyrohova. – № u 201003158 ; zayavl . 19.03.2010; opubl. 10.08.2010; Byul. № 15.-2 s.
 11. Tkachenko MM, Sahach VF, Bazilyuk OV. Vikovi Osoblyvosti zmin skorochuvalnikh sudynno reaktivnykh y vmist vilnikh radikaliv kysnym ta metabolitiv oksydu azotu u myshey Liniyi BALB/c za umov перебування u zone vidchuzhennya [Age characteristics of changes of contractile vascular responses and the content of oxygen free radicals and nitric oxide metabolites in mice BALB/c while in the exclusion zone. *Fiziolog. zhurn*. 2005;51(3):32-41.
 12. Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, et al. Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15560-15565.
 13. Qu K, Chen CP, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. *Stroke*. 2006;37:889-893.
 14. Bos EM, Snijder PM, Jekel H, et al. Beneficial effects of gaseous hydrogen sulfide in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transpl Int*. 2012;25:897-908.
 15. Tripatara P, Patel NS, Collino M, et al. Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction. *Lab Invest*. 2008;88:1038-1048.
 16. Fu H, Chen H, Wang C, et al. Flurbiprofen, a Cyclooxygenase Inhibitor, Protects Mice from Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting GSK-3beta Signaling and Mitochondrial Permeability Transition. *Mol Med*. 2012;18:1128-1135.
 17. Jha S, Calvert JW, Duranski MR, et al. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H801-H806.
 18. Majid AS, Majid AM, Yin ZQ, Ji D. Slow regulated release of H₂S inhibits oxidative stress induced cell death by influencing certain key signaling molecules. *Neurochem Res*. 2013;38(7):1375-93.
 19. Schreier SM, Muellner MK, Steinkellner H, et al. Hydrogen sulfide scavenges the cytotoxic lipid oxidation product 4-HNE. *Neurotox Res*. 2010;17(3):249-56.

Antioxidant effects of statins in patients after coronary angioplasty

C. Dumanschi

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: carolina_dumanschi@yahoo.com. Manuscript received December 18, 2014; accepted February 03, 2015

Abstract

Background: Oxidative stress, characterized by an imbalance between the generation reactive oxygen species (ROS) and the capacity of the intrinsic antioxidant defense system, may be implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCI) followed by the implantation coronary stents may be associated with a process of ischemia and reperfusion related injury. PCI and stent deployment induce production of vascular reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), leading to post-procedural pathophysiological changes, including restenosis, stent thrombosis, and endothelial dysfunction.

The aim of the present study was to demonstrate, through the analysis of such parameters as Malondialdehyde (MDA), Superoxide dismutase (SOD) and Catalase, those early changes in oxidative stress take place in stable coronary artery disease (CAD) patients undergoing elective PCI with implantation of coronary stents.

Material and methods: In this study 120 consecutive chronic stable angina pectoris patients (mean age 59 ± 0,63 years, 80% male) undergoing PCI for management of single and multi -vessel CAD were included. Malondialdehyde, Superoxide dismutase and Catalase enzymes activity were measured before and after the procedure, as well as 24 hours later, then after 1, 3, 6 months. Simvastatin was administered at different doses: group I received – 20 mg, group II received – 40 mg of simvastatin and group III – 80 mg 12 hours before the angioplasty with stent implantation.

Results: The obtained outcomes indicate that the oxidative stress activity increased in the patients with CAD versus control group. Traumatic impact by expanding stent pressure was observed within 24 hours after angioplasty by raising MDA and lowering SOD and Catalase.

Conclusions: Pleiotropic antioxidant effects of simvastatin administered to patients after revascularization, manifested by abolishing oxidative stress (DAM) and raising antioxidant enzymes (SOD, Catalase) in the next steps 1, 3, 6 months after PCI.

Key words: oxidative stress, revascularization, atherosclerosis.

Introduction

Atherosclerosis is a chronic immuno-inflammatory and fibroproliferative disease of the medium and large arteries. The natural history of atheroma plaque counts three stages – initiation, progression and complications.

The initiation stage begins with the changes of homeostatic functions and molecular alterations of vascular endothe-

lial cells triggered by atherogenic stimuli. The progression is the result of fibroproliferative response to inflammation and involves accumulation of intimal smooth muscle cells (SMCs). SMCs release macromolecules of the extracellular matrix forming a collagen-rich network that provides stability to the plaque. The atherosclerosis progression frequently causes fibrosis and calcium accumulation, with a stabilizing

effect on the plaque, meanwhile the neovascularization occurs. Both processes – fibrosis and certain calcification patterns are currently considered dynamic phenomena that can equally express plaque stability, but also its vulnerability.

The complications stage or vulnerable, unstable plaque has a multifactorial etiology. Complex biological processes such as inflammation and fibrous head and necrotic lipid core remodeling are essential. Plaque remodeling is a result of both the matrix synthesis reduction and the increased degradation of collagen and elastin [1].

Intravascular view of the vulnerable atheroma plaque.

Intravascular ultrasound (IVUS) is a conventional method used for the assessment of coronary artery atherosclerosis, which has the advantage of providing tomographic images in real time cross-section. The vulnerability is indicated by the eccentric pattern, the presence of eolucent nucleus, positive remodeling, the presence of thrombi, as well as by quantitative information like the plaque length and lumen narrowing.

Optical coherence tomography (OCT) has the advantage of high resolution in *ex vivo* experiments reaching the sensitivity between 71-96% and the specificity between 90-98% for identifying the plaque morphology. At patients with PCI, the IVUS proved to be superior because it can recognize the thin head of the plaque, rupture and thrombi. OCT is the only method capable of recognizing eroded plaques.

The *Spectroscopy* uses the field in the vicinity of the infrared, is based on the absorption and scattering of light of different organic molecules.

The *Thermography* has the principle of heat production by the vulnerable plaque in the presence of inflammation and neovascularization. The main disadvantage is the cooling effect produced by the bloodstream.

Noninvasive view of the vulnerable atheroma plaque.

Multidetector CT angiography is a method that allows the study of the characteristics and extension of the intramural atherosclerosis, certain vulnerable plaque features identification such as the positive remodeling, the increased proportion of non-calcium or mixed components in plaque, the stained appearance of calcifications, plaque low density. However, assessing density of the fibrous plaques versus those with a rich content of fat has limitations, as well as thin fibrous head plaques identification.

Positron emission tomography is addressed in the first line to the identification of the atherosclerosis plaque components throughout the arterial tree. One advantage is the reproducibility of assessment that would allow monitoring progress under treatment in large arteries. The technique has limitations at the coronary artery level due to the intense intake of the tracer by the myocardium.

Nuclear magnetic resonance is particularly suitable for large arteries, such as carotid arteries. At present, it is considered a potential method for evaluating both plaque morphology and composition but new technical performances are needed to increase reproducibility, usability for coronary atherosclerosis and, of course, determine the clinical predic-

tive value for acute vascular events. Current literature makes premature the routine application of nuclear magnetic resonance for useful molecular imaging in characterizing the vulnerability.

Contrast ultrasound is a method applicable to the characterization of atheroma plaque due to the use of specific contrast agents. The small size allows seizure at microvascular level, implicitly in vessels of neof ormation from the vulnerable plaque [2].

In a series of autopsies with human implants, Inoue et al. have reported that significant changes occur in neointima as BMS. The arteries that were stented from 2 to 3 years showed endothelial coverage with smooth muscle and collagen, rich neointima. Chronic inflammation was observed and was characterized by macrophages, T cells, and giant cell infiltration. At the stents implanted over 4 years, smooth muscle cells were rare, abundant collagen to lumen and foamy macrophages (so-called „neoatherosclerosis”), which expressed metalloproteinases. These data suggest that neointimal formation, which occurs after metallic stent implants is subject to the same atherosclerotic forces that affect the native vessels and macrophages mediate collagen degradation and ultimately could lead to the formation of necrotic core, and possible rupture and thrombosis. Atherosclerosis newly formed within the neointimal tissue of the stented segments, has been called „neoatherosclerosis”. It contains the necrotic core with cholesterol crystal. The fibrous plaque covering the necrotic core is infiltrated with numerous foamy macrophages [3].

Recently, computerized coherent tomography is able to detect the development of new atherosclerosis in stented segments, at patients alive. In the register “CVTath stent registry” with a number of 299 autopsies, comprising 406 lesions (197 BMS, DES 209 [103 SES and PES 106]) – with implant duration over 30 days. The neoatherosclerosis pathological criteria were: peri-strut foam macrophages, fibroatheroma, thin fibrous atheromatous carcass, rupture with thrombosis. The neoatherosclerosis incidence was significantly higher at the DES (31%) vs. BMS (16%). The average lasting of neoatherosclerosis presence in stent was at the DES vs. BMS (420 days vs. 2160). The independent determinant of the neoatherosclerosis includes long lasting of implantation and type of stent [4].

Another study assessed the neointimal tissue at patients treated with DES between 9 months and 2 years of follow-up. A total of 76 DES were assessed. From which 23 with SES (Cypher), 20 PES (Taxus), 25 SEZs (Endeavor), 8 EES (Xience). This study that used serial OCT suggested that intrastent neoatherosclerosis, including conversion to neointima loaded with fat, can progress further during follow-up after implantation of DES. Regardless of DES type, the lipid loaded neointima was more frequently detected after 2 years of follow-up compared to 9 months (27.6% vs 14.5%, $p = 0.009$) [5].

W. Gerritsen et al. (2006, 2008) considers DAM as a marker of global and useful oxidative stress in assessing myocar-

dial injuries in patients undergoing PCI, including assessing effectiveness of different technical methods applied for this purpose [6, 7].

The role of oxidative stress (OS) in cardiovascular pathology is confirmed by registers from clinical and basic studies concerning the development of atherosclerosis, heart disease coronary, congestive heart failure, cardiac arrhythmias, hypertension, stroke, etc. [8].

The oxidative stress reflects a status in which the reactive oxygen species (ROS) prevail antioxidant defense mechanisms [9]. SRO are involved in a large number of cardiovascular diseases including hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, and restenosis following angioplasty or by-pass [10]. PCI causes increased ROS removal of the affected artery wall place. Many of these mechanisms contribute to involvement in endothelial function [11]. **Thus, the purpose of the study** was to study the evolution of oxidative stress markers at patients exposed to coronary angioplasty.

Material and methods

The study selected 120 patients with stable pectoris angina who were treated for myocardial revascularization by coronary angioplasty with stent implantation and who received lipid-lowering preparation, simvastatin, according to the assigned lot. In addition to individual anti-ischemic treatment was administered Aspirin Clopidogrel (as the standard antiplatelet treatment). Other classes of preparations were administered at the discretion of the attending physician.

The patients were under treatment within the Institute of Cardiology during 2012-2014. They were followed-up for 6 months with assessment at different stages: stage I – pre PCI, stage II – after PCI (24 hours), stage III – 1 month, stage IV – 6 months. Group I consisting of 62 patients received 20 mg

of simvastatin, group II consisting of 26 patients received 40 mg of simvastatin and group III received 80 mg of simvastatin 12 hours before PCI.

To assess the activity of oxidative stress the following markers have been estimated:

1. lipid oxidation product – malondialdehyde (MAD);
2. antioxidant system parameters – superoxide dismutase (SOD) and catalase;

Results and discussions

Changes in circulating levels of oxidation products (MAD) in both the pre PCI stage and the following ones after PCI, 1, 3, 6 and 12 months are shown in table 1.

Malondialdehyde as one of the end products of lipid peroxidation, indicates the enabling of oxidative stress. Statistically speaking, DAM data at the initial stage in 3 groups were not different ($p > 0.05$): group I – $11.8 \pm 0.99 \mu\text{M/L}$, group II – $10.87 \pm 2.29 \mu\text{M/L}$ and group III – $15.43 \pm 4.21 \mu\text{M/L}$, which reveals elevation against the statistically significant baseline. In all 3 groups of post-PCI, the DAM increased, showing an oxidative stress activation resulting from stent implantation and endothelial injury at coronary level. Thus, in group I the DAM level – $16.3 \pm 3.49 \mu\text{M/L}$, in group II – $20.19 \pm 5.07 \mu\text{M/L}$ and group III – $19.71 \pm 4.92 \mu\text{M/L}$. Subsequently, the DAM decreased to $8.47 \pm 0.86 \mu\text{M/L}$ in group I, in group II – $4.83 \pm 0.81 \mu\text{M/L}$, in group III $9.62 \pm 3.8 \mu\text{M/L}$. A statistically significant decrease in oxidant marker was recorded at the stage of 6 months in group I ($7.63 \pm 0.87 \mu\text{M/L}$ vs $11.8 \pm 0.99 \mu\text{M/L}$ with $p < 0.05$) and in group III ($5.47 \pm 0.3 \mu\text{M/L}$ vs $15.43 \pm 3.21 \mu\text{M/L}$).

The catalase is an intracellular enzyme which is a true component of antioxidant system. Catalase, at patients with atherosclerotic coronary pathology enrolled in the study, demonstrates the compromised antioxidant system through its

Table 1

Malondialdehyde indices and their dynamics at all stages of the study

Control groups N = 37 M = 4.26 m = 0.20

PCI stages	Group I 20 mg simvastatin			Group II 40 mg simvastatin			Group III 80 mg simvastatin			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
Pre	43	11.80 ^{***}	0.99	17	10.87 ^{**}	2.29	24	15.43 ^{***}	3.21	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Post	49	16.30 ^{***}	3.49	22	20.19 ^{**}	5.07	26	19.71 ^{***}	4.92	> 0.05	> 0.05	> 0.05
1 month	46	12.47 ^{***}	1.66	20	14.70 ^{**}	3.04	22	12.82 ^{**}	2.71	> 0.05	> 0.05	> 0.05
3 monts	14	8.47 ^{***}	0.86	3	4.83	0.81	5	9.62 ^{**}	3.8	< 0.05	> 0.05	> 0.05
6 months	19	7.63 ^{***}	0.87	5	19.35	9.82	2	5.47 ^{**}	0.30	> 0.05	< 0.05	> 0.05
P _{d post}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 11}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 31}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 61}	< 0.01			0.05			---					

Legend: p d.post – DAM dynamics at post PCI stage versus initial stage; p d.1 l. – DAM dynamics at the 1 month stage versus initial stage; p d.3 l. – DAM dynamics at the 3 months stage versus initial stage; p d.6 l. – DAM dynamics at the 6 months stage versus initial stage;

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ – statistical significance compared to the baseline.

Table 2

Catalase indices and their dynamics at all stages of the study
Control groups N = 54 M = 26.061 m = 0.903

PCI Stages	Group I 20 mg simvastatin			Group II 40 mg simvastatin			Group III 80 mg simvastatin			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	m	N	M	m	N	M	M			
Pre	43	19.51***	1.35	17	14.23***	1.53	24	13.56***	1.02	< 0.05	< 0.001	> 0.05
Post	49	19.53***	1.56	22	16.38***	1.49	26	16.46***	1.37	> 0.05	> 0.05	> 0.05
1 month	47	19.55***	1.53	20	15.92***	1.15	22	13.67***	1.07	> 0.05	< 0.01	> 0.05
3 months	14	21.46*	1.86	3	16.77**	6.43	5	13.06***	2.18	> 0.05	< 0.05	> 0.05
6 months	19	24.15	1.9	5	17.93*	4.43	2	18.70***	0.52	> 0.05	< 0.05	> 0.05
P _{d post}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 1l}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 3l}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 6l}	> 0.05			> 0.05			---					

Legend: p d.post – catalase dynamics at PCI stage versus initial stage; p d.1 l. – catalase dynamics at the 1 month stage versus initial stage; p d 3 l. – catalase dynamics at the 3 months stage versus initial stage; p d 6 l. – catalase dynamics at the 6 months stage versus initial stage;

* – p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001 – statistical significance compared to the baseline.

low level of statistical significance (p < 0.001) compared to the pre PCI and compared to the reference group in all 3 groups of patients (19.51 ± 1.35 µM/L in group I, 14.23 ± 1.53 µM/L in group II and 13.56 ± 1.02 sample II µM/L vs. 26.0 ± in group III 0.90µM/L reference). For the pre PCI stage the catalase level was higher in group I (< 0.05) compared to group II and III, although patients have been divided into groups aimlessly with no certain principles (tab. 2).

Under the simvastatin treatment the catalase level began to rise from the post PCI stage even though statistically insignificant (19.53 ± 1.56 µM/L for group I, 16.38 ± 1.49µM/L for group II and 16.46 ± 1.37 µM/L for group III). This increase continued at next stages. The highest figures have been

recorded at the stage of 6 months for all 3 groups (24.15 ± 1.9 µM/L, 17.93 ± 4,43 µM/L and 18.7 ± 0.52 µM/L respectively) being higher in group I (p I, III < 0.05).

Superoxide dismutase (SOD) is the enzyme that assures the transformation processes of superoxide anion into hydrogen peroxide and thus is recognized as an important component of the antioxidant system. Reducing the quantities of SOD compared to baseline denotes a compromised antioxidant system and indicates the activation of oxidative stress. Therefore, the reduction of SOD is associated with the elevation of malondialdehyde. A compromised antioxidant system is attested at the stage before the angioplasty in all groups of patients compared to the baseline group, sta-

Table 3

Superoxide dismutase indices and their dynamics at all stages of the study
Control groups N = 44 M = 1075.28 m = 16.49

PCI stage	Group I 20 mg simvastatin			Group II 40 mg simvastatin			Group III 80 mg simvastatin			P _{I,II}	P _{I,III}	P _{II,III}
	N	M	M	N	M	m	N	M	m			
Pre	43	874.04***	41.74	17	864.26**	77.34	24	878.29**	56.44	>0.05	> 0.05	> 0.05
Post	49	886.82***	40.22	22	936.11**	45.55	26	911.31**	57.69	>0.05	> 0.05	> 0.05
1 month	47	948.35**	35.85	20	976.39	87.86	22	980.51	80.0	>0.05	> 0.05	> 0.05
3 months	14	1069.33	80.00	3	1163.05	182.36	5	746.10***	63.36	>0.05	> 0.05	> 0.05
6 months	19	1094.30	61.85	5	981.02	111.79	2	1038.91	151.75	>0.05	> 0.05	> 0.05
P _{d post}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 1l}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 3l}	> 0.05			> 0.05			> 0.05					
P _{d 6l}	0.05			> 0.05			---					

Legend: p d.post – SOD dynamics at PCI stage versus initial stage; p d.1 l. – SOD dynamics at the 1 month stage versus initial stage; p d 3 l. – SOD dynamics at the 3 months stage versus initial stage; p d 6 l. – SOD dynamics at the 6 months stage versus initial stage;

p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001 – statistical significance compared to the baseline.

tistically significant ($p < 0.001$): 874.04 ± 41.74 u/c, 864.26 ± 77.34 u/c, 878.29 ± 56.44 u/c against the baseline 1075.28 ± 16.49 u/c (tab. 3).

The antioxidant system has been activated since the first hours after PCI, having as impetus the impact provoked to the vessel when inflating the balloon to high pressure and stent implantation. The data on SOD at the pre PCI stage had no significant differences among groups. At subsequent stages 1, 3, 6 months were recorded figures for SOD. So at 6 months stage they reach 1094.3 ± 61.85 u/c for group I, 981.02 ± 111.79 u/c for group II and 1038.91 ± 151.75 u/c for group III, having statistical significance for group I ($p = 0.05$).

Activation of oxidative stress and antioxidant system incompetence is due to mechanical impact of angioplasty. Indices are modified especially in the first 24 hours. A cluster of pro-inflammatory cells are connected during the mechanical alteration of the covered coronary artery wall, with additional release of reactive oxygen.

Several authors report on compromised antioxidant system in cardiovascular diseases, especially in patients with ischemic heart disease and diabetes.

DAM is a final product resulting from the breakdown of arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids by enzymatic or non-enzymatic means. DAM production by enzymatic processes is well known, but its biological functions and dose dependency have not been studied although DAM is chemically more stable and with a more permeable membrane than other SRO [13].

The catalase is, along with other 2 enzymes (fumarase and acetylcholinesterase), one of the most effective known catalysts, the reactions they catalyze being essential for life. The enzyme catalyzes a reaction every time it encounters a sulfur molecule. Relative speed and orientations of the interacting molecules are important for the reaction. The catalase acts in the conversion of hydrogen peroxide ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$) which is a strong oxidizing agent, with a toxic character for cells.

Superoxide dismutase is considered the most effective antioxidant. The importance of SOD is extremely high for the protection of our cells, which represent a substantial part of the proteins produced by the body. Deficiency in SOD/Catalase is the most notorious nutrient factor in most "inflammatory" processes. Given the strong link between free radicals and many health problems today, supplements that increase the activity of SOD/Catalase in the body offer a huge potential.

Conclusions

The oxidative stress activity is already at the initial stage compromised, which shows that in patients with stable angina pectoris prevail oxidant system indices (DAM) over the antioxidants (SOD, Catalase) versus the reference group.

The traumatic impact by expanding pressure of the stent was observed within 24 hours after angioplasty by raising DAM and by lowering the SOD and Catalase levels.

Antioxidant pleiotropic effects of simvastatin administered to patients after coronary angioplasty, manifested by abolishing oxidative stress (DAM) and raising antioxidants indices level (SOD, Catalase) at the next stages 1, 3, 6 months after PCI.

References

1. Camici PG, Rimoldi E, Gaemperli O, et al. Non – invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J*. 2012;33:1309-1317.
2. Aursulesei V, Cozma A. Update în imagistica plăcii de aterom: de la ateroscleroza precoce la placa vulnerabilă. *Progrese în cardiologie*. 2013;81-97.
3. Finn Alope V, Otsuka Fumiuyuki. Neoatherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*.2012;5:6-9.
4. Nakazawa G, Otsuka F, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
5. Kim JS, Hong MK, Shin DH, et al. Quantitative and qualitative changes in DES-related neointimal tissue based on serial OCT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1147-55. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.024.
6. Gerritsen W, Boven W, Boss D, et al. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg*. 2006;5(1):27-31.
7. Gerritsen W, Boven W, Driessen A, et al. Myocardial oxidative stress, and cell injury comparing three different techniques for coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2008;34(5):969-975.
8. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the heart exploration. *Exp. Diab. Res*. 2012; doi:10.1155/2012/271028.
9. Watt, Jonathan. Targeting oxidative stress after percutaneous coronary intervention. MD thesis, University of Glasgow, 2011.
10. Ernesto L. Schiffrin Oxidative Stress, Nitric Oxide Synthase, and Superoxide dismutase A Matter of Imbalance Underlies Endothelial Dysfunction in the Human Coronary. *Hypertension*. 2008;51:31-32.
11. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-8. Epub 2009 Feb 4.
12. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;11(1):81-128.

Pathogenic importance of interleukin-2 in evolution of acute *Mycoplasma pneumoniae* bronhopulmonary diseases in children

*L. Neamtu, S. Sciuca

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: liubanea@yahoo.com. Manuscript received September 30, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: *M. pneumoniae* infection constitutes 20-40% cases in etiological structure of community-acquired pneumonia. This infection occurs in all age groups. The aim of our study was to evaluate the relation between serum level of interleukin (IL-2) and clinical manifestation in children with *Mycoplasma's* respiratory tract diseases.

Material and methods: The study included 33 children, aged 6 months – 7 years, with pneumonia and wheezing for evaluation of changes of IL-2 in peripheral blood in acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. Levels of *Mycoplasma pneumoniae*-specific antibodies, the peripheral blood concentrations of IL-2 were determined in serum samples obtained at enrollment from all 33 children that were tested by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: 21 patients completed study group with *Mycoplasma*-positive infection and 12 children completed control group – *Mycoplasma*-negative infection. In *Mycoplasma* – positive group pulmonary complication was determined more frequently in comparison with the control group. The extrapulmonary complications are also encountered in the first group more frequently than in second. IL-2 levels in children with *Mycoplasma*-positive bronchopulmonary disease was 31.80 ± 2.26 pg/ml and in *Mycoplasma*-negative group 39.27 ± 3.17 pg/ml.

Conclusion: There was an imbalance of disorders of immune response with significant decreasing levels of IL-2 with association pulmonary and extrapulmonary complication in children with *M. pneumoniae* infection at the acute phase in our study.

Key words. *Mycoplasma* infection, children, pneumonia, wheezing.

Importanța patogenică a interleukinei-2 în evoluția infecției bronhopulmonare cu *Mycoplasma* la copii

Termenul „agenții patogeni atipici” se referă la infecțiile de etiologie *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Informația acumulată pe parcursul ultimelor decenii despre agenții infecțioși atipici, permite de a atribui rolul lor în diferite afecțiuni ale tractului respirator (pneumonie comunitară, bronșită acută obstructivă, exacerbarea bronșitelor cronice, astm bronșic) cu evoluția bolii de la formele ușoare până la forme clinice grave. Deseori infecția cu *M. pneumoniae* poate fi asociată cu manifestări extrarrespiratorii cum ar fi anemiile, afectarea ficatului, miocardului etc. [1, 6, 8]. Lipsa semnelor clinice patognomice în micoplasmoza respiratorie determină stabilirea diagnosticului imunologic, iar identificarea agentului patogen determină elaborarea unei tacticii raționale de tratament [6].

În pofida extinderii cunoștințelor noastre despre micoplasmoza respiratorie, problema infecției date rămâne un subiect de interes științifico-practic și foarte actual pentru pneumologia pediatrică. Deseori, infecțiile respiratorii de etiologie micoplasmică nu sunt diagnosticate, purtând o „mască” de infecție respiratorie acută, pneumonie [8]. Studiile recente au demonstrat că copiii de vârstă mică sunt supuși în egală măsură, ca și copiii de 5-15 ani, infectării și dezvoltării maladiilor cauzate de *M. pneumoniae* [2, 3].

M. pneumoniae se fixează extracelular cu mare afinitate de celulele epiteliale ciliate și non-ciliate pe suprafețele căilor respiratorii, induce deteriorarea cililor structural și funcțional, blochează mișcările cililor și împiedică drenarea secrețiilor respiratorii, favorizând astfel persistența agentului patogen. Concomitent, micoplasma afectează nemijlocit metabolismul și sistemul genetic al celulelor sanguine, deteriorând structura și funcțiile lor. O altă verigă a patogeniei

în afecțiunile pulmonare micoplasmice constă în dereglarea reactivității cu dezechilibru în imunitatea celulară și umorală, ceea ce determină o reacție inflamatorie imperfectă [8].

Dezvoltarea răspunsului imun celular sau umoral în cadrul proceselor inflamatorii la copiii cu infecții bronhopulmonare acute este determinată de intensitatea reacțiilor de sinteză a citokinelor. Infecția micoplasmică se realizează prin inhibiția marcată a sistemului imun T celular. Interleukina-2 (IL-2) are rolul central în reglarea răspunsului T-celular, nivelul IL-2 în micoplasmoza respiratorie este modificat, ceea ce determină dereglarea sintezei celulelor-killer, B-limfocitelor și sinteza anticorpilor [4, 7]. Concomitent, infecția micoplasmică favorizează dezvoltarea anemiei deficitare, în care este redusă activitatea sistemului imun prin sinteza defectuoasă a IL-2, celulelor T-killer [9]. Rolul IL-2, pe de altă parte, se realizează prin stimularea producerii eozinofilelor, trombocitelor, alterarea mielo- și eritropoiezei, cu favorizarea dezvoltării hematopoiezei extramedulare [4, 7].

Studierea imunității umorale, celulare în cursul unei infecții cu *Mycoplasma* este importantă pentru a aprecia efectele induse de acest agent patogen asupra organismului copilului.

Elaborarea unui program de diagnostic sigur și concludent, a programelor de tratament în infecția micoplasmică este foarte actuală, îndeosebi, în practica pediatrică, care relatează despre o creștere a incidenței infecțiilor cu germeni atipici la copii.

Scopul studiului nostru constă în evaluarea nivelului seric al IL-2 în relație cu manifestările clinice în infecția micoplasmică la copiii cu afectarea tractului respirator.

Material și metode

Studiul efectuat a inclus 33 de copii, vârsta de la 6 luni până la 7 ani, cu pneumonie asociată cu *wheezing*. Toți copiii din studiu au fost evaluați la prezența infecției *M. pneumoniae*, prin determinarea anticorpilor specifici de clasa IgM, IgG prin metoda imuno-enzimatică (ELISA). Nivelul seric al IL-2 a fost apreciat prin utilizarea tehnicilor ELISA tip „sandwich” (Интерлейкин-2, ИФА-Бест, Россия). Diagnosticul de pneumonie a fost confirmat prin efectuarea radiografiei pulmonare.

Rezultate

Din numărul total de copii, examenul serologic cu studierea anticorpilor specifici la infecția *Mycoplasma* a confirmat rezultate pozitive în 21 de cazuri (lotul de studiu) și lotul martor cu rezultate serologice negative la infecția micoplasmică a inclus 12 pacienți.

La copiii din lotul de studiu, nivelul seric al IgM a constituit $0,73 \pm 0,13$ (*cut-off* $0,67 \pm 0,02$), ceea ce confirmă etiologia micoplasmică prin valori semnificativ majorate ($p < 0,01$), comparativ valorilor IgM specifice în lotul martor – $0,29 \pm 0,04$ (*cut-off* $0,66 \pm 0,05$). Nivelul IgG specifice antimicoplasmice în I grup atinge valori diagnostice de $1,19 \pm 0,13$ (*cut-off* $0,53 \pm 0,02$), în comparație cu un titru non-diagnostic ($p < 0,01$) pentru infecția cu *Mycoplasma* – $0,26 \pm 0,04$ (*cut-off* $0,5 \pm 0,03$) la copiii din lotul martor (fig. 1).

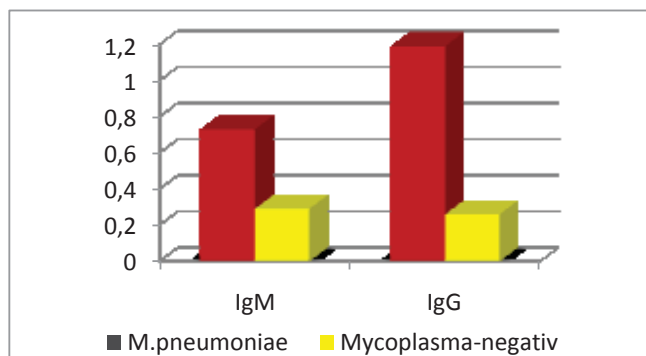


Fig. 1. Nivelul anticorpilor specifici tip IgM și IgG la copiii cu infecție micoplasmică.

În grupul *Mycoplasma*-pozitiv, 5 pacienți au fost diagnosticați cu pneumonie, 1 copil – cu bronșita obstructivă, 13 copii au avut pneumonie în asociere cu bronșită obstructivă și 3 pacienți – astm bronșic. În grupul *Mycoplasma*-negativ tabloul radiologic și examenul obiectiv al sistemului respirator a pus în evidență la 1 copil pneumonie și 11 copii suferinzi de pneumonie asociată cu bronșită obstructivă. Tusea a fost prezentă la toți pacienții din grupul de studiu, la 40% având caracter iritativ, uscat, chinuitor, tusea semiproductivă care trezește copilul din somn (45%), iar la 15% tusea a fost cu expectorație versus grupului *mycoplasma*-negativ, unde tusea uscată a fost determinată la 18% pacienți, tusea productivă fiind mai frecventă – 36%, după care urmează tusea semi-productivă chinuitoare până la vome în 27% cazuri și rară – în 18% cazuri (fig. 2).

Intervalul debut-internare în staționar în lotul de studiu a fost variabil: în prima săptămână internarea a avut loc la 15% pacienți, până la 14 zile – 35% și mai mult de 14 zile – 50%, ceea ce diferă de durata bolii pacienților din grupul de control, unde predomină internarea în prima săptămână de boală (54%), ulterior, până la 14 zile – 27% și numai 18% dintre copii au fost internați mai târziu de 2 săptămâni de la debutul maladiei (fig. 3). Diferența dintre durata bolii până la internare, la pacienții din lotul de studiu și lotul martor, este condiționată de particularitățile micoplasmiei, care nu are semne clinice caracteristice, deseori copiii fiind tratați de bronșită, traheită, pneumonie de etiologie nedeterminată.

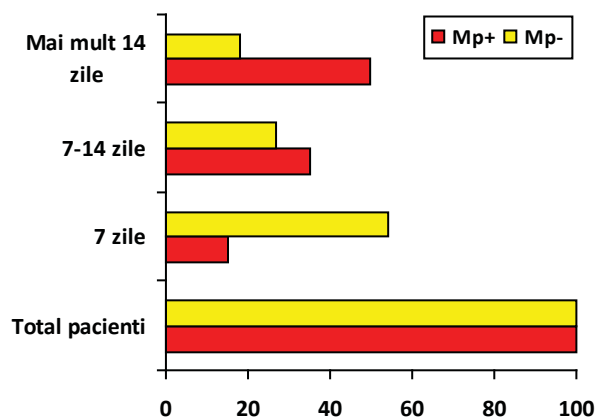


Fig. 2. Caracteristica tusei în infecția micoplasmică.

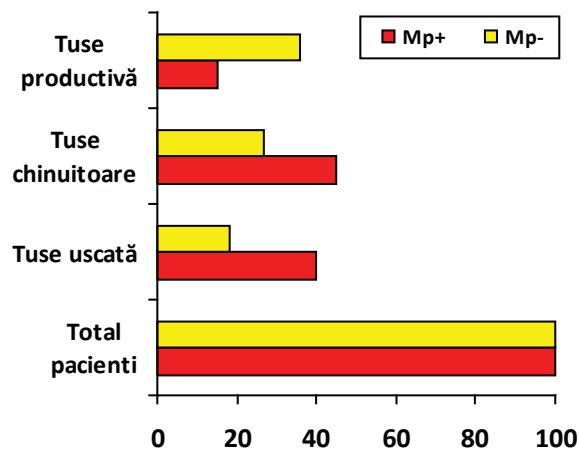


Fig. 3. Evoluția bolii la copiii cu *M. pneumoniae*.

Modificările clinico-radiologice la copiii din studiu au pus în evidență următoarele complicații pulmonare: placă pleurală, atelectazie, pleurezie exudativă. În lotul martor, complicațiile pulmonare au fost diagnosticate mai frecvent (21,8% copii), comparativ cu copiii din lotul de referință (16,6%). În infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*, mai frecvent sunt întâlnite complicațiile pulmonare, în comparație cu copiii fără infecție micoplasmică, ceea ce este determinat de particularitățile acestui microorganism: leziunile celulelor infectate cu *Mycoplasma* sunt condiționate de efectele peroxidului de hidrogen, reducerea utilizării oxigenului, glucozei

și sintezei macromoleculilor, în final se produce exfolierea totală sau parțială a celulei epiteliale și pierderea activității cilare a epitelocitelor mucoasei arborelui bronșic [3].

Manifestările extrapulmonare, care se produc în infecția cu *Mycoplasma* au inclus: anemie deficitară, pancreatită, hepatopatie, dermatită alergică. Examenul paraclinic a decelat modificări ale valorilor hemoglobinei în primul lot – $107,0 \pm 2,8\text{g/l}$, eritrocitelor – $3,42 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{l}$ și în lotul doi: $117,0 \pm 3,38\text{g/l}$, eritrocite – $3,85 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{l}$. Anemia deficitară a fost diagnosticată la fiecare al doilea copil cu infecție micoplasmică – 12 cazuri din 23 de copii cu *Mycoplasma*-pozitiv, iar în lotul martor, numai în 3 cazuri dintre 12 pacienți. Patogenic anemia carențială se realizează prin diminuarea activității sistemului imun prin deficiența sintezei IL-2 și a altor mecanisme imunologice.

Nivelul VSH, ca marker al procesului inflamator, infecțios a fost puțin mai înalt la copiii din lotul de studiu ($14,05 \pm 2,05\text{mm/oră}$), în comparație cu copiii din lotul de control ($8,33 \pm 1,36\text{ mm/oră}$).

Semne de pancreatită au fost diagnosticate la 3 copii din primul lot și doar la 1 copil din lotul martor, iar hepatopatie reactivă, de asemenea, a fost întâlnită mai frecvent în lotul de studiu – în 4 cazuri și de 2 ori mai rar în lotul de referință (2 copii). Afectarea tractului gastro-intestinal (pancreatită, hepatopatii) este condiționată atât de particularitățile *M. pneumoniae*, cât și de modificările imunologice, care induc procese inflamatorii în organele parenchimatose (fig. 4).

Dermatita alergică a fost prezentă la 3 copii cu infecție micoplasmică, iar din grupul de copii fără infecție micoplasmică a fost diagnosticată numai la 1 pacient.

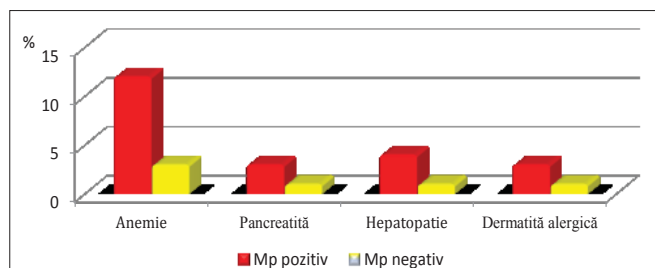


Fig. 4. Complicații extrapulmonare la copiii cu infecție micoplasmică.

Nivelul seric al IL-2 la copiii cu infecție micoplasmică a constituit $31,80 \pm 2,26\text{ pg/ml}$ și în lotul martor – $39,27 \pm 3,17\text{ pg/ml}$. La copiii din lotul de studiu, nivelul seric al IL-2 este micșorat semnificativ ($p < 0,05$), comparativ valorilor IL-2 la copiii *Mycoplasma*-negativi (fig. 5). Pneumoniile induse de infecția micoplasmică decurg cu o reacție inflamatorie săracă a IL-2, ceea ce ar sugera o ineficiență a mecanismelor de imunitate T-mediată, iar clinic – evoluții ale maladei cu caracter prelungit, trenant și rezoluții mai lente ale procesului bronhopulmonar. Aceste fenomene au generat la fiecare al doilea copil din studiu cu infecție micoplasmică, dezvoltarea anemiei deficitare. Infecția micoplasmică influențează asupra răspunsului imun al gazdei.

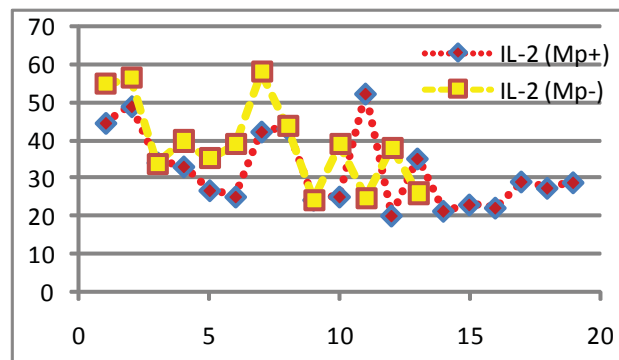


Fig. 5. Nivelul seric al IL-2 la copiii *Mycoplasma*-pozitivi și *Mycoplasma*-negativi.

Concluzii

Infecția micoplasmică la copiii cu infecții ale sistemului respirator favorizează o producție insuficientă a interleukinei-2, care conduce la ineficiența reacțiilor imune cu asocierea complicațiilor pulmonare și cu caracter toxiinfecțios. Infecția micoplasmică nu are semne patognomice, ceea ce face diagnosticul clinic foarte dificil. Investigațiile paraclinice standard poartă un caracter orientativ, ceea ce explică necesitatea examenului serologic specific pentru *Mycoplasma pneumoniae*.

Referințe bibliografice

1. Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*. 2008;8:93.
2. Vervolet Leticia Alves, Marguet C, Camargos P. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2007;11(5):507-514.
3. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Rev*. 2004;17(4):697-728.
4. Young Yull Koh. Levels of Interleukin-2, Interferon-gamma, and Interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics*. 2001;107(3):E39.
5. Slănină A, Albuț I, Felea D, et al. Aspecte clinico-etologice ale pneumoniilor comunitare atipice. *Practica Medicală*. 2010;3(19):216-222.
6. Vishnyakova L, Nikitina M, Petrova S. Rol *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamidia pneumoniae* pri vnebolnichnoy pnevmonii u detey [The role of *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamidia pneumoniae* in community acquired pneumonia]. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2005;3:43-47.
7. Kadagidze E. Tsitokiny [Cytokines]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology]*. 2003;3(4):131-139.
8. Koroleva E. Rol ostroy *Mykoplasma pneumoniae* infektsii v formirovaniy i techenii retsiviruyushchikh i khronicheskikh zabolevaniy organov dikhaniya u detey [The role of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection in evolution of recurrent and chronic pulmonary disease in children]. 2003.
9. Korovina N. Printsipy lecheniya jelezodefitsytnykh sostoyaniy u detey rannego vozrasta [Principles of treatment of iron deficiency in infants]. *Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. pererab. i dop. M., 1999;56*.
10. Shershneva N. Razrabotka immuno-fermentnykh test-sistem dlya vyyavleniya antigenov *Mycoplasma pneumoniae* i *Mycoplasma hominis* [Development of immunoassay for the detection of antigens to *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*]. 2009;118.

Echographical features and fetal biophysical profile at pregnancy complicated by rhesus-factor immunization

V. V. Artyomenko

Department of Obstetrics and Gynecology No 2, National Medical University of Odessa, Ukraine

Corresponding author: vartyomenko2008@yandex.ru. Manuscript received December 09, 2014; accepted February 02, 2015

Abstract

Background: High perinatal morbidity and mortality at newborn hemolytic disease needs new effective diagnostics and prophylactic methods development.

Material and methods: 115 pregnant women with Rh-immunization, complicated with fetal anemia development as a main group and 50 pregnant Rh-negative women without antibodies as a control group were examined using ultrasound (Philips HD-11), doppler (100 mHz filter, 3.5-5.0 mHz probe) methods, fetal biophysical profile in real time mode (11AM-2PM). According to immunization severity grade the main group was divided into three groups due to diagnostic cordocentesis results.

Results: Most informative non-invasive criterion of fetal anemia diagnostics is the bloodstream maximum systolic speed in medium brain artery increase. These changes accurately correlate with an average or a heavy degree of newborn anemia presence. Sensitivity for the average degree anaemia makes 94%, and specificity – 98%, and the heavy degree anaemia 100% and 99% respectively. Ductus venosus bloodstream change at heavy form hemolytic disease reflects fetal condition deterioration developing on heavy anemia background. Reversed values occurrence speaks about fetal circulatory dynamics decompensation and considerably worsens the forecast for a newborn. The characteristics of the light, average, severe and edematous hemolytic disease forms are described.

Conclusions: The obtained results are necessary for perinatal pathology forecasting and early diagnostics at pregnancy, complicated by Rh-factor immunization.

Key words: Rhesus-factor immunization, echography, fetal biophysical profile.

Эхографические особенности и биофизический профиль плода при беременности, осложненной резус-иммунизацией

Введение

Одним из основных направлений деятельности современной медицины является снижение перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБП и Н) влияет на оба этих показателя [3, 11].

В развитых странах мира среди основного населения проблемы резус-несовместимости крови матери и плода решены за счет профилактических мероприятий, заключающихся в использовании антирезус-γ-глобулина. Впервые исследования по специфической профилактике были начаты более 40 лет назад в Англии.

Количество беременных с резус-сенсibilизацией в нашей стране не имеет тенденции к снижению. Данный факт связан с отсутствием обязательной общегосударственной программы проведения профилактики резус-иммунизации у женщин репродуктивного возраста. Это позволяет говорить о том, что проблема диагностики и лечения гемолитической болезни плода будет актуальной еще долгое время [2, 3].

Высокая перинатальная заболеваемость и смертность при гемолитической болезни требует разработки эффективных методов диагностики и профилактики. Традиционный метод определения титра резус-антител мало информативен и не отражает тяжести процесса. Наиболее информативными методами диагностики анемии плода являются инвазивные методы диагностики (амнио- и кордоцентез), однако они сопряжены с развитием ряда грозных осложнений [4, 5].

Исследование крови плода полученной при проведении кордоцентеза позволяет произвести полное её клинико-биохимическое исследование и оценить степень тяжести анемии, а при наличии показаний произвести внутриутробное лечение. Однако все инвазивные методы сопряжены с риском развития таких грозных осложнений как инфекционные, внутриутробная гибель плода, брадикардия у плода, кровотечение из места пункции, преждевременные роды. Перинатальные потери при этих инвазивных манипуляциях составляют от 2 до 15% [6, 7]. Кроме этого кордоцентез нередко ведет к увеличению иммунизации за счет плодово-материнской трансфузии, которая чаще возникает при трансплацентарном доступе, и ведет к утяжелению иммуноконфликта [8, 9].

Возможности оценки косвенных ультразвуковых признаков ГБП, нередко несоответствующих степени тяжести гемолитической анемии, не удовлетворяют современным клиническим требованиям. Такие традиционные ультразвуковые методы, как фетометрия и плацентометрия информативны только в диагностике тяжелых форм заболевания и не обладают специфичностью. Наиболее значимым из ультразвуковых маркеров ГБП является увеличение размеров печени плода более 5 мм в неделю [7, 10].

На современном этапе при Rh-конфликтной беременности наибольшую диагностическую ценность имеет доплерометрическая оценка кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плода, так как именно она яв-

ляется критерием анемии и позволяет своевременно решать вопрос перехода к инвазивным методам оценки степени тяжести ГБП [4, 11]. По данным этих же авторов, при анемии у плода систолическая скорость кровотока в СМА выше, чем у плода того же срока гестации (без иммунного конфликта), а степень изменения скорости кровотока обратно коррелирует с уровнем гематокрита. При анемии отмечается значительное увеличение систолической скорости кровотока в СМА плода, которая коррелирует с тяжестью анемии при ГБ. Чувствительность данного метода по данным разных авторов достигает 97-100% [2, 3].

Актуальным представляется исследование вариабельности сердечного ритма плода, динамика изменения которой может быть показательным тестом его функционального состояния. В ответ на выполнение инвазивных манипуляций плод реагирует резкими изменениями своего функционального состояния, что проявляется изменением его сердечного ритма. Однако, опыт применения традиционной кардиотокографии выявил ряд практических ограничений данного метода. Причины недостаточной информативности традиционных методов анализа кардиоритма во многом связаны с применением статистических подходов, чаще всего спектрально-корреляционных, которые не раскрывают динамической сущности нестационарных процессов [7, 8].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранного научного направления в плане повышения эффективности прогнозирования и ранней диагностики перинатальной патологии при резус-иммунизации.

Целью нашего научного исследования является изучение эхографических особенностей и биофизического профиля плода при беременности, осложненной резус-иммунизацией.

Материал и методы

Для решения поставленной цели было обследовано 115 беременных с резус-иммунизацией, у которых беременность осложнилась развитием анемии плода (основная группа) и 50 беременных с отрицательным резус-фактором не имеющих резус-антител (контрольная группа). В соответствии со степенью тяжести иммунизации беременные основной группы, по результатам диагностического кордоцентеза, были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести анемии плода:

1 группа включала 50 (43,5%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови которых, были выявлены признаки анемии легкой степени тяжести;

2 группу составили 35 (30,4%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови которых выявлена анемия средней степени тяжести;

3 группу составили 30 (26,1%) беременных, имеющих резус-положительных плодов, в пуповинной крови

которых была выявлена анемия тяжелой степени, в том числе 5 пациенток с отечной формой ГБП.

Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, угрозой прерывания беременности, у которых была угроза жизни или здоровью матери, а также пациентки с маркерами наследственной или хромосомной патологии плода. Основная и контрольная группы статистически однородны, не отличались по возрасту, социальному статусу, гинекологической и соматической заболеваемости.

Ультразвуковые методы исследования беременных проводились с использованием ультразвукового аппарата «Philips HD-11», снабженного доплеровским блоком, при минимальном фильтре 100 МГц, датчиком 3,5-5,0 МГц. Биометрию плода проводили по стандартной методике, с обязательной регистрацией размеров печени плода и толщины плаценты. Биометрия печени осуществлялась в 3-х взаимно-перпендикулярных плоскостях. Поперечный размер печени измерялся при поперечном сканировании туловища плода путем определения расстояния между наиболее удаленными точками левой и правой доли плода. Высоту и передне-задний размер печени определяли при продольном сканировании туловища плода на уровне среднечлвочной линии. Одновременно производили доплерометрическое исследование кровотока в артерии и вене пуповины, в средней мозговой артерии.

Допплерометрическое исследование проводилось в состоянии двигательного и дыхательного покоя плода, при этом показатели рассчитывали из шести последовательных кардиоциклов, используя значения систоло – диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (IR), пульсационного индекса (PI) и максимальной систолической скорости кровотока (МСС). Измерение гемодинамических показателей проводилось в артерии пуповины, в венозном протоке и в средней мозговой артерии (МСА).

Измерение кровотока в венозном протоке проводили в поперечном сечении животика плода на уровне желудка и пупочной вены. Для оценки КСК в венозном протоке использовали оценку скорости кровотока в позднюю диастолу – фазу активного сокращения предсердий, а также наличие ретроградного кровотока.

Наибольшей ценностью для выявления анемии у плода обладает изменение максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средне-мозговой артерии (СМА). При анемии отмечается значительное повышение скорости кровотока в СМА, за счет снижения вязкости крови, что имеет четкую корреляцию с тяжестью анемии при гемолитической болезни. Поэтому, выявление изменения именно МССК в этом сосуде, является показанием для перехода к инвазивным методам диагностики.

Определение биофизического профиля плода производили с помощью того же ультразвукового аппарата, в

режиме реального времени. Для стандартизации условий все исследования проводились в одно и то же время суток (с 11 до 14 часов) по общепринятой методике [8].

Результаты и обсуждение

Большое значение в диагностике гемолитической болезни плода имеет ультразвуковое исследование, позволяющее выявлять не только эхографические изменения со стороны плода, но и изменение его функционального состояния.

Каждому сроку гестации соответствуют определенные биометрические показатели размеров печени, толщины плаценты, количества околоплодных вод. Для тяжелых форм ГБП характерно увеличение размеров печени более чем на 5мм в неделю, толщины плаценты более 40 мм, увеличение количества околоплодных вод. Однако, необходимо отметить, что данные параметры не обладают высокой специфичностью, т.к. могут иметь место и при сахарном диабете и при внутриутробном инфицировании плода. Достоверно при ультразвуковом исследовании могут быть диагностированы только тяжелые формы ГБП, проявляющиеся развитием гепатоспленомегалии, асцита, многоводия. Патологические ультразвуковые признаки выраженной водянки плода включают в себя, кроме этого, кардиомегалию и гидроперикардиальный выпот, гидроторакс, отек подкожной клетчатки головы и туловища [3, 11].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что в 1 группе, с анемией плода легкой степени, ультразвуковые признаки ГБП выявлены только у 10% (n = 5) плодов: при этом у 6% (n = 3) плодов отмечена плацентомегалия, у 4% (n = 2) выявлено многоводие и в 2% (n = 1) случае – гепатомегалия. Асцит и подкожный отек не был выявлен ни у одного плода в этой группе. Плаценто- и гепатомегалия сочетались с наличием и внутриутробной инфекции у 4% (n = 2) плодов.

Во 2-й группе, из эхографических признаков ГБП, были выявлены следующие: гепатомегалия в 51,4% (n = 18), плацентомегалия – 31,4% (n = 11), в 8,6% (n = 3) случаях отмечались начальные признаки подкожного отека и в 25,7% (n = 9) – многоводие.

Максимальное количество эхографических признаков ГБП было выявлено, у плодов в 3-й группе, что подтверждает наибольшую ценность эхографии в диагностике отечной формы ГБП. В данной группе асцит отмечен у 16,7% (n = 5), гидроперикард у 6,6% (n = 2), гепатомегалия у 83,3% (n = 25), подкожный отек у 50% (n = 15) плодов, многоводие выявлено в 63,3% (n = 19) случаях. Наличие в данной группе максимального количества эхопризнаков связано с развитием у плода сердечной недостаточности на фоне развившейся тяжелой анемии. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы о том, что эхографические маркеры являются наиболее патогномичными для тяжелой анемии плода [4, 7].

На современном этапе наиболее информативным

неинвазивным методом диагностики критериев внутриутробной анемии плода является доплерометрическая оценка кровотока в СМА. Увеличение максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) является наиболее чувствительным неинвазивным критерием анемии плода, появляющимся ранее других ультразвуковых признаков. Данная особенность объясняется снижением вязкости крови плода при развитии анемии. Преимущество данного метода заключается в его безопасности, методической доступности и высокой информативности. Поэтому исследование МССК в СМА позволяет выявлять критерии анемии у плода ранее появления каких-либо других эхографических данных. Это позволяет использовать данный метод для ранней диагностики критериев анемии у плода. Оценка скорости кровотока у плодов 1 группы с анемией легкой степени и у плодов контрольной группы, достоверных отклонений в изменении максимальной систолической скорости кровотока в СМА не выявила. По сравнению с этим, оценивая показатели скорости кровотока, отмечается достоверное увеличение МССК ($p < 0,05$) в группах с анемией средней и тяжелой степени относительно 1-й и контрольной групп. При этом данная закономерность сохраняется в различные сроки беременности. Сравнивая данные 2-й и 3-й групп, отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение скорости кровотока у плодов с тяжелой анемией, в 3-й группе по отношению ко 2-й. При оценке полученных результатов прослеживается четкая закономерность, чем тяжелее анемия, тем выше МССК в СМА. Полученные данные согласуются и с данными других авторов [7, 8].

Пороговым значением для диагностики критериев анемии плода средней или тяжелой степени является превышение значения в 1,5 МоМ. Результаты исследования МССК в средней мозговой артерии в МоМ представлены в таблице 1. Как видно из данных таблицы, при анемии тяжелой степени, в 3-й группе максимальная систолическая скорость кровотока в 30 (100%) случаях превышала пороговое значение 1,5 МоМ. Во 2-й группе только в 2 (5,7%) случаях МССК оказалась ниже 1,5 МоМ. В 1-й группе во всех 50 (100%) случаях МССК была выше порогового значения 1,5 МоМ.

Необходимо отметить, что в основной группе выявление увеличения МССК в СМА являлось одним из показаний для проведения инвазивных манипуляций, в сроках гестации менее 32 недель.

Динамическое доплерометрическое наблюдение за состоянием плода проводилось 1 раз в 5-7 дней, что позволяло выявлять гемодинамические признаки анемии и своевременно решать вопрос о проведении досрочного родоразрешения в зависимости от срока беременности. Полученные нами данные позволяют говорить о высокой информативности увеличения скорости кровотока в СМА в диагностике анемии у плода. Чувствительность увеличения МССК более 1,5 МоМ

Таблица 1

Исследование МССК в СМА плода (МоМ) в основной и контрольной группах

	Контроль n = 50		Основные группы					
			1 n = 50		2 n = 35		3 n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МСС СМА > 1,5 МоМ	0	0	2	4	33	94,3	30	100
МСС СМА < 1,5 МоМ	50	100	46	92	2	5,7	0	0
Всего	50	100	50	100	35	100	30	100

при анемии средней степени составила 94%, а специфичность – 98%, при 11% ложноположительных и 2% ложноотрицательных результатов, а для анемии тяжелой степени чувствительность составила 100%, специфичность – 99%, при 2% ложноотрицательных результатов.

При анализе гемодинамики плода с использованием углозависимых показателей СДО и IR в средней мозговой артерии и артерии пуповины не выявлено достоверных ($p < 0,05$) изменений в гемодинамике, за исключением достоверного ($p > 0,05$) снижения IR и СДО у плодов 3-й группы.

Как видно из представленных результатов достоверной разницы между углозависимыми показателями кровотока СДО и IR в среднемозговой артерии и сосудах пуповины в контрольной группе, 1-й и 2-й группах основной группы ($p > 0,05$) нами не отмечено. Выявлено достоверное снижение СДО и IR ($p < 0,05$) только в 3-й группе у плодов с тяжелой анемией относительно других групп.

Проведенное исследование позволяет говорить, о невысокой информативности углозависимых показателей кровотока, достоверно отражающих только тяжелое состояние плода. В то же время отчетливо прослеживается тенденция увеличения скорости кровотока в вене пуповины по мере нарастания тяжести анемии у плода.

Увеличение скорости кровотока в вене пуповины является компенсаторной реакцией со стороны плода на снижение уровня гемоглобина при этом не всегда коррелирует со степенью тяжестью его анемии. В группах основной группы скорость кровотока в вене пуповины достоверно превышала ($p > 0,05$) скорость в контрольной группе. В сроке 30-35 недель выявлено достоверное увеличение скорости кровотока в вене пуповины во 2-й группе относительно 3-й группы ($p > 0,05$).

Оценка кровотока в венозном протоке в группах позволила выявить достоверное снижение ($p > 0,05$) диастолического кровотока в фазу сокращения предсердий во 2-й и 3-й группах. В 3-й группе основной группы были выявлены нулевые и реверсные значения в 30% ($n = 9$) и 20% ($n = 6$) случаев соответственно. Реверсные значения кровотока определялись у 13,3% ($n = 4$) беременных с отежной формой ГБП. Антенатальная гибель плода имела место у 13,3% ($n = 4$) беременных в 3-й группе, из которых в 3 случаях определялся реверсный кровоток в фазу сокращения предсердий.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что наиболее информативным неинвазивным критерием диагностики анемии плода является увеличение МССК в средней мозговой артерии. Изменение МССК в СМА четко коррелирует с наличием анемии у плода средней или тяжелой степени. При этом чувствительность для анемии средней степени составляет 94%, а специфичность – 98%, а для анемии тяжелой степени 100% и 99%, соответственно. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [2, 10]. Изменение кровотока в венозном протоке при тяжелой форме ГБ отражает усугубление состояния плода, развивающееся на фоне тяжелой анемии. Появление реверсных значений говорит о декомпенсации гемодинамики плода и значительно ухудшает прогноз для плода.

При гемолитической болезни плод испытывает гипоксию, для оценки его функционального состояния исследуют биофизический профиль (БФПП). При резус-сенсibilизации БФПП определяют по модифицированной шкале Vintzeleos, учитывая при определении количество околоплодных вод вместо маловодия, степень многоводия, а вместо степени зрелости плаценты – ее толщину. При легкой форме ГБ происходят изменения только дыхательной активности плода, при средней степени тяжести характерными являются изменения реакций плода на шевеление, а при тяжелой и отежной формах – двигательной активности и мышечного тонуса [8]. Полученные в нашем исследовании данные представлены в таблице 2. Уменьшение дыхательной активности было выявлено только во 2-й и 3-й группах. При этом отсутствие дыхательных движений плода отмечено только у 1-й группы, (2,9%) плода 2 группы, и у 3-й (10%) плодов 3-й группы. Снижение двигательной активности плода мы выявили в 8 (22,9%) случаях во 2-й группе и у 14 (46,7%) плодов 3-й группы основной группы, что отражено в таблице 2.

В контрольной группе этот признак выявлен только у 6% ($n = 3$) плодов. Атония плода, как наиболее выраженная степень страдания плода, выявлена у 13,3% ($n = 4$) плодов 3-й группы, при этом у 10% ($n = 3$) имела отежная форма ГБ.

Количество околоплодных вод при резус-сенсibilизированной беременности отражает особенности течения беременности, при изменении их количества вероятно неблагоприятное течение плода. В своем исследовании мы

Таблица 2

Изменения биофизического профиля плода в исследуемых группах

Показатели биофизического профиля плода		Контроль n = 50		Основные группы							
				1 n = 50		2 n = 35		3 n = 30		Всего n = 115	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дыхательная активность	Продолжительность эпизода ДДП, сек	42,3 ± 11,5		40,2 ± 6,88		36,9 ± 5,74		34,5 ± 4,87			
	Отсутствие ДДП	5	10,0	0	0,0	1	2,9	3	10,0	9	7,8
Снижение/отсутствие двигательной активности		3	6,0	2	4,0	8	22,9	14	46,7	26	22,6
Атония		0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	13,3	4	3,5
Аномалии околоплодных вод		4	8,0	2	4,0	4	11,4	11	36,7	21	18,3
Структурные аномалии плаценты		10	20,0	5	10,0	10	28,5	25	83,3	50	43,5

отметили развитие многоводия у 11,4% (n = 4) беременных во 2-й группе и у 36,7% (n = 11) беременных в 3-й группе. Нестрессовый тест был отрицательным у 25% (n = 12) плодов 3-й группы, из них у 33,3% (n = 4) с отечной формой анемии. При анемии легкой формы оценка биофизического профиля плода составила 9-8 баллов, при средней и тяжелой форме – 7-6 баллов, при отечной форме – 5 и менее баллов. Для легкой формы гемолитической болезни характерно изменение только дыхательной активности плода, для средней – изменение реакции на шевеление плода, а для тяжелой и отечной форм – снижение двигательной активности и тонуса плода. Однако на сегодняшний день имеются более информативные критерии тяжести функционального состояния плода.

Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что наиболее информативным неинвазивным критерием диагностики анемии плода является увеличение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии. Эти изменения четко коррелируют с наличием анемии у плода средней или тяжелой степени. При этом чувствительность для анемии средней степени составляет 94%, специфичность – 98%, а для анемии тяжелой степени – 100% и 99%, соответственно. Изменение кровотока в венозном протоке при тяжелой форме гемолитической болезни отражает усугубление состояния плода, развивающееся на фоне тяжелой анемии. Появление реверсных значений говорит о декомпенсации гемодинамики плода и значительно ухудшает прогноз для плода. При оценке результатов биофизического профиля плода нами установлено, что при анемии легкой формы оценка биофизического профиля плода составила 9-8 баллов, при средней и тяжелой форме – 7-6 баллов, при отечной форме – 5 и ме-

нее баллов. Для легкой формы гемолитической болезни характерно изменение только дыхательной активности плода, для средней – изменение реакции на шевеление плода, а для тяжелой и отечной форм – снижение двигательной активности и тонуса плода. Полученные результаты необходимо использовать для прогнозирования и ранней диагностики перинатальной патологии при беременности, осложненной резус-иммунизацией.

Библиография

1. Абуладзе ГВ, Папиташвили АМ. Спектральные свойства вариабельности частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009;2:128-137.
2. Агеева МИ, Озерская ИА, Никифорова ЕА. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:35-43.
3. Айламазян ЭК. Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;1:55-60.
4. Алексеевкова МВ, Карачунская ЕМ, Хватова АВ. Перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей с ГБН. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2006;5(2):42-45.
5. Баевский РМ, Иванов ГГ. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:108-127.
6. Бакулева ЛГ, Новиков АИ, Нестерова АА. Спектральный анализ осцилляции сердечного ритма плода в триместре гестационного периода. *Акушерство и гинекология*. 2009;6:13-16.
7. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль. Учебное пособие. Минск: Книжный дом, 2011;229.
8. Воскресенский СЛ. Оценка состояния плода. Минск: Книжный мир, 2011;157.
9. Готье ЕС, Логвиненко АВ, Филимонова НА. Значение кардиотокографии в оценке выраженности хронической гипоксии плода во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009;1:9-12.
10. Гудков ГВ, Пенжоян ГА, Туриченко ОВ. Мультифрактальная природа сердечного ритма плода при его различных функциональных состояниях. *Вестник медицинских технологий*. 2007;3:23-29.
11. Курцер МА, Конопляников АГ. Профилактика гемолитической болезни. *Вестник РГМУ*. 2012;6:43-47.

Cardiovascular remodeling features in patients with aneurism of ascending part of aorta

O. A. Kavatsuk, N. Yu. Osovskaya

Department of Internal Medicine No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

Corresponding author: kavacuk@yandex.ua. Manuscript received January 14, 2015; accepted February 05, 2015

Abstract

Background: Diagnosis of aortic aneurism and its complications are studied, but factors associated with uncomplicated aortic aneurysm, "markers" of progressive or stable course of aortic aneurysms remain a contentious issue of Cardiology. The presence of an aortic aneurysm may contribute to the emergence of new or exacerbate existing structural-functional disorders of the heart. It is important to determine the characteristics of cardiovascular remodeling in patients of all ages diagnosed with an aneurysm of the ascending aorta.

Material and methods: The study involved 154 patients, with the expansion of the root and / or the ascending aorta 40 mm by echocardiography. The patients were divided according to age WHO classification (1963): 18-29 years, 30-44 years, 45-59 years, 60-74 years.

Results: Aneurismal aortic enlargement and a certain dilatation of the heart cavities in 1-the second group was due to some extent defective connective tissue structures and the weakness of connective tissue skeleton heart and aorta. Starting from the 2nd group increased myocardial mass and left ventricular wall thickness, increased relative wall thickness. This is due to the increase of the share of GB and coronary artery disease. There is a tendency to a decrease in ejection fraction in elderly patients.

Conclusions: Cardiovascular remodeling in patients with aneurysm of the ascending aorta is due not only to heart disease, but also age. The expansion of the root often caused connective tissue dysplasia, and the extension of the distal ascending aorta is mainly associated with atherosclerosis or hypertension. In young patients, the expansion of the aortic root is more commonly associated with cardiomegaly without a significant increase in left ventricular mass and maintaining its contractile function. Patients of older age groups revealed mainly dilatation of the ascending aorta, as associated with left ventricular hypertrophy, and with a tendency to a decrease in left ventricular function. The results allow the use of location data localization of aortic enlargement to determine its cause.

Key words: aneurism of aorta, causal factors, connective tissue dysplasia, ischemic heart disease, essential hypertension.

Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты

Введение

В связи с «омоложением» и возрастанием частоты гипертонической болезни и атеросклеротического поражения сосудов во всем мире будет расти частота их осложнений, в том числе и аневризмы аорты. Методы диагностики аневризмы аорты и ее осложнений достаточно подробно изучены и в той или иной степени внедрены в повседневную практику на различных уровнях, однако факторы, ассоциированные с неосложненной аневризмой аорты, особенно у молодых людей, так сказать «маркеры» или предикторы прогрессирующего или стабильного течения аневризмы аорты, остаются дискуссионным вопросом современной кардиологии.

Наличие аневризмы восходящего отдела аорты может стать дополнительным гемодинамическим фактором, способствующим возникновению новых или прогрессированию уже имеющихся структурно-функциональных нарушений сердца [1, 3]. В литературе практически отсутствуют данные о влиянии аневризмы восходящего отдела аорты (АВОА) на показатели гемодинамики или наоборот, об особенностях гемодинамики, которые способствуют возникновению или усугублению аневризмы. Не проводились подобные исследования и в возрастном аспекте.

Цель работы. Определение особенностей сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов разных возрастных групп с диагностированной аневризмой восходящего отдела аорты.

Материал и методы

Для определения ассоциированных с возрастом факторов риска возникновения аневризмы и ее осложнений было обследовано 154 больных, с наличием расширения корня и/или восходящей аорты более 40 мм по данным эхокардиографического исследования. Согласно протоколу исследования больных разделили на категории согласно возрастной классификации ВОЗ (1963): 18-29 лет – молодой возраст (39 пациентов), 30-44 лет – зрелый возраст (38 пациентов), 45-59 лет – средний возраст (40 пациентов), 60-74 лет – пожилой возраст (37 пациентов). Пациентов старческого возраста и долгожителей в исследование не включали из-за отсутствия достаточного количества наблюдений для сравнения с другими группами и вероятности доминирования в этой категории именно атеросклеротически обусловленной аневризмы со всеми ассоциированными с атеросклерозом факторами.

Отборочное ультразвуковое исследование в одномерном и двухмерном режимах с цветной, импульсной и постоянно-волновой доплерографией проводили с помощью эхокардиографа My Lab 25 (Италия).

Для оценки состояния левого желудочка и систолической функции определяли конечно-систолический (КСР, КСО) и конечно-диастолический размеры и объемы (КДР, КДО) по стандартной методике [5], фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ),

ударный объем (УО) по стандартной расчетной методике, поперечный размер левого предсердия (ЛП), диаметр корня аорты (АК), диаметр восходящей аорты (АВ), поперечный размер правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП). Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по рекомендациям ASE (Американского общества эхокардиографистов) [6], относительную толщину стенок (ОТС) по формуле Gaasch WH 3 [7]. Параллельно определяли индексированные показатели: конечно-систолический индекс (КСИ), конечно-диастолический индекс (КДИ), индекс левого предсердия (ИЛП), ударный индекс (УИ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), сердечный индекс (СИ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием программы StatSoft «Statistica» v. 10.0 согласно рекомендациям О. Ю. Реброва [4].

Представление результатов в виде: 1) количественные величины – в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля); 2) относительные величины в виде процентов (%). Сравнение относительных величин проводили с помощью критерия χ^2 , количества независимых выборок – за медианным критерием и связанных выборок (выборки до и после наблюдения) – по критерию Вилкоксона. Для определения связи между отдельными параметрами был использован непараметрический корреляционный ранговый анализ Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Анализ структурного ремоделирования сердца и аорты обнаружил существенные различия в локализации аневризматического расширения аорты и в характере патологии сердечно-сосудистой системы у различных возрастных групп обследованных. В первых двух группах, где преобладали случаи с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), аневризма локализовалась преимущественно в области синуса Вальсальвы или корня аорты (АК), о чем свидетельствуют более значительное расширение корня аорты при сравнении с расширением дистальной части ее восходящего отдела (АВ). В то же время у больных 3-й и особенно 4-й группы наблюдалось более значительное расширение дистального отдела восходящей аорты. Эти данные подтверждаются достоверными изменениями коэффициентов АК/ЛП и АВ/ЛП, характеризующими соотношение размера корня аорты и диаметра ее восходящей части к размеру левого предсердия (табл. 1).

Отмеченные изменения ассоциировались с достоверно большим количеством пациентов с регургитацией на аортальном клапане и более высокой степенью аортальной регургитации (табл. 2). Данный феномен связан с тем, что дилатация корня аорты приводит к дилатации кольца аортального клапана и увеличивает возможность появления и степень аортальной регургитации. Аневризматическое расширение корня аорты и

дисфункция аортального клапана у пациентов 1-й и 2-й группы обусловлены определенной слабостью соединительнотканного каркаса аорты при наличии врожденной ДСТ. Однако, наличие регургитации на АК может способствовать гемодинамическому «разбиванию» полости левого желудочка и существенно ухудшить прогноз пациентов данной группы.

У всех пациентов наблюдалась либо нормальная геометрия левого желудочка, либо преимущественно эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

У пациентов 3-й и 4-й группы встречался стеноз АК преимущественно 1-й степени, что было, вероятно, обусловлено атеросклеротическим повреждением клапана на фоне ИБС (табл. 2).

Сравнение индексов, характеризующих соотношение аневризматического расширения разных отделов восходящей аорты, показало, что для пациентов молодого и зрелого возраста (1-й и 2-й группы), у которых доминировала патология соединительной ткани, характерно увеличение коэффициента АК/ЛП при нормальном или даже уменьшенном коэффициенте АВ/ЛП (табл. 1). В то же время у лиц старших возрастных групп (3-4 группы) был значительно увеличен коэффициент АВ/ЛП при относительно нормальном – АК/ЛП. Это может быть основанием для использования данных коэффициентов для уточнения причин АВОА у конкретных пациентов.

С целью дифференциальной диагностики дополнительно предложен индекс АК/АВ, по которому можно будет определять доминирующий характер этиологии аневризматического расширения аорты. Так у пациентов 1-й и 2-й групп АК/АВ равна 1,12 и 1,02, в то время как у пациентов 3-й и 4-й группы – 0,88 и 0,8 с достоверными различиями между группами, т.е. увеличение преимущественно корня аорты приводит к увеличению коэффициента АК/АВ больше единицы и свидетельствует, как правило, в пользу соединительнотканного происхождения аневризмы, тогда как уменьшение этого коэффициента меньше 1 может свидетельствовать больше в пользу атеросклеротического генеза аневризмы.

У молодых пациентов (1-я группа), у которых преобладали признаки соединительнотканной дисплазии (пролапс митрального клапана, аномальные хорды и их сочетания, марфаноподобный синдром и синдром Марфана) аневризма корня аорты ассоциировалась преимущественно с дилатацией ЛП и в меньшей степени – левого желудочка при отсутствии ГЛЖ и при нормальной ФВ. Дилатация левых отделов в этой группе ассоциировалась с более высокой степенью пролапса МК и митральной регургитации, что с одной стороны, было проявлением ДСТ, а с другой стороны гемодинамически обуславливало и усиливало степень дилатации левых полостей сердца. Данные изменения у пациентов 1-й группы ассоциировались также с тенденцией увеличения правых полостей по сравнению с другими группами. Итак, аневризматическое расширение аорты и некоторая дилатация всех полостей сердца в 1-й груп-

Таблица 1

Показатели ремоделирования аорты и структурно-функционального состояния миокарда у больных с расширением восходящего отдела аорты

Клинические и инструментальные показатели	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 38)	Группа 3 (n = 40)	Группа 4 (n = 37)
КДР, мм	58 (53; 61)	56 (53; 60)	54 (50; 59)	58 (56; 60)
P3-4=0,019				
КСР, мм	40 (36; 41)	39 (35; 42)	38 (33; 43)	42 (36; 45)
КДО, мл	166 (135; 186)	153 (135; 178)	142 (118; 172)	166 (153; 180)
P3-4 = 0,019				
КСО, мл	70 (54; 74)	65 (50; 78)	64 (46; 83)	78 (54; 92)
УИ, мл/м ²	47 (45; 56)	43 (37; 51)	39 (31; 48)	43 (38; 48)
P1-3 = 0,0007				
ФВ, %	59 (56; 62)	58 (49; 64)	55 (49; 59)	53 (45; 59)
P1-4 = 0,013				
КДИ, мл/м ²	81 (74; 97)	77 (66; 88)	74 (59; 88)	84 (77; 93)
КСИ, мл/м ²	33 (30; 38)	34 (26; 39)	33 (24; 41)	39 (27; 48)
ММЛЖ, г	184 (164; 218)	247 (221; 291)	234 (203; 284)	288 (224; 336)
P1-2 < 0,0001, p1-3 = 0,002, p1-4 < 0,0001				
иММЛЖ, г/м ²	93 (86; 113)	128 (109; 142)	118 (106; 154)	141 (116; 161)
P1-2 < 0,0001, p1-3 = 0,001, p1-4 < 0,0001				
ТЗСЛЖ, мм	8,7 (7,7; 10,0)	11,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (10,0; 13,0)
P1-2 < 0,0001, p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001				
ТМЖП, мм	8,6 (7,5; 10,0)	11,0 (10,0; 13,0)	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (10,7; 12,0)
P1-2 < 0,0001, p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001				
ОТС	0,30 (0,25; 0,36)	0,39 (0,33; 0,44)	0,42 (0,37; 0,48)	0,41 (0,35; 0,44)
P1-2 < 0,0001, p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001				
ЛП, мм	46 (43; 49)	44 (43; 47)	42 (40; 45)	44 (41; 46)
P1-3=0,038				
иЛП, мм/м ²	24 (21; 25)	22 (20; 24)	22 (19; 24)	22 (20; 23)
P1-3 = 0,006; p1-4 = 0,007				
ПЖ, мм	37 (34; 40)	35 (33; 38)	34 (31; 39)	36 (33; 38)
ПП, мм	35 (32; 37)	34 (32; 38)	33 (30; 37)	34 (33; 39)
АК, мм	47 (45; 49)	46 (45; 49)	42 (40; 44)	42 (40; 46)
p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001, p2-3 < 0,0001, p2-4 < 0,0001				
АК/ЛП	1,04 (1,00; 1,13)	1,04 (1,00; 1,15)	0,98 (0,92; 1,10)	0,95 (0,86; 1,11)
p1-4 = 0,01, p2-4 = 0,015				
АВ, мм	42 (39; 45)	45 (41; 48)	47 (45; 52)	52 (48; 54)
p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001, p2-3 = 0,039, p2-4 < 0,0001				
АВ/ЛП	0,92 (0,86; 1,00)	1,01 (0,90; 1,09)	1,10 (1,04; 1,30)	1,18 (1,11; 1,25)
p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001, p2-3 = 0,010, p2-4 < 0,0001				
АК/АВ	1,12 (1,08; 1,15)	1,02 (1,01; 1,09)	0,88 (0,85; 0,89)	0,80 (0,79; 0,83)
p1-3 = 0,012, p1-4 = 0,015				

пе была обусловлена в определенной степени дефектом соединительнотканых структур и слабостью соединительнотканного каркаса всего сердца и аорты.

Начиная со 2-й группы наблюдалось сравнимое достоверное увеличение массы миокарда ЛЖ и толщины

стенок ЛЖ, что особенно было заметно в 4-й группе. В этих группах в направлении от 2-й до 4-й увеличивалась величина показателя ВТС, которая также отображает степень роста толщины стенок левого желудочка. Данные изменения обусловлены появлением и нарастанием

Таблица 2

Показатели состояния митрального и аортального клапанов у больных с расширением восходящего отдела аорты

Клинические и инструментальные показатели	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 38)	Группа 3 (n = 40)	Группа 4 (n = 37)
Степень пролапса митрального клапана				
1 степень	0 (0)	1 (2,6%)	1 (2,5%)	0 (0)
2 степень	19 (48,3%)	5 (13,2%)	2 (5,0%)	0 (0)
P1-2 = 0,001, p1-3 < 0,0001, p1-4 < 0,0001, p2-4 = 0,022				
3 степень	9 (23,1%)	2 (5,3%)	0 (0)	0 (0)
P1-2 = 0,026, p1-3 = 0,001, p1-4 = 0,002				
Степень регургитации на митральном клапане				
1 степень	1 (2,6%)	6 (15,8%)	7 (17,5%)	3 (8,1%)
P1-2 = 0,044, p1-3 = 0,028				
2 степень	24 (61,5%)	13 (34,2%)	7 (17,5%)	15 (40,5%)
P1-2 = 0,016, p1-3 < 0,0001, p3-4 = 0,025				
3 степень	5 (12,8%)	2 (5,3%)	0 (0)	1 (2,7%)
P1-3 = 0,019				
Степень регургитации на аортальном клапане				
1 степень	12 (30,8%)	11 (28,9%)	9 (22,5%)	4 (10,8%)
P1-4 = 0,033, p2-4 = 0,050				
2 степень	12 (30,8%)	13 (34,2%)	3 (7,5%)	8 (21,6%)
P1-3 = 0,008, p2-3 = 0,003				
3 степень	6 (15,4%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
P1-2 = 0,012, p1-3 = 0,010, p1-4 = 0,013				
Степень стенозирования аортального клапана				
1 степень	0 (0)	1 (2,6%)	8 (20,0%)	2 (5,4%)
P1-3 = 0,003, p2-3 = 0,016				
2 степень	0 (0)	0 (0)	1 (2,5%)	0 (0)

доли больных с ГБ и ИБС в направлении от 2-й до 4-й группы. Хотя систолическая функция ЛЖ во всех группах обследованных была сохраненной (больных с симптомной ХСН в исследование не включали), однако намечалась тенденция к уменьшению ФВ у пациентов пожилого возраста.

Выводы

Таким образом, изменения показателей сердечно-сосудистого ремоделирования у больных с АВВА обусловлены не только патологией сердца, но и возрастом больных. Расширение корня аорты чаще обусловлено дисплазией соединительной ткани, в то время как расширение дистального отдела восходящей аорты, преимущественно ассоциируется с атеросклерозом или артериальной гипертензией. У молодых пациентов расширение корня аорты чаще ассоциируется с кардиодилатацией без существенного увеличения массы миокарда левого желудочка и с сохранением его сократительной функции. У пациентов старших возрастных групп наблюдается преимущественно дилатация восходящего отдела аорты и ассоциируется как с гипертрофией левого же-

лудочка, так и с тенденцией к уменьшению сократительной функции левого желудочка. Полученные результаты дают основание использовать данные о локализации расширения аорты для установления ее причины.

References

- Vergun AR. Sindrom Gzelya-Èrdgeyma: rassloenie aorty vsledstvie ee medianekroza [Erdheim-Gsell syndrome: aortic dissection due to its medianekrozis]. *Ukr. med. Zhurnal [Ukrainian Medical Journal]*. 2001;2(22):55-58.
- Zerbino DD, Kuzyk YUI. Rasslaivayushchie anevrizmy aorty: klinicheskie maski, osobennosti differentsialnoy diagnostiki [Dissecting aortic aneurysm: clinical masks, especially the differential diagnosis]. *Klin. med. [Clinical medicine]*. 2002;5:58-61.
- Konstantinov BA, Belov YUV, Kuznečevskij FV. Anevrizmy voskhodyashchego otdela i dugi aorty [Aneurysms of the ascending and the aortic arch]. *M.*, 2006;335.
- Rebrov OÛ. Statisticheskiy analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. *M.: MediaSfera*, 2006;312.
- Fejgenbaum H. Ekhokardiografia [Echocardiography]. *M.: Vidar*, 1999;511.
- American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J. Amer. Soc. Echoc.* 1989;2:358-367.
- Gaasch WH, Eisenhauer A. The management of mitral valve disease. *Curr. Opin. Card.* 1996;11:114-119.

REVIEW ARTICLES

Quality assurance standards in healthcare

*O. Condrea^{1,2}, N. Rotaru², L. Spinei¹

¹School of Management in Public Health, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²Department of Radiology, Medpark International Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: olga.ionasco@mnteurope.com. Manuscript received November 20, 2014; accepted February 02, 2015

Abstract

Background: The Association Agreement between the European Union (EU) and the Republic of Moldova (RM) creates a framework for closer cooperation in many areas, including health care. This requires adjustment of legislation and quality assurance standards in RM to the EU acts and international instruments. The article provides an overview of the concept of healthcare quality and related standardization processes for quality assurance and health care assessment. It comprises a literature review of the published work in this area with a special emphasis on the standards and normative legislature applied to healthcare as well as a brief description of the regulatory standardization structures and organizations at the local, regional and international level.

Conclusions: Healthcare quality does not represent an absolute standard of excellence, but rather a much wider concept comprising optimal service delivery for all involved parties and a shared commitment for continuous improvement. After proclaiming its independence, RM has adopted a series of legislations aimed at adjusting the national standards to those implemented at the EU and international level, having become an affiliated member of the European Committee for Standardization (CEN) and a correspondent member of the International Organization for Standardization (ISO). These steps are in complete agreement with the European integration course taken by the Republic of Moldova. Continuing these efforts is the key to reaping the benefits of European integration.

Key words: quality assurance standards; health care; ISO; CEN.

Introduction

Quality is a frequent concept utilized in all domains of economic and social life, representing an important aspect of performance in any organization. At the same time, the concept and vocabulary of quality are quite elusive, referring to a rather perceptual and somewhat subjective attributes or to a set of properties and characteristics that may be perceived differently by different people. The quality of medical services, for example, may equally refer to patient's satisfaction, professional audit, improved efficacy and cost reduction, being approached differently by different people involved in receiving or delivering medical care: patients, professionals or administrators of medical institutions [1].

Different definitions have been used in the literature to describe the notion of quality and its basic principles developed by the top scientists who introduced the quality concept, such as Walter A. Shewhart [2], William E. Deming [3, 4], Joseph M. Juran [5-7], Philip B. Crosby [8], Armand V. Feigenbaum [9, 10], Kaoru Ishikawa [11], etc. Among the commonly used definitions over time can be enlisted, "a predictable degree of uniformity and dependability with a standard suited to the customer" (W. E. Deming), "fitness for use" (J. M. Juran), "those features of products which meet customer needs and thereby provide customer satisfaction" (J. M. Juran), "conformance to requirements" (P. B. Crosby), "the total composite product and service characteristics of marketing, engineering, manufacturing, and maintenance through which the product and service in use will meet the expectations of the customer" (A. V. Feigenbaum). Kaoru Ishikawa,

credited with creating the Japanese quality circle movement, gives both a narrow and a broader interpretation of the quality concept, i.e., "Narrowly interpreted quality means quality of product. Broadly interpreted quality means quality of work, quality of service, quality of information, quality of process, quality of division, quality of people, including workers, engineers, managers and executives, quality of system, quality of company, quality of objectives, etc." The definition adopted by the American Society for Quality (ASQ) denotes quality as "an excellence in goods and services, especially to the degree they conform to requirements and satisfy customers". According to the International Organization for Standardization (ISO), quality represents „the totality of features and characteristics of a product or service that bears its ability to satisfy stated or implied needs” or „degree to which a set of inherent characteristics fulfills requirements” [12].

Achieving high quality as an ever changing or continuous process generated even the concept of „total quality”. The term is best defined as a strategy that permeates an entire organization, aiming at constant quality improvement by involving every aspect of the company: processes, environment and people, including every staff member, providers, managers and clients. All employees in organizations dedicated to the concept of total quality constantly strive for continuous quality improvement and excellence in all that they do, being involved in a shared commitment to improving quality. Thus, total quality can be also viewed as an orientation aimed at the entire organization for constant quality improvement, satisfying and exceeding client's expectations.

Nowadays, quality concept has become a vital element comprising a multitude of institutional activities related to management, evaluation, standardization, accreditation and certification, with a remarkable influence on all businesses, offices, services, education, healthcare, and other organizations.

The concept of quality in healthcare development

The assessment of quality in health care assessment must rest on a conceptual definition of what the quality of health care means. Dr. Avedis Donabedian, called the “Father of Outcomes Research” for his work in defining the quality of medical care and health care assessment, emphasized how difficult is to define this concept, indicating, “*The definition of quality also becomes narrower or more expansive, depending on how narrowly or broadly we define the concept of health and our responsibility for it. It makes a difference in the assessment of our performance whether we see ourselves responsible for bringing about improvements only in specific aspects of physical or physiological function or whether we include psychological and social function as well*”. Consequently, he described the quality of medical care in terms of structure, process, and outcomes. “*Structure includes the type of setting in which the care is given, such as the financial and human resources available. Process encompasses patient and provider activities to diagnose and treat an illness. Outcome refers to the patient’s health status as a result of the care provided*”. In 1980, Donabedian described the quality of care as “*the kind of care which is expected to maximize an inclusive measure of patient welfare, after one has taken account of the balance of expected gains and losses that attend the process of care in all its parts*” [13]. The definition adopted by the World Health Organization (WHO) in 2000 indicates “*Quality of care is the level of attainment of health systems’ intrinsic goals for health improvement and responsiveness to legitimate expectations of the population*” [14].

The concept of the quality of health care is also affected by the particularities and specifics of the provided healthcare services. *Intangibility* – refers to the inability to assess the value gained from engaging in an activity using any tangible evidence. Thus, it is often impossible to describe all involved details and consequences of provided or received medical services where there isn’t a tangible product that can be seen, tasted or touched before the patient can purchase it. In this situation, the patient may switch his/her attention to a variety of indirect, but “tangible” proofs of service quality which may include the facilities and medical personnel, the professional attitude and established communication, enlisted costs for specific services, etc. *Inseparability* – refers to impossibility to separate the supply or production of the service from its consumption. Since the production and consumption of a medical service can occur simultaneously, this makes it impossible to produce and store the service prior to consumption. The inseparability of services makes it difficult to separate a service from the service provider, rendering a medical service inseparable from the qualifications of the person providing it. Related to healthcare standards,

the concept of inseparability does not mean that the same service will be delivered to each patient; however, it should imply that the same standards of quality will be applied to each service. *Perishability* – implies that service capacity cannot be saved, stored, returned, or resold once rendered to a customer. In a healthcare system, most relevant resources, processes, and systems involved in medical care are assigned for delivery during a definite period in time and cannot be stored for sale in the future. This can significantly affect balancing supply and demand under changing circumstances or at peak times. *Heterogeneity* or *variability* – describes the uniqueness of service offerings. Health care services, regarded as heterogeneous, are typically modified for each patient or situation, since every patient requires an individual approach depending on his/her medical condition, coexisting pathology, individual response to therapy, etc. In this situation, the standardization process may become especially challenging. Nevertheless, despite the heterogeneity of service quality, it is the quality of the service that will essentially make the difference between the two health systems.

A lot of other particularities of health care services may variously affect the evaluation of their quality. For example, a patient commonly requires medical care in a period of crisis or emergency, in which situation the choice of a health care facility is usually limited by the area of residence. Even though most people acknowledge that their health is of primary importance, in a period of crisis a patient commonly becomes emotional with limited possibilities to comprehend all available medical information for right decision making and for a meaningful appreciation of service quality. In such situations, a doctor commonly decides which analyses and medical investigations are required, the type and the place of admission to a health care facility, etc. The reimbursement is then calculated according to the provided services, the resources being commonly coordinated by outside organizations (insurance companies, government resources etc). In the end, the healthcare quality and its cost-effectiveness is affected by a multitude of human, procedural and technological components such as employee’s qualifications and commitment, available equipment and facilities, existing legislature, management of the available resources, organizational strategies etc.

It should be also mentioned that the concept of quality involves two aspects – procedural and transformational. The procedural aspect is concerned with “measuring up”, having its main focus on predetermined specifications and technical standards. This concept is commonly related to “fitness for use” and is sometimes called the producer definition of quality as its main emphasis is on ensuring that products or services meet a predefined specification in a consistent fashion. The transformational concept of quality is “customer” rather than “product” focused, involving an organizational transformation with its primary goal aimed at establishing the customer’s needs, then building structures and organizational cultures which empower employees to meet them. The concept views quality as a complex process integrat-

ing “softer” and more intangible aspects of quality such as personal care, customer service, social responsibility, and customer satisfaction. The main essence of the transformational concept is continuous improvement of quality versus meeting predetermined specifications and technical standards related to the procedural aspect [15]. In this regard it is stated that while the procedural concept is about proving, the transformational approach is about improving. It is also important to mention that both concepts play a key role in achieving and improving quality. For example, in healthcare services, the procedural aspect ensures the required standard of medical care, while the transformational concept empowers the medical personnel to approach the patient’s needs individually, providing them additional responsibility, flexibility, motivation and leadership in a setting that is patient centered.

Quality standardization and organizations

Quality evaluation and comparison as well as ensuring an acceptable standard require a certain reference system. There is an old saying in management that states, “If you can’t measure it, you can’t manage it” and so it is with quality. Standardization is the process of developing and implementing technical standards, providing a single framework for quality as well as maximizing compatibility and interoperability of evaluated services or parameters. At the international level, as economic interdependence among nations increased, the need for an authoritative international standards organization became increasingly apparent. To address this need, the International Organization for Standardization (ISO) was founded during a meeting of national normative bodies representing 25 countries that was held in London in 1946. Formally ISO became operational the next year (1947). Currently ISO is a non-governmental organization headquartered in Geneva, Switzerland, representing normative bodies of 164 countries out of the 206 total countries in the world. The organization works to develop and promote technical standards for products and services in numerous areas except electricity, electronics, electro-techniques (managed by International Electrotechnical Commission – IEC) and telecommunications (managed by International Telecommunications Union – ITU), with a view to facilitate the international exchange of goods and services, and to develop mutual cooperation in a variety of areas such as technological, intellectual and economic activity. In 1986, Technical Committee of ISO published a set of quality terms and definitions known as *ISO 8402:1986 (Quality – Vocabulary)*. Subsequently ISO developed a new set of quality management series known as *ISO 9000 standards series*, that have been periodically updated and published as separate editions issued in 1987 (*ISO 9000:1987*), 1994 (*ISO 9000:1994*) and 2000 (*ISO 9000:2000*). The *ISO 9000:2000* quality documents have been divided into five specific areas: (1) *ISO 9000:2000* provides an overview, that includes relevant definitions of quality concepts and serves as a guide for the selection of ISO quality models applicable to specific areas, (2) *ISO 9001:2000* provides a model for quality assurance, with an emphasis on

design, development, production, installation, and services, (3) *ISO 9002:2000* provides a model for quality assurance in production and installation, (4) *ISO 9003:2000* provides a model for quality assurance in final inspection and testing of products, and (5) *ISO 9004:2000* provides guidelines for developing and implementing internal corporate quality management programs and quality systems, placing a special emphasis on stakeholder needs and taking companies beyond the requirements of the global benchmark quality management. Since stakeholders include owners, customers, internal personnel, suppliers, society and other shareholders, the *ISO 9004* audience is much broader and entails a variety of potentially different requirements. Additional quality management series include *ISO 10011 (Auditing Standards)* and *ISO 19011:2003 (Guidelines for quality and/or environmental management systems auditing)*, which provide documentation of the principles of management of audit programs as well as guidelines on planning and carrying internal or external audits. The *ISO 19011* guidelines also serve as a standard for formal certification of a quality system by a foreign agency.

A variety of ISO standards have also been developed within the field of health informatics, many of which are intended to facilitate interoperability of medical imaging equipment and information systems in different countries and health systems. One of such standards is *ISO 12052:2006 (Health informatics – Digital imaging and communication in medicine (DICOM) including workflow and data management)*, which addresses the exchange of digital images and information related to the production of those images between different healthcare systems and medical imaging equipment manufactured by a variety of producers. The DICOM standard is currently used by most healthcare institutions across the globe, allowing digital images and related information to be exchanged and managed by different IT systems, vendors and healthcare facilities. Without a DICOM standard, the operation of a modern radiology department would be practically impossible. The Republic of Moldova has implemented a similar standard in this regard: *SMV EN 12052:2009 (Informatică medicală. Imagine digitală)* [16].

Of note is that a 2008 version of ISO has also been released (*ISO 2008*), introducing certain clarifications to the existing requirements of *ISO 2000* and some changes intended to improve consistency. A forthcoming version of ISO standards is expected to be published in December 2015, if the ISO members vote favorably in March 2015.

At the European level, the standardization process is coordinated by the European Committee for Standardization (*CEN; Comité Européen de Normalisation*) [17], an association that brings together the National Standardization Bodies of 33 European countries. CEN is officially recognized as a European standards body in areas other than electricity, electronics, electro-techniques (managed by the Committee for Electrotechnical Standardization – *CENELEC*) and telecommunications (managed by the European Telecommuni-

cations Standards Institute – *ETSI*). Apart from providing a platform for the development of European Standards, CEN is actively collaborating with other standardization bodies to develop mutual cooperation and conformity in relation to various kinds of products, materials, services and processes. This close cooperation has been materialized by the signature of the Vienna Agreement between International Organization for Standardization (ISO) and European Committee for Standardization (CEN). The agreement was signed in 1991, aiming to prevent duplication of efforts and reducing time when preparing standards. As a result, new standards projects are jointly planned between CEN and ISO, providing an efficient way to the benefit of international standardization [18]. CEN brings together knowledge and expertise from its members, most standards has been adopted as a response to specific needs of its member states, which are invited to actively provide their input for this purpose. Once adopted by CEN, a standard automatically becomes the national standard in 33 European countries. A legal framework in this regard has been provided for all member states under the Regulation (EU) No 1025/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 [19].

At the national level, the standardization process is commonly managed by local structures called National Standardization Bodies. In the Republic of Moldova, the coordination of standardization processes and legislature as well as the development of partnership relations with regional and international standardization bodies is managed by the Department of Standardization and Metrology (“Moldova-Standard”), as stipulated under the Legislation Nr.590-XIII of 22.09.95 related to standardization (published in the Official Monitor of R.Moldova nr.11-12 of 22.02.1996) [20]. The expertise related to standardization processes, metrology and conformity assessment is provided by the National Institute of Standardization [16]. The official publication of the National Standardization Body in Moldova is the Standardization Bulletin (*Buletinul de Standardizare*), up to present 137 editions of this bulletin have been published [16]. As a result of these efforts, the Republic of Moldova became a Correspondent Member of the International Organization for Standardization (ISO) in 1995 (Legislation nr. 596-XIII of 03.10.1995) [21], and a partner standardization body of the European Committee for Standardization (CEN) in 2007 (Legislation nr. 119-XVI of 04.05.2007) [16]. In 2009 Moldova became an affiliated member of CEN [16]. Emphasizing the importance of adjusting to European and international standards, Legislation Nr.590-XIII of 22.09.1995 referring to standardization sets one of the main objectives to adjust the national standards to those adopted at the regional and international level (chapter 5, paragraph 18/3) [20]. Furthermore, chapter 5, paragraph 19/2 stipulates that in case of conflicting standards, the legislation of regional or international standardization organizations to which Moldova has adhered takes priority over the national standards [20].

Conclusions

1. Healthcare quality does not represent an absolute standard of excellence, but rather a much wider concept comprising optimal service delivery for all involved parties and a shared commitment for continuous improvement.

2. The quality of medical services should be viewed as a structural capacity aimed at establishing the needs of all parties involved in receiving or delivering medical care, then planning and building structures and organizational cultures which empower employees to meet those needs as well as constant monitoring of how these objectives are achieved.

3. The concepts of quality assurance standards and reference normatives elaborated at the European and international level have been developed as an innovative approach aimed not only at evaluating quality services and identifying new objectives for constant quality improvement, but also at creating a common framework for all member states, most standards have been adopted as a response to specific needs of these states.

4. After proclaiming its independence, the Republic of Moldova has adopted a series of legislations aimed at adjusting the national standards to those implemented at the European and international level, having become an affiliated member of the European Committee for Standardization (CEN) and a correspondent member of the International Organization for Standardization (ISO). These steps are in complete agreement with the European integration course taken by the Republic of Moldova. Continuing these efforts is the key to reaping the benefits of European integration.

References

1. Notă informativă privind calitatea serviciilor medicale în contextul rezultatelor evaluării și acreditării instituțiilor medico-sanitare [Informative note concerning quality of medical services in view of the results of evaluation and accreditation of healthcare institutions]. Colegiul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova [College of the Ministry of Health of Republic of Moldova]. 2011: Web site: <http://www.ms.gov.md/sites/default/files/6811-nota20colegiu2020-2001.11.101.pdf>.
2. Shewhart WA. Economic control of quality of manufactured product. New York: D. Van Nostrand Company, 1931.
3. Deming WE. Statistical Adjustment of Data. Dover. [1943] ISBN 0-486-64685-8.
4. Deming WE. The New Economics for Industry, Government, and Education. Boston, Ma: MIT Press, 1993:132.
5. Juran JM. Quality Control Handbook. McGraw-Hill, New York, 1988.
6. Juran JM. Quality Planning and Analysis New York, New York: McGraw-Hill, 1970.
7. Juran JM. Management of Quality Control. New York, 1967.
8. Crosby PB. Quality Is Free. New York: McGraw-Hill, 1979.
9. Feigenbaum AV. Quality control: principles, practice and administration; an industrial management tool for improving product quality and design and for reducing operating costs and losses. McGraw-Hill industrial organization and management series, New York: McGraw-Hill, 1945: OCLC 18582947.
10. Feigenbaum AV. Total Quality Control. McGraw-Hill, 1961: OCLC 250573852.
11. Ishikawa K. What is Total Quality Control? The Japanese Way. New Jersey: Prentice Hall, 1985.
12. International Organization for Standardization standard ISO 8402:1994. Pfeifer T, Quality Management: Strategies, Methods, Techniques, Munich, Germany, 2002.

13. Donabedian A. Evaluating the Quality of Medical Care. *The Milbank Quarterly*. 2005;83(4):691-729.
14. Quality of care: a process for making strategic choices in health systems. World Health Organization, 2006. Web site: http://www.who.int/management/quality/assurance/QualityCare_B.Def.pdf.
15. Stanciu I. Managementul calității totale [Total quality management]. Editura Cartea universitară, 2004.
16. Institutul Național de Standardizare (INS) [National Institute of Standardization] Web site: <http://www.standard.md/index.php?l=ro>.
17. The European Committee for Standardization (CEN, French: Comité Européen de Normalisation): Web site: <http://www.cen.eu/>.
18. Agreement on technical co-operation between ISO and CEN (Vienna Agreement), 1991; Web site: <http://www.cenorm.be/boss/supmat/refdoc/ms002.htm>.
19. Regulation (EU) No 1025/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 on European standardisation, amending Council Directives 89/686/EEC and 93/15/EEC and Directives 94/9/EC, 94/25/EC, 95/16/EC, 97/23/EC, 98/34/EC, 2004/22/EC, 2007/23/EC, 2009/23/EC and 2009/105/EC of the Parliament and of the Council and repealing Council Decision 87/95/EEC and Decision No 1673/2006/EC of the Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union, 14/11/2012: L 316/12 Web site: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32012R1025>
20. Legea Republicii Moldova cu privire la standardizare Nr.590-XIII din 22.09.1995 [Legislation of Republic of Moldova Nr.590-XIII from 22.09.1995 referring to standardization]. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova* nr.11-12 din 22.02.1996 [Official Monitor of Republic of Moldova nr.11-12 from 22.02.1996]. Web site: http://www.law-moldova.com/laws/rom/standartizatsii_ro.txt.
21. Hotărârea Parlamentului privind aderarea Republicii Moldova la Organizația Internațională de Standardizare, nr. 596-XIII din 03.10.1995 [Parliament decision nr. 596-XIII from 03.10.1995 concerning International Organization for Standardization (ISO) membership]. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova* Nr. 58 din 19.10.1995 [Official Monitor of Republic of Moldova nr.58 from 19.10.1995].

Diagnosis and management of intracranial arterial aneurysm

M. Arion

Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: arionm@mail.ru. Manuscript received October 30, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Intracranial aneurysms are a major socio-economic and public health problem for the twenty-first century. Increasing incidence, mortality and morbidity from stroke, due to ruptured aneurysm, accessibility to diagnostic methods and permanently improved microsurgical approaches, which have revolutionized the surgical treatment of intracranial aneurysms and obviously changed the evolution and prognosis of operated patients, warrants attention to the intracerebral aneurysms.

Review article examines the contemporary literature on the prevalence, incidence, classification, morphological characteristics, location and natural history of intracranial aneurysms (undetected asymptomatic, symptomatic with signs of compression of the brain substance, aneurysmal rupture with subarachnoid, intraventricular or intraparenchymal hemorrhage). Article examines the effectiveness of contemporary diagnostic techniques for the intracranial aneurysms (multislice computed tomography angiography and magnetic resonance angiography), verified by the methods of conventional catheter angiography, the results of autopsy studies and intraoperative estimates. We evaluated treatment methods and tactics of this group of patients.

Conclusions: The prevalence of intracranial aneurysms varies considerably depending on the pattern of study, population characteristics evaluated and type of aneurysm. In adult population without risk factors for subarachnoid hemorrhage, aneurysms are detected in about 2% of cases. Subarachnoid hemorrhage mortality in the first month after aneurysm rupture varies from 25% to 67%, including the death of 12.8% of patients before receiving medical assistance and aneurysmal rebleeding is associated with a mortality of 60%. About 50% of survived patients possess neurological deficiencies, including major and require long recovery, physical therapy, occupational and speech rehabilitation.

Key words: intracerebral arterial aneurysm, epidemiology, clinical manifestations, diagnostic techniques, treatment.

Diagnosticul și managementul anevrismului arterial intracerebral

Anevrismele intracerebrale (AI) rămân și pentru sec. XXI o problemă majoră socio-economică și de sănătate publică. Creșterea incidenței și mortalității prin accidente vasculare cerebrale, datorate anevrismelor rupte și consecințelor nefaste ale acestora, justifică atenția acordată AI, cu atât mai mult cu cât statisticile indică o creștere continuă a bolilor cardiovasculare și, implicit, a celor cu suferință cerebrală [1].

Importanța AI devine tot mai mare și prin creșterea gradului de accesibilitate la mijloacele de investigație permanent perfecționate, care au permis, prin tehnici miniinvasive, să se stabilească diagnoze altădată dificile. Mai mult, abordările microchirurgicale ale AI au revoluționat terapia

chirurgicală, modificând evident evoluția și pronosticul pacienților operați.

Cuvântul „anevrism” provine din latinescul „aneurysma”, care înseamnă dilatare. AI apar prin dilatarea, de diverse forme și dimensiuni, localizată, permanentă a pereților arteriali, determinată de slăbirea rezistenței parietale, în special a mediei, comunică cu lumenul vasului și au o tendință de creștere [2, 3, 4].

Evaluarea prevalenței AI variază în funcție de definiția formațiunii și de materialul, pe care au fost efectuate studiile (date necropsice sau angiografice). Mai multe studii anatomice de amploare, realizate în perioada anilor 50-80,

au raportat o gamă largă de frecvențe ale AI rupte și nerupte: de la 0,2% până la 9,9% [1, 5, 6], cu o valoare medie de aproximativ 5% [5]. Această cifră medie, citată frecvent în publicațiile de specialitate, se referă doar la populația adultă [7] și, conform opiniei unor savanți, este exagerată [8]. Studiile ulterioare, clinice și anatomice, au estimat că 3-4% din populație prezintă AI [9, 10].

O analiză sistematică a 23 de studii cu 56.304 pacienți a constatat o prevalență a AI de 0,4% în studiile necropsice retrospective, de 3,6% în studiile necropsice prospective, de 3,7% în studiile angiografice retrospective și de 6,0% în studiile prospective angiografice [11, 12]. Pentru adulți, fără factori de risc specifici, prevalența AI a fost de 2,3% și creștea cu vârsta [11]. Doar 8% din totalul AI aveau dimensiunea mai mare de 10 mm în diametru [11].

Prevalența AI asimptomatice nerupte (incidentale) în populația generală este neclară, dar este estimată a fi între 3,6% și 6% [13] sau, conform opiniei unor savanți, până la 5% [14]. Studiile angiografice cerebrale au constatat această formă de anevrisme la 0,5-1% din persoanele adulte [1, 14, 15]. La 10.259 de autopsii, în 84 de cazuri au fost depistate 102 anevrisme nerupte incidentale cu o prevalență de 0,8% [16].

Conform datelor angiografiei cu rezonanță magnetică, AI incidentale au fost detectate la 3,7% pacienți cu accident vascular cerebral, la 3,5% pacienți cu infarct cerebral, la 4,7% pacienți cu hemoragie cerebrală și la 2,0% persoane asimptomatice de control [17].

Incidența AI nerupte este mai mare în subpopulația feminină, comparativ cu cea masculină, [1, 6, 16, 14, 18], crescând cu vârsta la ambele sexe [16, 18], fiind mai mare la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani și constituie 1,2% la persoanele septuagenare [16]. La copii, AI sunt rare și apar mai frecvent la băieți. Între vârsta și sexul pacienților cu AI există o legătură: raportul dintre sexul masculin și feminin la copii este de 3:2, la tineri – de 1:1 și la adulți – de 2:3 [19].

Datele din majoritatea studiilor necropsice, realizate pe adulți decedați în spitale, au arătat o prevalență a AI rupte de 1% și o preponderență cantitativă a acestora cu un raport de 2,58:1, comparativ cu AI nerupte [8].

Așadar, prevalența AI variază considerabil în funcție de studiu, design, populația evaluată și caracteristicile anevrismului. Dacă sunt luate în considerație toate dovezile disponibile privind supraestimarea și subestimarea printre adulți, fără factori de risc ai hemoragiei subarahnoidiene (HSA), anevrisme se depistează în circa 2% cazuri.

Din punct de vedere anatomopatologic, se disting două tipuri majore de AI:

- anevrisme saculare, considerate congenitale, care reprezintă o dilatație parțială a circumferinței arterei cerebrale – colet și sac anevrismal, care comunică cu lumenul arterial printr-un orificiu sau canal [2, 3, 20];
- anevrisme fuziforme (dobândite), asociate aterosclerozei, definite de o dilatare circulară ovoidă în lungul axului arterei [2, 3].

AI saculare sunt rotunde și mai frecvente, iar cele fuziforme sunt mai dilatate, mai largi și mai rare, raportul consti-

tuind 50:1 [19]. Există și alte tipuri de anevrisme: disecante, micotice, luetice, posttraumatice etc. [19].

În funcție de dimensiuni, există AI miliare (≤ 3 mm în diametru), mici și medii (4-15 mm în diametru), mari (16-25 mm în diametru) și gigante (> 25 mm în diametru) [19].

Marea majoritate a AI nerupte sunt de dimensiuni mai mici, comparativ cu cele rupte [14, 16, 21]. Circa 80-95% din AI nerupte asimptomatice, conform datelor angiografice și necropsice, erau mai mici de 10 mm în diametru [14, 16, 18].

Clasificarea morfologică a anevrismelor cerebrale, conform *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA), include următoarele tipuri:

- tipul 1 – un singur sac cu margini netede;
- tipul 2 – un singur sac cu suprafață neregulată;
- tipul 3 – un sac parental și mai mulți saci secundari, fiecare sac secundar reprezintă mai puțin de 25% din volumul total;
- tipul 4 – structură cu mai mult decât un lob, care ia naștere direct din gâtul anevrismului sau lobul reprezintă o protuberanță mai mare din volumul total.

AI se mai clasifică în două grupuri adiționale: adevărate și false. Un anevrism adevărat cuprinde toate cele 3 straturi ale vasului: intima, media și adventicea. Cauza acestora poate fi congenitală, în urma unor infecții (anevrisme micotice) sau din cauza modificărilor vasculare în hipertensiunea arterială. Un anevrism fals sau pseudoanevrism se caracterizează numai prin hernierea tunicii intime și este cauzat de traumatisme sau de disecție arterială.

AI congenitale sunt unice, multiple sau „în oglindă”, având dimensiuni de la câțiva milimetri până la forme gigante (> 25 mm), cu contururi nete. Structura AI este omogenă sau neomogenă, la prezența trombusului situat periferic sau central și calcificărilor parietale periferice sau incluse în trombus. Poate fi parțial sau total trombozat [3].

AI dobândite apar ca dolicoartere, localizate predominant la nivelul trunchiului bazilar. La examenul computer tomografic postcontrast, apar ca vase dilatate, alungite, sinuoase, iar când conțin trombi nu au priză de contrast [3].

AI saculare se dezvoltă ca rezultat al proceselor degenerative ale peretelui arterial, conjugate cu efectele „turbulenței” hemodinamice, prezente îndeosebi la nivelul bifurcațiilor traseelor arteriale intracraniene [2, 19, 22]. Hipertensiunea acționează, de obicei, ca factor agravant la acești bolnavi cu fond vascular precar [18, 22]. Drept cauze adjuvante ale degenerării pereților arteriali se menționează: uzura de vârstă, uzura de sarcină, utilizarea contraceptivelor orale, alcoolismul, abuzul de droguri, fumatul, abuzul alimentar (în special grăsimi animale), defectele de collagen și unele afecțiuni (moya-moya, rinichi polichistic, mixom cardiac) [8, 23, 24].

Localizarea cea mai frecventă a AI congenitale este pe arterele poligonului Willis [3, 9, 10]. Peste 85% din totalul AI [6, 9, 10] și peste 90% din AI nerupte apar în partea anterioară a poligonului arterial [14]. Sediile frecvente ale anevrismelor saculare cuprind joncțiunea arterei comunicante anterioare cu artera cerebrală anterioară, joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă,

bifurcația arterei cerebrale medii, capătul superior al arterei bazilare, joncțiunea arterei bazilare cu artera cerebeloasă superioară sau cu artera cerebeloasă postinferioară [3, 9, 10].

AI multiple constituie aproximativ 18-22% dintre pacienții cu anevrisme și 30% dintre pacienții cu HSA [2], un număr mare din care apar în locuri identice bilateral [2, 9, 6, 10, 16, 21].

AI gigante apar în aceleași locuri ca și anevrismele mai mici, constituie circa 10% din toate anevrismele cerebrale [25] și reprezintă un grup independent de anevrisme saculare, nu numai din cauza dimensiunilor lor (peste 25 mm în diametru), dar și din cauza particularităților evoluției clinice, diagnosticului și complexității tratamentului neurochirurgical [25, 26, 27, 28, 29].

AI micotice, de obicei asimptomatice [2], sunt localizate distal de prima bifurcație a arterelor mari ale poligonului Willis [9, 10]. Cele mai multe sunt produse de emboli infectați din endocardita bacteriană, care determină degenerescența septică a arterelor, cu dilatație și ruptură ulterioare. Depistarea și tratamentul AI micotice înaintea rupturii sau renunțarea la aceste acțiuni pentru vindecarea spontană este o problemă controversată [9, 10].

Așadar, AI este o dilatație arterială permanentă, circumscrisă, cu tendință de creștere, care comunică cu lumenul vasului; este în marea majoritate de dimensiuni mici (≤ 10 mm), fiind o consecință a unui defect al peretelui arterial, în special al mediei și al laminei elastice; poate fi congenital (sacular), dobândit (fuziform), cauzat de boli inflamatorii (endocardită infecțioasă subacută) sau micotic, posttraumatic, aterosclerotic sau disecant. AI sunt localizate, cel mai frecvent, pe arterele porțiunii anterioare a poligonului Willis.

Marea majoritate a AI mici și nerupte (95%) sunt asimptomatice și rămân nedetectate, unele dintre ele pot fi surprinse incidental în timpul cercetărilor neuroimagistice moderne, efectuate pentru diagnosticul altor boli. Un număr mic de AI sunt detectate atunci, când produc simptome fie prin compresiuni ale nervilor cranieni sau prin ruptură, cauzând o HSA.

AI apar simptomatic, de obicei, la persoanele cu vârstă între 40 și 60 de ani, cu o incidență maximă de HSA, la vârstă de 55-60 de ani. Simptomele unui anevrism depind de amplasare și dimensiune, de compresia substanței cerebrale și ischemie, de repetatele sângerări minore de anevrism [2, 8].

Simptomele prodromale pot sugera localizarea unui anevrism nerupt și creșterea progresivă a acestuia. O paralizie a nervului 3, îndeosebi când este însoțită de o dilatare pupilară, pierderea reflexului fotomotor și durerea localizată supra-retroorbital, indică existența unui anevrism în expansiune la joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă. O paralizie a nervului 6 poate indica existența unui anevrism în sinusul cavernos, iar defecte de câmp vizual pot apărea în cazul unui anevrism carotidian supraclinoid în expansiune. Durerea occipitală și cervicală posterioară poate semnala existența unui anevrism al arterei cerebeloase posteroinferioare sau al arterei cerebeloase antero-

inferioare. Dureri intraorbitale sau în regiunea orbitală posterioară și în regiunea temporală inferioară pot apărea datorită unui anevrism în expansiune al cerebrale medii [2, 9, 10]. Pe măsură ce AI cresc în dimensiuni, crește și riscul de rupere [30].

Conform rezultatelor unui studiu [31], 8% dintre AI nerupte au fost, cu siguranță, simptomatice, 58% – cu siguranță asimptomatice, iar pentru 34%, relația cu modul de depistare a fost incertă [31]. Ruptura se produce, de obicei, la nivelul fundului sau coletului anevrismal, acolo unde solicitările hemodinamice și degenerescența parietală sunt maxime [32].

Rata anuală estimată de ruptură a unui anevrism asimptomatic nerupt se încadrează în intervalul de 1-2% [7, 12, 14, 30, 33, 34, 35]. Rata cumulativă de sângerare era de 10-10,5% – la 10 ani, 23-26% – la 20 de ani și 30,3-32% – la 30 de ani după diagnostic pentru o perioadă de observație de 14-20 de ani [30].

Reieșind din cele expuse, anterior se credea că orice AI se caracterizează printr-un risc ridicat de rupere – 1-2% pe an [7, 14, 30]. Înainte de apariția microspiralelor, pentru evitarea ruperii AI, în majoritatea cazurilor se efectua cliparea chirurgicală. Dar, după publicarea în 1998, a rezultatelor studiului retrospectiv *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*, realizat pe 2,621 de pacienți, în 53 de instituții medicale din SUA, Canada și Europa, percepția tradițională a riscului de ruptură anevrismală s-a schimbat [36]. Rata anuală cumulativă de ruptură a anevrismelor mai mici de 10 mm în diametru, la diagnosticare a fost mai mică de 0,05% la pacienții fără rupturi în antecedente și de 0,5% la pacienții cu rupturi anterioare. În cazul AI cu diametrul la diagnosticare de 10 mm sau mai mult, acest parametru alcătuia circa 1% pe an în ambele grupuri, dar în primul grup, rata de ruptură a fost de 6% în primul an pentru anevrismele gigante (> 25 mm în diametru) [36]. Așadar, datele privind riscul de ruptură a anevrismelor variază considerabil în funcție de studiu, design, populația evaluată și caracteristicile anevrismului. Dacă sunt luate în considerație toate dovezile disponibile privind supraestimarea și subestimarea, printre adulții fără factori de risc pentru HSA, riscul anual de ruptură este de aproximativ 0,7% [11].

Ruptura unui anevrism sacular intracranian este cea mai frecventă cauză de HSA [9, 10]. Cele mai multe anevrisme saculare dau HSA fără avertisment. În general, anevrismul rupt este cauza HSA în 85% din cazuri [37], în 10% din cazuri de HSA cauza este non-anevrismală și în 5% cazuri – o varietate de condiții rare [37].

Conform datelor studiului internațional *WHO MONICA Stroke Study*, incidența anuală a HSA prin ruptură de anevrism, standardizată după vârstă, constituie de la 2,0 până la 22,5 cazuri la 100 000 populație [38]. O meta-analiză, care a evaluat 51 de studii din 21 de țări, a constatat o incidență globală anuală a HSA de aproximativ 9 cazuri la 100 000 populație. Ratele sunt mai mari în Japonia (22,7 cazuri) și Finlanda (19,7 cazuri), mai mici în America de Sud și America Centrală (4,2 cazuri) și în alte regiuni (9,1 cazuri) [39]. Acest indicator crește odată cu vârsta. Incidența HSA

la femei a fost de 1,24-1,6 ori mai mare decât la bărbați [12, 39] și această diferență de gen începe la vârsta de 55 de ani și crește ulterior [39]. Între anii 1950 și 2005, incidența HSA a scăzut cu 0,6% anual, declinul în ultimii 45 de ani fiind relativ moderat, comparativ cu cel de accident vascular cerebral în general [39].

Așadar, AI se manifestă prin semne și simptome ale HSA, sindrom tumoral, ischemie/infarct cerebral prin embolie arterială cu origine în sacul aneurismal, compresia structurilor adiacente, semne de compresie a nervilor cranieni, sindrom cefalalgic [3].

Complicațiile imediate ale HSA de origine aneurismală în perioada acută sunt diverse, dar cele mai importante au fost raportate: reruptura aneurismului cu resângere (prima cauză de mortalitate), hidrocefalia acută și vasospasmul [40, 41].

Rata resângerei în primele 24 de ore, este de 0,8% [42] și predomină în primele 6 ore de la HSA inițială [43], rata zilnică de resângere pe parcursul primelor două săptămâni variază de la 0,2% la 2,1%, iar riscul maxim al recidivei de hemoragie este între ziua a 4 și ziua a 9 [42]. Incidența rerupturii aneurismului în primele 2 săptămâni după HSA atinge circa 20% [19], în prima lună – 30-33% [9, 10, 19, 44], în primele 6 luni – 50% [19]. Ulterior, riscul rerupturii de aneurism este extrem de redus și este de circa 3% pe an [19].

Procentul de reruptură este în dependență de dimensiunea aneurismului: 11% la aneurismele cu diametrul de până la 4 mm, 32% – cu diametrul de 5-9 mm și 37% – cu diametrul de 10 mm sau mai mult [21].

Hidrocefalia acută poate produce stupor și comă. Mai des, hidrocefalia subacută într-un interval de câteva zile sau câteva săptămâni, produce somnolență progresivă sau abulie cu incontinență. Hidrocefalia cronică poate apărea la câteva săptămâni sau luni după HSA și se poate manifesta cu dificultăți în mers, incontinență sau lentoare mentală (abulie) [9, 10].

Vasospasmul la baza creierului apare regulat după HSA la aproximativ 30% dintre pacienți și este cauza majoră a morbidității tardive sau a decesului. Semnele de ischemie, de obicei, apar la a 4 zi de la ruptură, sunt maxime către ziua a 7-a, tind să se rezolve către ziua a 14-a, dar pot persista și mai mult timp [9, 10, 45]. Vasospasmul cerebral sever simptomatic prezintă semne tipice legate de teritoriile arteriale specifice implicate [9, 10]. Gravitatea vasospasmului este proporțională cu volumul și durata de persistență a sângelui în cisterne. Resângerările, chiar în volume mici, accentuează puternic spasmul [45].

Gravitatea deosebită a rupturilor de aneurism este ilustrată de mortalitate, cauzată în marea majoritate de HSA – de la 25% până la 67% dintre pacienți în prima lună [9, 10, 37, 40, 46, 47, 48]. Rata de mortalitate scade cu 0,5% pe an, iar după ajustarea pentru vârstă și sex, declinul este mai abrupt – 0,9% pe an [48].

Circa 8-12% dintre pacienții cu HSA decedază înainte de a primi îngrijiri medicale [1, 49, 50], circa 27% dintre pacienții cu HSA internați, decedază în prima săptămână și circa 38-40% – în prima lună de la eveniment [1, 44, 50].

Cauza decesului la circa 90% dintre pacienții decedați în primele 72 de ore este hematoma intracranian (intracerebral, intracerebelar sau subdural) [46].

Dintre pacienții care supraviețuiesc, circa 50% prezintă deficiențe neurologice majore [1, 9, 10], iar rata anuală de resângeri, în cazul aneurismelor non-obstruante, este de 3% [9, 10].

Resângerarea aneurismală este asociată cu o mortalitate de 60% [9, 10, 19], care se poate ridica până la 70-74% (timp de 6 luni) [51, 52], cu rezultate slabe ale tratamentului medical [9, 10, 44, 53, 54, 55] și un rezultat bun doar în circa 19% din cazuri [51]. Așadar, cu cât este mai mare dimensiunea aneurismului, cu atât este mai mare riscul de ruptură inițială, cu cât este mai severă HSA inițială, cu atât este mai mare riscul de reruptură aneurismală. Mortalitatea prin HSA, în prima lună după ruptura aneurismului, variază de la 25% până la 67%, inclusiv 8-12% dintre pacienți decedază înainte de a primi asistență medicală, iar resângerarea aneurismală este asociată cu o mortalitate de 60%. Circa 50% dintre pacienții care supraviețuiesc prezintă deficiențe neurologice majore.

Diagnosticul aneurismelor intracerebrale (AI) se face prin tehnici imagistice. Mult timp **examenul radiologic standard** al capului era o investigație de rutină a pacienților cu afecțiuni neurologice dar, concomitent cu apariția metodelor de diagnostic moderne, acesta și-a pierdut din utilitate [3].

Prima investigație paraclinică obligatorie, care se face unui pacient suspectat de AI sau hemoragie subarahnoidiană (HSA), este examenul **computer tomografic (CT) craniocerebral**, care decelează ușor prezența sângelui în cisternele arahnoidiene ale bazei creierului și în parenchimul cerebral. Investigația este pozitivă în 95% din cazuri în prima zi după sângere [2, 37, 52].

Puncția lombară, efectuată în cazul absenței serviciului CT sau în cazul rezultatelor CT normale și persistența simptomelor la pacient, confirmă diagnosticul de HSA [37, 52].

Diagnosticul de AI este confirmat numai de **angiografia cerebrală**, care rămâne examenul neuroradiologic de elecție în cazul unei HSA, deoarece pune cel mai bine în evidență mărimea, configurația și localizarea exactă a AI, plasarea și particularitățile coletului aneurismal, relația aneurismului cu vasele adiacente [2].

Angiografia cu substrație digitală, utilizată ca standard pentru diagnosticul și caracterizarea AI, localizează, arată forma și geometria aneurismelor, determină prezența malformației asociate, situația circulației colaterale și gradul vasospasmului [56].

Un real progres a fost făcut prin introducerea **angiografiei rotaționale computerizate 3D**, care a generat imagini tridimensionale cu rezoluție izotropică prin reconstrucție [57]. Metoda detectează AI, nedetectate prin angiografia cu substrație digitală, îndeosebi aneurismele rupte [57, 58] și cele mici adiționale (< 3 mm) [59], descrie mai exact detaliile anatomice ale sacului și gâtului aneurismelor rupte. Aceste elemente sunt importante pentru selectarea și planificarea tehnicii de tratament (chirurgical sau endovascular) [57, 59].

Angiografia cu scanare CT este o metodă mai exactă de evaluare a vaselor, decât o CT simplă, folosește o combinație între CT, tehnici speciale computerizate și injectarea de substanță de contrast pentru obținerea imaginii vaselor sanguine.

Angiograma cu RM, asemănătoare cu angiografia cu scanare CT, este indicată în evaluarea arterelor poligonului Willis și a arterelor carotide în segmentul latero-cervical, pune în evidență HSA puțin abundentă sau învechită, vasospasmul și leziunile vasculare asociate (anevrisme, malformații arterio-venoase etc.) [60].

Angiografia convențională cu cateter, care include angiografia intraarterială cu substracție digitală și angiografia rotațională 3D, a fost mult timp folosită și rămâne, conform opiniei unor savanți, „standardul de aur” pentru diagnosticarea AI [61].

CT cu multiple proiecții este o metodă promițătoare și tot mai mult aplicată în estimarea imagistică non-invazivă a vascularizației intracraniene, metodă comparabilă cu tehnica standard de angiografie cu RM [62]. Una din proceduri, angiografia CT-3D, a fost mai avantajoasă pentru diagnosticul AI [63].

În literatura de specialitate de peste hotare, în ultimii 10-15 ani, au fost publicate rezultatele numeroaselor studii comparative ale capacităților de diagnosticare a AI prin angiografie CT și angiografie cu RM, verificate prin metodele angiografiei convenționale cu cateter, constatările intraoperatorii sau rezultatele necropsiei [61, 64, 65, 66, 68].

Recent, angiografia cu RM și angiografia CT-3D au fost folosite pentru detectarea AI. Sensibilitatea de detectare a AI > 3 mm a fost superioară, comparativ cu sensibilitatea pentru detectarea anevrismelor ≤ 3 mm pentru ambele metode: respectiv, 96% și 61% pentru angiografia CT-3D, 94% și 38% pentru angiografia cu RM [67]. Astfel, dacă detectarea anevrismelor mai mari de 3 mm a fost practic similară pentru ambele tehnici, atunci angiografia CT-3D poate diagnostica mult mai bine anevrismele mai mici de 3 mm, comparativ cu angiografia cu RM [67].

Sensibilitatea pentru detectarea anevrismelor mai mici de 5 mm a constituit 57% pentru angiografia CT-3D și 35% pentru angiografia cu RM-3D, iar pentru detectarea anevrismelor ≥ 5 mm – 94% și 86%, respectiv [69]. Conform datelor altui studiu, publicat în 2000, angiografia cu RM era inferioară angiografiei intraarteriale cu substracție digitală în evaluarea până la tratament a AI și nu poate detecta leziuni mai mici de 3 mm [65].

Deși angiografia cu RM este utilă în depistarea AI, pentru diagnosticarea exactă, îndeosebi a anevrismelor < 3 mm în diametru, este necesară o experiență suficientă și atenție maximă a neuroradiologului. Mai mult, în faza acută de HSA, angiografia cu RM este mai puțin adecvată, decât angiografia CT-3D, din cauza artefactelor, legate de mișcarea pacienților, supravegherea dificilă a pacienților instabili hemodinamic sau asistați cardio-respirator [70].

Compararea angiografiei CT-3D cu angiografia cu substracție digitală în detectarea și măsurarea AI la pacienții cu

HSA acută, realizată de 3 specialiști, a constatat o sensibilitate și specificitate a angiografiei CT-3D de 77-97% și 87-100%, respectiv [71].

Toate AI rupte, diagnosticate prin angiografia CT-3D, au fost confirmate intraoperator și tratate cu succes fără complicații [70]. Angiografia CT-3D posedă o sensibilitate de 100% [70] și specificitate de 100% [72] pentru diagnosticul AI rupte, o sensibilitate de 96% în identificarea AI asociate nerupte și o sensibilitate de 98,3% pentru diagnosticul AI nerupte [70]. Sensibilitatea medie a angiografiei CT-3D pentru AI foarte mici (< 3 mm) a fost de 64%, pentru AI mici (3-4 mm) – 83%, pentru AI medii (5-12 mm) – 95% și pentru AI mari (≥ 13 mm) – 100% [73].

Un studiu mai recent, realizat pe 50 de pacienți cu HSA, a constatat o sensibilitate globală a angiografiei CT-3D, comparativ cu angiografia convențională, de 83,3% pentru AI mici (< 4 mm), de 90,6% pentru AI medii (5-12 mm) și de 100% pentru AI mari (≥ 13 mm). Având în vedere imposibilitatea depistării prin angiografia CT-3D a tuturor AI mici, autorii consideră că angiografia cu substracție digitală rămâne încă tehnica standard pentru investigarea HSA [66].

Conform opiniei altor savanți, angiografia CT-3D are potențial în detectarea și evaluarea morfologiei AI la pacienții cu HSA acută, comparativ cu angiografia cu substracție digitală [71]. Utilizarea imaginilor de înaltă calitate a angiografiei CT-3D poate înlocui angiografia convențională în diagnosticul AI rupte cu HSA [70, 72], iar intervenția chirurgicală poate fi efectuată în aproape toate cazurile de AI rupte, folosind doar angiografia CT-3D, fără angiografie convențională, cu excepția cazurilor speciale de intervenții chirurgicale pentru AI rupte [70].

Compararea rezultatelor angiografiei cu substracție digitală și angiografiei CT multislice cu 16 canale la pacienții cu suspexții de AI, a constatat, în ambele cazuri, o sensibilitate de (96,2%) și specificitate (100%) similară pentru depistarea tuturor anevrismelor (valoarea medie a diametrului – 6,3 mm, limite – 1,9-28,1 mm). Pentru anevrismele < 3 mm, angiografia CT multislice a avut o sensibilitate de 91,7% [68]. Într-un studiu similar, angiografia CT multislice cu 16 canale a demonstrat o sensibilitate de 92,5% și o specificitate de 93,3% pentru toate AI, o sensibilitate de 74,1-77,8% pentru AI < 3 mm în diametru [74].

Unii autori au constatat o sensibilitate mai mare a angiografiei CT-2D multiplanară și CT-3D (98-100%) în detectarea și caracterizarea AI foarte mici (< 5 mm), comparativ cu angiografia cu substracție digitală (95%). Specificitatea în detectarea și caracterizarea AI foarte mici era similară în ambele cazuri (100%) [64].

Așadar, în diagnosticul anevrismelor intracraniene sensibilitatea angiografiei CT-3D este de 77-97% și specificitatea – de 87-100%. În cazul anevrismelor mici, sensibilitatea acestei metode se reduce până la 40-92% în cazul AI < 3 mm. Pentru angiografia cu RM sensibilitatea constituie 69-99%, specificitatea – 100% și sensibilitatea pentru AI < 3 mm – 38%. Sensibilitatea angiografiei CT-3D este comparabilă cu cea a angiografiei cu substracție digitală. Angiografia CT-

3D și angiografia cu RM au o sensibilitate limitată în detectarea AI < 3 mm, dar angiografia CT-3D poate diagnostica AI mult mai bine.

Angiografia CT multislice cu 16 canale este o tehnică de imagistică noninvasivă și exactă pentru detectarea și caracterizarea AI, cu o capacitate de diagnosticare mare și are potențial de a înlocui, în majoritatea cazurilor, angiografia cu subtracție digitală. În pofida progreselor sale tehnice, angiografia CT multislice cu 16 canale se caracterizează prin sensibilitate de detecție a AI < 5 mm, siguranță intraoperatorie mai mare și achiziția rapidă a imaginii (până la un minut) [64], însă sensibilitatea depistării AI < 3 mm este limitată [74].

Având în vedere posibilitățile moderne ale complexului diagnostic miniinvasiv și sensibilitatea foarte bună a angiografiei CT-3D, unii savanți nu consideră angiografia convențională cu cateter „standardul de aur” în diagnosticul bolilor cerebrovasculare, în general, și a AI, în particular. Se insistă că angiografia convențională nu mai este necesară pentru diagnosticul și intervenția chirurgicală în cazul anevrismelor cerebrale mici, cum ar fi anevrismele arterei cerebrale medii, arterei interne carotide, arterei comunicante posterioare și arterei comunicante anterioare. Angiografia cerebrală convențională este necesară doar în anevrismele relativ mari pentru evaluarea preoperatorie a fluxului sanguin cerebral [75, 76].

Avantajele majore ale angiografiei convenționale cu cateter sunt rezoluția înaltă și extinderea naturală a substanței de contrast în lumenul vasului cu posibilitatea de a fotografia pe secțiuni trecerea acestuia prin vasele sanguine. Totodată, metoda oferă imagini doar în câteva proiecții anatomice: frontal, lateral și oblic [76].

Angiografia CT-3D obține imagini în toate direcțiile, într-o multitudine de proiecții, la 360°, permite vizualizarea excelentă atât a AI, gâtului anevrismal, relației anevrismului cu artera donatoare și cu gâtul anevrismal, cât și a structurilor osoase adiacente [72, 76, 77]. Această tehnică are un rol important în evaluarea AI dificile, un rol-cheie în investigarea și screening-ul pacienților cu istoric familial de AI și continuă să se dezvolte odată cu apariția scannerelor CT mai rapide [77].

Principalele avantaje ale angiografiei CT-3D sunt: 1) invazivitate redusă; 2) achiziție ușoară și rapidă (2-3 minute pentru CT non-spiralat și sub un minut cu un CT spiralat); 3) imagini digitalizate tridimensionale ale vaselor cerebrale, construite în baza multiplelor proiecții; 4) evidențiere bună a plăcilor calcificate; 5) efectuarea examinării în situații de urgență, a pacienților gravi și cu contraindicații pentru imagistica cu RM; 6) absența artefactelor, cauzate de fluxul sanguin; 7) costuri mai mici ale substanței de contrast [61, 72].

Comparativ cu angiografia cu RM, angiografia CT-3D permite obținerea detaliilor mai importante pentru planificarea chirurgicală (dimensiuni, orientarea și forma sacului și gâtului anevrismal, relațiile anatomice ale anevrismului, starea arterelor adiacente, existența și extinderea angiospasmului) [61, 66, 68].

Totuși, imaginile angiografiei CT-3D pot prezenta unele

dificultăți sau erori privind relația dintre anevrism și structurile adiacente: 1) două anevrisme în contact una cu alta nu pot fi opacificate separat; 2) rupturile anevrismale sunt greu de opacifiat, fapt care face imposibilă estimarea relației dintre anevrism și vas, o evaluare foarte importantă pentru intervențiile chirurgicale delicate; 3) originea segmentului A₂ al arterei cerebrale anterioare și segmentul M₂ al arterei cerebrale medii nu sunt clar opacificate; 4) o parte din mijlocul arterei cerebrale medii este interpretată ca o umbră de anevrism [63].

Conform opiniei mai multor autori, angiografia CT-3D este mai eficientă în diagnosticul AI, comparativ cu angiografia cu RM [67, 78], depășește angiografia cu RM și angiografia cu subtracție digitală în diagnosticul anevrismelor arteriale mici (cu diametrul 3-10 mm) și gigante (mai mari de 25 mm în diametru) [78].

Așadar, de regulă, prima investigație pentru diagnosticul unui AI este angiografia cu scanare CT sau angiografia cu RM, care au riscuri minime asociate. Angiografia cerebrală prin cateterizare este cea mai efektivă metodă în diagnosticul anevrismelor cerebrale dar, fiind o metodă invazivă și însoțită deseori de complicații, este efectuată în cazurile când alte cercetări oferă informații dubioase.

În ultimele decenii, s-au realizat o serie de cercetări cooperative internaționale cu privire la problemele tratamentului chirurgical al AI. În cercetările cooperative din 1969, s-au analizat rezultatele tratamentului a 2.630 de pacienți și au fost demonstrate beneficiile tratamentului chirurgical al AI, comparativ cu cel conservator [79].

În 1990, au fost publicate rezultatele studiului cooperativ pe 3.521 de pacienți cu AI rupte, care au determinat avantajele tratamentului chirurgical al AI în perioada acută a hemoragiei [53, 54, 55].

Studiile internaționale pe problemele HSA anevrismale, realizate pe 2.143 de pacienți în 2002 (*ISAT – International Subarachnoid Aneurysm Trial*), au demonstrat eficiența tratamentului endovascular al AI rupte [80, 81].

În cele din urmă, cercetările internaționale în tratamentul chirurgical al AI nerupte (*ISUIA – International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*), publicate în 2003, se referă la 3.375 de pacienți și au demonstrat posibilitatea tratamentului chirurgical. Tratamentul endovascular al AI nerupte era mai eficient, îndeosebi la pacienții mai în vârstă de 65 de ani [82].

Totodată, luarea deciziei privind tratamentul AI nerupte este complexă și controversată. Cu îmbunătățirea continuă a tehnicilor imagistice, șansa ca un AI asimptomatic să fie detectat, a crescut. La pacienții cu anevrisme nerupte, decizia de tratament, de multe ori, nu este simplă. Riscul tratamentului trebuie atent comparat cu riscul de ruptură.

Conform opiniei unor savanți, în prezent nu există nicio justificare științifică pentru a trata anevrismul nerupt [83]. Rezultatele studiului *ISUIA* [36, 82] sugerează că istoria naturală a AI este mai benignă, decât se considera anterior. După obținerea acestor rezultate, mai multe instituții au început să gestioneze pacienții cu AI conservator [82].

Așadar, rezultatele studiilor internaționale au schimbat

semnificativ tactica privind AI nerupte, majoritatea pacienților fiind supravegheați în dinamică [84].

Actualmente, există trei abordări de gestionare a pacienților cu AI: supraveghere în dinamică, intervenție chirurgicală cu clipirea anevrismului și ocluzia endovasculară a anevrismului cu microspirale (embolizarea).

Decizia de tratament este individualizată și trebuie făcută de medic. Medicul curant trebuie să stabilească care sunt riscurile înainte de a lua cea mai bună decizie de tratament. Deoarece riscul ca un AI mic (< 10 mm), asimptomatic, nerupt să se rupă este scăzut și intervenția chirurgicală pe creier este adesea riscantă, medicul va adopta o atitudine de expectativă, de monitorizare a stării pacientului, administrând un tratament conservator. Decizia și pronosticul rezultatelor intervenției chirurgicale trebuie să fie individualizată cu numeroși factori de risc, inclusiv starea generală de sănătate și vârsta pacientului, dimensiunile, numărul, localizarea și morfologia AI, modificările anevrismului între examinări repetate, istoricul familial de anevrisme, riscurile tratamentului intervențional și, desigur, dorința pacientului [24, 31].

Oricum, dacă anevrismul este mare sau simptomatic, dacă este asociat cu dureri sau dacă pacientul a mai avut anevrisme rupte în antecedente, medicul poate recomanda intervenția chirurgicală [31].

Următoarele tipuri de intervenții pot trata AI rupte și nerupte: 1) **microembolizarea endovasculară** (obstruarea prin trombozare a anevrismului prin introducerea balonașelor, spiralelor metalice detașabile, adezivilor biologici, stenturilor sau altor materiale embolizante sub control radiologic [2, 4]) și **clamparea chirurgicală a coletului anevrismal** (plasarea unei clame mici în jurul bazei AI cu scăderea presiunii și prevenirea ruperii acestuia), metodă de elecție pentru rezolvarea unei surse hemoragice [85].

Perfecționarea tehnologiei actuale a microcateterelor și a materialelor utilizate pentru embolizare endovasculară a contribuit la o avansare rapidă a tehnologiei, intervenția pe vase de calibru extrem de mic, localizate în structuri cerebrale profunde, detectarea cât mai precoce a AI asimptomatice și creșterea numărului de pacienți tratați prin această metodă [81].

Microembolizarea endovasculară este mai puțin invazivă și se consideră a fi mai sigură decât clamparea chirurgicală, însă are și dezavantaje majore: riscul ruperii anevrismului în timpul intervenției (1,2%) [86, 87], riscul tromboemboliei (4,7%) [87] și costurile extrem de ridicate ale noilor materiale folosite (spire electro detașabile) [86].

Momentul optim de intervenție a trecut de la 2 săptămâni de așteptare la primele 24-72 de ore de la ruptură, deci înainte de producerea vasospasmului și a eventualelor resângeri. O condiție importantă pentru practicarea eficientă a clampării precoce o constituie existența unei stări generale și neurologice bune (scor Hunt și Hess de maximum 2) [88]. La pacienții cu un scor superior, intervenția chirurgicală trebuie temporizată, astfel încât ajungând după câteva zile la condiții clinice acceptabile, acești bolnavi se pot opera cu rezultate bune [89]. O abordare agresivă chirurgicală, pe baza

unor criterii de selecție corespunzătoare, este justificată la pacienții în gradul Hunt și Hess IV și V [89].

În pofida rezultatelor bune, intervenția chirurgicală este asociată cu o rată semnificativă de reoperații și complicații care ar fi, probabil, în mare parte evitate, cu tratament endovascular [90]. Din aceste considerente, se propune ca inițial să se aplice tehnica endovasculară de tratament la majoritatea pacienților. În cazul nereușitei tratamentului endovascular sau necesității de evacuare a unui hematom, poate fi folosit tratamentul chirurgical deschis [91].

Nu există studii controlate privind evaluarea beneficiilor funcționale precoce și tardive ale tratamentului endovascular și chirurgical [37]. Pe de altă parte, deși tratamentul endovascular are avantaje imediate, nu există siguranță că rezultatele pe termen lung vor fi superioare intervenției chirurgicale, care obliterează complet anevrismul. Astfel, ar putea fi necesară o intervenție chirurgicală deschisă în viitor [90].

Pacienții, care nu sunt candidați ai chirurgiei timpurii, trebuie supravegheați medical pentru reducerea complicațiilor (resângere, vasospasm și hidrocefalie). La pacienții cu ruptură de anevrism și cu vasospasm, se impune tratamentul cât mai precoce al anevrismului și vasospasmului, atât prin metode chirurgicale [52, 92], cât și prin metode endovasculare [92].

Așadar, pronosticul pacientului cu AI rupt depinde de mărimea și localizarea anevrismului, vârsta, starea generală de sănătate și starea neurologică după ruptură a pacientului. Circa o treime dintre pacienți decedează la prima sângere. Alții recuperează foarte puțin sau deloc din deficitul neurologic instalat după ruptură. Majoritatea pacienților rămân cu un grad de deficit neurologic și necesită recuperare îndelungată, terapie fizică, ocupațională, de reeducare și de recuperare verbală.

Referințe bibliografice

- Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N. Engl. J. Med.* 1997;336(1):28-40.
- Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Editura Medicală, 2003;1-2:3256.
- Popescu A, Botezatu L, Gheorghe-Dane R. Aneurism arterial intracerebral. *Stetoscop*. 2004;30. <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2004/30/medicinainimagini.php> (citat 29.12.2010).
- Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *Am. J. Neuroradiol.* 2010;31(1):E12-24.
- Wiebers D, Torner J, Meissner I. Impact of unruptured intracranial aneurysms on public health in the United States. *Stroke*. 1992;23(10):1416-1419.
- McCormick WF, Nofzinger JD. Saccular intracranial aneurysms: an autopsy study. *J. Neurosurg.* 1965;22(2):155-159.
- Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J. Neurosurg.* 2002;96(1):3-42.
- Juvela S. Unruptured aneurysms. *J. Neurosurg.* 2002;96(1):58-60.
- Easton JD, Hauser SL, Martin JB. *Boli cerebrovasculare*. În: HARRISON – *Principiile medicinei interne*. Vol. 1-2. 14 edition; ed. a II-a în limba română. București: Teora, 2003;2557-2585.
- Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol 1-2. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;2607.
- Rinkel G, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-256.
- Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123(pt. 2):205-221.

13. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J. Neuro-radiol.* 2003;30(5):336-350.
14. Winn H, Jane J, Taylor J, et al. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *J. Neurosurg.* 2002;96(1):43-49.
15. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg. Neurol.* 1990;34(6):361-365.
16. Atkinson JL, Sundt TM, Houser OW, et al. Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 1989;70(4):551-555.
17. Ishikawa Y, Hirayama T, Nakamura Y, et al. Incidental cerebral aneurysms in acute stroke patients: comparison of asymptomatic healthy controls. *J. Neurol. Sci.* 2010;298(1-2):42-45.
18. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, et al. Retrospective Analysis of the Prevalence of Asymptomatic Cerebral Aneurysm in 4518 Patients Undergoing Magnetic Resonance Angiography. When Does Cerebral Aneurysm Develop? *Neurol. Med. Chir.* 2002;42(3):105-113.
19. Krylov VV, Prirodov AV. Anevrizmy сосудов головного мозга. Consilium-medicum. *Nevrologiya.* 2008;1. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/nevrology/article/16481> (citat 06.01.2011).
20. Bilguvar K, Yasuno K, Niemela M, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat. Genet.* 2008;40(12):1472-1477.
21. Inagawa T, Hirano A. Ruptured intracranial aneurysms: an autopsy study of 133 patients. *Surg. Neurol.* 1990;33(2):117-123.
22. Stehbins WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J. Neurosurg.* 1989;70(6):823-831.
23. Ostergaard JR. Risk factors in intracranial saccular aneurysms. Aspects on the formation and rupture of aneurysms, and development of cerebral vasospasm. *Acta Neurol. Scand.* 1989;80(2):81-98.
24. Brown R, Huston J, Hornung R. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J. Neurosurg.* 2008;108(6):1132-1138.
25. Adams W, Laitt R, Jackson A. The role of MR angiography in the pre-treatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study. *Am. J. Neuroradiol.* 2000;21(9):1618-1628.
26. Lownie SP, Drake CG, Peerless SJ, et al. Clinical presentation and management of giant anterior communicating artery region aneurysms. *J. Neurosurg.* 2000;92(2):267-277.
27. Kheyreddin AS, Filatov IuM. Mikrokhirurgicheskoye lechenie gigantiskikh, chastichno trombirovannykh tserebralnykh anevrizm – tekhnika endoanevriзмalnoy trombektomii. *Voprosy neyrokhirurgii im. N. N. Burdenko.* 2008;4:49-50.
28. Eliava ShSh, Filatov IuM, Sazonov IA, et al. Mikrokhirurgicheskoe lechenie krupnykh i gigantiskikh anevrizm vnutrenney sonnoy arterii: analiz opyta primeneniya metodiki vnutrisosudistoy aspiratsii krovi iz anevrizmy i perspektivnye napravleniya. *Voprosy neyrikhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2009;3:3-9.
29. Ceamitru C, Romanitan M, Dorobat B, et al. Angiographic imaging and 3D reconstruction of a giant internal carotid artery aneurysm. *Rom. J. Neurol.* 2009;8(2):100-101.
30. Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J. Neurosurg.* 1993;79(2):174-182.
31. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolose C, et al. Management of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol. Res.* 1996;18(1):39-44.
32. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.* 1972;37(6):666-677.
33. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* 2008;108(5):1052-1060.
34. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke.* 2009;40(1):313-316.
35. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J. Neurosurg.* 2000;93(3):379-387.
36. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators. Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(24):1725-1733.
37. Van Gijn J, Rinkel G. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain.* 2001;124(pt. 2):249-278.
38. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke.* 2000;31(5):1054-1061.
39. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007;78(12):1365-1372.
40. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(2):121-124.
41. Wijidicks EF, Kallmes DF, Manno EM, et al. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80(4):550-559.
42. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, et al. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 1987;67(3):329-332.
43. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, et al. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg. Neurol.* 1987;28(2):93-99.
44. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke.* 1993;24(11):1649-1654.
45. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru KM, et al. Arterial Wall Changes in Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery.* 1989;25(5):736-746.
46. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* 1966;25(3):321-368.
47. Olafsson E, Hauser W, Gudmundsson G. A population-based study of prognosis of ruptured cerebral aneurysm: mortality and recurrence of subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1997;48(5):1191-1195.
48. Hop J, Rinkel G, Algra A, et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997;28(3):660-664.
49. Schievink WI, Wijidicks EF, Parisi JE, et al. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1995;45(5):871-874.
50. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, et al. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke.* 1995;26(5):761-766.
51. Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *Surg. Neurol.* 1989;32(5):323-326.
52. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for health-care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009;40(3):994-1025.
53. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J. Neurosurg.* 1990;73(1):37-47.
54. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke.* 1992;23(2):205-214.
55. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The international cooperative study on the timing of the aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J. Neurosurg.* 1990;73(1):18-36.
56. Stoica F. Tratatamentul multimodal al malformațiilor arterio-venoase cerebrale. Teză de doctorat. Rezumat. București, 2007;34.
57. Tanoue S, Kiyosue H, Kenai H, et al. Three-dimensional reconstructed images after rotational angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: surgical correlation. *Neurosurgery.* 2000;47(4):866-871.
58. van Rooij W, Peluso J, Sluzewski M. Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *Am. J. Neuroradiol.* 2008;29(5):962-966.
59. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, et al. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *Am. J. Neuroradiol.* 2008;29(5):976-979.
60. Lupescu I, Popa G, Capșa R. Evaluarea IRM în patologia cerebrală. Principalele aplicații. *Stetoscop.* 2007;69-70:34-35.
61. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed to-

- mographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2003;52(3):624-631.
62. Schwartz RB, Tice HM, Hooten SM, et al. Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography. *Radiology*. 1994;192(3):717-722.
 63. Kurokawa Y, Ishiguro M, Inagaki T, et al. Pitfalls of three-dimensional computed tomographic angiography as an examination for cerebral aneurysm surgery. *No To Shinkei*. 1996;48(12):1127-1132.
 64. Villablanca J, Jahan R, Hooshi P, et al. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography. *Am. J. Neuroradiol*. 2002;23(7):1187-1198.
 65. Adams W, Laitt R, Jackson A. The role of MR angiography in the pre-treatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study. *Am. J. Neuroradiol*. 2000;21(9):1618-1628.
 66. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, et al. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology*. 2004;46(6):427-434.
 67. White P, Wardlaw J, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000;217(2):361-370.
 68. Tipper G, U-King-Im J, Price S, et al. Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography. *Clin. Radiol*. 2005;60(5):565-572.
 69. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, et al. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology*. 2001;219(3):739-749.
 70. Matsumoto M, Sato M, Nakano M, et al. Three-dimensional computerized tomography angiography-guided surgery of acutely ruptured cerebral aneurysms. *J. Neurosurg*. 2001;94(5):718-727.
 71. Vieco PT, Shuman WP, Alsofrom GF, et al. Detection of circle of Willis aneurysms in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparison of CT angiography and digital subtraction angiography. *Am. J. Roentgenol*. 1995;165(2):425-430.
 72. Zouaoui A, Sahel M, Marro B, et al. Three-dimensional computed tomographic angiography in detection of cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1997;41(1):125-130.
 73. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, et al. Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering – comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology*. 1999;211(2):497-506.
 74. Yoon DY, Lim KJ, Choi CS, et al. Detection and characterization of intracranial aneurysms with 16-channel multidetector row CT angiography: a prospective comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *Am. J. Neuroradiol*. 2007;28(1):60-67.
 75. Okuyama T, Saito K, Hirano A, et al. Improvement of MRA and 3D-CTA does away with the need for cerebral angiography in many cerebral aneurysm operations. *No Shinkei Geka*. 1998;26(7):607-612.
 76. De Araujo IS. Three-dimensional computed tomographic angiography as preoperative examination in the treatment of cerebral aneurysms. *Arq. Neuropsiquiatr*. 1998;56(4):798-802.
 77. Tampieri D, Melancon D, Ethier R. The role of computed tomographic angiography in the assessment of intracranial vascular disease. *Neuroimaging Clin. N. Am*. 1996;6(3):759-767.
 78. Eberhardt K, Laumer R, Fahlbusch R, et al. CT-angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR-angiography (MRA) and Digital Subtraction Angiography (DSA). *Clin. Neurol. Neurosurg*. 1997;99(suppl. 1):98-99.
 79. Sahs A, Perret G, Locksley H, et al. Preliminary remarks on subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg*. 1966;24(4):782-788.
 80. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-817.
 81. Mitha AP, Ogilvy CS. ISAT: coiling or clipping for ruptured intracranial aneurysms? *Lancet Neurol*. 2005;4(12):791-792.
 82. Wiebers D, Whisnant J, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-110.
 83. Raymond J, Meder J, Molyneux A, et al. Unruptured intracranial aneurysms: the unreliability of clinical judgment, the necessity for evidence, and reasons to participate in a randomized trial. *J. Neuroradiol*. 2006;33(4):211-219.
 84. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000;31(11):2742-2750.
 85. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(2):121-124.
 86. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(9):928-939.
 87. van Rooij W, Sluzewski M, Beute G, et al. Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients. *Am. J. Neuroradiol*. 2006;27(7):1498-1501.
 88. Tiu C, Antochi F, Nica C, et al. Learning from practice: Subarachnoid hemorrhage – Causes and consequences. *Rom. J. Neurol*. 2009;8(1):50-58.
 89. Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, et al. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J. Neurosurg*. 1990;72(4):559-566.
 90. Lafuente J, Maurice-Williams R. Ruptured intracranial aneurysms: the outcome of surgical treatment in experienced hands in the period prior to the advent of endovascular coiling. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003;74(12):1680-1684.
 91. Latchaw RE. Acutely ruptured intracranial aneurysm: should we treat with endovascular coils or with surgical clipping? *Radiology*. 1999;211(2):306-308.
 92. Cooke D, Seiler D, Hallam D, et al. Does treatment modality affect vasospasm distribution in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: differential use of intra-arterial interventions for cerebral vasospasm in surgical clipping and endovascular coiling populations. *J. NeuroIntervent. Surg*. 2010;2(1):139-144.

Analysis of the new generation of coronary stents

C. Dumanschi

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: carolina_dumanschi@yahoo.com. Manuscript received September 16, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) with bioabsorbable stents has caused interest because the need for mechanical support for the healing artery is temporary, and beyond the first few months there are potential disadvantages of a permanent metallic prosthesis. This technique was developed over the past 20 years and has only been used in the experiments. At the moment it becomes traditional in many European countries. Drug eluting stents (DES) provide durable strong suppression of neointimal hyperplasia, and reduced the risk of repeated revascularization compared to the implantation of bare metal stents. The persistence of long durable-polymer after completing drug release has been implicated as a potential chronic inflammatory response. DES-based polymers with controlled release of the drug, followed by degradation of the polymer, may improve long-term clinical outcome after percutaneous coronary intervention, with a chronic inflammatory stimulus. These DES were effective and safer stents vs. durable polymer in several randomized clinical trials. Moreover, a computed tomography study showed consistent improvement in coronary artery stent healing after biodegradable DES implantation stents compared with durable-polymer release of sirolimus after 9 months. These stents, according to experts in cardiology and cardiac surgery, should in most cases, replace the current pharmacological coronary stents made of polymers or metal, which are coated with a shell of pharmacological substances that protect patients from the reaction to a foreign body.

Conclusions: Since the invention of pharmacological stents has been attempted the idea of an ideal stent without side effects, which are constantly modified and improved to ensure complete healing. But the risk of restenosis and thrombosis has not been completely eliminated.

Key words: percutaneous coronary intervention, bioabsorbable stents.

Analize asupra noilor generații de stenturi coronariene

Introducere

Stenturile vasculare coronariene sunt „construcții” metalice, care țin vasul blocat deschis pentru a restabili fluxul de sânge spre mușchiul cardiac [1]. Stenturile folosite pentru managementul bolilor coronariene, sunt în general inserate prin intermediul procedurii de angioplastie coronariană [2]. Această tehnică a fost dezvoltată în ultimii 20 de ani și a fost folosită doar în experimente. Aceste stenturi, potrivit experților în cardiologie și chirurgie cardiacă, ar trebui, în cele mai multe cazuri, să înlocuiască actualele stenturi coronariene farmacologice realizate din polimeri sau din metal, care sunt acoperite cu o substanță farmacologică, care protejează pacienții de reacția organismului la un corp străin. Această tehnică elimină problemele, care ar putea apărea ca urmare a prezenței de stenturi în arterele anterior stentate, ceea ce împiedică instalarea noilor stenturi, reducând mobilitatea și flexibilitatea lor [3].

Prima angioplastie coronariană cu balon, efectuată cu succes de Gruentzig și Myler în 1977, a deschis o nouă eră în lumea medicală. Noțiunea de „stent” a apărut în secolul XVIII, fiind introdusă de medicul stomatolog englez Charles Stent, definind o proteză dentară. Ea a căpătat o importanță clinică în disecția de aortă în 1984, odată cu primul stent implantat de Maas. În același an Rabkin a stentat prima arteră carotidă. Ulterior în 1986, Sigward și echipa sa au implantat primul stent coronarian. Odată cu trialurile STRESS și BENESTENT, angioplastia coronariană cu stent s-a impus ca metodă de revascularizare percutană a miocardului [4]. Cele mai vechi tipuri de stenturi dezvoltate au fost stenturile metalice (BMS). Stenturile acoperite cu medicamente (DES), sunt alcătuite dintr-un BMS cu un polimer rezistent,

impregnat cu agenți anti-proliferativi, cum ar fi: everolimus, sirolimus, biolimus ș.a. DES a redus restenoza arterelor coronariene; cu toate acestea, ratele de mortalitate sunt echivalente cu ratele realizate de BMS. Reacțiile de hipersensibilitate la componentul polimerului de primă generație DES poate produce inflamația cronică, care întârzie vindecarea endotelială și favorizează tromboza tardivă intrastent (TTS) [5].

Primul DES a fost un sirolimus eluting stent (SES, Cypher), care a fost aprobat în Europa în 2002, și în SUA în 2003. A fost urmat de un stent acoperit cu paclitaxel (PES, Taxus), care a fost aprobat în Europa în 2003, și în SUA în 2004. Ele reprezintă „prima generație de DES-uri”. Cypherul a fost considerat „standardul de aur” pentru DES-uri, cu el făcându-se comparațiile ulterioare [6]. Rata (TTS) a fost estimată până la 0,6% pe an, urmărită pe parcursul a 4 ani. Deși rapoartele inițiale păreau foarte alarmante, urmărirea pe termen lung a DES-urilor le-a confirmat ca fiind sigure. Ele rămân niște dispozitive sigure și eficiente [7]. Prezența unui polimer permanent a fost considerată principala problemă pentru menținerea procesului inflamator la nivelul peretelui vascular, cu o rată înaltă de TTS. La fel, prezența polimerului rigid nu permitea o bună apozitie a stentului la peretele vascular, iar microfracturile la expansionarea stentului erau potențiale surse de tromboză [8]. Aceasta a făcut ca industria să dezvolte cea de-a doua generație de stenturi active farmacologic cu îmbunătățire atât la nivel de platformă (cobalt-crom sau platină-crom), cât și a polimerului (biocompatibil, cu răspuns inflamator redus și endotelizare rapidă). Noile substanțe antiproliferative sunt reprezentate de everolimus și zotarolimus. XIENCE V a adus trialuri solide, pe zeci de pacienți, prin care și-a demonstrat supe-

rioritatea atât față de prima generație de DES-uri (studiile SPIRIT I-V), cât și față de PES (TAXUS) de generația a doua. (COMPARE) [9].

Un stent ideal ar trebui să aibă următoarele caracteristici:

- biocompatibil;
- sigur;
- platforma să fie flexibilă și cu profil de trecere foarte mic;
- acoperire abluminală cu drog, fără polimer, sau cu polimer bioresorbabil;
- platforma să fie radio-opacă pentru o vizualizare optimă;
- efect antitrombotic și efect pro-vindecare;
- să nu necesite dublă antiagregare prelungită.

Odată ce armatura metalică și-a îndeplinit rolul, ar trebui să fie îndepărtată. De aici a apărut ideea stentului complet bioresorbabil sau biodegradabil [10]. În urmă cu 10 ani, primul stent complet bioresorbabil a fost testat la om în Japonia, numit conform numelor autorilor Ikgaki-Tamai. Avea o structură de poli L-acid lactic și elibera un inhibitor specific de tirozin – kinază cu rol antiproliferativ. Stentul își căpăta proprietatea de a fi autoexpandabil doar prin încălzire, necesitând încălzirea substanței de contrast din balonul de expansiune până la 70°C, cu posibile complicații. Stentul dispărea complet în 2 ani. În Europa, a fost acceptat doar pentru vasele periferice. Cel mai studiat stent coronarian complet bioresorbabil este ABSORB, dezvoltat de compania Abbott Vascular. Are o platformă de polilactat, procesat special pentru creșterea forței radiale, acoperit cu derivatul poli D-acid lactic, cu rol în eliberarea medicamentului antiproliferativ – everolimus. Ambele forme L și D de acid polilactic sunt complet bioresorbabile prin hidroliză acidă la apă și dioxid de carbon [11]. Ca urmare, evoluția ulterioară a noilor stenturi DES a îmbunătățit polimerul de eliberare cu efecte antiproliferative. Două inovații recente au avut loc în tehnologia stenturilor: stenturile biodegradabile și bioabsorbabile. La stenturile biodegradabile, polimerul biodegradabil impregnat cu agenți antiproliferativi este construit pentru a elibera agentul din carcasa metalică într-un mod controlat. Acoperirea cu polimer biocompatibil se degradează lent în timp în monomeri organici inerți, lăsând în urmă stenturile metalice goale. Aceasta minimizează riscurile asociate cu prezența pe termen lung a unui polimer rezistent la perețele vasului coronarian. Există o altă generație de stenturi coronariene; stenturi bioresorbabile, care constau din polilactacid, care este un material complet absorbabil, în loc de carcasa metalică tradițională. Stenturile bioresorbabile degradează complet pentru o perioadă de doi sau trei ani, lăsând în urmă un vas tratat. Avantajul utilizării stenturilor bioresorbabile este absența unui stent metalic după tratament, care scade riscul de tromboză tardivă intrastent [12].

DES, cu eliberare controlată a medicamentelor anti-proliferative din acoperirile polimerice durabile asigură supresia puternică a hiperplaziei neointimale și reduce semnificativ riscul de repetare a revascularizării prin implantarea de BMS [13]. Cu toate acestea, utilizarea DES a fost asociată

cu un risc crescut (> 1 an) al trombozei tardive intrastent, comparativ cu BMS [14]. Experiențele pe animale, studii de autopsie umane, și de investigare a probelor DES, trombozate cu ajutorul ultrasunetelor intravasculare, au demonstrat că tromboza tardivă intrastent, care apare mai târziu, este legată de remodelarea vasului stentat din cauza inflamației în curs de desfășurare [15]. Persistența carcาสului polimeric îndelungat după finalizarea eliberării de droguri a fost implicată ca un potențial răspuns inflamator cronic. DES bazat pe polimer biodegradabil, cu eliberare controlată de medicament, urmat de degradarea polimerului, ar putea îmbunătăți pe termen lung rezultatele clinice după intervențiile coronariene percutane, fără un stimul cronic de inflamație. Aceste DES-uri au fost efective și sigure vs stenturile cu polimer durabil în mai multe trialuri clinice randomizate [16]. Mai mult ca atât, un studiu cu tomografie computerizată coerentă a arătat îmbunătățirea vindecării în artera coronariană stentată după implantare de DES biodegradabil, în comparație cu stenturile durabile cu eliberare de sirolimus la 9 luni [17]. Astfel, în 2012, *European Heart Journal* publică rezultatele a 3 trialuri largi, multicentrice, randomizate. Au fost comparate rezultatele după implantarea a DES biodegradabil și stentului cu polimer durabil cu eliberare de sirolims (ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, LEADERS). În total 4062 de pacienți au fost înrolați. Pacienții au fost urmăriți clinic pe parcursul a 4 ani. În toate cele trei studii, doza orală de 300-600 mg, doză de încărcare de clopidogrel, a fost administrată înainte sau în timpul procedurii. În timpul procedurii, toți pacienții au primit heparină nefracționată sau bivalirudină, iar utilizarea de antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa a fost lăsată la discreția chirurgului. Toți pacienții au administrat acid acetilsalicilic de cel puțin 75 mg pe zi, pe termen nelimitat și clopidogrel 75 mg pe zi, timp de cel puțin 6 luni în ISAR-TEST 3 și ISAR-TEST 4, și de cel puțin 12 luni în trialul LEADERS. Scopul studiilor a constat în urmărirea complicațiilor cum ar fi revascularizarea vasului țintă, mortalitatea cardiacă sau non-cardiacă, infarctul miocardic, tromboza probabilă sau definită [18]. La 4 ani, riscul de revascularizare a vasului țintă a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu polimer biodegradabil DES vs polimer durabil SES. În plus, riscul de tromboză tardivă intrastent cu polimer biodegradabil DES a fost semnificativ redus vs polimerul durabil SES. În conformitate cu acest lucru, în analiza dintre 1 și 4 ani, incidența infarctului miocardic a fost mai mică pentru pacienții tratați cu polimer biodegradabil DES vs polimer durabil SES.

În 2014 au fost editate studii privind DES-urile biodegradabile. Un studiu efectuat a comparat stenturile biodegradabile cu eliberare de sirolimus vs stenturile metalice simple în infarctul miocardic acut. Timp de 1 an, au fost urmărite diferențele în apariția evenimentelor cardiace adverse majore (MACE) între aceste stenturi în trialul COMFORTABLE. Au fost înrolați 1061 de pacienți. Un subgrup de 103 pacienți au urmat coronaroangiografia la a 13-a lună. La 2 ani, diferențele în apariția decesului de cauză cardiacă, infarctul miocardic dependent de revascularizarea vasului țintă, au

fost în favoarea pacienților tratați cu stent cu eliberare de biolimus (BES): (5,8%) în comparație cu cei tratați prin BMS (11,9%). După 13 luni, datele angiografice pentru diametrul stenozei intrastent au fost de 12,0 pentru BES și 39,6 pentru BMS. Astfel, pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare ST, care urmează să fie tratați prin PCI, BES continuă să îmbunătățească evenimentele cardiovasculare, comparativ cu BMS la 1 an [19].

Rezultatele unui alt studiu, cu datele provenite din 126 de studii clinice randomizate și mai mult de un sfert de milion de pacienți, urmăriți timp de 1an, au fost publicate în 2013. S-a demonstrat că stenturile cu polimer biodegradabil nu sunt superioare față de noile generații de stenturi cu polimer durabil asupra rezultatelor de eficacitate și siguranță [20]. Noile generații de stenturi cu polimer durabil (cobalt-crom cu eliberare de everolimus și cu eliberare de zotarolimus) au fost cele mai efective stenturi cu cele mai mici rate de revascularizare, fără creșterea ratei de tromboză tardivă intrastent la etapele mai târzii.

Recent în 2014, au fost publicate datele unui alt studiu, care a comparat stentul biodegradabil ABSORB cu stenturile metalice din generația a doua. Scopul acestui studiu a fost de a compara performanța acută a poli L-acid lactic ABSORB stentului bioresorbabil (BVS) (Abbott vasculare, Santa Clara, California) cu a doua generație de stenturi metalice cu eliberare de medicamente (DES) în leziuni complexe ale arterei coronare. Datele privind performanța BVS-urilor sunt limitate la leziuni coronariene simple, tratate în cadrul studiilor cu criterii stricte de includere. Cincizeci de leziuni coronariene complexe (Colegiul American de Cardiologie/ American Heart Association B2-C), tratate cu un BVS, au fost urmate în cele din urmă de tomografie coerentă optică (OCT) și au fost comparate cu un număr egal de leziuni tratate cu a doua generație de DES-uri. Următorii indicatori de performanță ai stentului au fost evaluați: zonă de stenoză reziduală, apozitie incompletă, prolaps de țesut, indice de excentricitate, indice de simetrie, strut fractură și disecție la margine. BVS a arătat post-procedură aceeași zonă de stenoză, zona de minim lumen, indicele de excentricitate ca a doua generație DES [21]. Abbott a anunțat rezultate pozitive pe termen lung pentru ABSORB (BVS). Rezultatele pe trei ani, (101 pacienți) au fost prezentate la Sesiunea a 62-a Științifică Anuală a Colegiului American de Cardiologie (ACC), în San Francisco. Rezultatele studiului ABSORB, prezentate la ACC, au arătat rata de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE), la 101 pacienți a fost de 10 la sută, la trei ani de *follow-up*, similare cu DES. MACE este un obiectiv combinat, care a inclus atacul de cord, decesul de cauză cardiacă, sau re-blocajul vasului de sânge, care duc la simptome care necesită proceduri suplimentare. Într-un subgrup de 45 de pacienți, prin tehnici de imagistică s-au demonstrat îmbunătățiri în mobilitatea vaselor și o creștere de 7,2% în zona din interiorul vasului de sânge, evaluările fiind efectuate la unu și trei ani. Aceste constatări sunt unice și nu sunt, de obicei, observate la stenturile metalice. A existat, de asemenea, o descreștere a suprafeței plăcii în interiorul vasului

la urmărirea de la unu până la trei ani. Placa este, de obicei, compusă din grăsimi, colesterol, calciu și alte depuneri, care se acumulează în peretele arterei la pacienții cu patologie coronariană și poate încetini sau opri fluxul de sânge la nivelul inimii. De asemenea, în Rotterdam, au fost prezentate datele unui studiu ABSORB EXTEND, un studiu pe leziuni coronariene mai complexe decât în trialul ABSORB. Datele de la 450 de pacienți, incluși în acest studiu, au arătat că ratele de MACE la un an, au fost puțin mai mici decât la DES în aceeași perioadă de *follow-up*. Într-o analiză a 119 pacienți cu diabet zaharat în studiul ABSORB EXTEND, ratele de MACE au fost comparabile între pacienții cu și fără diabet zaharat, cu o constatare promițătoare, că ratele de evenimente sunt de obicei mai mari la pacienții cu diabet zaharat, în comparație cu pacienții fără diabet zaharat [22].

Urmărind aceeași idee, mai multe companii au încercat dezvoltarea diverselor stenturi complet resorbabile:

- Stentul DREAMS (*Drug eluting absorbable metal scaffold*), elaborat de Biotronic, construit din platformă de magneziu complet bioresorbabil, acoperit cu polimer bioresorbabil și având ca agent antiproliferativ paclitaxelul.
- Stentul XINSORB (*bioresorbable stent using sirolimus*), elaborat de chinezi, cu o platformă de poli L-acid lactic, fără polimer, fiind acoperit cu un strat subțire de sirolimus.
- Stentul IDEAL (Xenogenics Corporation) cu o platformă din poliester anhidru de acid salicilic, acoperită cu sirolimus.
- Stentul DESOLVE, elaborat de americani, au introdus medicamente noi, miolimus și novolimus (derivați noi de sirolimus) pe aceeași platformă celulozică.
- Stentul ReZolve (Boston Scientific) are o platformă nouă de policarbonat tirozinic complet resorbabilă.

Aceste stenturi au fost evaluate în cadrul unor studii mici pilot pe oameni, urmând a fi confirmate în studii largi pe leziuni complexe. În stadiu de cercetare preclinică se află mai multe stenturi biodegradabile, cum ar fi stentul cu platformă de fier pur, complet corodabil. La fel este și stentul Genous Bio-engineered R-Stent, care a înlocuit platforma de cobalt-crom cu anticorpi anti – CD34.

Stenturile bioabsorbabile rămân, totuși, a avea unele probleme: radioopacitatea, reculul elastic precoce și tardiv, biocompatibilitatea, gradul de absorbție simultan cu al agentului antiproliferativ, riscul mai mare de fractură în cazul nerespectării dimensiunii nominale a platformei, prețul de comercializare.

Concluzii

De la inventarea stenturilor farmacologice și până astăzi, s-a încercat realizarea ideii de a construi un stent, care să nu provoace reacții adverse, dar să asigure o vindecare completă, acestea fiind permanent modificate și îmbunătățite. Însă riscul de restenoză și tromboză încă nu a fost complet eliminat.

Referințe bibliografice

- National Institutes of Health (2006). Diagram of coronary angioplasty and stent placement. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/File:PTCA_stent_NIH.gif [Accessed 15 Jan 2013].
- Levine GN, Bates ER, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
- Medikus.ru: <http://www.medicus.ru/hsurgery/patient/biorastvorimyj-koronarnyj-stent-novaya-tehnika-lecheniya-stenokardii-156927.phtml>
- Bertrand ME, Bertrand M. A history of percutaneous coronary intervention. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine, The PCR-EAPCI Text Book*. 2012;Part I(C2):19-37.
- Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10 Suppl):S1-42.
- Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2006;92(5):641.
- Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198-3206.
- Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-54.
- Applegate RJ, Hermiller JB, Gordon PC, et al. Predictors of early and late outcomes after everolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *EuroIntervention*. 2012;7:1030-42.
- Serruys PW, Onuma Y, Lafont A, et al. Bioresorbable scaffolds. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine, The PCR-EAPCI Text Book*. 2012;Part III(C4):145-170.
- Tamai H, Igaki K. Initial and 6 month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102:399.
- Health policy Advisory Committee on Technology. Technology Brief Biodegradable stents. February 2013.
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-948.
- Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1134-1140.
- Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. *Circulation*. 2009;120:141-149.
- Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1975-1982.
- Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31:165-176.
- Stefanini Giulio G, Byrne Robert A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs086
- Räber Lorenz, Kelbæk Henning, Taniwaki Masanori, et al. For the COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. CIRCINTERVENTIONS.113.001440. Published online before print May 20, 2014, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001440
- Bangalore Sripal, Tokl Bora, Amoroso Nicholas, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013;347 doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6625> (Published 08 November 2013)
- Mattesini Alessio, Secco Gioel G, Dall'Ara Gianni, et al. ABSORB Biodegradable Stents Versus Second-Generation Metal Stents. A Comparison Study of 100 Complex Lesions Treated Under OCT Guidance. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014;7(7):741-750. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.165.
- Takashi Muramatsu, Yoshinobu Onuma, Hector M, et al. PHD on behalf of the ABSORB-EXTEND Investigators. Incidence and Short-Term Clinical Outcomes of Small Side Branch Occlusion after Implantation of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *JACC: Cardiovascular interventions*. 2013;6(3). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.013>

Retrolubar pain in migraine – differential diagnosis with other pathologies

C. Curca

Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: ccrist@mail.ru. Manuscript received October 03, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: Some migraine patients complain of ocular pain during migraine crisis. Eye pain can be unilateral or bilateral, independent of the location of headache and is distinguished by the character and intensity of pain. Sensory innervation of the eye and periorbital region is provided by the I branch of the trigeminal nerve. Recurrent branches of V nerve innervate the dura mater encephali, intracranial venous sinuses and cerebral vessels. This explains why in extraocular pathologies, headache may radiate into the eye and orbit, and in ocular disease may radiate in different areas of the head and face. Retrolubar pain may be associated with some types of primary headache, optic nerve pathology, pathology of the eyeball itself or tumor, endocrine or vascular damages of orbit. There is a wide range of neurological diseases with secondary pain to orbital region, periorbital and retrolubar region, conditional pain related to organic brain pathology. Eyes pain may be a sign of suffering from orbital apex, inflammatory origin in optic neuritis, myositis or Graves-Basedow disease. Sometimes retrolubar pain is a sign of the presence of an intracerebral aneurysm or fistula carotid-cavernous onset, while short pain, is a sign of a neuralgic pain. Ophthalmologist has the first obligation to detail the circumstances of the occurrence of pain, or its association with other symptoms, of which the most common are decreased visual acuity, ocular congestion and/or presence tearing or conjunctival secretions.

Conclusion: To differentiate migraine eye pain origin and organic origin it is necessary to know some features of their manifestation.

Key words: retrolubar pain, migraine, autonomic phenomena, eye examination, neurological examination.

Durerile retrobulbare de origine migrenoasă – diagnostic diferențial cu alte patologii

Introducere

Cefaleea este un motiv frecvent de adresare pentru o consultație oftalmologică. Adesea, pacienții cu migrenă, având dureri fronto-orbitale, se adresează în primul rând la oftalmolog, fiind convinși, că durerea este condiționată de o maladie oculară, mai ales atunci când sunt prezente fenomene ale unei aure vizuale [3, 25].

Și alte fenomene oculare, cum ar fi congestia conjunctivală, lăcrimarea, contracțiile involuntare ale musculaturii periorbitale, asociate cu cefalee ipsilaterală, constituie de asemenea un motiv frecvent de adresare primară la oftalmolog [1].

Evident că există un spectru larg de maladii neurologice cu dureri secundare în regiunea orbitală, periorbitală și retrobulbară, care țin de durerile condiționate de patologii organice cerebrale [25].

Inervația senzitivă a ochiului și a regiunii perioculare este asigurată de ramura I a nervului trigemen. Ramurile recurente ale nervului V inervează *dura mater* intracraniană, sinusurile venoase și vasele cerebrale. Aceasta explică de ce, în anumite patologii extraoftalmice, cefaleea poate iradia în ochi și orbită, iar în afecțiunile oculare poate iradia în diferite zone ale capului și ale feței [18].

O parte dintre pacienții cu migrenă acuză dureri oculare în timpul crizei migrenoase, care se pot asocia cu unele tulburări vegetative uni- sau bilaterale [1, 25].

Durerile oculare pot fi uni- sau bilaterale, independent de localizarea cefaleei și se deosebesc după caracterul durerii și intensitatea acesteia [20].

Varietatea senzațiilor oculare, descrise de pacienți ca „dureri”, se pot deviza în 2 grupuri:

1. dureri retrobulbare, de caracter pulsatil sau tensional, caracterizate de pacienți ca „dureri în fundul ochilor”;
2. dureri la suprafața ochiului caracterizate ca senzații de „frigere” în regiunea pleoapelor și suprafeței anterioare a globului ocular.

În urma unei succinte evaluări anamnezice, care poate varia de la caz la caz, urmează consultul oftalmologic complet. La această etapă, se constată de multe ori cauzele declanșatoare ale durerii oculare, care pot fi situații oarecum banale – de tipul corpiilor străini corneeni sau conjunctivali, conjunctivitelor la debut, eroziunilor corneene, episcleritelor, inflamațiilor palpebrale marginale sau tarsale, reacțiilor postcontuzive ușoare, dar care pot include și aspecte mult mai serioase ca în cazul iridociclitelor, atacului de glaucom, hifem și/sau subluxația cristalinului în contuziile mai puternice [5, 7].

Deseori, persoane cu vicii de refracție necorectate acuză dureri oculare asociate cu dureri de cap, și simpla prescriere a corecției optice, cu purtarea acesteia, ameliorează până la dispariție acest simptom supărător [7, 17].

Durerile surde oculare pot fi semnul unei suferințe la apexul orbitei, cu caracter inflamator de tip nevrită optică,

miozită sau debut de boală Graves-Basedow [21]. Alteori, durerea retro-oculară este semnul prezenței unui anevrism intracerebral sau a unei fistule carotido-cavernoase la debut [13], în timp ce durerile scurte, tăioase, sunt semnul unei suferințe de tip nevralgic. Sunt cunoscute durerile extrem de puternice din cauza nevralgiilor de trigemen sau supra-orbital [20].

Pentru a diferenția durerile oculare de origine migrenoasă și cele organice este necesar de a cunoaște unele particularități de manifestare ale acestora.

Dureri oculare retrobulbare

1. Migrena și alte tipuri de cefalee primară.

În migrenă (cu aură și fără aură) cefaleea este predominant unilaterală, cu caracter pulsatil, asociată sau nu cu dureri oculare de diferit caracter. Durata cefaleei este între 4 și 72 de ore. Simptomele asociate pot include greață, vomă, fotofobie, fonofobie, durerea fiind în general agravată de activitățile fizice [25].

Cefaleea cluster este cea mai frecvent întâlnită formă de cefalee trigeminală vegetativă cu o prevalență în populație de 0,1-0,3% [2, 24]. Atacurile pot debuta la orice vârstă, dar mai frecvent totuși între 20 și 40 de ani. Prevalența masculină este certă (70-90%), rata afectării bărbați/femei fiind de 3,5-6,7:1 [2, 24]. Cefaleea cluster este un sindrom idiopatic, care constă din atacuri recurente de cefalee instalate brusc, durerea fiind severă, periorbitală, unilaterală, de scurtă durată (15-180 min). Un atac individual este numit cefalee cluster („cluster” în engleză – „ciorchine”) sau atac cluster. Atacurile survin în serii timp de săptămâni sau de luni (perioade cluster). Perioadele cluster sunt separate de remisiuni care, de obicei, continuă luni sau ani [2, 3]. Sunt distinse două forme ale cefaleei cluster: episodică și cronică. Forma episodică este cea mai frecventă (80-90% dintre pacienți), cefaleea survine în perioade cluster, care durează de la 7 zile până la un an, separate prin perioade libere de durere timp de o lună. Pentru aproximativ 10% dintre pacienți, atacurile survin pentru mai mult decât un an fără remisie sau remisia durează mai puțin de o lună. Fenomenele vegetative coexistente ale diminuării activității simpatice și vasodilatației: creșterea presiunii intraoculare, congestia conjunctivei bulbare, majorarea sudorației, scăderea salivației și ale stimulării parasimpatice: lacrimația, secreția nazală și mioza formează tabloul clinic specific al cefaleei cluster, care nu coincide cu niciunul din sindroamele simpatice și parasimpatice clasice [2].

Hemicrania paroxistică are caractere similare cu ale cefaleei de tip cluster, dar accesele sunt mai scurte (2-45 min), sunt mai frecvente (până la 40 pe zi) și sunt mai frecvente la femei. Majoritatea pacienților prezintă forma cronică decât cea episodică. Durerea se manifestă în zona oculotemporală, frunte, după ureche. Durerile sunt asociate și cu alte manifestări de tipul lăcrimării, injectării conjunctivale, rinoreei, congestiei nazale și edemului pleoapelor [7, 25].

2. Patologia nervului optic.

Nevrita optică este o afecțiune inflamatorie frecventă a nervului optic, asociată cu dureri oculare retroorbitale. Într-un studiu recent asupra tratamentului nevritei optice, vârsta medie a pacienților a fost de 32 de ani, 77% au fost femei, 92% au prezentat dureri oculare (în special la mișcările oculare) [17, 30], și 35% au prezentat tumefierea discului optic.

La majoritatea pacienților, demielinizarea era retrobulbară, iar fundul de ochi a avut aspect normal la examinarea inițială deși, de-a lungul lunilor următoare, a apărut lent paloarea discului optic. O parte dintre pacienții cu nevrită optică dezvoltă în cele din urmă scleroză multiplă dar, pentru unii pacienți, nevrita optică rămâne un proces izolat. În principiu, după un singur episod de nevrită optică, toți pacienții prezintă o recuperare treptată a vederii, chiar fără tratament. Această regulă este atât de sigură încât absența îmbunătățirii substanțiale a vederii după un prim atac de nevrită optică, pune diagnosticul inițial sub semnul întrebării. Tratamentul nevritei optice este efectiv cu administrare de glucocorticoizi [21, 22].

Glaucomul este o neuropatie optică insidioasă, lent evolutivă, asociată de obicei cu creșterea cronică a presiunii intraoculare. Axonii, care intră prin cadranele infero-temporal și supero-temporal ale papilei optice, sunt lezați primii, producând defecte tipice de fascicul de fibre nervoase sau scoame arcuate la testele de perimetrie. Pe măsură ce fibrele nervoase sunt distruse, marginea neurală a papilei optice se micșorează și excavația fiziologică de la nivelul discului optic se mărește. Acest proces este numit „excavare” patologică. Detectarea defectelor de câmp vizual la perimetria de rutină contribuie, de asemenea, la diagnosticarea glaucomului. În final, majoritatea pacienților cu glaucom au valori crescute ale presiunii intraoculare [17, 18, 26]. Totuși, un număr surprinzător de pacienți cu excavații glaucomatoase tipice și defecte tipice de câmp vizual, au presiuni intraoculare care, în aparență, nu depășesc niciodată limita de 20 mmHg (așanumitul glaucom cu tensiune intraoculară normală). În **glaucomul acut cu unghi închis**, ochiul este roșu și dureros datorită creșterii subite și severe a presiunii intraoculare. Asemenea cazuri sunt întâlnite doar la o mică parte a pacienților cu glaucom. Majoritatea pacienților cu glaucom prezintă unghiuri deschise ale camerei anterioare, care nu se blochează. Deoarece creșterea presiunii intraoculare se produce treptat și este mai puțin importantă decât în glaucomul cu unghi închis, pacientul nu prezintă durere sau congestie oculară. Câmpul vizual central și acuitatea vizuală centrală sunt cruțate până în momentul în care se atinge stadiul final al bolii. Din aceste motive, se pot produce leziuni severe și ireversibile înainte ca pacientul sau medicul să recunoască diagnosticul [26].

3. De origine tumorală și metastatică.

Rar, expansiunea bruscă a unui **adenom hipofizar** datorită infarctizării și sângerării (apoplexie pituitară) produce pierderea acută retrobulbară a vederii, cu cefalee, greață și paralizii de nervi motori oculari, dureri retrobulbare. La orice pacient cu defecte de câmp vizual sau atrofie optică,

la care revizuirea atentă a antecedentelor și examenul clinic temeinic al ochiului nu au identificat cauza, trebuie luate în considerare examenele CT și RMN [16, 20].

Tumorile orbitei produc exoftalmie progresivă, nedure-roasă, dar se pot asocia cu senzație de propulsie a globilor oculari. Cele mai frecvente tumori primare sunt hemangiomi, limfangiomi, neurofibromul, chistul dermoid, gliomul nervului optic și tumorile benigne mixte ale glandei lacrimale. Tumorile metastatice ale orbitei survin frecvent în carcinomul mamar, carcinomul pulmonar și limfom. Stabilirea diagnosticului prin aspirație cu un ac fin, urmată de radioterapia de urgență, pot salva uneori vederea [10, 11, 12].

Invadând țesuturile oculare, **leucemiile și limfoamele**, în stadii mai avansate provoacă dureri oculare retroorbitale. Uneori, singurul lor semn la examinarea ochiului constă în prezentarea unui *detritus* celular în copul vitros, care poate mima o uveită posterioară cronică. Tumorile retrobulbare ale nervului optic (meningioame, gliome) sau tumorile chiasmatică (adenoame pituitare, meningioame) produc pierderea treptată a vederii, cu puține date obiective la examinare, exceptând paloarea discului optic [14, 18].

4. De origine endocrină și sistemică.

Oftalmopatia Graves reprezintă cauza majoră a exoftalmiei la adulți, însoțită de dureri retroorbitale. Inflamația orbitei și afectarea mușchilor oculari extrinseci, în special a dreptului medial și a dreptului inferior, sunt responsabile pentru protruzia globului ocular. Expunerea corneei, retracția palpebrală, congestia conjunctivală, limitarea privirii, diplopia și pierderea vederii consecutiv compresiunii nervului optic sunt semne cardinale. Compresiunea nervului optic trebuie rezolvată prompt prin radioterapie sau decompresiunea orbitei, pentru a împiedica pierderea permanentă a vederii [10, 5].

Un sindrom inflamator, idiopatic al orbitei, confundat frecvent cu oftalmopatia Graves, reprezintă **pseudotumora orbitală**, ce se manifestă cu durere retroorbitală, limitarea mișcărilor oculare, exoftalmie și congestie. Testele pentru sarcoidoză, granulomatoză Wegener și alte tipuri de vasculite orbitale sau boli vasculare de colagen sunt negative. Examenul imagistic evidențiază deseori mușchi oculari tumefiați (miozită orbitală) cu tendoane lărgite. În schimb, în oftalmopatia Graves, tendoanele mușchilor oculari sunt de obicei cruțate [14, 8, 16].

În **dermatomiozită**, cele mai comune manifestări oculare sunt rash-ul heliotrop și edemul periorbital, care interesează pleoapele „în ochelari”, asociindu-se deseori cu dureri retroorbitale. Rash-ul heliotrop este frecvent la copiii cu dermatomiozită. Pot să apară conjunctivita nespecifică, episclerita, irita, exoftalmia, paralizii mușchilor extraoculari sau nistagmusul [17].

Sindromul Tolosa-Hunt poate fi considerat o extensie a pseudotumorii orbitale, prin fisura orbitală superioară, la nivelul sinusului cavernos. Debutează cu oftalmoplegie și dureri retroorbitale. Biopsia orbitei furnizează frecvent date nespecifice, evidențiind infiltrația țesutului adipos cu limfocite, celule plasmatică și eozinofile. Un răspuns spectaculos

la testul terapeutic cu glucocorticoizi pe cale sistemică oferă indirect cea mai bună confirmare a diagnosticului [9].

5. Alte patologii.

Fistulele carotidiene cavernoase cu drenaj anterior prin orbită produc exoftalmie, diplopie, dureri retroorbitale, hipertensiune intraoculară și apariția de vase conjunctivale sinuoase. Fistulele directe se produc, de obicei, consecutiv traumatismelor. Ele se diagnostichează cu ușurință datorită semnelor dramatice, determinate de șuntarea cu flux crescut și la presiune mare [13]. Fistulele indirecte sau malformațiile arteriovenoase durale se produc cu mai mare probabilitate în mod spontan, în special la femeile vârstnice. Semnele sunt mai subtile, iar diagnosticul este frecvent ratat. Combinația dintre exoftalmia ușoară, diplopie, mărirea mușchilor și congestia oculară este frecvent confundată cu oftalmopatia tiroidiană. Prezența unui zgomot la auscultația capului sau semnalat de pacient, reprezintă un indiciu valoros pentru diagnostic. Examele imagistice evidențiază o venă oftalmică superioară mărită la nivelul orbitelor. Șunturile carotidiene cavernoase pot fi eliminate prin embolizare intravasculară [11, 12].

Concluzii

Medicului oftalmolog îi revine inițial obligația să detalieze circumstanțele de apariție ale durerii, asocierea ei sau nu cu alte simptome, dintre care cele mai frecvente sunt scăderea acuității vizuale, congestia oculară și/sau prezența lăcrimării sau a secrețiilor conjunctivale. De asemenea, dialogul medic-pacient scoate în evidență dacă durerea se ameliorează sau nu în anumite momente ale zilei sau, dimpotrivă, dacă se exacerbează în anumite poziții ale capului sau corpului, precum și dacă este vorba de un episod izolat sau este o durere, care revine din când în când și pentru care s-a mai efectuat cândva un tratament [18].

În funcție de ceea ce relevă examinarea oftalmologică, durerea oculară se cupează cu tratamentul prescris de medicul oftalmolog (local și/sau general) sau se completează cu tratament neurologic, endocrinologic sau neurochirurgical, în funcție de bilanțul clinic și paraclinic impus de fiecare situație în parte [21].

Referințe bibliografice

- Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:256-259.
- Dodick DW, Rozen T. Cluster headache. *Cephalalgia*. 2000;20:787-803. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004;24(Supplement).
- Friedman DI, Gordon LK, Quiros PA. Headache attributable to disorders of the eye. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(1):62-72.
- Ringelstein AL, Harrison AR, Lee MS. Ocular and orbital pain for the headache specialist. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(2):156-63.
- Brazis PW, Lee AG, Stewart M, et al. Clinical review: the differential diagnosis of pain in the quiet eye. *Neurologist*. 2002;8(2):82-100.
- Dafer RM, Jay WM. Headache and the eye. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(4):296-304.
- Tomsak RL. Ophthalmologic aspects of headache. *Med Clin North Am*. 1991;75(3):693-706.
- Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):491-499.
- Harris GJ. Idiopathic orbital inflammation: a pathogenetic construct and treatment strategy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2006;22:79-86.
- Miller NR. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. *Eye (Lond)*. 2004;18:1026-37.
- Arat YO, Mawad ME, Boniuk M. Orbital venous malformations: Current multidisciplinary treatment approach. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1151-8.
- Bullock JD, Goldberg SH, Connelly PJ. Orbital varix thrombosis. *Ophthalmology*. 1990;97:251-6.
- Keizer R. Carotid-cavernous and orbital arteriovenous fistulas: Ocular features, diagnostic and hemodynamic considerations in relation to visual impairment and morbidity. *Orbit*. 2003;22:121-42.
- Kumar R, Issing W. Orbital cellulitis: a rare presentation of metastatic bronchial carcinoma. *Case Rep. Otolaryngol*. 2011;397451. Epub 2011 Sep 15.
- Rickels MR, Nichols CW. Pseudotumor cerebri in patients with Cushing's disease. *Endocr Pract*. 2004;10(6):492-6.
- Fraser C, Plant GT. The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(1):12-7.
- American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course – Neuro-Ophthalmology, section 5;2002-2003.
- Dumitrache M. *Tratat de oftalmologie*. București: Ed Universitară Carol Davila, 2012.
- Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Butterworth – Heinemann, Fourth edition, 1999.
- Keith AJ, Newmann JN, Biousse V. *Neurological differential diagnosis*. Springer, 1996.
- Miller NR, Newman NJ. eds. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology: The Essentials. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008;122-145.
- Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1673-8.
- The International Classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006;13:333-345.
- Moldovanu I, Dodick D, Odobescu S. Cefaleele, algiile faciale și cervicale. Chișinău, 2007;522.
- Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2004;15(2):85-89.
- Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1503-1507.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res*. 2004;78:723-736.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:603-624.
- The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol*. 1991;109:1673.

Medical students mental health

L. Lupu

University Center of Primary Health Care, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: lcordulean@gmail. Manuscript received November 05, 2014; accepted February 05, 2015

Abstract

Background: Youth is the driving force of society and they contribute to its economic and social development. Health maintenance and improvement activities focused on the younger generation present a major challenge for health policy at the global, regional and local levels. In these circumstances is increasing the role of youth health monitoring and particularly of medical students. Mental health, assessed by such psychological phenomena as anxiety and depression, is an essential component of health monitoring. Having studied the available specialized literature, national and international normative acts and PubMed medical database, we concluded that the prevalence of psychological phenomena in medical students is higher than in general population and peers. The prevalence of anxiety and depression of the medical students during their university training is higher in I-II and V-VI years, being lower in the fourth year. This fact highlights the importance of an ongoing assessment of the students' mental health throughout the training period and the development of recommendations on medico-psychological assistance for the future doctors. Most studies found higher levels of anxiety and depression prevalence of non-medical students.

Conclusions: Analysis of available data shows that the state of mental health of medical students in the South-East European countries is not fully studied. In the Republic of Moldova in this respect have been studied only some aspects of health of a small group.

Key words: medical students, mental health, anxiety, depression.

Sănătatea mintală a studenților mediciști

Introducere

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă națiunilor membre să privească sănătatea nu numai ca un bun individual, dar ca un bun colectiv al populației, al colectivității [1]. Sănătatea mintală este o componentă esențială a sănătății. În 2009, OMS definește sănătatea mintală ca „bunăstare emoțională și socială, în care individul își realizează abilitățile, poate face față tensiunilor cotidiene ale vieții, poate lucra productiv și este capabil să-și aducă contribuția în comunitatea sa” [2]. Sănătatea mintală ocupă un loc primordial atât în viața fiecărui individ în parte, determinând nivelul intelectual al acestuia, cât și la nivel de comunitate și este susținută prin acțiuni și politici eficiente [3, 4].

Shanahan (2000) a observat că în perioada adultului tânăr, indivizii prezintă o mai mare schimbare și variație de roluri sociale decât în orice altă perioadă a vieții [5]. Printre tineri, aproximativ 35% dintre femei și 20% dintre bărbați suferă de probleme psihologice [6]. Perioada de maturizare fiziologică și psihologică, trecerea la independență coincide, de regulă, cu admiterea la facultate. Studenții, fiind o categorie specifică de tineri, sunt expuși la dificultăți mintale legate de: modificări ale condițiilor de trai, ale stilului de viață, ale mediului, necesitatea soluționării problemelor de ordin financiar, interacțiune socială, statut parental, singurătate [7]. Studenții mediciști sunt supuși unor factori de risc specifici cum ar fi: curriculum-ul supraîncărcat, contactul cu pacienții [8]. Toate acestea duc la apariția fenomenelor de depresie și anxietate, cu implicații semnificative asupra vieții studenților, influențând performanțele lor academice. Importanța aspectului mintal al sănătății este evidențiată de la mijlocul sec. XX. Astfel, în Finlanda, în 1946 a fost fondat Serviciul de Sănătate, care este o ramură a Consiliului Nați-

onal pentru studenți. Din 1963, la Universitatea din Bruxelles este organizat un serviciu de asistență psihologică pentru studenți, iar mai târziu, în Italia și Franța, au fost înființate centre de sănătate mintală a studenților [9].

În ultimele decenii, depresia și anxietatea au devenit fenomene frecvente în rândul tineretului studios. Manifestările depresive și anxioase sunt, de obicei, evaluate cu ajutorul chestionarelor de autoraportare a tristeții, nervozității etc. Cel mai frecvent utilizate instrumente în evaluarea depresiei sunt: *Beck Depression Inventory* (BDI), *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) [10, 11]; iar pentru evaluarea anxietății – *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [12, 13].

Prevalența fenomenelor depresiv și anxios la studenții mediciști în raport cu populația generală. Studiarea anxietății și depresiei la studenții mediciști din SUA relevă o prevalență mai înaltă a simptomelor depresive în raport cu adulții tineri din populația generală [14-16]. Reviul sistematic al 40 de studii, realizate în perioada 1980-2005, constată că prevalența anxietății și depresiei la studenții mediciști din SUA și Canada atinge 25,0%, fiind mai mare decât în populația generală [17]. De asemenea, reviul sistematic al literaturii de specialitate (1948-2013), care a analizat depresia și anxietatea la studenții mediciști din Marea Britanie, Europa și țările anglofone, cu excepția Americii de Nord, a etalat o prevalență mai înaltă a acestor fenomene decât în populația generală [18]. Ulterior, în 2009 Goebert et al., au raportat o rată a depresiei la studenții mediciști de la 6 universități din SUA de 21,2% față de 8,0-15,0% la tinerii adulți din populația generală [19]. Nivelul anxietății și depresiei este mai mare decât cel din populația generală și la studenții mediciști din Brazilia [7, 20]. Un alt studiu, realizat în 2011

la studenții mediciști brazilieni din anul VI, de asemenea, denotă o prevalență a anxietății și depresiei (27,0% și 20,0%) mai mare decât în populația generală (16,8% și 12,5%, respectiv) [21]. Datele studiului, pe un eșantion similar de studenți din ultimul an de studii al Universității Sains din Malaезia, denotă o prevalență a simptomelor depresive mai înaltă (21,7%), comparativ cu populația generală (2,1%-3,1%) [22]. O răspândire mai mare a simptomelor depresive în raport cu populația generală a fost înregistrată la studenții mediciști din Germania (Universitatea din Bielefeld) [23] și la studenții mediciști din Suedia (Institutul Karolinska) [24]. Datele studiului realizat de Cupșa et al. (2008/2009), în privința depresiei la studenții mediciști din România sunt similare celorlalte studii, rata depresiei (28,0%) fiind substanțial mai înaltă decât în populația generală europeană (13,0%) [25]. Jafari et al. (2010), au depistat o prevalență a simptomelor psihologice de 50,0% la studenții mediciști iranieni vs 44,0% în populația generală [26]. Din contra, rezultatele studiilor, realizate de Quince et al. la studenții mediciști din Cambridge [27] și Kötter et al. – la cei din Germania [28] sugerează că prevalența fenomenului anxios-depresiv la aceștia nu depășește nivelul lui în populația generală. Din cele relatate, se poate constata că sănătatea mintală a studenților mediciști în majoritatea studiilor este mai precară decât cea a semenilor din populația generală.

Evaluarea simptomelor de anxietate și depresie la studenții anului I. Înscriserea la facultate reprezintă începutul unei perioade cu o multitudine de factori de stres psihoe-moțional, social, academic, care influențează succesul în studii. Conform opiniei autorului, tinerii cu un grad relativ mai pronunțat de depresie și anxietate, la începutul carierei de formare medicală, sunt supuși riscului mai mare de progresare a acestor simptome pe parcursul studiilor [29]. Aceasta argumentează necesitatea evaluării sănătății mintale la studenții anului I. O evaluare a depresiei și anxietății în rândul studenților mediciști din primul an de studii, din America de Nord, realizată de Rosen et al. (2010), demonstrează o tendință de creștere a nivelului anxietății și depresiei autoraportate pe parcursul acestui an universitar [30]. Un fenomen similar a fost depistat și la studenții de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București [31], iar la studenții mediciști din Marea Britanie, prezența simptomelor de anxietate și depresie s-a dublat în perioada primului an de studii de la 25,0% la 52,0% [32]. La Universitatea din Michigan (SUA) s-a depistat prezența fenomenelor depresive la 46,3% studenți din anul I [16]. Mancevska S. et al., în studiul realizat la studenții anului I de la Universitatea de medicină din Skopje a depistat o prevalență a depresiei de 11,6% și a anxietății de 62,4% [33]. Analiza comparativă a datelor înregistrate la studenții anului I, în trei țări europene Germania, Polonia și Bulgaria, nu a evidențiat diferențe semnificative în valorile medii ale depresiei în loturile date ($26,87 \pm 15,25$, $31,87 \pm 16,91$, $32,50 \pm 14,97$, respectiv) [23].

Studiile realizate în lotul studenților mediciști din India au depistat simptome depresive la 59,3% [34], 42,5% [35], 57,0% [36] și 71,0% [37] din contingentul examinat.

Jadoon a constatat că 45,8% dintre studenții mediciști ai anului I din Pakistan au raportat simptome de anxietate și depresie [38]. În alte două studii efectuate printre studenții pachistaneji, a fost stabilită prevalența anxietății și depresiei la nivel de 70,0% și 60,0%, respectiv [39], similare datelor unui studiu din Malaезia (67,5% anxietate și 29,9% depresie) [40] și Egipt (78,4% anxietate și 63,6% depresie) [41]. Prevalența problemelor psihologice la studenții anului I de la o Universitate de Medicină din Emiratele Arabe Unite a constituit 33,6%. Această prevalență, deși mare, totodată este mai mică decât cea observată la studenții mediciști din Iran (40,0%), Malaезia (46,0%), studenții stomatologi din Iordania (70,0%) și Irak (51,0%) și mai mare decât la studenții din Nepal (20,9%) [42].

O variație mare a prevalenței fenomenului anxios-depresiv, depistată la studenții anului I (30,0-70,0%), poate fi explicată prin diversitatea sistemelor de instruire preuniversitară, modului de selecție a candidaților cu aptitudini necesare și angajamentului de a urma o carieră de formare medicală în diferite regiuni geografice [17, 43].

Dinamica nivelului depresiei și anxietății pentru perioada anilor de studii. Procesul de formare profesională este de lungă durată. La diferite etape (preclinică și clinică), studenții se confruntă cu diverși factori și situații de stres, care persistă de-a lungul întregii perioade de studii. La prima etapă, studenții sunt supuși necesității de a menaja factorii de stres cum ar fi adaptarea la un nou mediu de trai în afara familiei și de studii cu cerințe exigente, la un volum substanțial crescut de informații. La etapa clinică de formare profesională, tinerii se confruntă cu suferințele pacienților, emoțiile legate de alegerea specialității ș. a. Acești factori pot avea un impact negativ asupra sănătății mintale a viitorilor medici cu o frecvență sporită de depresie și anxietate. În funcție de anii de studii, două cercetări realizate în SUA în 2009, au demonstrat o scădere a prevalenței simptomelor depresive la studenții mediciști din anul IV de 33,9% vs 46,3% la anul I [16] și 5,0% – IV vs 23,4% – la cei din anul I [19]. Bassols et al. (Brazilia) menționează o frecvență mai mare atât a simptomelor depresive raportate de studenții anului I (21,8%), în comparație cu cei din anul VI (15,6%), cât și a celor de anxietate (30,8% vs 9,4%, respectiv) [7]. Tot pe continentul american, la Universitatea din San Marcos (Lima-Peru), Valle R. et al. au constatat o descreștere a prevalenței fenomenelor depresive la studenții anului VI (17,5%), în comparație cu cei din anul I (38,1%) [44]. În țările Europei, ca și în alte regiuni, se atestă o descreștere a fenomenelor anxios-depresive pe durata studiilor medicale. Un studiu transversal din Olanda a constatat o diminuare a prevalenței simptomelor anxios-depresive la studenții mediciști la etapa clinică de formare medicală (48,0%) față de cei de la etapa preclinică (54,0%) [45]. Un studiu longitudinal, realizat în Polonia, a depistat simptome depresive la 57,0% studenți mediciști din anul I vs 19,0% la cei din anul V și anxioase la 54,0% studenți din anul I vs 17,0% la anul V [29]. De asemenea, rezultatele unui studiu longitudinal realizat la studenții mediciști din Cambridge (Marea Britanie), denotă o tendință

de descreștere a nivelului fenomenelor depresive la studenții anului VI (2,7%), în comparație cu cei din anul I (5,7%) [27]. Cupșa et al. (2011), într-un studiu randomizat, a constatat o dinamică a fenomenelor depresive la studenții mediciniști de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova de la 30,7% în anul I-II la 22,2% la cei din anul III-IV și 31,4% la anul V-VI [25]. Abasov et al. (2012), au demonstrat o prevalență mai înaltă a semnelor de anxietate și depresie la studenții anului I de la Universitatea Internațională kazahoturcă (93,0%), comparativ cu cei din anul IV (78,0%) și VI (65,0%) [46]. Rezultate asemănătoare au fost înregistrate la studenții de la Universitatea de Medicină din Minsk (anul I – 58,1%, IV – 27,8%, VI – 8,8%, respectiv) [47]. Analiza comparativă a valorilor medii a depresiei (anul I – $38,7 \pm 1,86$, IV – $36,4 \pm 1,27$, VI – $35,2 \pm 1,43$) și anxietății (anul I – $5,5 \pm 0,47$, IV – $4,0 \pm 0,41$, VI – $3,3 \pm 0,44$, respectiv) la studenții de la Universitatea de Stat de Medicină din Grodno, Belarus [48] demonstrează încă o dată apariția fenomenelor date, în funcție de perioada de formare medicală și adaptarea tinerilor la cerințele academice. Din contra, Dyrbye LN et al. (2005), într-un reviu al publicațiilor în limba engleză (1966 și 2004) remarcă, că numeroase studii sugerează un declin în sănătatea mintală a viitorilor medici pentru perioada studiilor universitare [32].

Datele obținute în țările asiatice sunt similare cu cele din țările europene. Așadar, Singh (2010) [34], Kumar (2012) [36], Sidana (2012) [35] (India) prezintă datele analizei comparative a nivelului depresiei la studenții mediciniști din anul I (59,3%, 57,0%, 42,5%, respectiv) și IV (37,2%, 36,0%, 14,8%, respectiv). Aceste date vin în susținerea rezultatelor studiilor, realizate în alte regiuni care relatează diminuarea fenomenului anxios-depresiv la studenții din anii de studii la etapa clinică. Rezultate contrare sunt prezentate de Hasfa M. Ali, et al. (2014), la studenții mediciniști din Bahrain, constatând că valorile medii ale anxietății ($8,8 \pm 0,5$ în anul I și $10,6 \pm 0,4$ în anul VI) și depresiei ($7,04 \pm 0,4$ în anul I și $8,8 \pm 0,5$ la anul VI) sunt mai mari în anul VI decât în anul I [49]. În vederea unor concluzii argumentate, interpretarea rezultatelor nu poate fi realizată doar în baza datelor numerice obținute, dar trebuie să fie o abordare sistemică, prin prisma diferențelor curriculare, culturale etc. Conform datelor prezentate de Jadoon et al. (2010), înregistrate la studenții pakistanezi din anul I, II, III, IV, V, prevalența anxietății și depresiei este 45,8%, 52,5%, 47,1%, 28,7% și 45,1%, respectiv [38]. Nivelul mai scăzut de depresie la studenții anului IV demonstrează că în această perioadă persoanele se adaptează la stresul din perioada preclinică de formare medicală. Cu toate acestea, nivelul depresiei din nou crește pe parcursul ultimului an de studii cu un volum de muncă crescut și emoții legate de etapa postuniversitară de studii.

Răspândirea fenomenelor de anxietate și depresie în populația de studenți mediciniști. Stilul de viață universitar, factorii de stres din mediul ocupațional contribuie la apariția și evoluarea simptomelor de anxietate și depresie la studenții mediciniști. Ghodasara et al. (SUA), a stabilit o frecvență a depresiei de 23,6% la studenții mediciniști de la

Universitatea din Vanderbilt. Tot în acest studiu, 20,0% bărbați și 40,0% femei au raportat simptome de „State” (la acest moment) anxietate și 20,0-25,0% vs 40,0-46,0% simptome „Traite” (în general) anxietate respectiv [14]. În comunitatea studenților mediciniști de la Universitatea din Kaunas simptomele de anxietate și depresie au o prevalență de 43,0% și 14,0%, respectiv [50], iar la cei de la Academia Medicală din Ural (Ekaterinburg) prevalența depresiei a constituit 9,5% [51]. La viitorii medici chinezi, prezența simptomelor depresive în diferite studii au variat de la 8,63% [52] la 16,8%, iar anxietatea a avut o prevalență de 14,1% [53]. Un studiu din Pakistan a etalat prezența simptomelor de anxietate (47,7%) și depresie (35,1%) [39] la studenții mediciniști, care sunt similare datelor unui alt studiu, realizat în acest stat [38]. Aceste date sunt similare cu cele depistate în 2 studii din India 49,1% [34] și 56,0% [54]. Hope V. în reviu sistematic al literaturii de specialitate, din 1948 până în octombrie 2013, referitor la fenomenele de anxietate și depresie la studenții mediciniști din Marea Britanie, Europa și țările anglofone cu excepția Americii de Nord a constatat că prevalența depresiei a variat între 6,0% și 66,5%, iar a anxietății de la 7,7% la 65,5% [18]. Diferențele nivelului de anxietate și depresie în diferite studii pot fi explicate prin cerințele mari ale procesului educațional medical, instrumentele utilizate în evaluare, prin posibile diferențe curriculare și/sau culturale în loturile analizate.

Sănătatea mintală a studenților mediciniști în comparație cu studenții altor universități. Latyshvskaya N, et al. (2004), a demonstrat că în procesul de studii, solicitarea unui student medicinist este în medie de 2 ori mai mare decât a unui student al facultății de profil tehnic [55]. Pentru a constata diferențe între starea de sănătate mintală a studenților mediciniști și studenților de alt profil, cercetătorii din Lituania (2008) au evaluat bunăstarea psihologică la studenții mediciniști, comparativ cu cei de profil umanitar. S-a constatat că simptomele de anxietate și depresie sunt prevalente la studenții umanitari (52,0% și 12,0%, respectiv), în comparație cu studenții mediciniști (43,0% și 14,0%, respectiv) [50]. De asemenea, rezultatele studiilor realizate la studenții mediciniști din Marea Britanie [27, 56], Germania [28], Suedia [24] denotă că, aceștia au o prevalență mai joasă a depresiei decât studenții de la specialitățile non-medicale. Din contra, Singh et al., au depistat o prevalență mai mare a simptomelor depresive la viitorii medici (56,0%) față de studenții ingineri (36,0%) din India [54]. Valle R, et al. au constatat un nivel al depresiei de 23,3% la studenții mediciniști din San Marcos (Lima-Peru) vs 13,0% în populația de studenți din Lima [44], iar Cupșa A., et al. au etalat o prevalență a depresiei de 28,0% la studenții mediciniști din România, față de 19,0% la studenții non-mediciniști [25]. În Belarus (2012), Avdei G, et al., au analizat prezența anxietății și depresiei la viitorii medici și studenții de la Universitatea de Stat. Rezultatele studiului au demonstrat valori medii mai înalte la absolvenții umanitari (anxietate – $4,5 \pm 0,43$, depresie – $41,0 \pm 1,54$) față de cei de la medicină ($3,3 \pm 0,44$ și $35,2 \pm 1,43$, respectiv) [48]. Un studiu realizat de Ercan I., et al. (Turcia), a etalat

la studenții mediciști un scor al anxietății de $39,49 \pm 0,69$ vs $39,01 \pm 0,76$ la studenții ingineri fără o diferență semnificativă ($p > 0,05$) [57]. Prin urmare, majoritatea covârșitoare constată valori mai mari ale indicilor de anxietate și depresie la studenții non-mediciști.

Concluzii

Analiza datelor accesibile denotă că starea de sănătate mintală în țările regiunii de Sud-Est a Europei la studenții mediciști nu este studiată pe deplin. În Republica Moldova, în acest sens au fost studiate doar unele aspecte ale stării de sănătate la un grup restrâns. Acest fapt evidențiază importanța evaluării continue a sănătății mintale la studenții mediciști pe întreaga perioadă de formare profesională. Rezultatele obținute vor servi ca suport pentru abordarea complexă a problemei de sănătate mentală și elaborarea recomandărilor cu privire la asistența medico-psihologică pentru diminuarea efectelor negative în rândul viitorilor medici.

Referințe bibliografice

1. Tar G, Ábrám Z, Finta H. Istoricul și metoda monitorizării stării de sănătate a populației în Ungaria. *Acta Medica Transilvanica*. 2012;2(2):7-9.
2. WHO, World Health Organization, Mental Health. Adaptation, psychological socioeconomic factors poverty health status. 2009. Disponibil la adresa: [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/100821/E92227.pdf]. Accesat pe 26.08.2014
3. Comisia Europeană. Carte Albă. Împreună pentru sănătate: o abordare strategică pentru UE 2008-2013. 2007: Bruxelles 23.10.2007. Disponibil la adresa: [http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_ro.pdf]. Accesat pe 13.09.2014.
4. Guvernul Republicii Moldova. Politica Națională de sănătate a Republicii Moldova 2007-2021. *Monitorul Oficial*. 2007, 06.08.2007, Legea Nr. 886: Chișinău.
5. Croitoru CA. Study concerning the frequency of tobacco smoking in underweight and overweight-obese students. *Revista de Igienă și Sănătate Publică*. 2012;62(1):16-26.
6. Mauerhofer A, Berchtold A, Michaud PA, et al. GPs' role in the detection of psychological problems of young people: a population-based study. *The British Journal of General Practice*. 2009;59(566):308-314.
7. Bassols AM, Okabayashi LS, Silva AB, et al. First- and last-year medical students: is there a difference in the prevalence and intensity of anxiety and depressive symptoms? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014;3:233-240.
8. Edméa Fontes de Oliva Costa, Shirley Andrade Santos, Ana Teresa Rodrigues de Abreu Santos, et al. Burnout Syndrome and associated factors among medical students: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):573-579.
9. Shemetova GN, Dudrova EV. Problemy zdorovya sovremennoy studencheskoy molodezhi i nereshennyye voprosy organizatsii lechebno-profilakticheskoy pomoshchi. *Saratovskiy nauchino-meditsinskiy zhurnal*. 2009;5(4):526-530.
10. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(4):416-431.
11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9. Validity of a Brief Depression Severity Measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(9):606-613.
12. Gros DF, Antony MM, Simms LJ, et al. Psychometric Properties of the State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): Comparison to the State-Trait Inventory (STAI). *Psychological Assessment*. 2007;19(4):369-381.
13. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;29(1):1-18.
14. Ghodasara SL, Davidson MA, Reich MS, et al. Assessing Student Mental Health at the Vanderbilt University School of Medicine. *Academic Medicine*. 2011;86(1):116-121.
15. Thompson D, Goebert D, Takeshita J. A Program for Reducing Depressive Symptoms and Suicidal Ideation in Medical Students. *Academic Medicine*. 2010;85(10):1635-1639.
16. Schwenk TL, Davis L, Wimsatt LA. Depression, Stigma, and Suicidal Ideation in Medical Students. *The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(11):1181-1190.
17. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic Review of Depression, Anxiety, and Other Indicators of Psychological Distress among U.S. and Canadian Medical Students. *Academic Medicine*. 2006;81(4):354-373.
18. Hope V, Henderson M. Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Medical Education*. 2014;48(10):963-979.
19. Goebert D, Thompson D, Takeshita J, et al. Depressive symptoms in medical students and residents: a multischool study. *Academic Medicine*. 2009;84(2):236-241.
20. Costa EF, Santana YS, Santos AT, et al. Depressive symptoms among medical interns in a Brazilian public university. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2012;58(1):53-59.
21. Leao Paula Bertozzi de Oliveira e Sousa, Martins Luiz Antonio Nogueira, Menezes Paulo Rossi, et al. Well-being and help-seeking: an exploratory study among final-year medical students. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2011;57(4):379-386.
22. Yusoff MSB, Rahim AFA, Yaacob MJ. The Prevalence of Final Year Medical Students with Depressive Symptoms and its Contributing Factors. *International Medical Journal*. 2011;18(4):305-309.
23. Mikolajczyk RT, Maxwell AE, Naydenova V, et al. Depressive symptoms and perceived burdens related to being a student: Survey in three European countries. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2008;4:1-24.
24. Dahlin M, Nilsson C, Stotzer E, et al. Mental distress, alcohol use and help-seeking among medical and business students: a cross-sectional comparative study. *BMC Medical Education*. 2011;92(11):1-8.
25. Cupșa AA, Udriștoiu T, Marinescu L, et al. Contributions to the Study of Depressive Phenomenon in Medical Students. *Current health sciences journal*. 2011;37(1):10-16.
26. Jafari N, Loghmani A, Montazeri A. Mental health of Medical Students in Different Levels of Training. *International Journal of Preventive Medicine*. 2012;3:1-14.
27. Quince TA, Wood DF, Parker RA, et al. Prevalence and persistence of depression among undergraduate medical students: a longitudinal study at one UK medical school. *BMJ Open*. 2012;2(4):1-27.
28. Kötter T, Tautpähüs Y, Scherer M, et al. Health-promoting factors in medical students and students of science, technology, engineering, and mathematics: design and baseline results of a comparative longitudinal study. *BMC Medical Education*. 2014;1-10.
29. Walkiewicz M, Tartas M, Majkovicz M, et al. Academic achievement, depression and anxiety during medical education predict the styles of success in a medical career: A 10-year longitudinal study. *Medical teacher*. 2012;(34):611-619.
30. Rosen D, Mascaró N, Arnau R, et al. Depression in Medical Students: Gene-Environment Interactions. *Annals of Behavioral Science and Medical Education*. 2010;16(2):8-14.
31. Mihăilescu A, Matei V, Cioca I, ș.a. Stresul perceput – predictor al anxietății și depresiei la un grup de studenți în primul an la medicină. *Practica Medicală*. 2011;22(2):151-154.
32. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Medical Student Distress: Causes, Consequences, and Proposed Solutions. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005;80(12):1613-1622.
33. Mancevska S, Bozinovska L, Tecce J, et al. Depression, anxiety and substance use in medical students in the Republic of Macedonia. *Bratislava Medical Journal*. 2008;109(12):568-572.
34. Singh A, Lal A, Shekhar. Prevalence of Depression Among Medical Students of a Private Medical College in India. *Online Journal of Health and Allied Sciences*. 2010;9(4):1-3.
35. Sidana S, Kishore J, Ghosh V, et al. Prevalence of depression in students of a medical college in New Delhi: A cross-sectional study. *Australas Medical Journal*. 2012;5(5):247-250.

36. Kumar GS, Jain A, Hegde S. Prevalence of depression and its associated factors using Beck Depression Inventory among students of a medical college in Karnataka. *Indian Journal of Psychiatry*. 2012;54(3):223-226.
37. Kittu D, Patil R. Study of association of psychological stress and depression among undergraduate medical students in Pondicherry. *National Journal of Community Medicine*. 2013;4(1):555-558.
38. Jadoon NA, Yaqoob R, Raza A, et al. Anxiety and depression among medical students: a cross-sectional study. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2010;60(8):699-702.
39. Alvi T, Assad F, Ramzan M, et al. Depression, Anxiety and Their Associated Factors Among Medical Students. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2010;20(2):122-126.
40. Yusoff MS. Associations of pass-fail outcomes with psychological health of first-year medical students in a Malaysian medical school. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2013;13(1):107-114.
41. Abdallah AR, Gabr HM. Depression, anxiety and stress among first year medical students in an Egyptian public university. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2014;2(1):11-19.
42. Gomathi KG, Ahmed S, Sreedharan J. Psychological Health of First-Year Health Professional Students in a Medical University in the United Arab Emirates. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2012;12(2):206-213.
43. El Ansari W, Labeeb S, Moseley L, et al. Physical and Psychological Well-being of University Students: Survey of Eleven Faculties in Egypt. *International Journal of Preventiv Medicine*. 2013;4(3):293-310.
44. Valle R, Sánchez E, Perales A. Depressive symptomatology and alcohol-related problems during the academic training of medical students. *Peruvian Journal of Experimental Medicina and Salud Publica*. 2013;30(1):54-57.
45. Gaspersz R, Frings-Dresen MH, Sluiter JK. Prevalence of common mental disorders among Dutch medical students and related use and need of mental health care: a cross-sectional study. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2012;24(2):169-172.
46. Abasova GB, Dikhanbaeva GA, Abdikhadirova A. Problema trevozhno-depressivnykh rasstroystv u studentov vysshego uchebnogo meditsinskogo zavedeniya. *Vestnik KazNMU*. 2012;3.
47. Lazovskaya OE. Aktualnye v izuchenii depressivnykh rasstroystv u studentov vuzov 2012; Disponibil la adresa: [www.bsmu.by/.../795aacd e32f3091cd37b44fb51a6111d]. Accesat pe: 26.08.2014.
48. Avdey GM, Mikhalkovich NV, Lemenovskaya PA. Psikhosomaticheskaya orientatsiya u studentov Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta i Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Yanki Kupaly. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii, posvyashchennoy 50-letiyu kafedry psikiatrii i narkologii Grodno GrGMU. Aktualnye voprosy diagnostiki, terapii i rehabilitatsii psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. 2012;21-24.
49. Hasfa M. Ali, Duaa M. Attar, Fatma Al-Abdulwahid, et al. Comparison between the First and Sixth Year Medical Students in the Arabian Gulf University of Bahrain Regarding Anxiety and Depression. *International Neuropsychiatric Disease Journal*. 2014;2(2):85-93.
50. Bunevicius A, Katkute A, Bunevicius R. Symptoms of Anxiety and Depression in Medical Students and in Humanities Students: Relationship With Big-Five Personality Dimensions and Vulnerability To Stress. *International Journal of Social Psychiatry*. 2008;54(6):494-501.
51. Zhivotkova Eyu, Kelaskina MV. Rasprostranennost depressii sredi studentov UrGMA. Disponibil la adresa: [http://psy66.narod.ru/science/depress/dep_statya.htm]. Accesat pe: 28.08.2014.
52. Chen L, Wang L, Qiu XH, et al. Depression among Chinese University Students: Prevalence and Socio-Demographic Correlates. *PLOS ONE*. 2013;8(3):1-21.
53. Sun L, Sun LN, Sun YH, et al. Correlations between psychological symptoms and social relationships among medical undergraduates in Anhui Province of China. *Int J Psychiatry Med*. 2011;42(1):29-47.
54. Singh I, Jha A. Anxiety, Optimism and Academic Achievement among Students of Private Medical and Engineering Colleges: A Comparative Study. *Journal of Educational and Developmental Psychology*. 2013;3(1):222-232.
55. Latyshevskaya NI, Klauchek SV, Moskalenko NP. Gendernye razlichiya v sostoyanii zdorovya i kachestve zhyzni studentov. *Gigiena i sanitariya*. 2004;(1):51-53.
56. Honney K, Buszewicz M, Coppola W, et al. Comparison of levels of depression in medical and non-medical students. *The Clinical Teacher*. 2010;7(3):180-184.
57. Ercan I, Irgil D, Ozen N, et al. Evaluation of anxiety among medical and engineering students by factor analysis. *Studia Psychologica*. 2008;50(2):267-275.

Hemodynamic changes in liver cirrhosis

E. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Medical Clinic No 3

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: eugentcaciuc@yahoo.com. Manuscript received October 16, 2014; accepted February 05, 2015

Abstract

Background: Liver cirrhosis is associated with hemodynamic changes in central and peripheral circulation. These changes include cirrhotic cardiomyopathy, hyperdynamic circulation and peripheral vasodilatation. The pathogenic mechanisms of these abnormalities are multifactorial and include humoral, nervous and vascular dysregulations. Cirrhotic cardiomyopathy suggests a systolic and diastolic dysfunction and electrophysiological abnormalities. It appears to be unmasked by procedures that stress the heart, such as pharmacological vasoconstriction, exercise, and by insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. The hyperdynamic circulation is most likely initiated by splanchnic and peripheral vasodilatation, leading to reduction in the effective arterial blood volume. This leads to a diminished renal blood flow in cirrhotic patients, which in turn stimulates the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, and antidiuretic hormone resulting in renal artery vasoconstriction, sodium retention, and volume expansion. Worsening liver disease results in progressive vasodilatation, making the hyperdynamic circulation and renal artery vasoconstriction more pronounced. These circulatory changes lead to the development of multiple life-threatening complications including hepatorenal syndrome, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal varices, and hepatopulmonary syndrome.

Conclusions: Liver cirrhosis is associated with increased cardiac output (hyperdynamic circulation), systolic and diastolic dysfunction and decreased peripheral vascular resistance. These changes influence the evolution of liver cirrhosis and their correction leads to improved prognosis of patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, hemodynamic changes, hyperdynamic circulation, cirrhotic cardiomyopathy.

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică

Introducere

Ciroza hepatică este asociată cu o gamă largă de modificări ale hemodinamicii centrale și periferice. Încă în secolul XIX, la pacienții icterici a fost observată atenuarea zgomotelor cardiace, sufluri sistolice, iar în unele cazuri chiar și dereglări de ritm [1, 2]. Cu adevărat revoluționară și de o importanță istorică a fost publicația lui Kowalski H. J. și Abelmann W. H., apărută în 1953, unde este descrisă circulația hiperdinamică, observată la pacienții cu ciroză hepatică [3]. Ei au demonstrat că perturbările hemodinamice în ciroza hepatică se manifestă prin debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică redusă.

Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică includ, pe de o parte, disfuncția cardiacă, iar pe de altă parte modificări ale hemodinamicii centrale, splanhnice și periferice.

La pacienții cu ciroză hepatică debitul cardiac poate crește din cauza întoarcerii venoase majorate (presarcinii), frecvenței cardiace sporite și contractilității majorate ale miocardului, care sunt controlate de sistemul nervos autonom. Vasodilatarea (rezistența vasculară sistemică scăzută), prezența comunicărilor arteriovenoase, volumul sanguin crescut și sporirea activității sistemului nervos simpatic duc la creșterea debitului cardiac. Majoritatea acestor mecanisme patofiziologice sunt exprimate, îndeosebi, în ciroza hepatică avansată. În stadiile precoce ale cirozei, circulația hiperdinamică este puțin exprimată. Însă, odată cu progresarea patologiei hepatice cronice, există o corelație pozitivă între severitatea cirozei și gradul de exprimare al circulației hiperdinamice. Mai multe studii cu referință la cercetarea hemodinamicii centrale în ciroza hepatică au arătat că modificările circulatorii sunt mai manifeste în clinostatism. În cirozele hepatice avansate, volumul sanguin este crescut, însă distribuția lui între teritoriul central și periferic este inegală. Utilizându-se diferite tehnici instrumentale, s-a constatat că în ciroza hepatică, volumul de sânge central (cord, pulmonii, sângele din arterele mari) este redus, pe când volumul de sânge periferic, în special volumul de sânge din teritoriul splanhnic este crescut. Volumul de sânge arterial efectiv este mult scăzut și a fost găsită o corelație pozitivă între acest indice și supraviețuirea pacienților cu ciroze avansate.

Complianța vasculară totală, ca și complianța vasculară arterială crește în ciroza hepatică odată cu progresarea decompensării bolii. Modificările statice și dinamice caracteristice pentru peretele vaselor mari sunt strâns asociate cu dereglările circulatorii și homeostatice. Complianța arterială depinde de proprietățile de elasticitate și de stratul muscular al peretelui vascular arterial și este factorul cel mai important în relația dintre cord și sistemul arterial, îndeosebi, în ceea ce privește relocarea volumului intravascular. Un element important al complianței arteriale crescute în ciroza hepatică reprezintă reducerea volumului sanguin arterial și a tensiunii arteriale. Complianța arterială se exprimă prin volum-bătaie raportată la tensiunea pulsătilă și este direct legată de severitatea cirozei.

Conform datelor obținute de unii autori, circulația hiperdinamică este cauzată în cea mai mare măsură, de dereglările circulatorii în teritoriul splanhnic [4]. Astfel, vasodilatarea arteriolară poate fi un eveniment preponderent localizat, în timp ce creșterea complianței arteriale poate avea un caracter mai mult sistemic [5].

Patofiziologia vasodilatației arteriolare splanhnice

Vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică și hipertensiunea portală poate fi provocată de mai mulți factori, care duc la creșterea concentrației plasmatice a substanțelor cu efect vasodilatator: supraproducția de vasodilatatori circulanți (atât de proveniență intestinală, cât și sistemică), vasodilatatori nedegradați de un ficat compromis sau care au șuntat colateralele portosistemice. De asemenea, vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică depinde mult de reducerea rezistenței la vasoconstrictoare și creșterea sensibilității la vasodilatatoare [6, 7]. Ipoteza vasodilatației arteriolare, care explică instalarea circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, este bazată pe următoarele mecanisme patofiziologice: vasodilatația arteriolară splanhnică duce la reducerea rezistenței vasculare sistemice, la subumplerea arterială centrală și, respectiv, la apariția hipovolemiei efective, care ulterior contribuie la activarea sistemelor vasoconstrictoare, cum ar fi sistemul nervos simpatic, sistemul renin-angiotensin-aldosteron, implicarea în procesul patologic al vasopresinei, endotelinelor, neuropeptidului Y și, prin urmare, la dezvoltarea statutului circulator hiperdinamic [8, 9]. Vasodilatația predominant splanhnică precede creșterii debitului cardiac și al frecvenței contracțiilor cardiace (FCC). S-a demonstrat că chiar o majorare neînsemnată a presiunii portale dereglează echilibrul NO-sintetazei endoteliale (eNOS), ținând cont de faptul că oxidul nitric (NO) deține un rol important în modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală [10]. Odată cu progresarea bolii hepatice, vasodilatația splanhnică devine mai pronunțată și circulația hiperdinamică nu mai poate contribui la corectarea hipovolemiei efective. Tensiunea arterială este menținută, în cea mai mare măsură, de vasoconstricția în patul vascular renal, cerebral și hepatic, unde se pare că celulele endoteliale eliberează o cantitate diminuată de NO.

Cu scop de a explica fenomenul vasodilatației în circulația sistemică la bolnavii cu ciroză hepatică, cercetările din ultimul deceniu au fost focusate în special asupra unor așa substanțe ca NO, adrenomedulina, peptidele natriuretice, interleukinele, hidrogenul sulfurat (H_2S), endotelinele (în special Endotelina-3) și endocanabinoizii. Blocarea sintezei de NO la animalele experimentale și la pacienții cu ciroză hepatică a crescut semnificativ tensiunea arterială și a scăzut volumul plasmatic și retenția de sodiu [11, 12]. S-a dovedit că sinteza NO este crescută în ciroza hepatică și ea precede dezvoltării circulației hiperdinamice, jucând un rol mare în vasodilatarea arteriolară și sistemică și în hiperactivitatea vasculară [4]. În plus, factorul vascular endotelial de creștere (FVEC), se pare că stimulează angiogeneza și

dezvoltarea colateralelor portosistemice, iar experimental a fost demonstrat că blocarea receptorilor-2 ai FVEC inhibă acest proces și, respectiv, hipertensiunea portală și circulația hiperdinamică revin la starea inițială [13, 14]. Hidrogenul sulfurat, de asemenea, fiind o substanță cu proprietăți vasodilatatoare este implicat în dereglările vasculare din ciroză [15]. Astfel, excesul de vasodilatatoare în combinație cu un răspuns hemodinamic inadecvat la vasoconstricție poate explica statutul vasodilatator și hiperreactivitatea vasculară în ciroza hepatică. Mecanismele patofiziologice, care stau în spatele circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, sunt variate. Componentele patofiziologice ale circulației hiperdinamice și disfuncției cardiace în ciroza hepatică pot fi explicate în felul următor:

- Vasodilatarea arterială periferică și splanhnică → creșterea FCC indusă de baroreceptori.
- Disfuncția autonomă → creșterea activității nervoase simpatice și diminuarea influenței vagale.
- Alterarea sarcinii precordiale → sporirea șuntării portosistemice, creșterea volumului sanguin, micșorarea vâscozității sângelui.
- Alterarea schimbului de gaze → anemie, hipoxemie, sindromul hepatopulmonar, hipertensiune portopulmonară.

Circulația hepatică

Din punct de vedere hemodinamic, rezistența vasculară intrahepatică și influxul portal determină nivelul presiunii portale. Factorii care determină rezistența vasculară intrahepatică include atât componenta structurală, cât și cea hemodinamică. Componentele structurale sunt reprezentate, în primul rând, de modificările histologice: steatoză, fibroză și regenerare nodulară. Componentele dinamice sunt legate de celulele ficatului, care posedă proprietăți contractile: celulele hepatice stelate, miofibroblaștii și celulele musculaturii netede [16]. Influxul venos portal este, în mare măsură, determinat de gradul vasodilației splanhnice. La subiecții sănătoși, fluxul portal este egal cu fluxul sanguin splanhnic, însă la pacienții cu hipertensiune portală influxul mezenterial este crescut, iar o bună parte din sânge părăsește sistemul portal prin colateralele portosistemice deschise. Astfel, o mare parte a debitului cardiac crescut este reîntors în circuitul sistemic prin colateralele portocave. Fluxul sanguin prin vena azygos este de o importanță majoră, deoarece prin acest vas are loc drenarea sângelui din varicele esofagiene, iar sporirea volumului fluxului prin vena azygos este asociată cu creșterea riscului de hemoragie variceală [17]. β -blocantele, nitrații, octreotidul, terlipresina etc. reduc volumul sângelui splanhnic și infuzia acestor preparate la pacienții cu ciroză hepatică reduce parțial statutul hiperkinetic al circulației mezenterice. Evaluarea substanțelor vasoactive endogene (endotelinei-1, angiotenzinei II, catecolaminelor și leucotrienelor) a sugerat rolul predominant și primordial în dezvoltarea hipertensiunii portale în constricția sinusoidală [16].

Distribuirea volumului și disfuncția circulatorie

În ciroza hepatică, dezechilibrul între vasodilație și vasoconstricție contribuie la instalarea unei disbalanțe a rezistenței vasculare și a distribuirii volumului și fluxului

sanguin. Debitul cardiac crescut, care reflectă vasodilația substanțială în ciroza hepatică, acoperă atât hiperperfuzia, normoperfuzia, cât și hipoperfuzia patului vascular în diferite țesuturi și organe.

Astfel, în rinichi prevalează vasoconstricția, care la rândul ei, joacă un rol axial pe parcursul decompensării cirozei. Disfuncția hepatică, hipovolemia centrală, hipotensiunea arterială și activarea neuroumorală este de o importanță majoră. În particular, are loc activarea SRAA și SNS care provoacă vasoconstricție renală ulterioară. Se consideră că majorarea volumului plasmatic în ciroza hepatică este un fenomen secundar, care apare în urma activării neuroumorale drept consecință a vasodilației splanhnice, hipotensiunii arteriale și reducerii volumului sanguin central și arterial.

Este cert faptul că hipovolemia centrală și hipotensiunea arterială poate fi ameliorată prin infuzie de substituenți de plasmă. Brinch K., Møller S. și alții au arătat că pe parcursul administrării terapiei de substituție a volumului plasmatic, majoritatea pacienților cu ciroză hepatică răspund cu o continuă reducere a rezistenței vasculare sistemice, iar tensiunea arterială crește într-o măsură mai mică [5, 18]. Infuzia de soluții hiperosmolare sau de albumină la pacienții cu ciroză hepatică, inițial induce o translocare a lichidului din spațiul interstițial în plasmă. Ulterior, volumul sanguin majorat induce o creștere a volumului-bătaie și a debitului cardiac. În cirozele hepatice neavansate are loc o distribuție proporțională a volumului plasmatic atât în partea centrală, cât și în cea periferică a circuitului sanguin, în timp ce în cirozele decompensate, expansiunea sanguină este în mare măsură repartizată periferic, cu o creștere destul de mică a debitului cardiac, cauzată probabil de disfuncția cardiacă sau de afectarea complianței vasculare [19].

Efectuarea paracentezei în ciroza decompensată fără de a administra paralel substituenți plasmatici, aproximativ în 75% cazuri, va dezvolta o complicație numită „disfuncție circulatorie indusă de paracenteză”. Aseastă complicație se caracterizează printr-o activare pronunțată a SRAA și SNS și, respectiv, a apariției hipovolemiei centrale care, la rândul ei, este cauzată în cea mai mare măsură de vasodilație arteriolară splanhnică, indusă de paracenteză și care dezvoltă în continuare reducerea rezistenței vasculare sistemice [20]. S-a dovedit că perfuziile intavenoase de albumină pot preveni complicațiile, cauzate de disfuncțiile circulatorii, pot preveni insuficiența renală și progresarea rapidă a ascitei, îmbunătățind prin aceasta supraviețuirea [21]. Mai multe cercetări au arătat că administrarea vasoconstrictoarelor (terlipresina sau noradrenalina) este eficientă în monoterapie, dar în special în terapia combinată cu albumină [22]. Deci, „disfuncția circulatorie indusă de paracenteză” reprezintă un exemplu elocvent cu ajutorul căruia a fost demonstrat că complicațiile hemodinamice, care apar în urma reducerii volumului sanguin efectiv, pot fi prevenite printr-o expansiune specifică de volum.

Deteriorarea funcției hepatice este urmată de descreșterea fluxului sanguin renal și reducerea filtrației glomerulare, majorarea reabsorbției sodiului și apei, care ulterior poate progresa în sindromul hepatorenal – insuficiență renală

funcțională și reversibilă, care se dezvoltă în formele severe ale bolii de bază. Însă, la o parte dintre pacienții cu ciroză hepatică preascitică nu s-a depistat o reducere a filtrației glomerulare, dar invers – a fost descrisă o hiperfiltrare glomerulară [23]. La baza noului concept, care explică mecanismele patofiziologice ale disfuncției renale, stă insuficiența debitului cardiac care duce la hipovolemie efectivă [24, 25]. Acest concept este susținut de datele unui studiu, efectuat pe un lot de pacienți cu ciroză hepatică non-azotemică, care sugerează faptul că disfuncția circulatorie, reprezentată printr-un debit cardiac scăzut, în combinație cu vasodilatarea arterială splanhnică și activarea SRAA, contribuie la dezvoltarea disfuncției renale și instalarea sindromului hepatorenal [24, 26]. Angiotenzina II posedă acțiune manifestă asupra arteriolelor aferente, iar administrarea dozelor mici de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei (ECA) induce o reducere semnificativă a filtrației glomerulare și o reducere ulterioară a excreției de sodiu, chiar și în absența modificărilor tensiunii arteriale. Acest fapt sugerează ideea că integritatea SRAA este importantă pentru menținerea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Tratamentul sindromului hepatorenal este îndreptat spre îmbunătățirea funcției hepatice (tratamentul radical este transplantul de ficat), ameliorarea hipotensiunii arteriale și hipovolemiei centrale, reducerea vasoconstricției renale, de exemplu prin utilizarea combinată a vasoconstrictoarelor splanhnice, cum ar fi terlipresina și a substituenților de plasmă, cum ar fi albumina [24].

Circulația la extremități

Circulația cutanată și musculară la pacienții cu ciroză hepatică poate fi sporită. Eritemul palmar, teleangioectaziile hepatice sunt semne clinice de hiperperfuzie cutană. Aceste tipuri de anomalii circulatorii reprezentate prin hiperperfuzie capilară se datorează prezenței unor fistule arteriovenoase la nivel cutan.

Hemocirculația musculară în ciroza hepatică a fost găsită normală, crescută sau chiar redusă [27, 28]. Evaluarea fluxului sanguin în arterele brahiale și femorale, utilizându-se tehnicile Doppler color, nu a reușit să definitiveze clar prezența unei perfuzii hiperdinamice la membre [27, 28]. Însă, blocarea NOS la pacienții cu ciroză hepatică a cauzat o vasoconstricție periferică a antebrațului și, în urma acestui fapt, s-a constatat că fenomenul dat are legătură directă cu reglarea tonusului vascular periferic și cu dezvoltarea statutului hiperdinamic [12]. Estimările fluxului sanguin cutan prin tehnicile medicinei nucleare în ciroza hepatică au arătat un flux sanguin capilar cutan normal [29].

Este necesar de menționat faptul că tehnicile, utilizate pentru aprecierea circulației sanguine la nivel cutan, au impedimentele sale. Distribuția exactă a debitului cardiac majorat spre diferite organe, țesuturi și vase sanguine, rămâne a fi clarificată.

Tulburările în reglarea circulației sanguine

Disfuncția autonomă

Ciroza hepatică este asociată frecvent cu neuropatia autonomă. Acest fapt a devenit evident după publicarea rezultatelor studiilor, unde a fost evaluat răspunsul hemodinamic

la testele standard de reflexelor cardiovasculare, cum ar fi variabilitatea FCC și exercițiul izometric [30, 31, 32]. Majoritatea studiilor cu referire la acest capitol indică asupra unei prevalențe înalte ale disfuncției autonome în ciroză, care corelează cu disfuncția hepatică și supraviețuirea pacienților [33, 34]. Disfuncția autonomă poate fi temporară, apare ca o consecință a deteriorării funcției hepatice și pare a fi reversibilă după transplantul de ficat [35]. Marea majoritate a studiilor au fost focusate pe defectele SNS dar, totodată, a fost menționată importanța deteriorării vagale pentru retenția de sodiu și apă [30, 32, 33]. Există deja o claritate în ceea ce privește afectarea răspunsului simpatic în urma exercițiului fizic [36, 37]. De asemenea, este afectat și răspunsul fluctuației tensiunii arteriale în ortostatism, probabil din cauza afectării funcției baroreflexelor în cirozele avansate [31, 38]. La pacienții cu ciroză hepatică, răspunsul cardiovascular la acțiunea vasoconstrictoarelor este modificat și există dovezi experimentale precum că hem-oxigenaza mediază hiporeactivitatea față de phenylephrină în vasele mezenterice la șobolanii cu ciroză și ascită [39]. Administrarea captoprilului corectează parțial disfuncția parasimpatică în ciroza hepatică, ceea ce indică asupra faptului că componenta vagală este, într-o anumită măsură, cauzată de neuromodularea prin intermediul angiotensinei II [33]. Administrarea bolnavilor cu ciroză hepatică compensată, a canceronei care reprezintă un preparat cu efect antagonistic față de aldosteron, a normalizat răspunsul cardiac [38]. Ferlitsch A. și colab. au observat că administrarea de antioxidante, cum ar fi vitamina C, joacă un rol important în hiporeactivitatea vasculară și că terapia antioxidantă poate avea un efect manifest asupra corectării acestor complicații ale cirozei hepatice [40].

Substratul patofiziologic, care stă la baza disfuncțiilor autonome în ciroza hepatică, nu este pe deplin cunoscut. Cele expuse mai sus, permit de a afirma că există o corelație între severitatea patologiei hepatice, pe de o parte, și producerea crescută de NO și reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare, pe de altă parte. În același context putem afirma că în perioada posttransplant hepatic, nivelul crescut al NO și hiporeactivitatea vasculară se ameliorează.

Tensiunea arterială și funcția baroreceptorilor în ciroza hepatică

Conform legii lui Ohm, din mecanica fluidelor presiunea în orice sistem vascular, depinde direct proporțional de 2 factori importanți: de volumul fluxului de lichid și de rezistența opusă acestui flux. Tensiunea arterială depinde, în mare măsură, de debitul cardiac și de rezistența vasculară sistemică. În ciroza hepatică, tensiunea arterială este menținută la un nivel normal-scăzut de un compromis hemodinamic între vasodilatație și vasoconstricție, care este afectată de dereglări ale rezistenței vasculare și complianței arteriale. Există o corelație între gradul hipotensiunii arteriale și severitatea cirozei hepatice, semnele de decompensare și supraviețuire. SNS, SRAA, vasopresina și ET-1 – toate aceste vasoconstrictoare importante sunt implicate în menținerea tensiunii arteriale în ciroza hepatică [6, 41].

Fiecare substanță cu efect vasodilatator își are rolul său în hemodinamica centrală și periferică la pacienții cu ciroză

hepatică. S-a dovedit că blocarea NOS cauzează creșterea tensiunii arteriale la șobolanii cu ciroză și reduce fluxul sanguin în antebrățe la pacienții cu ciroză hepatică [12]. Inhibarea receptorilor CB₁ ai endocanabinoizilor crește tensiunea arterială și mărește contractilitatea cardiacă în cirozele experimentale, iar anandamina, care este un neurotransmițător endogen canabinoid, crește diametrul vaselor splanhnice, debitul cardiac și, în cele din urmă, contribuie la dezvoltarea statutului hiperkinetic și hipotensiunii arteriale la această categorie de pacienți [42, 43]. Tensiunea arterială posedă o variație circadiană. În ciroza hepatică, tensiunea arterială este redusă pe parcursul zilei, în timp ce în perioada nocturnă are valori normale. Acest fenomen indică asupra unor disfuncții ale reglării normale a tensiunii arteriale.

În timp ce sensibilitatea baroreflexelor poate fi normală în ciroza hepatică compensată, a fost demonstrat că ea este afectată în ciroza avansată [44, 45]. Møller S. și colab. au descris existența unei corelații între reducerea sensibilității baroreflexelor și factorii determinanți ai hemodinamicii centrale și a SRAA. Ei au monitorizat tensiunea arterială și FCC pe parcursul a 24 de ore și au ajuns la concluzia că sensibilitatea redusă a baroreflexelor contribuie la dereglarea tensiunii arteriale, deși mecanismul exact al acestui fenomen încă nu este cunoscut [46].

Disfuncția cardiacă în ciroza hepatică

Volumul de sânge majorat în ciroza hepatică avansată contribuie la creșterea persistentă a debitului cardiac, care poate suprasolicita cordul [47]. În alte circumstanțe, debitul cardiac crescut și funcția suprasolicitată a inimii cauzează insuficiență cardiacă, dar din cauza postsarcinii scăzute, care este condiționată de rezistența vasculară redusă și de complianța arterială crescută, insuficiența ventriculară stângă în ciroza hepatică nu este manifestă și are un caracter latent [48, 49, 50]. Insuficiența cardiacă poate deveni manifestă sub acțiunea vasoconstrictoarelor sau în cazul tratamentului cu medicamente cu efect vasoconstrictor. Acest tip de disfuncție cardiacă a fost numit „cardiomiopatie cirotică”, timp de mai mulți ani fiind atribuită eronat cardiomiopatiei alcoolice. Punctul esențial în definiția **cardiomiopatiei cirotice** este deținut de prezența disfuncției cardiace cronice la pacienții cu ciroze hepatice, caracterizate printr-un răspuns contractil lent față de stres și/sau alterarea relaxării diastolice cu dereglări electrofiziologice în absența altor patologii cardiace. Elementele care caracterizează cardiomiopatia cirotică sunt următoarele: afectarea contractilității cardiace cu disfuncție diastolică și dereglări electrofiziologice cu prelungirea intervalului QT [48, 50]. Au fost sugerate mai multe mecanisme electrofiziologice pentru a explica dereglările de conductibilitate, care includ modificări ale membranei cardiomiocitelor cu creșterea raportului colesterol/fosfolipide, atenuarea funcției de conductibilitate a sistemului β-adrenergic și activarea majorată a sistemelor de inhibare [48]. Unii cercetători și-au concentrat activitatea asupra studierii efectului inotrop negativ, nitrarea proteinelor cardiace, CO, canabinoizilor endogeni, acizilor biliari, endotoxinelor și altor substanțe [50, 51]. Canabinoizii reprezintă ligande endogene, cum ar fi anandamida, care se leagă de re-

ceptorii canabinoizi CB₁ și CB₂ [42, 48]. Producția lor poate crește ca răspuns la stres, cum ar fi tahicardia și suprasolicitatea [52]. S-a demonstrat că administrarea anandamidei la șobolanii cu ciroză, a indus un efect inotrop negativ, ceea ce demonstrează că acest sistem este implicat în cardiomiopatia cirotică [48, 53]. Hem-oxigenaza-CO de asemenea joacă un rol important în patogeniza dereglărilor contractilității cardiace în cardiomiopatia cirotică [39, 48].

Disfuncția sistolică

În cardiomiopatia cirotică, disfuncția sistolică apare în urma acțiunii unui stres, când reacția cordului nu este însoțită nici de creșterea preconizată a presiunii diastolice a ventriculului stâng, nici de majorarea fracției de ejeție. Ca rezultat, pacienții cu ciroză hepatică prezintă o reducere a răspunsului inotrop și cronotrop-β-adrenergic. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J.H. și colab, utilizând metode imagistice de apreciere a perfuziei miocardului au demonstrat că infuzia de terlipresină suprimă funcția miocardică, în timp ce perfuzia miocardului rămâne neafectată [54]. Acest tip de răspuns poate fi utilizat în diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice. Un model similar este observat după instalarea șuntului intrahepatic portosistemic (TIPS), însă disfuncția cardiacă are tendință de a se normaliza doar cu timpul [55, 56]. O parte dintre acești pacienți (12%) pot dezvolta manifestări ale insuficienței cardiace, asociate instalării TIPS-ului [57]. Efecte similare au fost observate după infuzia substituenților de plasmă. Infuzia preparatelor proteice, totuși, mărește debitul cardiac, precum și presiunea în atriu drept, tensiunea arterială pulmonară și presiunea capilară pulmonară, în timp ce transfuzia de masă eritocitară nu produce modificări ale acestor variabile [6].

FE a VS reflectă funcția sistolică, chiar dacă aceasta este foarte mult influențată de presarcină și postsarcină. Cercetările efectuate de Wong F. și alții, precum și de Pozzi M. și colab., au arătat că FE a VS în ciroza hepatică în repaus rămâne a fi normală, iar într-un studiu efectuat la un grup de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și ascită ea a fost depistată redusă [58, 59]. După efectuarea exercițiului fizic FE a VS crește puțin, comparativ cu creșterea ei la subiecții sănătoși [50, 58, 60].

Ruiz-Del-Arbol L. și colab. au ajuns la concluzia, că la pacienții cu ciroză hepatică avansată și vasodilatație severă, factorii determinanți pentru dezvoltarea sindromului hepatorenal par a fi următorii: activarea SRAA, dereglarea funcției renale și reducerea funcției sistolice (descreșterea debitului cardiac) [26]. Este bine cunoscut faptul că peritonita bacteriană spontană reprezintă un factor de risc pentru sindromul hepatorenal, dar chiar și după lichidarea factorului infecțios, suprimarea funcției sistolice este mai pronunțată la pacienții care au dezvoltat insuficiență renală. Astfel, menținerea contractilității cardiace constituie un factor important în prevenirea insuficienței renale [61].

Disfuncția diastolică

Mulți pacienți cu ciroză hepatică prezintă diverse grade de disfuncție diastolică, ceea ce implică modificări ale proprietăților miocardice, afectând umplerea ventriculară stângă. Disfuncția diastolică poate progresa până la instalarea

disfuncției sistolice [19, 62]. Conform părerii mai multor cercetători, rigiditatea crescută a ventriculului stâng pare a fi cauzată de hipertrofia cardiacă, fibroza neuniformă și edemul subendotelial [19, 48, 60]. Factorii determinanți ai disfuncției diastolice, apreciați prin ecocardiografia Doppler, sunt descreșterea raportului E/A (raportul dintre fazele atriale precoce și tardive ale umplerii ventriculare) și reținerea umplerii transmitrale diastolice precoce cu prelungirea decelerării timpului și a timpului de relaxare isovolumetrică [19, 59, 63]. Într-o serie de studii publicate la această temă, s-a constatat că la pacienții cu ciroză hepatică, viteza undelor A și E și decelerarea timpului sunt mult crescute, iar raportul E/A este scăzut. Aceste modificări sunt mai evidente, în special, la pacienții cu ascită [59, 63]. Analizând datele științifice cu referire la umplerea ventriculară diastolică, s-a stabilit că la pacienții cu ciroza hepatică există o patologie miocardică subclinică cu disfuncție diastolică, dar care se ameliorează după efectuarea paracentezei și poate să se agraveze după instalarea TIPS-ului [55, 59, 63]. Pozzi M. și colab. au presupus că la pacienții cu ciroze decompensate efectuarea paracentezei pare să amelioreze funcția diastolică, dar nu și cea sistolică [59]. Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G. și colab. au observat că la pacienții cu TIPS și raportul E/A < 1, rata supraviețuirii este mai joasă decât la pacienții fără semne de disfuncție diastolică [64]. După efectuarea transplantului de ficat, dispar toate modificările cardiace, incluzând chiar și disfuncția diastolică [60]. În bolile cardiace neavansate, disfuncția diastolică precede disfuncția sistolică și tratamentul anti-aldosteronic îmbunătățește funcția cardiacă. Cercetările efectuate de Pozzi M. și colab., au demonstrat că tratamentul anti-aldosteronic cu K-Canrenoat la pacienții cu ciroză hepatică, ameliorează starea cordului prin reducerea grosimii pereților și a volumului ventriculului stâng, însă nu s-a obținut un efect pozitiv asupra funcției sistolice și diastolice [65]. Bos R. și colab. sunt de părerea că tratamentul anti-aldosteronic poate avea efecte benefice asupra fibrozei cardiace induse de catecolamine, așa cum este descris în insuficiența cardiacă [66].

Semnificația clinică a disfuncției diastolice și importanța ei în cardiomiopatia cirotică este permanent pusă în discuție și, deseori, se presupunea că semnificația clinică a insuficienței cardiace în ciroză nu este importantă. Totuși, sunt câteva comunicări științifice cu referire la decesele subite, cauzate de insuficiența cardiacă în urma transplantului hepatic, șuntului portocav chirurgical sau TIPS [57, 67]. Aceste procedee implică o creștere rapidă a presarcinii cardiace. La un cord mai puțin compliant, adică compromis, disfuncția diastolică preexistentă este suficientă pentru a cauza edem pulmonar și insuficiența cardiacă. Acest lucru este în concordanță cu concluziile lui Huonker M., care a raportat o creștere a presiunii arteriale pulmonare, presarcinii și disfuncției diastolice după TIPS [55]. Huonker M. a descris prezența disfuncției diastolice ventriculare drepte izolate la pacienții cu sindrom hepatorenal și la copiii cu hepatită cronică, care joacă un rol important în funcția cardiacă pe dreapta și în evoluția bolii la acești pacienți [55]. Din cele expuse mai sus, reiese că atât disfuncția diastolică dreaptă, cât și cea stângă reprezintă o

parte componentă a disfuncției cardiace în cardiomiopatia cirotică.

Dereglări electromecanice

Trei anomalii electrofiziologice sunt observate la pacienții cu ciroză hepatică [68, 69]:

- prelungirea intervalului QT;
- incompetența cronotropă;
- disocierea electromecanică.

Activitatea sistemului nervos simpatic influențează FCC și procesele electromecanice prin câteva mecanisme: conjugarea noradrenalinei de β -receptori, interacțiunea cu receptorii proteinei G și, în consecință, stimularea adenilatciclazei, activarea fosfokinazei A dependente de AMP-c și a canalelor de fosforilare. În ciroza hepatică au fost depistate mai multe defecte atât la nivelul receptorilor β -adrenergici, cât și la nivelul postreceptor, cu reducerea densității și sensibilității β -receptorilor, alterarea proteinei G și a funcționalității canalelor de calciu [48]. Toate aceste dereglări pot explica atât afectarea răspunsului cronotrop, cât și disocierea electromecanică. Legătura dintre contracțiile cardiace și sistemul arterial este de o importanță majoră pentru volumul de lucru efectuat de miocardul ventriculului stâng și, prin aceasta, pentru efortul asupra cordului. În plus, Ward și colab. au demonstrat că există o descreștere a fluxului de ioni de K^+ în cardiomiocitele ventriculare la șobolanii cu ciroză hepatică, care duce la prelungirea intervalului QT [71]. Timpul de repolarizare prelungit electrocardiografic este reflectat prin prelungirea intervalului QT și are loc la un număr substanțial de pacienți cu ciroză, care poate duce la aritmii ventriculare și moarte subită de cauză cardiacă, însă studii științifice care dovedesc aceasta au fost efectuate puține. La pacienții cu ciroză hepatică, intervalul QT prelungit este semnificativ legat de gradul de severitate a bolii ficatului, de gradul de avansare a hipertensiunii portale, de prezența șunturilor portosistemice, de nivelul crescut al peptidului natriuretic de tip-creier și al noradrenalinei plasmatică și, de asemenea, de supraviețuirea redusă a pacienților [69, 72, 73]. Conform rezultatelor studiilor efectuate de Mohamed R., Forsey P.R. și Davies M.K., precum și de Henriksen J.H., Bendtsen F. și Hansen E.F., după efectuarea transplantului hepatic și în perioada administrării tratamentului cu β -blocante prelungirea intervalului QT se ameliorează [35, 72]. Deci, prelungirea intervalului QT în ciroza hepatică este considerată ca element caracteristic al cardiomiopatiei cirotice și poate fi folosit în calitate de indice potențial pentru identificarea pacienților cu risc de supraviețuire redusă.

Momentele-cheie ale cardiomiopatiei cirotice:

1. Prezența circulației hiperkinetice cu disfuncție sistolică și diastolică combinată, în paralel cu dereglări electrofiziologice.
2. Patologie diferită în urma afectării alcoolice a mușchiului cardiac.
3. Disfuncția sistolică este demascată de exercițiul fizic sau stresul farmacologic.
4. Disfuncția diastolică poate fi detectată ecocardiografic apreciind raportul E/A.

5. Intervalul QT prelungit este evaluat electrocardiografic.

Tratamentul este nespecific și este îndreptat spre corecția insuficienței cardiace ventriculare stângi.

Concluzii

La baza mecanismelor patofiziologice ale complicațiilor cardiovasculare în ciroza hepatică se află modificările umorale, nervoase și hemodinamice. Cardiomiopatia cirotică se asociază cu disfuncția sistolică și diastolică, precum și cu perturbările electrofiziologice. Ea este diferită de patologia mușchiului cardiac de genă alcoolică, fiind demascată de procedee care induc stare de stres cardiovascular, cum ar fi vasoconstricția farmacologică, exercițiul fizic sau instalarea TIPS-ului. Investigațiile primare principale pentru diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice sunt ecocardiografia și ECG. Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică și cardiomiopatia cirotică reprezintă un sindrom multiorganic, care include modificări hemodinamice în diverse organe și care afectează prognosticul pacientului. Nu există metode de tratament specifice și el este, în mare parte, empiric și de susținere. Efectuarea procedeelelor, cum ar fi paracenteza cu evacuarea unui volum mare de lichid ascitic fără expansiunea volumului adecvat de plasmă, instalarea TIPS-ului, a șuntului peritoneovenos și a celor chirurgicale necesită multă precauție. Insuficiența cardiacă reprezintă o cauză majoră a mortalității posttransplant, dar pe de altă parte, transplantul hepatic a dus la reversibilitatea disfuncției sistolice și diastolice și a intervalului QT prelungit. Deci, cu toate că mecanismele fiziopatologice posttransplant sunt complexe, transplantul de ficat pare a fi eficient în lichidarea complicațiilor cardiovasculare ale cirozei.

Îmbunătățirea contractilității ventriculului stâng prin administrarea inhibitorilor ECA trebuie să se facă cu grijă, deoarece acest lucru poate provoca hipotensiune arterială severă. S-a dovedit că β -blocantele reduc eficient intervalul QT, care inițial era prelungit și, probabil, în plus, exercitând efecte cardioprotectoare utile. Antagoniștii receptorilor AT₁ ai angiotenzinei II sunt considerate medicamente de perspectivă, care posedă efect benefic atât în corecția modificărilor hemodinamicii centrale, cât și în corecția sindromului de hipertensiune portală.

Cu toate acestea, atât efectele negative ale modificărilor cardiovasculare în ciroza hepatică, cât și influența tratamentului cu β -blocante, cu inhibitori ai ECA sau cu sartane asupra morbidității și mortalității pacienților cu ciroză hepatică rămân a fi cercetate și analizate în studii ulterioare.

Referințe bibliografice

- Levy M, Allotey JB. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1978;92:560-569.
- Vasiliev NP. Infektsionnaya zheltukha. *Ezhenedelnaya klinicheskaya gazeta.* 1888;22-26.
- Kowalski HJ, Abelmann WH. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1953;32:1025-1033.
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002;35:478-91.
- Brinch K, Møller S, Bendtsen F, et al. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J. Hepatol.* 2003;39:24-31.
- Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J., eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005;139-55.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006;43:S121-31.
- Møller S, Nørgaard A, Henriksen JH, et al. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology.* 2004;40:811-9.
- Wiest R, Jurzik L, Herold T, et al. Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. *Peptides.* 2007;28:396-404.
- Helmy A, Newby DE, Jalan R, et al. Nitric oxide mediates the reduced vasoconstrictor response to angiotensin II in patients with preascitic cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;38:44-50.
- La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34:19-27.
- Ferguson JW, Dover A, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2005;55:542-6.
- Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G980-7.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005;43:98-103.
- Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. *Gut.* 2005;54:1668-71.
- Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis.* 2001;21:337-49.
- Møller S, Bendtsen F, Christensen E, et al. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol.* 1994;21:940-6.
- Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1995;109:1917-25.
- Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:785-94.
- Singh V, Kumar B, Nain CK, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med.* 2006;260:62-8.
- Gines P, Guevara M, De Las HD, et al. Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(Suppl 5):24-31.
- Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut.* 2002;50:90-4.
- Wong F, Logan A, Blendis L. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology.* 1996;23:414-22.
- Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 2007;46:935-46.
- Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut.* 2007;56:1310-8.
- Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42:439-47.
- Maroto A, Gines P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis - relationship to kidney dysfunction. *Hepatology.* 1993;17:788-93.

28. Luca A, Garcia-Pagan JC, Feu F, et al. Noninvasive measurement of femoral blood flow and portal pressure response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21:83-8.
29. Carella M, Hunter JO, Fazio S, et al. Capillary blood flow to the skin of forearm in cirrhosis. *Angiology*. 1992;43:969-74.
30. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1999;30:1387-92.
31. Laffi G, Barletta G, Lavilla G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:891-8.
32. Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:750-7.
33. Dillon JE, Nolan J, Thomas H, et al. The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J Hepatol*. 1997;26:331-5.
34. Ates F, Topal E, Kosar F, et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1614-8.
35. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology*. 1996;23:1128-34.
36. Grose RD, Nolan J, Dillon JE, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:326-32.
37. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1701-7.
38. Villa GL, Barletta G, Romanelli RG, et al. Cardiovascular effects of canrenone in patients with preascitic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35:1441-8.
39. Bolognesi M, Sacerdoti D, Di Pascoli M, et al. Haeme oxygenase mediates hyporeactivity to phenylephrine in the mesenteric vessels of cirrhotic rats with ascites. *Gut*. 2005;54:1630-6.
40. Ferlitsch A, Pleiner J, Mittermayer F, et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. *Crit Care Med*. 2005;33:2028-33.
41. Tripathi D, Therapondos G, Ferguson JW, et al. Endothelin-1 contributes to maintenance of systemic but not portal haemodynamics in patients with early cirrhosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55:1290-5.
42. Ros J, Claria J, To-Figuera J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 2002;122:85-93.
43. Batkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1689-95.
44. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1996;24:1063-7.
45. Møller S, Iversen JS, Henriksen JH, et al. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:G2966-72.
46. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:88-95.
47. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:472-8.
48. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12:837-42.
49. Henriksen JH, Møller S, Schifter S, et al. High arterial compliance in cirrhosis is related to elevated circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and low adrenaline, but not to activated vasoconstrictor systems. *Gut*. 2001;49:112-8.
50. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*. 2002;87:9-15.
51. Mani AR, Ippolito S, Ollosson R, et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:847-56.
52. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol*. 2005;146:313-4.
53. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol*. 2005;146:315-23.
54. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2007;46:S96.
55. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 1999;44:743-8.
56. Merli M, Valeriano V, Funaro S, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol*. 2002;97:142-8.
57. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-47.
58. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*. 2001;49:268-75.
59. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26:1131-7.
60. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:68-74.
61. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38:1210-8.
62. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51:179-86.
63. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:279-84.
64. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007;56:869-75.
65. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1110-6.
66. Bos R, Mougnot N, Findji L, et al. Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:8-13.
67. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:S44-52.
68. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2002;36:513-20.
69. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, et al. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44:994-1002.
70. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol*. 2000;279:G28-39.
71. Ward CA, Ma Z, Lee SS, et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1997;273:G537-44.
72. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted QT interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:239-46.
73. Henriksen JH, Götze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52:1511-7.

Breast carcinoma: molecular concepts of structure and pathogenesis

V. Fulga

Department of Histology, Cytology and Embryology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: vmfulga@usmf.md. Manuscript received November 18, 2014; accepted February 05, 2015

Abstract

Background: Several pathological and clinical factors are used to categorize patients with breast cancer in order to assess the prognosis and establish the appropriate treatment. These include patient age, lymph node status, tumor size, and some tumor histologic features, such as histologic type, histologic grade, lymphovascular invasion. Unfortunately, these data can't predict the potential effect of different treatment modalities, especially in breast tumours. In order to personalize the treatment, molecular profiles detecting becomes a necessity. The identification of tumour initiating cancer stem cells and the molecular subtypes seems to have predictive and prognostic information. This approach is based on expression patterns of intrinsic genes and results in breast cancer classification into subgroups with particular biological properties and response to treatment. The molecular subtypes have a different metastatic activity and correlates with tumour recurrence, response to systemic treatment and survival. In addition they are related to different risk factors and differ by geographic distribution. The aim of this article is to highlight modern concepts of breast cancer pathology having clinical implications and prognostic values.

Conclusions: In spite of multiple genetic researches, only 3 markers have a predictive power and commonly are used to define the therapeutic tactic. The estrogen and progesterone receptors are predictive markers for endocrine therapy and HER2 is a molecular target for trastuzumab and lapatinib. These markers are implemented in oncological practice in combination with other receptors, offered as diagnostical guides (as example StGallen) or included in multivariable algorithms aimed to adjust the personalised treatment (as Adjuvant! Online). The acquired results are scattered, due to morphological heterogeneity of breast carcinoma, different cellular sources, a quiet complicated molecular structure, and low number of markers approved for diagnostic. Although some schemes of treatment seem to be effective, it is not sufficient potential still to achieve a personalized treatment.

Key words: breast cancer, molecular subtypes, surrogate markers.

Carcinomul mamar: concepte moleculare de structură și patogenie

Introducere

Implementarea programelor de screening și profilaxie, precum și a noilor scheme de tratament s-a soldat cu reducerea mortalității în cancerul mamar. În pofida realizărilor genetice, rata înaltă a morbidității oricum plasează acest tip de cancer în topul afecțiunilor maligne. Explicația plauzibilă a acestui fenomen este absența unei descrieri detaliate a heterogenității biologice a carcinomului mamar, care ar lua în considerație alterațiile moleculare, compoziția celulară și sensibilitatea la tratament.

Dat fiind faptul că modelul histologic are utilizare prognostică limitată și este absolut lipsit de valoare predictivă, „portretul” molecular al tumorii devenise o necesitate stringentă a contemporaneității. Inițial, procedeele moleculare au evidențiat profilul genetic diferit, dar ulterior au demonstrat și neomogenitatea receptorilor expresați în cadrul aceluiași tip histologic. Primul „portret molecular” a fost realizat de Perou et al., care au analizat patternul expresiei genetice prin utilizarea ARN-ului a 65 de tumori de la 42 de pacienți [1]. În urma analizei subseturilor genetice caracteristice fiecărui pacient în parte, autorul a delimitat în raport cu profilul molecular al celulelor tumorale 4 grupuri distincte. În continuare, acestea au fost numite subtipuri moleculare intrinseci [1, 2].

Inițial, subtipurile moleculare au fost separate în grupuri, având la bază expresia receptorului la estrogen (ER):

1. ER negative, care a inclus subtipurile: a. Basal-like, b. ERBB2⁺ (sau HER2⁺), c. Normal-like.
2. ER pozitiv, grup numit și Luminal.

Descoperirea devenise și mai incitantă, când Sorlie et al. au evidențiat valoarea prognostică diferită a fiecărui subtip, iar subtipul Luminal a fost divizat în Luminal A și B [3, 4]. Grație patternului său molecular specific (ER, PR, HER2), subtipul Basal-like a fost supranumit și triplu-negativ. Actualmente însă, subtipul triplu-negativ are caracteristici de grup și include cel puțin 4 variante distincte: Basal-like (sau Core-basal), 5-NP (cu fenotip cinci negativ), Claudin-low și Apocrin-like [5, 6].

Meta-analiza vastă a expresiei genetice pe 2833 de cazuri de carcinom mamar a confirmat datele lui Perou et al. [1], inițiind astfel utilizarea în practica oncologică a semnăturilor genetice. La moment, sunt comercializate 2 teste genomice, Oncotype DX și MammaPrint. Ambele teste stau la baza triajelor clinice TAI-LORx (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*), MINDACT (*Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy*) și RxPONDER (*Rx for Positive Node, endocrine Responsive Breast Cancer*).

Secvențierea genomului însă nu a primit o răspândire largă, motivul fiind eseele laborioase și costurile înalte pentru practica cotidiană. Astfel, s-au delimitat circa 50 de semnături genetice, capabile de a diagnostica subtipurile moleculare prin procedee de qRT-PCR (*quantitative real time PCR*). Rezultatele obținute în baza studiului acestor clustere genetice (numit și PAM50) s-au dovedit a avea un potențial predictiv net superior în cazul variabilelor clinice clasice precum dimensiunea tumorii, status-ul limfonodal, gradul histologic. Astfel, sensibilitatea la tratament a crescut la 94% în special pentru cazurile ER⁺/metastaze-negative [7]. Studiul genetic

al tumorilor mamare s-a dezvoltat în continuare, determinând apariția multiplelor teste și proceduri de laborator cu rol prognostic și predictiv, precum aCGH (*array-based comparative genomic hybridization*), MALDI (*matrix-assisted laser desorption/ionization*), ca variantă a spectrometriei în masă și profilarea epigenetică, care are la bază modificarea histonelor și metilarea ADN-ului.

Deși expresia genică este considerată drept „etalon de aur” în definirea subclaselor moleculare, s-au propus scheme de clasificare, bazate pe utilizarea markerilor imunohistochemici, utilizați în practica cotidiană. Astfel, de comun acord, în delimitarea subclaselor sunt utilizați markerii receptorilor hormonal ER, PR, citokeratinele bazale (CK5/6) și Luminal (CK8/18), expresia receptorului HER2/neu și proteina Ki67 drept marker cantitativ al proliferării celulare [8].

Subtipurile moleculare

În comparație cu conceptul clasic histologic, realizările contemporane definesc carcinomul mamar drept un grup de entități nosologice, ce afectează același organ și își are originea în aceeași structură anatomică. Aceste entități pot fi deosebite după factorii de risc, prezentarea clinică, caracteristicile morfologice și sensibilitatea la terapie [9].

În dendrograma subtipurilor propuse de Perou et al., se disting 2 clase majore de tumori: ER⁺ și ER⁻. Tumorile ER pozitive includ subtipurile Luminal A și B, iar cele ER negative – HER2⁺, Basal-like, Normal-like [1].

Exprimarea receptorilor estrogenici (în special a) pe suprafața celulelor, pe parcursul diferențierii, celula stem – celula matură s-a dovedit a fi importantă fiindcă estrogenul reprezintă principalul agent stimulator al proliferării. Celulele stem la șoarece sunt considerate drept ER negative, pe când la oameni, receptorii ER au fost determinați deja la stadiul de precursori comitați [10]. Aceste populații sunt caracterizate drept populații longevive, cu activitate mitotică obișnuit diminuată. Există presupunerea precum că aceste celule, la rândul lor, au funcția de control a diferențierii celulelor mamare luminală și mioepiteliale, influențând prin factori paracrini cum ar fi amfiregulina.

Importanța grupării după spectrul hormonal este dictată de necesitățile clinice. Astfel, pacientele în premenopauză, cu carcinom ER pozitiv beneficiază de tratament hormonal, bazat pe tamoxifen timp de cel puțin 5 ani, dacă tumora este sensibilă. În postmenopauză, este indicat de elecție tot tamoxifenul, iar după 5 ani se administrează letrozolul. Dezvoltarea rezistenței la tratament în cazurile ER pozitive constituie o indicație pentru utilizarea chimioterapiei.

Pentru pacientele cu tumori hormon-independente (adică cu ER, PR negativi), de elecție este considerată chimioterapia. La femeile tinere sub 35 de ani, cu subtipul triplu-negativ, tumora este mai sensibilă la terapia neoadjuvantă cu antraciline și taxani [11]. Chimioterapia adjuvantă s-a dovedit a fi mai eficientă în cazurile ER⁻, unde absența recurențelor în decurs de 5 ani a fost determinată la femeile în premenopauză în 13,2% carcinoame ER⁻ și în 7,6% tumori ER⁺. La femeile în postmenopauză, efectul chimioterapiei este mai mic, cu predilecție acționând tot în cazurile ER⁻ (9,6%)

față de ER⁺ (4,9%). Studiile adiacente au subliniat că această rată de distribuție între cazurile ER⁺ și ER⁻ nu corelează cu agentul chimioterapeutic, iar la utilizarea preoperatorie (sau terapia neoadjuvantă) efectul citotoxic este de circa 4 ori mai eficient în cazurile ER⁻. Mortalitatea la femeile cu carcinom ER⁺ este constantă de-a lungul timpului, iar în grupul ER⁻, unde inițial este înaltă, după 7-10 ani diminuează la valori mai mici decât în primul grup [12].

Subtipurile moleculare utilizate în practica oncologică

Pentru utilizare în practica cotidiană sunt propuse și examinate detaliat 4 subtipuri: Luminal A, Luminal B/Ki67^{inalt}, Luminal B/HER2⁺, Basal-like [8]. Deși Parker et al. consideră că subtipurile evidențiate în baza markerilor ER, PR, HER2, Ki67 nu corespund întocmai subtipurilor intrinseci evaluate genetic, utilizarea tehnicilor imunohistochemice are o justificare economică și practică [7]. O comparație recentă a rezultatelor triajului ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*), care utilizează în studiul comparativ eseele genetice OncotypeDxTM și rezultatele obținute în urma aplicării markerilor imunohistochemici (ER, PR, HER2 și Ki67) au demonstrat o perfectă coincidență.

Luminal A

Este cel mai frecvent subtip, determinat în circa 40% cazuri [13]. Acest subtip poate fi caracterizat imunohistochemic drept ER și/sau PR pozitiv, HER2 negativ, cu un indice de proliferare scăzut, determinat în urmă evaluării numerice a markerului Ki67. Valoarea < 14% servește drept barieră de delimitare a valorilor înalte/diminuate pentru Ki67, iar gradul histologic 3 nu este considerat echivalentul lui Ki67 > 14% [8, 14]. Această valoare (< 14%) a fost propusă fiindcă corelează cel mai bine cu definiția subtipului Luminal A din punct de vedere al expresiei genice. Similar și pentru valoarea numerică a celulelor PR pozitive, tumoarea fiind considerată PR⁺ dacă mai mult de 20% din celulele exprimează receptorul dat [8, 15]. Această delimitare a baremurilor însă este în contradicție cu recomandările ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), conform căreia tumoarea este considerată ER⁺, PR⁺ dacă cel puțin 1% din celulele tumorale exprimă markerul receptorilor hormonal ER și PR [16]. În unele studii de profil, mai pot fi întâlniți markeri cu expresie pozitivă, dar improprie acestui subtip. Astfel, în 8% cazuri acest subtip s-a asociat și cu receptorii pozitivi, caracteristici de fapt subtipului Basal-like, cum ar fi CK5/6 și EGFR, rezultate care au influențat negativ prognosticul pacientelor [12]. În plus, expresia acestor markeri în testele imunohistochemice necesită utilizarea aplicațiilor genetice în scopul delimitării subtipului Basal-like de Luminal A.

Tratamentul de elecție, propus pentru subtipul Luminal A, are la bază terapia endocrină. Indicații pentru asocierea citostaticelor de comun acord sunt considerate gradul histologic 3 al tumorii și metastaze, determinate în 4 și mai mulți nozi limfatici. Vârsta sub 35 de ani este considerată drept indicație la chimioterapie de 50% dintre oncologi [8]. La femeile în postmenopauză, cu risc sporit de recurențe, sunt indicați inhibitorii de aromatază și tamoxifenul. Subtipul Luminal A, de rând cu Luminal B/HER2⁺, are cea mai înaltă

rată de 5 ani supraviețuire – 75% [13]. În pofida schemelor de tratament bine definite, subtipul Luminal A, deopotrivă cu Luminal B, are cel mai înalt grad de metastazare limfonodală [17].

Luminal B

Este considerat un subtip ER pozitiv, la care ceilalți parametri imunohistochimici (PR, Ki67, HER2) nu corespund definiției de Luminal A [8]. Rata acestui subtip în clasificarea moleculară atinge circa 20%. Actualmente, acest subtip este subdivizat în:

1. Luminal B/HER2⁻, care corespunde definiției clasice, propusă de Perou et al., precum ER⁺, HER2⁻ [1]. În plus, este necesar cel puțin unul din următorii parametri: Ki67 egal sau mai mare de 14%, PR negativ sau mai mic de 20%. Tratamentul propus include terapia hormonală și citostatice, preferențial antracicline.

2. Luminal B/HER2⁺ are definiția imunohistochimică ER pozitiv, HER2⁺ (numit și Luminal B/HER2⁻, supraexpresat sau amplificat), la orice valoare pentru Ki67 și PR. Tratamentul recomandat este mai frecvent combinat, indicând citostatice+tratament anti-HER2+terapie endocrină [8]. Prognosticul în acest subtip este mai rezervat, în comparație cu primele două, fiind apropiat statistic cu subtipul HER2⁺.

HER2 pozitiv

HER2/neu este o protooncogenă care codifică sinteza unei proteine de 185 kDa, membră a familiei de receptori transmembranari tirozin-kinazici. Fiind activată, această enzimă dimerizează și pe diferite căi de semnalizare inhibă apoptoza, astfel stimulând proliferarea celulară. În 1987, Slamon a determinat că amplificarea acestei gene corelează cu diminuarea ratei de supraviețuire.

Subtipul HER2⁺ (sinonim HER2 supraexpresat sau ErbB2) este determinat în 10-15% cazuri. Este caracterizat prin expresia în abundență a receptorului HER2, care în 80% cazuri este asociată cu amplificarea genei HER2 (HER2 amplicon pe cromozomul 17q12). Tipic pentru acest subtip este și mutația genei Tp53 [18]. În restul cazurilor (20%), expresia pozitivă a HER2 este frecvent asociată cu receptorii ER și PR pozitivi, fapt ce califică tumorile date drept Luminal B/HER2⁺. Subtipul HER2⁺ se caracterizează prin comportament clinic agresiv, cu recurențe frecvente și prognostic nefavorabil. Determinarea celulelor tumorale HER2⁺, este privită drept o indicație contemporană pentru utilizarea herceptinei (sau trastuzumab), indiferent dacă carcinomul este ER⁺ sau ER⁻ și de preferat în combinație cu citostaticele [8]. Rata pacienților cu 5 ani supraviețuire este de 50% [13].

Basal-like

Este unul din cele mai studiate subtipuri, numit „Basal-like” datorită sursei sale – celulelor neoplazice care din abundență expresează gene/receptori, uzual determinate în condiții de normă în celulele mamare bazale și mioepiteliale: citokeratinele de molecularitate înaltă (CK5/6, 14, 17), P-cadherina, caveolinele 1 și 2, nestina, receptorul EGFR (factorul epidermal de creștere), CD44 [19]. Important este faptul că în procesul de tumorigeneză, acest subtip poate achiziționa markeri atipici. Impropiu, dar uneori acest sub-

tip exprimă caracteristici proprii epiteliului Luminal, cum ar fi citokeratinele 8/18 și cKit-ul (CD117), ultimul fiind frecvent întâlnit și în alte subtipuri ER negative [20]. Paradoxal, dar în 6-29% cazuri acest subtip este și ER, PR pozitiv, iar în 9-13% poate fi chiar și HER2⁺ [2, 6]. Aceste date au servit drept bază pentru a conchide că subtipul Basal-like are drept origine nu numai celula stem bipotentă, dar și predecesorii Luminali [9, 21]. Asocierea markerilor Luminali și bazali constituie cauza apariției în literatura de specialitate a subtipului Luminobasal [22].

Pentru confirmarea diagnosticului de subtip Basal-like este recomandat, de rând cu receptorii hormonal și HER2, să fie utilizați CK5/6 și EGFR, caracteristic determinați drept pozitivi la acest subtip [6]. Metoda dată (*five marker method* sau *Core basal group*) are o sensibilitate de 76% și 100% specificitate. Însă, conform lui Badve et al., în 18-40% cazuri, carcinomul Basal-like definit după profilul genetic nu are un fenotip histochimic caracteristic acestui tip și invers, 8-29% din carcinoamele Basal-like, definite ca markeri surogat imunohistochimici nu coincid cu profilul genetic caracteristic acestui subtip [21].

Definiția imunohistochimică a acestui subtip a evaluat pe parcursul timpului după cum urmează:

1. Inițial a fost definit la absența expresiei ER, PR și HER2 [1, 2].

2. Apoi a fost adăugată expresia uneia sau mai multor citokeratine bazale (CK 5/6, CK14, CK17). Pragul limită pentru a considera tumora CK5 pozitivă a fost > 1% de celule pozitiv marcate. De menționat că anticorpul CK5 este mai sensibil, în comparație cu CK5/6 în determinarea citokeratinelor bazale.

3. Ulterior, absența expresiei ER și HER2 a evaluat în concordanță cu expresia pozitivă a CK5/6 și/sau EGFR. De menționat că EGFR pozitiv s-a determinat în 54% cazuri în concordanță cu CK5/6 pozitiv și în 11% cazuri – cu CK5/6 negativ. Prezența acestui marker (EGFR) este asociată cu prognostic rezervat, indiferent de status-ul limfonodal.

4. La moment, este definit în cazul absenței expresiei ER, PR și HER2 în concordanță cu expresia pozitivă CK5/6 și/sau EGFR.

5. Definiția subtipului Basal-like, propusă pentru utilizarea în practica oncologică, este ER și PR negativ, HER2 absent [8].

Carcinoamele Basal-like, în marea majoritate histologic, sunt ductal invazive de tip NST (*no special type*), de asemenea, uneori prezentând particularități proprii tipurilor medulare, metaplastice, secretorii, mioepiteliale sau carcinomului cistic adenoid. Recent, s-a constatat că, rareori, în carcinomul lobular invaziv și celule tumorale pot expresa citokeratina CK5/6. Subtipul Basal-like, deseori, se caracterizează printr-un grad histologic G3 (în 91% cazuri), un indice mitotic înalt, zone centrale de necroză, infiltrate limfocitare pronunțate, arii metaplastice. Conform frecvenței, acest subtip prevalează la femeile tinere de origine africană și hispanică și este asociat cu factori de risc bine definiți [10]. Particularitățile morfologice și imunohistochimice ale acest-

tui subtip sunt foarte asemănătoare cu tumorile derivate din culturi celulare cu mutații BRCA1 și p53. Tratamentul este bazat pe chimioterapie. Subtipul Basal-like este diagnosticat în 15-20% cazuri. Rata maximă a recurențelor se înregistrează la 3 ani, rata de 5 ani supraviețuire este de 68%, iar 65% din paciente nu dezvoltă metastaze în decursul acestor 5 ani.

Subtipurile moleculare în stadiul de cercetare Triplu negativ

Profilul imunohistochimic de la prima definire nu s-a schimbat, fiind caracterizat drept ER⁻, PR⁻ și HER2 negativ [1-3]. Inițial, acest subtip a fost considerat drept sinonim al Basal-like. Prin utilizarea markerilor adiționali, acest subtip este structurat actualmente în Basal-like, Cinci-negativ (sau fenotip 5-NP) și Claudin-low. O serie de subtipuri, derivate din Triplu-negativ sunt în stadiul de descifrare genetică: *Basal-like1*, *Basal-like2*, *Immunomodulator*, *Mezenchimal*, *Mezenchimal stem-like*, *Luminal-androgen receptor* [23]. Conform autorilor, fiecărui subtip îi este caracteristic un anumit set de gene. Astfel, Basal-like1 și 2, exprimă genele frecvent implicate în sinteza factorilor de creștere. Subtipul Immunomodulator are la bază kitul genetic, caracteristic celulelor imune, iar Mezenchimal și Mezenchimal stem-like, genele responsabile de motilitatea și diferențierea celulară. Diferențierea ultimelor 2 subtipuri utilizează expresia diminuată a genelor proliferative în Mezenchimal stem-like. Subtipul Luminal-androgen receptor este caracterizat de supraexpresia receptorilor ER, PR, de rând cu genele responsabile de status-ul AR (androgen receptor). Unele clasificări și recomandări practice contemporane mai utilizează și termenul de Triplu-negativ ca sinonim al Basal-like [8]. Tipic triplu-negativ, cu caracteristici histologice și genetice deosebite, este considerat carcinomul cistic adenoid.

Normal-like

Profilul molecular al acestui subtip include semănături genetice proprii fibroadenomului și mostrelor de glandă mamară în normă, țesutului adipos și matricei extracelulare, expresând în abundență laminina și integrina alpha 7 [24]. Expresia histologică frecventă este celularitatea diminuată (< 50%). Tumorile acestui subgrup nu sunt încă bine definite, existând suspiciunea că sunt, de fapt, un artefact de colectare și contaminare masivă a tumorii cu țesut normal [7]. Conform lui Perou și Sorlie et al. [1-3], acesta se referă la carcinoamele ER negative, există însă și rezultate contradictorii, evidențiind tumorile date în grupul predominant ER-pozitiv [7, 25]. Înregistrat în 10-15% cazuri, acest subtip exprimă CD36, alcool dehidrogenaza tip 2, glicerol-3-fosfat dehidrogenaza, lipoprotein lipaza A, vimentina, TWIST1 [2]. Ultimii 2 markeri, vimentina, TWIST1, precum și fenotipul frecvent întâlnit CD24⁻/CD44⁺ sugerează sursa sa bazală (stem). În pofida acestei surse nediferențiate, subtipul Normal-like, de rând cu Luminal A, este asociat cu un prognostic favorabil [25]. Rata de 5 ani supraviețuire – 94%.

Molecular apocrin

A fost denumit grație expresiei apocrine a celulelor în preparatele histologice: citoplasmă eozinofilă cu granulație

fină, nucleu și nucleoli relativ mari. Frecvent, aceste tumori au un caracter agresiv în evoluție, un grad histologic G3, prezintă invazie limfovaculară și metastaze timpurii. Diagnosticul este afirmativ în cazul când celulele apocrine constituie cel puțin 90%. Rata acestor tumori constituie circa 4%, iar riscul de îmbolnăvire crește odată cu vârsta. Prezența fenotipului histologic specific însă nu este asigurat și de un profil imunohistochimic particular. Astfel, în studiul efectuat de Lehmann-Che et al., tabloul histologic specific a fost determinat în doar 7% cazuri, diagnosticate ca molecular apocrine [26]. Acest subtip este asemănător după profil cu HER2⁺, însă specific îi este supraexpresia receptorului androgenic (AR). De menționat, că AR⁺ este determinat în circa 70% carcinoame mamare, deseori asociindu-se cu receptorii ER și PR pozitivi. Însă, conform datelor relatate de Celis et al., una din caracteristicile moleculare specifice acestui subtip este receptorul estrogenic negativ [27]. În tumorile hormon-independente, acest receptor este determinat în circa 30%, creând dificultăți de diagnostic diferențial cu subtipurile Basal-like și HER2⁺ [28]. Activarea genomului pe secvența AR este cauza rezistenței la hormonoterapie în cazurile ER⁺, iar supraexpresia adiacentă a HER2 în 50% cazuri, servește rațional drept indicație pentru utilizarea în tratament a trastuzumabului. În comparație cu subtipul molecular apocrin, subtipul Basal-like este exclus datorită absenței în 100% cazuri a expresiei AR, HER2 și GCDFP1. După Niemeier et al., pentru a diagnostica acest subtip, este suficientă una din combinațiile de markeri: ER(-)/PR(-) /HER2(+)/AR(+) sau ER(-)/PR(-)/HER2(-)/AR(+) [29]. Însă Lehmann-Che et al. consideră că confirmarea acestui subtip în baza determinării imunohistochimice a markerului AR nu este suficientă, din cauza expresiei acestuia în doar 58% cazuri de subtipuri molecular apocrin, justificate și prin teste genetice [26]. Aceste date corelează cu rezultatele anterioare. Collins et al. au determinat supraexpresia AR în 70% carcinoame mamare, iar Loibl (2011) susține că majoritatea sunt tumori Luminale cu grad histologic diminuat [11, 30].

Conform autorilor, profilul imunohistochimic al acestor tumori trebuie completat cu markeri suplimentari și poate fi caracterizat drept ER⁻ (în 93% cazuri), PR⁻ (97%), AR⁺ (58%), FOXA1⁺ (90%) (*Forkhead box protein A1*), HER2⁺ (67%), GCDFP1⁺ (57%), EGFR (70%) CK5/6⁻ (89%), CK17⁻ (95%) [26]. Specificitatea markerului FOXA1 (factor ce facilitează recrutarea ER și AR) este limitată din cauza expresiei pozitive a acestuia și în 30% – de carcinom Basal-like. Nu este strict specific nici markerul GCDFP15 (produs ce rezultă în urma acțiunii AR asupra genei *PIP-prolactin induced protein*), determinat pozitiv în ambele grupuri de carcinom mamar, hormon-dependent și independent. Recent, Lehmann et al. au descris un nou subtip *Luminal androgen receptor pozitiv* în componența grupului Triplu-negativ [23]. Caracteristica imunofenotipică a acestuia însă este identică cu a subtipului molecular apocrin. Aceasta indică că subtipul dat încă nu este clar definit ca entitate nosologică, iar aplicarea în practică este prea timpurie.

Subtipul *Interferon-rich*

Acest subtip face parte din grupul Triplu-negativ, caracterizat în plus și prin supraexpresia genelor reglate de interferon, cum ar fi STAT1. Are un prognostic relativ mai bun, în comparație cu subtipurile Basal-like și HER2⁺ [31].

Subtipul *Claudin-low*

Herschkowitz et al. au comparat profilul genetic al carcinomului mamar uman cu tumorile derivate la șoareci genetic modificate [5]. Astfel a fost determinat un subtip intrinsec nou, căruia îi este caracteristică expresia diminuată a Claudin-genelor, obișnuit necesare la definirea joncțiunilor celulare strânse. Nivelul expresiei genelor răspunzătoare de proliferare este slab pronunțat, poziționând acest subtip între Basal-like, HER2⁺, Luminal B, pe de o parte, și Luminal A, Normal-like, pe de altă parte. Aceasta a sugerat clasificarea tumorii date în categoria de "slow cycling tumors" (tumori cu ciclul celular încetinit) [6]. De menționat că majoritatea tumorilor corespondente la șoareci erau cu deficiențe genetice BRCA1 și p53. Acestui subtip încă de la descoperire i s-au atribuit particularități transcriptomice, caracteristice unui cancer derivat din celulele stem [5]. Actualmente, profilul molecular este definit ca ER⁻, PR⁻, HER2⁻, CDH1^{low/-}, CLDN^{low/-}, CK8/18⁻, CK5/6⁻, E-cadherin⁻, frecvent CD44⁺. Important este faptul că în 15-25% cazuri, acest subtip este și ER, PR pozitiv [6]. Componentul infiltrativ limfocitar bine dezvoltat este susținut de prezența în abundență a markerelor, proprii B și T limfocitelor, precum ar fi CD4 și CD79a. De rând cu claudina, un component necesar joncțiunilor intercelulare, acest subtip pierde și E-cadherina. Aceste caracteristici genetice ar induce presupunerea că subtipul Claudin-low corespunde din punct de vedere histologic carcinomului lobular invaziv. Morfologic însă, patternul este mai frecvent ductal invaziv, metaplastic și medular, însoțit de infiltrate limfocitare abundente, grad histologic G3 [6].

Conform lui Perou et al., subtipurile intrinseci reflectă celulele mamare oprite în diferențierea sa epitelială la un anumit stadiu [32]. Astfel, conform autorului, subtipul Claudin-low reprezintă cea mai primară tumoră, celulele căreia manifestă cea mai mare similaritate cu celulele stem mamare. În favoarea acestei presupunerii, pledează faptul că subtipul Claudin-low, de rând cu cel Normal-like, expresează în abundență aldehid dehidrogenaza 1 (ALDH1), caracteristică celulelor stem mamare normale și canceroase [33]. Datele experimentale susțin că acest tip de carcinom conține în abundență și celule stem CD44^{high}/CD24^{low/-}. Analizând genomul acestor celule, s-a determinat semnătura genetică responsabilă de inițierea creșterii tumorale, care prin surprindere conține multiple gene proprii celulelor mezenchimale, precum ZEB2 și TWIST1. Expresia ultimei (TWIST1) în abundență este considerată drept cauza represiei E-cadherinei [32]. Sursa sa precoce de origine (celula stem) este un impediment în diagnosticul diferențial al acestui subtip cu tumorile stromale.

Acest carcinom este diagnosticat în 12-14% cazuri [15]. Ignorarea acestuia în practica cotidiană pledează în favoarea diagnosticării subtipului Basal-like. Prognosticul pentru

acest subtip este mai nefavorabil în comparație cu Luminal A sau are aceleași valori ca și în cazurile Luminal B, HER2 și Basal-like. Tratamentul este limitat la chimioterapie. Datele preliminare privind sensibilitatea la terapia adjuvantă pledează acest subtip intermediar, între Basal-like și subtipurile Luminale.

Subtipul cu Fenotip 5-negativ (5-NP)

Profilul molecular al acestui subtip include expresia negativă a 5 markeri: ER, PR, HER2, CK5/6 și EGFR. O supra-viețuire de 5 ani ating 50% dintre paciente [13]. În pofida faptului că acest subtip a fost reprezentat în majoritate de tumori cu grad G2, autorul susține că prognosticul în cazul 5-NP este mai rezervat decât pentru subtipul Basal-like. Aceasta însă este în contradicție cu rezultatele publicate anterior [12]. Cel mai probabil, în viitor, la utilizarea markerilor adiționali, acest subtip va fi clasificat în subtipuri adiționale din care cauză este numit adițional „neclasificat”, nume inițial atribuit și subtipului Normal-like.

Clasificarea carcinomului mamar în subtipuri moleculare Luminal A, Luminal B/HER2⁺, Luminal B/HER2⁻ și Basal-like are și neajunsuri, care îi limitează utilizarea clinică:

- din toate subtipurile propuse, la moment doar diagnosticul de Basal-like (*Core-basal*) are o valoare predictivă;
- metodele utilizate de diverse grupuri de cercetare în delimitarea subtipurilor nu sunt ajustate, standardizate, prezentând divergențe în modelarea cercetărilor și taxonomie. Astfel, 25% din tumorile ER⁺ în clinică sunt reevaluate și catalogate drept non-Luminale în urma procedurilor genetice [7];
- un șir de profiluri moleculare sunt încă în stadiul de cercetare, altele, cum ar fi Normal-like – pe cale de a fi excluse;
- cu toate că diferențierea carcinomului întrunește multiple stadii, clasificarea carcinomului mamar după profilul hormonal este bimodală (ER^{+/-}) și nu reflectă toate subtipurile posibile;
- pragul de definire a tumorii drept pozitivă/negativă, în funcție de numărul celulelor ER, PR imunomarcate, variază în limite largi (1-20%). Aceasta permite comutarea subtipului din grupul ER⁺ în ER⁻, astfel schimbând ușor subtipul și esențial prognosticul și tratamentul;
- subtipurile nu sunt stabile. Fiecare subtip este bine definit imunohistochimic, însă de rând cu calitățile clasice, sunt și excepții nu tocmai în favoarea dezvoltării nosologiei a subtipurilor moleculare.

O altă clasificare a subtipurilor moleculare a fost prezentată de Blows et al. (fig. 1) [12]. Astfel, carcinomul mamar identic viziunii clasice a lui Perou et al. este divizat în baza expresiei receptorilor ER și PR, în Luminal (*hormone-dependent*, ER⁺, PR⁺) și non-Luminal (*hormone-independent*, ER⁻, PR⁻) [1]. La următoarea etapă, ambele subgrupuri sunt cercetate la expresia receptorului HER2, evidențiind cazurile pozitive și negative. La etapa a 3, sunt evaluați receptorii CK5/6 și EGFR, divizând cazurile în basal-pozitive și basal-negative. Conform acestei viziuni, se deosebesc 8 subtipuri de carcinom:

1. Luminal/HER2⁻/Basal corespunde subtipului Luminal A. În cercetarea dată, acest subtip a constituit 92% din totalitatea cazurilor subgrupului Luminal/HER2⁻.

2. Luminal/HER2⁻/Basal⁺ – acest subtip include tumorile care, de rând cu hormon-receptorii, prezintă și unul din receptorii proprii celulelor bazale. Aici, se încadrează perfect cele 6-29% excepții ale subtipului Basal-like clasic prezentate mai sus [2, 15]. În alt studiu, frecvența acestui subgrup a constituit 8% [12].

3. Luminal/HER2⁺/Basal⁻ – descrierea imunofenotipică HER2⁺ corespunde subtipului Luminal B/HER2⁺ clasic.

4. Luminal/HER2⁺/Basal⁺ – acest subtip prezintă receptori din toată linia de diferențiere mamară.

5. Non-Luminal/HER2⁺/Basal⁻ – echivalent după descriere cu subtipul clasic HER2⁺. Conform autorului, constituie 6% din cazuri.

6. Non-Luminal/HER2⁺/Basal⁺ – acest subtip este constituit din celule cu receptori caracteristici pentru subtipurile *Core-basal* și HER2⁺ pozitive. Aici se încadrează și cele 9-13% cazuri inexplicabile de Sorlie et al. pentru subtipul Basal-like, asociate cu receptorul HER2 pozitiv [2].

7. Non-Luminal/HER2⁻/Basal⁺ este echivalentul subtipului Basal-like, expresând doar CK5/6 și EGFR. Din totalul (16%) cazurilor grupului Non-Luminal-HER2⁻ (sinonim Triplu-negativ în varianta clasică), acesta constituie 58%, iar din lotul total de studiu – 9%.

8. Non-Luminal/HER2⁻/Basal⁻ corespunde subtipului 5-NP (toți cinci markeri sunt negativi). În subgrupul Non-Luminal-HER2⁻ acesta constituie 42%, iar din cohorta totală – 7%.

Originea carcinomului mamar

Un șir de autori presupun că clasificarea histologică a carcinomului reflectă, în special, diferențierea tumorală și nu histogeneza. Adepții divizării moleculare a carcinomului

mamar subliniază impactul histogenetic al noii clasificări. Sorlie et al. au sugerat că subtipurile luminal și bazale de carcinom derivă corespunzător din celulele mamare luminal și bazale [2]. Astfel s-a delimitat o nouă direcție de studiu, axată pe determinarea sursei de dezvoltare a carcinomului mamar [34]. Deși ipoteza privind existența celulelor stem canceroase mamare există de mai mult timp, izolarea și caracterizarea acestora a fost posibilă relativ recent. Teoria dată (*cancer stem cell theory*) declară că în tumoare există un grup mic de celule responsabile pentru inițierea și proliferarea tumorii, în rest tot componentul celular al tumorii are un potențial tumorigen diminuat. Altfel spus, doar o mică populație celulară din carcinomul mamar are capacitatea de a se auto-reînnoi și reconstitui din totalitatea celulară a tumorii primare.

Originea celulară a celulelor canceroase mamare nu este încă bine determinată, fiind propuse 2 ipoteze. Prima susține că heterogenitatea carcinomului mamar este rezultatul diferitor tipuri de oncogene, activate în celula stem mamară. Astfel, activarea oncogenei X va rezulta cu subtipul basal, a oncogenei Y – cu subtipul ErbB2, a oncogenei Z – cu subtipul Claudin-low, a genei tumor suppressor X – cu Luminal A, a genei tumor suppressor Y – cu Luminal B. A 2-a teorie presupune dezvoltarea celulelor tumorale din progenitorii celulari pe parcursul diferențierii. Celula mamară stem este presupusa sursă pentru subtipul Basal și Claudin-low, iar celula progenitoare luminal-comitată poate dezvolta subtipurile luminal și ErbB2. Celula progenitoare mioepitelial-comitată ar putea să dezvolte varianta Claudin-low.

Corelând rezultatele analizelor genetice, transcriptomice s-au determinat un șir de particularități comune pentru carcinoamele ductal invazive de tip NST cu grad histologic G1, carcinomul lobular invaziv, tubular, cribriform și tubulo-lobular:

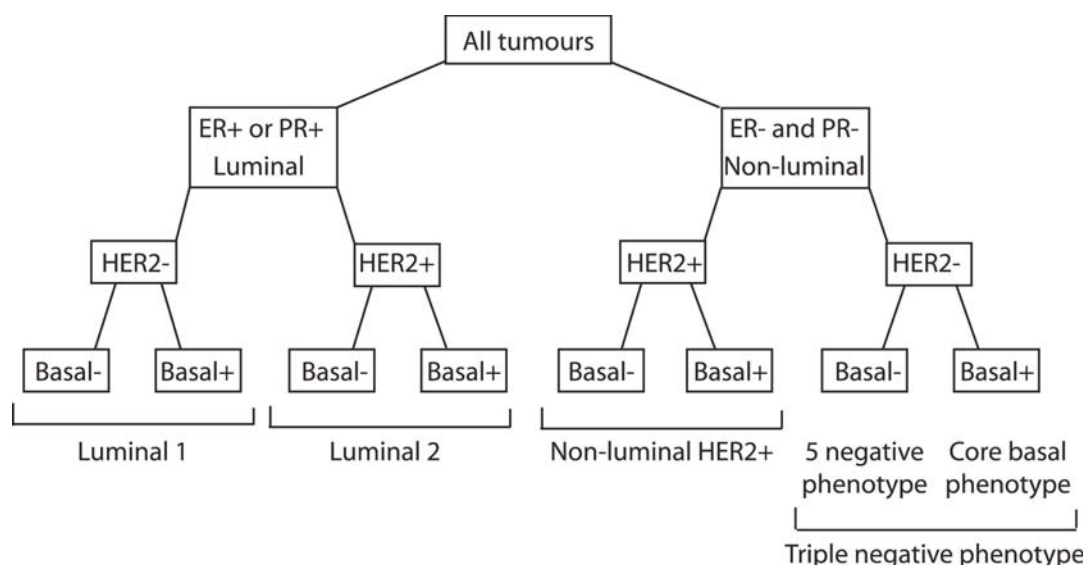


Fig. 1. Clasificarea subtipurilor moleculare după Blows et al. (2010).

Această viziune a subtipurilor moleculare privește procesul de diferențiere a epitelului mamar ca unul dinamic, iar procesul de carcinogeneză poate surveni la oricare din ele. Un neajuns al acestei clasificări este absența estimării ratei de proliferare a celulelor tumorale, apreciată în clasificarea primară cu markerul Ki67.

1. Au aceeași prezentare clinică, în pofida descrierii histologice diferite.

2. Au același grup de leziuni preinvazive (hiperplazii atipice, carcinoame *in situ*).

3. Imunofenotip similar: obișnuit sunt ER și PR pozitive, nu expresează HER2.

4. Au același pattern al aberațiilor genetice: deleții la 16q, cuplate cu surplusuri 1q și 16p, grație translocațiilor cromozomiale dezechilibrate.

Aceste date au servit drept bază pentru a susține că formele histologice sus-numite au la origine același grup de progenitori, astfel delimitând "low grade breast neoplasia family" (familia neoplaziei mamare cu grad diminuat) [35].

O altă ipoteză ține de transformarea malignă a celulei stem mamare normale (MaSC). Existența MaSC a fost presupusă și ulterior dovedită în multiple cercetări [36]. Inițial s-a izolat o clasă de celule cu pattern $CD44^{high}/CD24^{low/-}$, capabile de a genera tumori la implantarea a cel puțin 200 de celule la șoareci imunocompromiși. Această activitate tumorigenă se păstra și după multiple pasaje. Din contra, celulele canceroase la care absentează semnătura $CD44^{high}/CD24^{low/-}$ nu erau capabile de a genera tumori la orice populație numerică. Balic et al. au determinat celule cu astfel de fenotip în măduva osoasă a pacienților cu cancer mamar, sugerând că combinația $CD44^{high}/CD24^{low/-}$ este un marker al activității metastatice sporite [37]. Numeric această populație constituie 0,6-5% din totalul celulelor tumorale și este caracterizată printr-o rată sporită de proliferare, înaltă motilitate celulară.

Semnătura genetică a celulelor cu astfel de fenotip a corelat surprinzător atât cu rata totală de supraviețuire, cât și cu perioada de absență a recurențelor. Astfel, s-a presupus că cuantificarea celulelor stem mamare canceroase ar avea o valoare prognostică [25]. Izolarea cantitativă prin citometrie de flux a celulelor stem mamare a fost posibilă odată cu descoperirea rolului enzimei intracelulare aldehyd dehidrogenaza 1 (ALDH1) drept marker al celulelor stem. Ginestier et al. susțin că celulele stem $ALDH1^+$ și fenotip $CD44^{high}/CD24^{low/-}$ posedă un potențial tumorigen crescut [38]. Determinarea celulelor $ALDH1^+$ s-a dovedit a fi de importanță practică, tumorile cu astfel de pattern fiind asociate cu grad histologic 3 și prognostic nefavorabil. Mai mult, subtipurile bazale care au un fenotip triplu-negativ, conțin un număr net superior de celule stem mamare canceroase comparativ cu alte subtipuri [28]. Recent, Neumeister et al. au determinat că coexpresia ALDH1, CD44 și a citokeratinelor pledează pentru un prognostic nefavorabil [39]. Tumorile $ALDH1^+$ sunt relativ rezistente la chimioterapia secvențială cu paclitaxel și epirubicină. Mai mult, populația numerică a acestor celule chiar crește după terapia neoadjuvantă.

Drept marker prospectiv al MaSC poate fi considerat și CD49f, nivelul sporit al căruia în carcinomul mamar corelează cu rata de supraviețuire redusă. Utilizând doi markeri de suprafață, EpCAM și CD49f, Lim et al. au determinat 3 populații celulare derivate ale MaSC în glanda mamară normală [36]:

1. MaSC/celule bipotente, cu fenotip $CD49f^{high}/EpCAM^-$.

2. Celule progenitoare Luminal-comitate, caracterizate conform markerilor $CD49f^+/EpCAM^+$.

3. Celule mature $ER^+/Luminale$ cu fenotip $CD49f^+/EpCAM^+$.

Autorii au demonstrat că celulele progenitoare luminal-comitate sunt foarte asemănătoare după profilul genetic cu tumorile mamare Basal-like. Mai mult, această subpopulație a prezentat o expansiune aberantă a mutațiilor BRCA1, prezența cărora prezintă un risc sporit (80%) de dezvoltare a neoplasmului. După Prat et al., comparând ierarhia de dezvoltare a epitelului glandular mamar cu subtipurile carcinomului, cel mai aproape de MaSC/bipotente este Claudin-low [6]. Utilizând dubla imunofluorescență cu pan-keratină, drept marker epitelial și vimentina în calitate de marker mezenchimal, s-a determinat o colorare dublă a celulelor tumorale în 85% din subtipurile Claudin-low și Basal-like. Aceasta a permis autorilor să susțină că celulele canceroase din subtipurile menționate sunt de natură epitelială și posedă proprietăți mezenchimale reziduale.

Celula progenitoare luminal-comitată este presupusă sursă de dezvoltare pentru Basal-like și $HER2^+$, subtipurile Luminale având drept sursă celulele mature $ER^+/Luminale$. Mai puțin este cunoscut în această ierarhie despre celulele mioepiteliale. Visvader et al. susțin că precursorul mioepiteliocitului derivă din celula MaSC/bipotentă înainte ca aceasta să devină luminal-comitată, fără a evidenția careva corelații cu subtipul Claudin-low [34].

După Creighton et al. dezvoltarea diverselor subtipuri moleculare este posibilă pe 2 căi [40]:

A. Modelul „evoluției liniare” – mutațiile genetice secvențiale pot conduce la dediferențierea treptată a celulei luminal până la subtipul Basal-like.

B. Modelul „căilor distincte de progresie” – o celulă luminală normală este convertită într-un subtip anumit datorită unei mutații specifice (fig. 2).

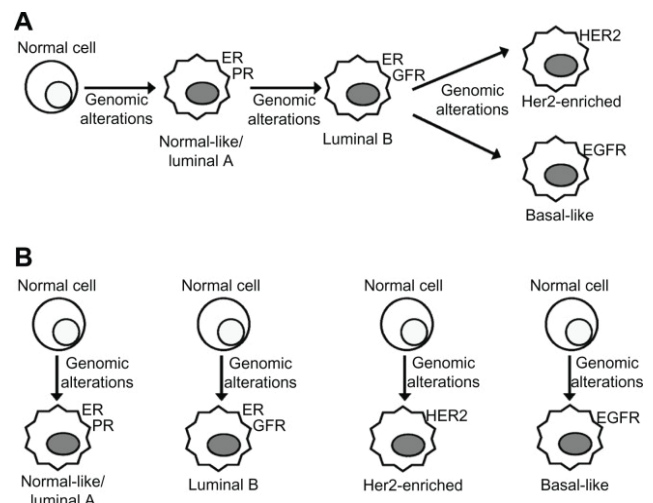


Fig. 2. Căile de dezvoltare a subtipurilor moleculare după Creighton CJ (2012).

Aberații genetice și subtipurile moleculare

Tumorigeneza este un proces multistadial, care include diferite alterații genetice, calitative și cantitative, precum și alterări epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificarea proteinelor histone. Studiile în domeniu caracterizează carcinomul mamar ca foarte heterogen la nivel de genom, iar cercetările bazate pe hibridizarea genomului au demonstrat diferențe genetice între subtipurile moleculare din același grup. Depleția la cromozomul 16q este considerată drept eveniment precoce în gradul histologic G1. Astfel, s-a demonstrat absența brațului lung al cromozomului 16 în 65% carcinoame ductal invazive cu grad histologic G1, ER⁺ și în 16% – cu grad G3, ER⁻. Acest pattern al depleției a stat la baza concluziei, că majoritatea tumorilor G1 nu progresaază pe parcursul evoluției bolii în G3, fiindcă aceasta necesită restabilirea materialului genetic pierdut. Depleția dată este specifică în totalitate carcinomului lobular infiltrativ și ductal invaziv G1. Un surplus de material genomic la nivelul cromozomului 6 (6p21-p25) a fost citat drept caracteristic tumorilor ER⁻ și subtipurii Basal-like. Faptul că profilul genetic presupune și un anumit subtip molecular este demonstrat de Sorlie et al, punând în evidență mutațiile BRCA1 mai frecvent în tipul Basal-like, iar BRCA2 în cele Luminale [3].

Lim et al. însă contestă, susținând că mutațiile BRCA1 sunt mai curând specifice celulelor progenitoare comitate, decât celulelor bazale stem [36]. După Prat et al., mutațiile BRCA1 sunt cel mai frecvent înregistrate în subtipul Basal-like (67%), posibile în 22% de Claudin-low, și rareori întâlnite (5,5%) în subtipurile HER2⁺ și Normal-like (5,5%) [6].

Mutațiile TP53 sunt frecvent întâlnite în grupul ER⁻, în special în 90% subtipurile Triplu- negative și în 50% din subtipurile Molecular-apocrin [26].

Concluzii

Managementul pacientelor cu carcinom mamar este încă ghidat de particularitățile clinicopatologice și markerii histopatologici. În pofida multiplelor cercetări în domeniul geneticii, doar 3 markeri au influență predictivă și sunt de comun acord utilizați în definirea tacticii terapeutice. Receptorii la ER (estrogen) și PR (progesteron) sunt markeri predictivi în terapia endocrină, iar markerul HER2 (factorul uman de creștere epidermală 2) drept țintă moleculară pentru trastuzumab și lapatinib. Acești markeri sunt implementați în practica oncologică în combinație cu alți receptori în calitate de ghiduri diagnostice (drept exemplu StGallen), fie sunt incluși în algoritme multivariabile necesare în ajustarea tratamentului personalizat (precum Adjuvant!Online). Rezultatele obținute în urma acestor implementări sunt contradictorii, grație heterogenității morfologice a carcinomului mamar, a surselor celulare variate, a structurii moleculare prea complicată, și numărului mic de markeri aprobați pentru diagnostic în practica oncologică. Deși unele scheme de tratament par a fi efective, nu există încă un potențial suficient pentru realizarea unei terapii personalizate.

Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută de grantul 13.820.09.08/RoF de Cooperare bilaterală România-Moldova a Academiei de Științe a Moldovei.

Referințe bibliografice

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869-74.
3. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-23.
4. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010;23(suppl 2):S60-S64.
5. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007;8:76.
6. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:68.
7. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160-7.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
9. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:718-730.
10. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1094-1101. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs264>
11. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130:477-487.
12. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5):e1000279.
13. Engström MJ, Opdahl S, Hagen AI, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(3):463-73.
14. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-750.
15. Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:203-209.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:907-922.
17. Zhou W, He Z, Xue J, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS One*. 2012;7(4):e35881.
18. Varna M, Bousquet G, Plassa LF, et al. TP53 status and response to treatment in breast cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:284584.
19. Klingbeil P, Natrajan R, Everitt G, et al. CD44 is overexpressed in basal-like breast cancers but is not a driver of 11p13 amplification. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:95-109.
20. Westbury CB, Reis-Filho JS, Dexter T, et al. Genome-wide transcriptomic profiling of microdissected human breast tissue reveals differential expression of KIT (c-Kit, CD117) and oestrogen receptor-alpha (ERalpha) in response to therapeutic radiation. *J Pathol*. 2009;219:131-140.

21. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011;24(2):157-67.
22. Joensuu K, Leidenius M, Kero M, et al. ER, PR, HER2, Ki-67 and CK5 in early and Late Relapsing Breast cancer-Reduced CK5 expression in Metastases Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2013;7:23-34.
23. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121:2750-2767.
24. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* 2008;26:1-10.
25. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. *Sci Rep.* 2014;4:4002.
26. Lehmann-Che J, Hamy AS, Porcher R, et al. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15. *Breast Cancer Res.* 2013;15(3):R37.
27. Celis JE, Cabezón T, Moreira JM, et al. Molecular characterization of apocrine carcinoma of the breast: validation of an apocrine protein signature in a well-defined cohort. *Mol Oncol.* 2009;3:220-237.
28. Park SY, Lee HE, Li H, et al. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:876-87.
29. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol.* 2010;23:205-212. <http://breast-cancer-research.com/pubmed/19898421>
30. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, et al. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol.* 2011;24:924-931. <http://breast-cancer-research.com/pubmed/21552212>
31. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, et al. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol.* 2007;8(8):R157.
32. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):61-70.
33. Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:97-108.
34. Visvader JE. Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. *Genes Dev.* 2009;23:2563-77.
35. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):513-523.
36. Lim E, Vaillant F, Wu D, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med.* 2009;15:907-913.
37. Balic M, Lin H, Young L, et al. Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5615-5621.
38. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell.* 2007;1:555-67.
39. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, et al. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44 and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol.* 2010;176:2131-8.
40. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics.* 2012;6:289-97.

The contribution of genetic polymorphism in the conditioning of the anthropometric and lipid factors of cardiovascular risk

S. Gavriiliuc

Department of Internal Medicine, Discipline Semiology

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: svetlana.gavriiliuc@usmf.md. Manuscript received December 02, 2014; accepted February 02, 2015

Abstract

Background: cardiovascular diseases have a leading place in the morbidity and mortality structure on a global, regional and national level, accounting for about 56% of total mortality in the Republic of Moldova and 26% of premature deaths among people of working age. According to WHO report (2008) regarding noncommunicable diseases profile, the prevalence of obesity in our country is 9.9% in men and 31.0% in women. The National Programme for prevention and control of cardiovascular diseases (2014, the Republic of Moldova) has the fundamental objective to increase population's life expectancy and reduce mortality by 10% until 2020. The impact of cardiovascular disease undermines social and economic development; financial costs for treatment are high and still increasing. The genetic background of cardiovascular risk factors represents 20-60%. Identification of cardiovascular risk factors is crucial because most of them are reversible, therefore, their effects can be reduced. Early identification of underlying polymorphisms may facilitate the initiation of preventive activities. Sources were selected from databases: PUBMED, OMIM and NCBI. Search depth was 10 years. Only works with genomic statistical significance ($p < 10^{-8}$) were included. The strongest associations with obesity have been established for polymorphisms of the following genes: FTO, MC4R, GNPDA2, THEM18 and for dyslipidemia-CETP, APOB, APOE, LPL.

Conclusions: Detailed research of the genetic profile of cardiovascular risk factors in Moldovan people may contribute to proper population stratification in order to develop adjusted approaches for cardiovascular disease prevention and personalized treatment.

Key words: genetic polymorphism, cardiovascular risk factor, anthropometric factors, obesity, lipids.

Contribuția polimorfismelor genetice în condiționarea factorilor antropometrici și lipidici de risc cardiovascular

În Republica Moldova, bolile cardiovasculare (BCV) se plasează pe primul loc printre cauzele de deces al populației, reprezentând circa 56% din mortalitatea totală pe țară, pe parcursul ultimilor 10 ani. Cazurile de deces prin BCV constituie 26% din decesele premature în rândul persoanelor cu vârstă aptă de muncă, acest indicator având o tendință de creștere cu 34%, pe parcursul ultimilor 10 ani. În anul curent a fost aprobat „Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020”, obiectivul general al acestuia fiind majorarea duratei vieții populației și reducerea mortalității cardiovasculare cu zece la sută până în anul 2020 [1].

Factorul de risc reprezintă parametrul care este asociat cu un nivel sporit de incidență a unei boli. Termenul a fost pentru prima dată utilizat de către William B Kannel, fondatorul Studiului Framingham (1961) [2]. La nivel global, în structura mortalității, ponderea factorilor de risc cardiovascular (CV) este următoarea: hipertensiunea arterială (13%), hiperglicemia (6%), sedentarismul (6%), supraponderalitatea și obezitatea (5%). Din decesele cardiovasculare, 61% sunt rezultatul consumului de tutun, hipertensiunii arteriale, indicelui masă-corp majorat (IMC), hipercolesterolemiei, hiperglicemiei, consumului excesiv de alcool, hipodinamiei. Factorii menționați sunt responsabili pentru aproximativ 75% din cazurile de cardiopatie ischemică – principala cauză de deces la nivel mondial [3].

Identificarea factorilor de risc CV are o importanță clinică, deoarece majoritatea sunt reversibili, prin urmare, efectele lor pot fi reduce. Deaceia, este decisivă delimitarea grupului pacienților cu risc cardiovascular sporit la etapa presimptomatică, în scopul intervenției profilactice timpurii.

Factorii de risc CV pot fi divizați în 2 grupe: nemodificabili (vârstă, sex, etnie, istoric familial) și modificabili (tabagism, hipertensiune arterială, hipodinamie, hipercolesterolemie, obezitate, regim alimentar irațional) [4]. Aceștia mai sunt clasificați și ca factori de risc CV convenționali sau tradiționali. În ultimele decenii, au fost descoperiți o serie de factori de risc neconvenționali cum ar fi: indicele glez-nă-braț, homocisteină, afecțiuni periodontale, proteină C de sensibilitate înaltă, indicele de grosime intima-media a arterei carotide, scorul de calciu al arterelor coronare [5].

În studiul INTER-HEART, realizat în 52 de țări, se atestă că următorii 9 factori de risc cardiovascular potențial modificabili (tabagism, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, obezitate abdominală, consum redus de fructe și legume, hipodinamie, abuz de alcool și factori psihosociali) sunt responsabili pentru 90% din riscul atribuibil în populație la bărbați și 94% la femei [6].

Există dovezi că factorii de risc enumerați mai sus, se întrunesc frecvent în cluster, în cadrul sindromului metabolic (SM). SM (valori tensionale majorate, dislipidemie, insulinorezistență și obezitate abdominală) are valoare predictibi-

lă în dezvoltarea BCV și DZ tip 2 [7], iar ameliorarea indicilor SM este asociată cu diminuarea gradului de ateroscleroză preclinică [8]. Fiind foarte răspândit, SM se asociază cu un risc înalt de boli cardiovasculare și de diabet zaharat, prezentând o problemă majoră de sănătate publică [9].

Obezitatea reprezintă o condiție complexă cu implicări medicale, sociale, culturale și morale. Conform definiției OMS, obezitatea este un indice de masă corporală majorat ($IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$), iar supraponderabilitatea este $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ [10]. În raportul OMS (2008), care vizează profilul bolilor noncomunicabile în diferite țări, prevalența obezității în Republica Moldova constituie 9,9% pentru bărbați, 31,0% pentru femei, iar supraponderabilitatea 38,4% – bărbați și 60,1% – femei [11]. Studiul STEPS OMS, realizat în Republica Moldova, a relevat că fiecare al șaselea respondent era supraponderal, iar 22,9% – obezi. Proporția femeilor obeze (28,5%) era de 1,6 ori mai mare decât a bărbaților (17,8%). Media IMC înregistrat a fost de $26,6 \text{ kg/m}^2$ [12].

Analiza a 1,46 mln de europoizi adulți (19-84 de ani), anul 2010, a constatat că supraponderabilitatea și obezitatea sunt asociate cu un indice ridicat al mortalității generale [13]. Studiul cu implicarea a 3000 de participanți cu vârstele cuprinse între 15-34 de ani a relevat că obezitatea accelerează progresia aterosclerozei coronariene la adolescenți și la adulți [14]. Reviul sistematic și meta-analiza a 300 000 de adulți din diferite grupuri etnice a evaluat puterea de predicție a raportului circumferinței abdomenului/taliei și al circumferinței abdomenului separat pentru riscul cardiometabolic, ulterior au fost elucidate dovezi robuste în favoarea raportului circumferinței abdomenului/înălțime în comparație cu circumferința abdomenului și IMC pentru ambele sexe, în calitate de factor de risc cardiovascular. În baza rezultatelor studiului, autorii consideră că acest test poate fi utilizat pentru *screening* [15]. Raportul circumferințelor talie/coapsă s-a dovedit a fi discriminativ mai ales în predicția scorului de calcinare a arterelor coronare, în comparație cu IMC sau circumferința abdominală [16]. Unii autori consideră că acest raport are valori diferite de prognozare la femei și bărbați [17]. Cu toate acestea, IMC majorat în copilărie se asociază cu un risc sporit pentru BCV la maturitate, iar corelațiile fiind mai certe la băieți decât la fete [18]. Studiul a 4,828 de subiecți a identificat prediabet sau diabet zaharat de tipul 2 la bărbații cu procentul de grăsime corporală sporit și $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$. Pentru diagnosticarea etapei de prediabet, mai informativă este evaluarea procentului de grăsime corporală, în raport cu IMC și circumferința abdomenului [19]. De asemenea, s-a observat o prevalență mai mare a obezității în rândul participanților afro-americani, comparativ cu cei de origine caucaziană. În pofida prevalenței sporite la afro-americani și povara factorilor de risc CV vădit majorată, se atestă o corelație mai robustă dintre IMC și factorii de risc CV la caucazieni, sugerând o influență mai

puternică a obezității asupra factorilor de risc CV la aceștia [20]. Subiecții sud-asiatici, chinezi și afro-americii manifestă diabet zaharat mai frecvent, la o vârstă mai precoce și la un IMC mai redus, comparativ cu europoizii [21]. Talia, în mod independent, poate constitui un risc pentru BCV [22]. Autorii meta-analizei a 10 studii (2008) au găsit suficiente dovezi statistice în favoarea puterii semnificative de predicție a raportului circumferinței abdomenului/înălțime, în comparație cu IMC pentru detectarea factorilor de risc cardiovascular [23]. În studiul a 37,674 locuitori din SUA, aparent sănătoși, urmăriți timp de 17,4 ani, au fost reflectate dovezi consistente în favoarea puterii semnificative de predicție a IMC elevat pentru cardiopatia ischemică. S-a constatat că riscul pentru cardiopatia ischemică este asociat cu IMC sporit atât în adolescență, cât și la maturitate [24]. Analiza a patru studii prospective de cohortă, cuprinzând 6328 de participanți, care vizau determinarea IMC atât în copilărie, cât și la adulți, cu durata medie de monitorizare de 23 de ani, a constatat că copiii supraponderali sau obezi, care au rămas obezi la vârsta de adult, au prezentat risc crescut de hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroză a arterelor carotide. Riscurile acestor consecințe nefavorabile în rândul copiilor supraponderali sau obezi, care au devenit normoponderali la maturitate, au fost similare cu ale celor din rândul persoanelor care nu erau obeze [25]. Controlul pe termen lung al IMC, începând cu perioada copilăriei poate fi important în vederea reducerii riscului de a dezvolta cardiopatie ischemică [26]. Există dovezi că IMC la adolescenți este asociat în mod independent și coerent cu dezvoltarea cardiopatiei ischemice [27].

Contribuția efectelor genetice și ale mediului înconjurător la apariția și dezvoltarea factorilor de risc cardiovascular rămâne un teren de interes sporit în cadrul investigațiilor științifice. Analiza studiilor de asociere a scanării întregului genom (GWAS) pe gemenii monozigoti reprezintă calea spre descoperirea interacțiunii genă/mediu. Predispunerea ereditară se realizează în cadrul interacțiunii factorilor mediului ambiant cu factorii comportamentali (stil alimentar, sedentarism, tabagism, alcoolism ș. a.). Progresul tehnico-științific în domeniul analizei genomului a permis studierea interacțiunii dintre polimorfismele genetice, factorii de mediu și factorii comportamentali.

Începând cu anul 2006, au fost publicate o serie de studii de tip GWAS, care relevă asocierea dintre polimorfismele genetice cu o gamă de factori de risc cardiovascular. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

În reviuul sistematic și meta-analiza lui Elks C.E., et al. au fost aduse dovezi în favoarea relevanței componente genetice în determinarea IMC. În pofida dovezilor consistente, estimările eritabilității variau foarte mult între studii și motivele pentru aceasta rămân ambigue. În studiile realizate pe gemeni, nivelul de eritabilitate a IMC a variat între 0,47-0,90, fiind, în general, mai mare decât în studiile efectuate în cadrul familiilor (0,24-0,81). Contribuția genetică a IMC variază cu vârsta și manifestă o influență mai mare în timpul copilăriei [40]. În mai puțin de patru ani, au fost identificați

52 de loci genetici, fiecare manifestând o asociere robustă cu caracterele fenotipice legate de obezitate. Deși acuratețea de predicție a obezității este insuficientă și explică doar o fracțiune din variabilitatea totală, unele teste sunt utilizate pentru a estima riscul și durata de viață a indivizilor obezi. În timp ce unii cercetători consideră, că profilarea genomului personal ar putea avea efecte benefice asupra comportamentului, alții nu susțin această ipoteză [41]. Obezitatea abdominală constituie, fără echivoc, un factor de risc puternic pentru BCV. Pentru a identifica variantele genetice comune (polimorfismele), care influențează circumferința abdomenului, Heard-Costa N. L., et al. (2009) au derulat studiul de tip GWAS, organizat în două etape. În total, 3 loci au manifestat o semnificație de ordinul întregului genom. În prima etapă, cu participarea a 31,373 de persoane de origine caucaziană din opt studii de cohortă, s-a confirmat rolul genei FTO și MC4R și s-a depistat un nou locus asociat cu circumferința abdomenului în gena neurexin 3 [NRXN3 (rs 10146997, $p = 6.4 \times 10^{-7}$)]. Asocierea cu NRXN3 a fost confirmată în a doua etapă prin compararea rezultatelor din etapa întâi cu cele de la 38,641 din studiul GIANT ($p = 0,009$ – GIANT, $p = 5,3 \times 10^{-8}$ pentru analiza combinată, $n = 70014$) [37]. Autorii meta-analizei a 14 studii de tip GWAS în rândul populației europene, în perioada critică pentru masa corporală (16-25 de ani) sugerează că locii pentru IMC pot varia în limita efectelor lor pe tot parcursul vieții, subliniind importanța evaluării IMC la diferite vârste [28].

Dislipidemia, în calitate de factor de risc cardiovascular tradițional, a fost confirmată în multiple studii derulate în conformitate cu studiul multipopulațional Framingham. În urma studiilor de tip GWAS, s-au detectat aproximativ 100 de loci asociați cu una sau mai multe manifestări fenotipice lipidice. Scopul studiilor genetice în vederea cercetării lipidelor serice rezează predicția apariției dislipidemiilor și reducerea prevalenței bolilor cardiovasculare [42]. În cadrul meta-analizei a 32 de studii vizând lipidele plasmatice, s-a stabilit că variabilitatea fenotipică condiționată de polimorfismele incluse în studiu a constituit 9,9% pentru HDL-colesterol, 9,5% pentru LDL-colesterol, 10,3% pentru colesterol total și 8,0% pentru trigliceride [43]. În scopul cercetării complexității substratului genetic al bolilor cardiovasculare, a fost examinat un lot de 1,720 de perechi de gemeni, lotul de replicare fiind de 1,261. Au fost genotipate 2,5 milioane de SNP-uri și apreciate fracțiile lipidice serice pentru ambii gemeni. S-a relevat un locus asociat cu diferențe intra-pereche privitor la HDL-colesterol, în gena SRGAP2 (rs 2483058), unde gemenii purtători de alela C sunt mult mai sensibili la factorii de mediu în dezvoltarea dislipidemie (p = $3,98 \times 10^{-8}$) [44].

Analiza de tip GWAS a datelor din Framingham Heart Study a elucidat două regiuni genetice noi cu o semnificație statistică dovedită: LMBRD1 (chr06) și LRIG3 regiunea (chr12) și a detectat efecte epistatice ale polimorfismelor studiate asupra colesterolului total (CT) și nivelul de HDL-colesterol, cu o legătură sugestivă în șapte perechi de secvențe de ADN. Ulterior, s-au confirmat unele regiuni genetice raportate anterior asociate cu CT și HDL-C [45].

Tabelul 1

Polimorfismele asociate cu obezitatea

Genă	Fenotip	Regiune	Polimorfism	Autori	Valoare "p"
FTO	IMC	16q12.2	rs9940128-A	Graff M. [28]	4×10^{-23}
	IMC	16q12.2	rs11075990-G	Berndt S. I. [29]	2×10^{-51}
	IMC	16q12.2	rs7202116-G	Yang J. [30]	2×10^{-12}
	IMC	16q12.2	rs1558902-A	Speliotes E. K. [31]	5×10^{-120}
	IMC	16q12.2	rs8050136-A	Thorleifsson G. [32]	
				-/-	
	IMC	16q12.2	rs8050136-A	Willer C. J. [33]	1×10^{-47}
	IMC	16q12.2	rs6499640-A	Frayling T. M. [34]	4×10^{-13}
	IMC	16q12.2	rs9939609-A	Thorleifsson G. [32]	4×10^{-51}
	IMC	16q12.2	rs9939609-A	-/-	2×10^{-20}
				Scherag A. [35]	
	Masă corporală sporită	16q12.2	rs8050136-A		5×10^{-36}
	Masă corporală sporită	16q12.2	rs6499640-A	Wheeler E. [36]	6×10^{-14}
	Obezitate, debut precoce	16q12.2	rs6499640-A		
Obezitate, debut precoce	16q12.2	rs1558902-A	Heard-Costa N. L. [37]	5×10^{-19}	
Circumferința abdomenului	16q12.2	rs1558902-A	Cotsapas C. [38]		
Obezitate extremă	16q12.2	rs1421085-C		3×10^{-28}	
	16q12.2	rs1558902-?		5×10^{-19}	
	16q12.2	rs9941349-T		6×10^{-12}	
MC4R	IMC	18q21.32	rs723486-T	Graff M. [28]	3×10^{-17}
	IMC	18q21.32	rs8089364-C	Berndt S. I. [29]	4×10^{-21}
	IMC	18q21.32	rs571312-A	Speliotes E. K. [31]	6×10^{-42}
				Willer C. J. [33]	
	IMC	18q21.32	rs17782313-C	Thorleifsson G. [34]	5×10^{-18}
	IMC	18q21.32	rs12970134-A	Loos R. J. [39]	1×10^{-12}
				Thorleifsson G. [34]	
	IMC	18q21.32	rs17782313-C	Wheeler E. [36]	3×10^{-15}
	Masă corporală sporită	18q21.32	rs12970134-A		5×10^{-13}
	Obezitate, debut precoce	18q21.32	rs476828-C	Scherag A. [35]	9×10^{-14}
	Obezitate, debut precoce	18q21.32	rs476828-C		
	Supraponderali	18q21.32	rs17700144-A	Berndt S. I. [29]	6×10^{-11}
	Obezitate gr. I	18q21.32	rs17700144-A	-/-	
	Obezitate gr. II	18q21.32	rs17700144-A	-/-	
	18q21.32	rs10871777-G		2×10^{-27}	
	18q21.32	rs538656-T		2×10^{-36}	
	18q21.32	rs11152213-C		3×10^{-22}	
TMEM18	IMC	2p.25.3	rs12463617-A	Graff M. [28]	3×10^{-17}
	IMC	2p.25.3	rs2903492-A	Berndt S. I. [29]	6×10^{-15}
	IMC	2p.25.3	rs2867125-C	Speliotes E. K. [31]	3×10^{-49}
				Thorleifsson G. [34]	
	IMC	2p.25.3	rs7561317-G	Willer C. J. [33]	4×10^{-17}
				Wheeler E. [36]	
	IMC	2p.25.3	rs6548238-C		1×10^{-18}
	Obezitate, debut precoce	2p.25.3	rs12463617-C	Berndt S. I. [29]	2×10^{-13}
	Supraponderalitate	2p.25.3	rs12463617-C	-/-	
Obezitate gr. I	2p.25.3	rs6711012-C	-/-	6×10^{-35}	
Obezitate gr. II	2p.25.3	rs6711012-C		3×10^{-40}	
	2p.25.3	rs10189761-A		6×10^{-24}	
GNPDA2	IMC	4p12	rs13130484-T	Graff M. [28]	6×10^{-9}
	IMC	4p12	rs10938397-G	Berndt S. I. [29]	2×10^{-13}
	IMC	4p12	rs10938397-G	Speliotes E. K. [31]	4×10^{-31}
				Willer C. J. [33]	
	IMC	4p12	rs10938397-G	Berndt S. I. [29]	3×10^{-16}
	Supraponderalitate	4p12	rs13130484-T	-/-	4×10^{-28}
	Obezitate gr. I	4p12	rs10938397-G	-/-	3×10^{-34}
	Obezitate gr. II	4p12	rs10938397-G	-/-	3×10^{-18}

Notă: * au fost incluse doar studiile cu semnificația statistică pe dimensiunea genomului ($p < 10^{-8}$) și primele 5 din listă cu cel mai puternic grad de asociere. "?" – sunt marcate polimorfismele a căror alelă asociată nu a fost cert stabilită.

Tabelul 2

Polimorfismele asociate cu dislipidemia

Genă	Fenotip	Regiune	Polimorfism	Autori	Valoare "p"	
CETP	HDL-colesterol	16q13	rs3764261-A	Willer C. J. [72]	1×10^{-769}	
	HDL-colesterol	16q13	rs4420638-G	-/-	2×10^{-21}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-A	Keller M. [73]	5×10^{-11}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-G	Waterworth D.M. [59] Smith E. N. [74]	1×10^{-32}	
	HDL-colesterol	16q13	rs247616-T	Kathiresan S. [61]	1×10^{-23}	
	HDL-colesterol	16q13	rs173539-T	Kathiresan S. [62] Heid I.M. [65]	4×10^{-75}	
	HDL-colesterol	16q13	rs1800775-C	Willer C. J. [60] -/-	1×10^{-73}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-A	-/-	9×10^{-27}	
	HDL-colesterol	16q13	rs3764261-A		2×10^{-57}	
	HDL-colesterol	16q13	rs1864163-G		7×10^{-39}	
	HDL-colesterol	16q13	rs99899419-G		3×10^{-31}	
		LDL-colesterol		rs4420638-G	Willer C. J. [72]	3×10^{-43}
		Colesterol total	16q13	rs1532624-?	Igl W. [75]	3×10^{-20}
		Colesterol total		rs3764261-A	Willer C. J. [72]	4×10^{-31}
	Metabolismul lipidelor	16q13	rs1800775-?	Chasman D. I. [76] -/-	8×10^{-78}	
		16q13	rs1532624-?	-/-	1×10^{-66}	
		16q13	rs1532624-?	-/-	3×10^{-55}	
		16q13	rs1800775-?	-/-	1×10^{-53}	
		16q13	rs1800775-?		5×10^{-87}	
APOE	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Willer C. J. [60]	3×10^{-43}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Willer C. J. [72]	2×10^{-178}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Waterworth D. M. [59] Kathiresan S. [62]	2×10^{-40}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G	Kathiresan S. [61] Smith E. N. [74]	1×10^{-60}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs4420638-G		4×10^{-27}	
	LDL-colesterol	19q13.32	rs445925-G		9×10^{-19}	
	Colesterol total	19q13.32	rs4420638-G	Willer C.J. [72]	1×10^{-149}	
	HDL-colesterol		rs4420638-G	Willer C. J. [72]	2×10^{-21}	
APOB	LDL-colesterol	2p24.1	rs515135-A	Waterworth D. M. [59] Kathiresan S. [61]	2×10^{-20}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs515135-T	Kathiresan S. [62]	5×10^{-29}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs693-A		1×10^{-21}	
	Metabolismul lipidelor	2p24.1	rs676210-?	Chasman D. I. [76] -/-	4×10^{-64}	
		2p24.1	rs676210-?	-/-	9×10^{-56}	
		2p24.1	rs6754295-?	-/-	4×10^{-47}	
		2p24.1	rs673548-?	-/-	5×10^{-42}	
		2p24.1	rs506585-?		3×10^{-31}	
	Trigliceride	2p24.1	rs7557067-G	Kathiresan S. [61]	9×10^{-12}	
LPL	LDL-colesterol	2p24.1	rs562338-G	Willer C. J. [60]	6×10^{-22}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs1367117-A	Willer C. J. [72]	1×10^{-182}	
	LDL-colesterol	2p24.1	rs562338-T	Sandhu M.S. [77]	1×10^{-9}	

	Colesterol total		rs1367117-A	Willer, C.J.[72]	1×10^{-139}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs10503669-A	Willer C. J. [60]	4×10^{-19}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs12678919-G	Kathiresan S. [61] Heid I. M. [65]	2×10^{-34}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs17482753-T		3×10^{-11}
	Trigliceride	8p21.3	rs17482753-T	Keller M. [73]	6×10^{-10}
	Trigliceride	8p21.3	rs12678919-G	Kathiresan S. [61]	2×10^{-41}
	HDL-colesterol	8p21.3	rs17482753-T	Heid I. M. [65]	3×10^{-11}
	Metabolismul lipidelor	8p21.3	rs 1059611-?	Chasman D. I. [76]	1×10^{-20}
		8p21.3	rs331-?	-/-	1×10^{-17}
		8p21.3	rs1059611-?	-/-	2×10^{-17}
		8p21.3	rs331-?	-/-	1×10^{-14}
		8p21.3	rs331-?	-/-	3×10^{-14}

Notă: * au fost incluse doar studiile cu semnificație statistică pe dimensiunea genomului ($p < 10^{-8}$) și primele 5 din listă cu cel mai puternic grad de asociere;

“?” – astfel sunt marcate polimorfismele a căror alelă asociată nu a fost cert stabilită.

Nivelul seric redus de HDL-C se consideră un factor de risc independent al cardiopatiei ischemice și, începând cu anii '80, este folosit pentru evaluarea riscului cardiovascular [46]. HDL-colesterolul prezintă un interes deosebit datorită efectelor antiaterogene, antiinflamatorii și antritrombotice [47, 48], precum și datorită stimulării sintezei oxidului nitric în endoteliul vascular [49]. Rezultatele meta-analizei a 1455 de pacienți au elucidat, că atât nivelul scontat de LDL-colesterol (factor incontestabil de risc cardiovascular), cât și creșterea concentrației de HDL-colesterol în timpul tratamentului cu statine au fost predictorii independenți pentru progresia aterosclerozei coronariene. În concluzie, dovezile indică că nivelurile scăzute de HDL-C sunt asociate cu un risc cardiovascular (CV) crescut, inclusiv atunci când LDL-colesterolul este redus sub 1,7 mmol/l (70 mg/dl) cu statine. Prin urmare, majorarea nivelului seric de HDL-colesterol reprezintă strategia terapeutică crucială pentru reducerea riscului CV [50]. HDL-C are proprietăți antiaterosclerotice și nivelul plasmatic redus al acestuia este strâns corelat cu riscul pentru cardiopatie ischemică [51]. Riscul sporit al cardiopatiei ischemice prin intermediul nivelului redus de HDL-C există la toate nivelurile de LDL-C [52]. La tineri și copii, s-a stabilit o interrelație inversă dintre HDL-C și ateroscleroza preclinică, precum și calcinatele arterelor coronariene [53-55].

Studiile bazate pe familii și gemeni, confirmă informația privind substratul genetic al variațiilor plasmatice de HDL-colesterol, impactul genetic fiind estimat la 40-60% [56, 57]. În numeroase cercetări epidemiologice a fost dovedit că sexul, vârsta, obezitatea, fumatul, alcoolul, dieta, activitatea fizică influențează nivelurile de HDL-colesterol [58].

Cercetările din ultimii 30 de ani au constatat că substratul genetic al variațiilor de concentrație a HDL-colesterolului este complex. Variația HDL-colesterol poate purta un caracter monogenic, de mediu, însă în cele mai multe cazuri, rezultă din acțiunea mai multor gene (poligenică), a factorilor de mediu, precum și din interacțiunile lor (multifactorială) [59].

Asocieri robuste au fost detectate în: CETP, APOE, APOB, LPL. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

La momentul actual, sunt publicate 13 studii de tip GWAS consacrate HDL-C [60-72]. Kathiresan S, et al. (2008), în urma scanării întregului genom la 19,800 de indivizi, cu replicarea într-un lot de 20,623 indivizi au identificat 30 de loci distincți, asociați cu lipoproteine plasmatice fiecare cu $p < 5 \times 10^{-8}$, inclusiv 11 loci de semnificație genomică identificați în premieră. Cei 11 loci noi definiți includ variante comune asociate cu LDL-colesterol aproape de genele ABCG8, MAFB, HNF1A și TIMD4, cu HDL-colesterol lângă ANGPTL4, FADS1-FADS2-FADS3, HNF4A, LCAT, PLTP și TTC39B, și cu trigliceride aproape AMAC1L2, FADS1-FADS2-FADS3 și PLTP. Aceste rezultate sugerează că efectul cumulativ al mai multor variante comune contribuie la dezvoltarea dislipidemiei poligenice [62].

Waterworth D. M., et al. (2010) au analizat datele a 8 studii de tip GWAS, care au inclus 17,243 participanți de origine europeană, cu replicare la 37,774 europeni și 9,665 indivizi asiatici indieni. Au fost identificați patru loci noi asociați cu lipide circulante. De asemenea, se elucidează că, adițional la acei loci care sunt în mare parte asociați cu LDL-colesterol, locii genetici asociați cu trigliceridele și cu HDL-colesterolul circulant sunt, de asemenea, asociate cu un risc sporit de cardiopatie ischemică. Aceste descoperiri ar putea oferi perspective noi în mecanismele biologice care stau la baza metabolismului lipidic [60].

Analiza datelor scanării întregului genom la peste 100 000 de indivizi de origine europeană pentru detectarea polimorfismelor asociate cu lipidele plasmatice a detectat 95 de loci asociați în mod statistic semnificativ ($p < 5 \times 10^{-8}$), dintre care 59 ating cota de semnificație genomică pentru prima dată. Asocierile noi raportate includ polimorfismele mononucleotide (SNP) în apropierea genelor de reglare a lipidelor (CYP7A1, NPC1L1 și SCARB1), precum și în zeci de loci anterior necunoscuți ca fiind implicați în metabolismul lipoproteinelor. Rezultatele obținute au elucidat mai mulți

loci primar depistați, asociați cu lipide plasmatiche, care sunt de asemenea, asociați cu cardiopatia ischemică. Luate împreună, aceste constatări pot oferi baza pentru dezvoltarea unei bune înțelegeri a substratului biologic al metabolismului lipoproteinelor și a identifica noi oportunități terapeutice pentru prevenirea bolilor cardiovasculare [68].

Spectrul de factori de risc cardiovascular netradiționali, la fel, posedă un substrat genetic și, prin urmare, prezintă interes. Concentrațiile înalte ale proteinei C reactive, fiind asociate cu obezitatea, sunt considerate drept marcheri ai inflamației cronice, totodată fiind factori netradiționali, predictori ai riscului cardiovascular. Choi J., et al. (2013) au constatat că corelația dintre obezitate și nivelul seric crescut de PCR este mai semnificativă la femei și la participanții europaizi [79].

Există puține studii autohtone consacrate geneticii factorilor de risc cardiovascular (Istrati V., Curocichin G., Caproș, N., Manea, D., Barbacar, N.). Prin urmare, studiul aprofundat al profilului genetic al factorilor de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova va contribui la stratificarea populației, în vederea elaborării abordărilor personalizate pentru prevenirea bolilor CV. Demararea studiului pe marginea acestui subiect este importantă deoarece populația Republicii Moldova este insuficient cercetată și descrisă.

Studierea geneticii factorilor de risc la tineri are avantaj din motivul că durata expunerii la influențele comportamentale și ambiționale este mai scurtă, facilitând evidențierea componentei genetice a factorilor de risc. S-a dovedit că factorii de risc cardiovascular indentificați la tineri, pot fi considerați drept indicatori predictori la vârsta adultă.

Referințe bibliografice

1. Guvernul Republicii Moldova, M.S. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020. 2014 [cited; Available from: <http://www.ms.gov.md/?q=stiri/guvernul-aprobat-programul-national-prevenire-si-control-al-bolilor-cardiovasculare-anii-2014>].
2. Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
3. Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480-6.
4. Cardiovascular disease risk factors. [cited; Available from: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>].
5. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(7):474-482.
6. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438): 937-52.
7. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
8. Koskinen J, et al. Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010;121(3):392-400.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-359.
10. BMI classification. 26/08/2014 [cited; Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html].
11. Republic of Moldova. [cited; Available from: http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf?ua=1].
12. STEPS W. Republic of Moldova STEPS Survey 2013. [cited; Available from: http://www.who.int/chp/steps/Moldova_2013_STEPS_FactSheet.pdf].
13. Berrington de Gonzalez A, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(23):2211-2219.
14. McGill HC, Jr, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation.* 2002;105(23):2712-8.
15. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275-86.
16. See R, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):752-9.
17. Blum A, Blum N. Coronary artery disease: Are men and women created equal? *Gen Med.* 2009;6(3):410-8.
18. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329-37.
19. Gomez-Ambrosi J, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2010;19(7):1439-44.
20. Taylor HA, Jr, et al. Relationships of BMI to cardiovascular risk factors differ by ethnicity. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(8):1638-45.
21. Chiu M, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1741-8.
22. Paajanen TA, et al. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1802-9.
23. Lee CM, et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646-53.
24. Tirosh A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1315-25.
25. Juonala M, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1876-85.
26. Owen CG, et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life [quest] Evidence from observational studies. *Int J Obes.* 2009;33(8):866-877.
27. Huang R-CC, Beilin LJ. Adolescent BMI is independently associated with the development of coronary heart disease. *Evidence Based Medicine.* 2012;17(1):35-36.
28. Graff M, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet.* 2013;22(17):3597-607.
29. Berndt SI, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013;45(5):501-12.
30. Yang J, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature.* 2012;490(7419):267-72. doi: 10.1038/nature11401. Epub 2012 Sep 16.
31. Speliotes EK, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48.
32. Thorleifsson G, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41(1):18-24. doi: 10.1038/ng.274. Epub 2008 Dec 14.
33. Willer CJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41(1):25-34.
34. Frayling TM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889-94. Epub 2007 Apr 12.
35. Scherag A, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified

- in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet.* 2010;6(4):e1000916. doi: 10.1371/journal.pgen.1000916.
36. Wheeler E, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet.* 2013;45(5):513-7.
 37. Heard-Costa NL, et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539.
 38. Cotsapas C, et al. Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. *Hum Mol Genet.* 2009;18(18):3502-7.
 39. Loos RJ, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40(6):768-75. doi: 10.1038/ng.140. Epub 2008 May 4.
 40. Elks CE, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:29.
 41. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(2):211-26.
 42. Willer CJ, Mohlke KL. Finding genes and variants for lipid levels after genome-wide association analysis. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(2):98-103.
 43. Asselbergs FW, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):823-38.
 44. Surakka I, et al. A genome-wide association study of monozygotic twin-pairs suggests a locus related to variability of serum high-density lipoprotein cholesterol. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(6):691-9.
 45. Ma L, et al. Genome-wide association analysis of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol levels using the Framingham heart study data. *BMC Med Genet.* 2010;11:55.
 46. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *The American Journal of Medicine.* 1977;62(5):707-714.
 47. Navab M, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222-32.
 48. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41.
 49. Barter P, et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):195-211.
 50. Barter P. HDL-C: Role as a risk modifier. *Atherosclerosis Supplements.* 2011;12(3):267-270.
 51. Nikkila E. Studies on the lipid-protein relationship in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest.* 1953;(5 Suppl. 8):9-100.
 52. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Med Sci.* 2011;341(3):173-80.
 53. Magnussen CG, et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):860-9.
 54. Mahoney LT, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):277-84.
 55. Knoflach M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation.* 2003;108(9):1064-9.
 56. Qasim A, Rader DJ. Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8(3):198-205.
 57. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:189-218.
 58. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(7):786-98.
 59. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2032-57.
 60. Waterworth DM, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2264-76.
 61. Willer CJ, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2008;40(2):161-9.
 62. Kathiresan S, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009;41(1):56-65.
 63. Kathiresan S, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40(2):189-97.
 64. Aulchenko YS, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet.* 2009;41(1):47-55.
 65. Sabatti C, et al. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nat Genet.* 2009;41(1):35-46.
 66. Heid IM, et al. Genome-wide association analysis of high-density lipoprotein cholesterol in the population-based KORA study sheds new light on intergenic regions. *Circ Cardiovasc Genet.* 2008;1(1):10-20.
 67. Ridker PM, et al. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(1):26-33.
 68. Teslovich TM, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707-13.
 69. Hiura Y, et al. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study. *Circ J.* 2009;73(6):1119-26.
 70. Wang K, et al. Pathway-Wide Association Study Implicates Multiple Sterol Transport and Metabolism Genes in HDL Cholesterol Regulation. *Front Genet.* 2011;2:41.
 71. Kim YJ, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43(10):990-5.
 72. Weissglas-Volkov D, et al. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *J Med Genet.* 2013;50(5):298-308.
 73. Willer CJ, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 73 – 2013 noiembrie 45(11):1274-83.
 74. Keller M, et al. THOC5: a novel gene involved in HDL-cholesterol metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(11):3170-6.
 75. Smith EN, et al. Longitudinal genome-wide association of cardiovascular disease risk factors in the Bogalusa heart study. *PLoS Genet.* 2010;6(9):e1001094.
 76. Igl W, et al. Modeling of environmental effects in genome-wide association studies identifies SLC2A2 and HP as novel loci influencing serum cholesterol levels. *PLoS Genet.* 2010;6(1):e1000798.
 77. Chasman DI, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet.* 2009;5(11):e1000730.
 78. Sandhu MS, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008;371(9611):483-91.
 79. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):232-44.



PAGES OF HISTORY

Elena Alistar (1873–1955)

A. Nemerenco

Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: ala.nemerenco@usmf.md. Manuscris recepționat pe 25 septembrie 2014; acceptat pe 05 decembrie, 2014

În ultimul timp, am fost martora mai multor discuții despre înaintații noștri medici, și am constatat că, comunitatea medicală își cunoaște înaintașii cu predilecție de la 1945 încoace, numele medicilor originari din Basarabia rămânând ascunse sub trena vremii, poate cu excepția lui Toma Ciorbă... și deoarece o memorie nu poate fi atât de scurtă, și avem cu ce ne mândri ca națiune, și mulți dintre medicii basarabeni au fost mari intelectuali și ne-au dus slava în lume, inițiem această mică rubrică ”Printre file de istorie...”

Elena Alistar s-a născut în 1873, în comuna Vaisal (în prezent Vasilievka), județul Ismail, în familia preotului Vasile Bălan și a soției acestuia, Elisabeta. A făcut școala primară la Congaz, în județul Cahul și apoi a urmat Școala Eparhială de Fete de la Chișinău. Aici îl cunoaște pe tânărul teolog Dumitru Alistar cu care se căsătorește. Își urmează soțul devenit preot și activează în calitate de învățătoare, începând cu anul 1890, în localitățile Văleni, Roșu, Zărnești, jud. Cahul și Rezeni, jud. Chișinău. După moartea soțului pleacă din Rezeni în 1909.

Cu susținerea cunoscutului scriitor Constantin Stere, în 1909-1916, Elena Alistar urmează Facultatea de Medicină din Iași. Militează pentru unirea Basarabiei cu România, publicând o serie de articole în presă și organizând un grup de propagandă a ideilor unioniste în teritoriile românești de dincolo de Prut. Este arestată de jandarmeria țaristă pentru „activitate naționalistă” la 19 august 1914, fiind închisă pentru 45 de zile la Chișinău și eliberată din lipsă de probe, acuzațiile jandarmilor fiind foarte contradictorii și neconvingătoare. Se retrage la Iași, unde participă la constituirea Partidului Național Moldovenesc în aprilie 1917, reprezentând fracțiunea „Blocul Moldovenesc”. A fondat, în același an, Societatea Culturală „Făclia Femeilor Studente la Medicină” și Liga Culturală a Femeilor din Basarabia. În 1916 a fost mobilizată în armată ca medic militar. Din toamna aceluiași an se angajează în calitate de medic la spitalul Costiujeni din preajma Chișinăului, unde va activa în perioada ulterioară.

Membră a Partidului Național Moldovenesc, în octombrie 1917 a fost aleasă deputat în Sfatul Țării de la Chișinău, mandat exercitat în perioada 21 noiembrie 1917 – 27 noiembrie 1918 (fig. 2). Este unica femeie-deputat în Sfatul Țării printre alți 139 de delegați ai diverselor partide și mișcări. La 27 martie 1918, a votat Unirea Basarabiei cu România. A fost președinte al Partidului Poporului, înființat de mareșalul Averescu, și președinte al Ligii Femeilor din Basarabia. În 1927, fondează și Gruparea Femeilor Române. Susține activitatea

Crucii Roșii în regiune. În perioada interbelică este directorul școlii Eparhiale de Fete, care se afla pe atunci pe colina de vizavi cu gara feroviară, unde și-a făcut și Dumneai studiile.

Deoarece cei mai mulți medici ce activau în acea perioadă erau rusolingvi și nu cunoșteau limba populației autohtone, Elena Alistar a militat foarte activ pentru promovarea limbii române, accentuând că doar acel medic, care va cunoaște limba poporului, se va bucura de un respect deosebit. Această problemă s-a discutat și la ședința Consiliului Sanitar Gubernial din 15 mai 1917. La acea ședință, Elena Alistar a subliniat că pentru a depăși neîncrederea populației autohtone față de medici este necesar de a stopa deznaționalizarea promovată de autoritățile țariste și de a învăța limba națională.

Odată cu anexarea Basarabiei la URSS la 28 iunie 1940, Elena Alistar s-a refugiat în România. A locuit o vreme la Iași, după război este arestată de regimul comunist și trimisă la Pu-



Fig. 1. Timbru poștal din 1996. Elena Alistar.



Deputații Sfatului Țării participanți la ședința legislativului basarabean în ziua de 27 noiembrie/10 decembrie 1918, la care s-a votat reforma agrară și unirea necondiționată a Basarabiei cu România

Rândul din față, culcați – Maxim Tiron, Constantin Osoianu, Leonid Țurcan, Nicolae Secară, Nicolae Suruceanu, Vlad Bogos, Simion Galățchi, Gheorghe Tudor, Dumitru Știrbu;

Așezați pe scaune – Ilarion Buiuc, Gheorghe Năstase, Mihail Maculețchi, Ignatie Budiștean, Teodor Bărcă, Pavel Cocărlă, generalul Artur Văitoianu (Comisar General al Basarabiei), Pantelimon Halippa (președinte), Constantin Bivol, Vasile Măndrescu, Ștefan Holban, Elena Alistar, Ion Ploscaru, Ion Ignatiuc, Gherman Pântea, Tudose Roman;

În picioare, rândul din spatele celor așezați – Anton Caraiman, Teodosie Bărcă, Ion Bucătaru, Chiril Spinei, Nicolae Ciornei, Dimitrie Cărlus, Teofil Ioncu, Pavel Grosu, Gheorghe Murgoci-Munteanu (expert agrar), Nicolae Bivol, Andrei Găină, Ștefan Ciobanu, Nicolae Cernăuțeanu, Grigore Cazacliu, Iacob Sucevanu, Zamfir Munteanu, Mihail Minciună, Petre Codreanu, Vasile Lașcu, Ion Valuță, Dimitrie Dron, Romulus Cioflec (spectator), Emanuil Catelli (Director agricultură);

În picioare, ultimul rând, pe trepte – o doamnă neidentificată, Alexandru Groapă, trei persoane neidentificate, Daniel Ciugureanu, Ion Pelivan, un spectator, Gheorghe Druța, Vasile Tanțu, Iova Tudose, un ostaș – garda de onoare, Onisifor Ghibu (director al ziarului *România nouă*), Grigore Turcuman, un spectator, Dimitrie Bogos (prefect al județului Lăpușna), Gheorghe Stavri, trei spectatori, Vasile Harea, Alexandru Morariu, un spectator, Ion Cazacliu, doi spectatori, un ostaș – garda de onoare, Ion Russu, Timofei Silistraru, Ion Harbuz, Andrei Scobioală, Vasile Bărcă, Gheorghe Buruiană, un ostaș, alt militar, probabil, ordonanța generalului A. Văitoianu.

Fig. 2. Membrii Sfatului Țării, 10 decembrie, 1918. Elena Alistar, a 5-ea din dreapta, în rândul celor așezați pe scaun.

cioasa, județul Dâmbovița unde a locuit și decedat în 1955. Rămășițele pământești i-au fost aduse mai târziu la Cimitirul Bellu din București de către rude.

O stradă din cartierul Muncești, liceul teoretic de arte din Chișinău și biblioteca satească din Rezeni, Ialoveni îi poartă astăzi numele, înveșnicindu-i memoria. În 1996, a fost editat timbrul poștal Elena Alistar (fig. 1).

Referințe bibliografice

1. Bejan Vlad. Români din sudul Basarabiei. Iași: Editura Fundației „Axis”, 1998;89-90.
2. Brezianu A, Spînu V. Historical dictionary of Moldova. 2007;496.
3. Chiriac Alexandru. Membrii Sfatului țării (1917-1918). București: Editura Fundației Culturale Române, 2001.
4. Colesnic Iurie. Basarabia necunoscută. Chișinău, 1993;202-207.
5. Colesnic Iurie. Femei din Moldova: enciclopedie. Chișinău: Museum, 2000.
6. De Haan Franziska, Daskalova Krasimira, Loutfi Anna. Biographical Dictionary of Women's Movements and Feminisms in Central, Eastern, and South Eastern Europe: 19th and 20th Centuries. Central European University Press, 2006.
7. Enciclopedia României. http://enciclopediaromaniei.ro/wiki/Elena_Alistar, accesat la 28 august 2014.
8. Lăcustă Ion. De la o unire la alta: memorie sau memorialiști – 1859-1918. Editura Albatros, 2005.
9. Marcu George. Dicționarul personalităților feminine din România. București: Editura Meronia, 2009;196-197.



Întreaga comunitate universitară consemnează faptul că dl profesor Vladimir Popa împlinește o vârstă onorabilă, fiind într-o bună condiție fizică și intelectuală, plin de forțe creative, având în palmares succese remarcabile, alături de colegii, prietenii și discipolii, care îl stimează, îl apreciază și se bucură de realizările Dumnealui.

Născut în satul Vasilcău de prin părțile Sorociei, de mic copil a fost receptiv la suferințele celor din jur, fapt ce l-a determinat să îmbrățișeze medicina, pentru a le fi cât mai de folos oamenilor.

Destinul a vrut ca visul Dumnealui să se realizeze pe deplin. În 1952, după absolvirea Școlii de felceri și moașe din Soroca, și-a început activitatea profesională în calitate de șef al punctului de felceri și moașe din satul Dubna, raionul Vertiujeni. După doi ani, a fost încorporat în rândurile armatei, iar după demobilizare, la începutul anului 1958, revine la spitalul din Vertiujeni în calitate de felcer. La 1 septembrie 1958, a devenit student al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, dar nu și-a abandonat funcția, continuând concomitent să lucreze ca asistent medical în secția ORL a Spitalului Clinic Republican. În 1964, după absolvirea cu mențiune a facultății, a fost repartizat la Spitalul Republican din Bălți în calitate de medic-otorinolaringolog. În scurt timp, deveni șeful secției ORL a acestui spital, apoi adjunctul medicului-șef, iar între anii 1969-1973 deține postul de medic-șef. Fiind un bun specialist și dirigitor cu chibzuință, la finele anului 1973 a fost angajat ca medic-șef al Spitalului Direcției a IV-a a Ministerului Sănătății, funcție onorată cu cinste timp de mai bine de un deceniu.

Înzestrat cu calități de cercetător științific, aptitudini didactice și experiență profesională, în 1984 a fost angajat la instituția pe care a absolvit-o, inițial, în calitate de conferențiar la cursul ORL al FPM, ulterior, colaborator științific superior, asistent la catedra Chirurgie FPM, iar mai apoi - ca șef al cursului ORL la FPM. În 1990 este numit profesor la Catedra de otorinolaringologie a facultății de Pediatrie, iar peste o lună i se încredințează funcția de șef al Clinicii curativ-sanatoriale a

Ministerului Sănătății. Dar atașamentul față de USMF „Nicolae Testemițanu” s-a dovedit a fi mai puternic, așa încât, din 1991 și până în prezent, își concentrează activitatea într-o prosperă *Alma Mater*.

Pe parcursul activității, a manifestat cele mai frumoase calități de medic, savant, pedagog, educator, organizator și manager, îmbinând armonios activitatea științifico-didactică cu munca social-utilă, îndeplinind concomitent și obligațiunile de membru al comitetului sindical al colaboratorilor USMF, fapt pentru care, în 1972, a obținut categoria superioară de medic otorinolaringolog. În 1992, i s-a conferit titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Ca cercetător perseverent și analitic excelent și-a încununat opera, susținând cu succes, în 1974, teza de doctor în științe medicale, iar în 1987 – cea de doctor habilitat în științe medicale. De-a lungul întregii cariere profesionale, a reușit să publice peste 300 de lucrări științifice, inclusiv 5 manuale, 2 monografii, compendii și indicații metodice, a revăzut programe de studii, a implementat forme și metode noi de instruire și tratament, a obținut multe brevete de invenție și inovații. Toate acestea, i-au creat un frumos renume atât în țară, cât și peste hotarele ei. Meritele Dumnealui au fost apreciate de către statul nostru, care l-a decorat cu medalia „Pentru vitejie în muncă” și cu Ordinul „Insigna de Onoare”.

Mai multe generații de medici îi păstrează o profundă recunoștință pentru cunoștințele, pe care a reușit să le transmită, pentru bogata experiență profesională, pe care le-a împărtășit-o cu generozitate, pentru susținerea pe care le-a acordat-o la momentul oportun.

Astăzi, dle profesor Vladimir Popa, de ziua însoritului Dumneavoastră jubileu, Senatul Universității, comitetul sindical, corpul profesoral-didactic, studenții și angajații tuturor subdiviziunilor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Asociația otorinolaringologilor din Moldova, toți cei care Vă cunosc ca pedagog talentat, medic iscusit, ca manager experimentat, savant cu renume, vin să Vă feliciteze cu prilejul împlinirii venerabilei vârste de 80 de ani.

Trec anii, dar Dumneavoastră rămâneți în continuare pentru noi un excelent specialist cu vaste cunoștințe teoretice și o bogată experiență practică, un medic de categorie superioară și un pedagog ilustru. Altfel spus, o personalitate.

La acest prag de vârstă și de creație, noi Vă transmitem, stimate domnule Profesor, cele mai alese urări de sănătate, energie și forțe pentru a ne fi alături încă mulți ani înainte.

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Recent, profesorul Nicolae Frunțașu a completat rândurile octogenarilor. De rând cu activitatea didactică, ultimii 54 de ani i-a consacrat cercetărilor morfologice, sferă în care s-a afirmat ca un specialist notoriu.

Nicolae Frunțașu a văzut lumina zilei la 13 ianuarie 1935, în comuna Cuhureștii de Sus, județul Soroca, România. Părinții Mihail și Ana Frunțașu au fost agricultori sărguincioși. În familie, cultul pentru muncă era suprem.

În 1942 și-a început studiile primare, iar în 1949 a absolvit școala de cultură generală incompletă în aceeași localitate. Tot în 1949, a fost admis la Colegiul de Medicină din or. Soroca, în grupa de felceri. Fiind student, a manifestat o atitudine foarte serioasă pentru specialitatea aleasă. Începând cu anul II de studii, Nicolae Frunțașu frecventa Secția de Terapie în afara orelor prevăzute de orar, unde i se încredința efectuarea unor proceduri medicale, precum și completarea fișelor de observație ale pacienților. După absolvirea Colegiului de Medicină, în 1952, Nicolae Frunțașu a fost înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

După absolvire, în 1958, Nicolae Frunțașu a fost repartizat în s. Ciutulești, raionul Florești, unde și-a început activitatea în calitate de medic-șef, deoarece în timp ce erau prevăzute 4,5 norme de medic, d-lui îndeplinea acest volum de lucru de unul singur. Sectorul întrunea 6 sate pe o rază de 15-16 km, cu o populație de cca 10000 de locuitori. Au urmat 37 de luni de activitate ca medic de circumscripție. Acest interval de timp a fost o adevărată universitate a vieții.

În septembrie 1961, dl Nicolae Frunțașu a fost angajat în funcție de asistent la catedra de Anatomie a omului, în cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Primii pași în domeniul morfologiei i-a făcut sub îndrumarea profesorului Boris Perlin, un specialist experimentat, erudit și un adevărat mentor, de la care a înșușit deprinderile de predare a disciplinei.

În ianuarie 1962, asistentului Nicolae Frunțașu i s-a propus tema de investigații științifice „Inervația articulației genunchiului la om”. Cu o deosebită pasiune, competitorul s-a inclus în acest studiu pentru ca peste un an și câteva luni să-i prezinte conducătorului o variantă a tezei de doctor în științe medicale, pe care a susținut-o cu succes în 1964. În același an (august), dl Nicolae Frunțașu a fost transferat la catedra Anatomie topografică și chirurgie operatorie, unde timp de un an a lucrat cu studenții, apoi fiind transferat la Facultatea de Perfecționare a Medicilor (FPM), unde ulterior, a fost formată unitatea structurală de sine stătătoare – cursul Anatomie clinică și chirurgie operatorie, activând aici în decurs de 43 de ani.

Până în anii '90 ai secolului trecut, programele de studii la FPM erau elaborate la Moscova. O activitate metodică și didactică importantă a dlui Nicolae Frunțașu a stat la baza elaborării programelor și planurilor tematice la ciclurile, care s-au fondat în anii '90. Și profilul lor era foarte variat: chirurgie, traumatologie, otorinola-

ringologie, neurochirurgie, urologie, anesteziologie, stomatologie, endoscopie, ultrasonografie. Astfel, dl Nicolae Frunțașu nu a ratat nicio ocazie de a-și perfecționa continuu cunoștințele și competențele profesionale. În acest scop, au fost stabilite relații propice cu catedra Anatomie clinică a Institutului Central de Perfecționare a Medicilor (Moscova), care oferea posibilități de a frecventa diverse cicluri, inclusiv cu participare internațională, la fiecare doi ani.

În mai 1992, până la susținerea tezei de doctor habilitat în științe medicale cu tema: „Biomorfoza aortei umane” (1993), a fost numit în funcție de profesor la FPM.

Activitatea științifică a profesorului Nicolae Frunțașu s-a soldat cu 230 de publicații, inclusiv 3 monografii, numeroase elaborări științifico-metodice multidirecționale, 5 invenții, 76 de inovații științifice.

A pregătit trei doctori în științe medicale, a contribuit la elaborarea câtorva teze de masterat. A participat activ la lucrările diferitor congrese, conferințe, simpozioane, prezentând comunicări științifice. Începând cu anii 70 ai secolului trecut, omagiatul, cu o deosebită dăruire a oferit asistență în domeniul morfologiei unor colegi ai catedrei de profil, precum și unui șir de colaboratori ai catedrelor clinice.

Concomitent cu exercitarea atribuțiilor funcționale, dl Nicolae Frunțașu a participat cu mult elan în viața publică a instituției. În 1961, a condus un detașament studentesc în cadrul muncilor agricole de toamnă. Cu o altă echipă de studenți a participat activ la fondarea taberei de odihnă „Sergheevka”. Timp de 7 ani la rând, a fost încadrat în activitatea Comisiei de admitere a Institutului de Medicină. În decursul a 5 ani a activat în calitate de președinte al Biroului sindical al angajaților facultății Medicină generală, iar timp de 6 ani – secretar și secretar adjunct al biroului de partid; 8 ani – vicepreședinte al Grupului central al controlului popular; de 11 ori la rând a participat la organizarea alegerilor centrale și locale, inclusiv de 9 ori în calitate de președinte al Comisiei electorale (sectorul nr. 2, str. 31 august, 137). Timp de circa 10 ani a fost vicepreședinte al Consiliului științific specializat DH 14.92.06 – profil teoretic. În prezent, este membru al seminarului de profil „Morfologie”.

Dând dovadă de perseverență și profesionalism, din ianuarie 1976 până în decembrie 1983, a activat în calitate de redactor-șef al ziarului „Medic” al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În perioada 2004-2009, dl profesor Nicolae Frunțașu, și-a exercitat funcția de redactor literar la revista „Curierul medical” cu multă dăruire și competență.

Câteva decenii la rând, dl Nicolae Frunțașu a participat activ la competiții intra- și interuniversitare la baschet, volei și joc de dame.

În activitatea cotidiană se face remarcat printr-o deosebită acuratețe, pasiune și dăruire totală în muncă, prin spirit gospodăresc. Astfel, 54 de ani din viață dl Nicolae Frunțașu i-a dăruit *Alma mater*. Aruncând o privire retrospectivă, d-lui își vede visele împlinite, deoarece a făcut tot ce i-a stat în puteri atât în activitatea didactică și științifică, cât și în acțiunile de interes public, la fiecare din etapele care s-au scurs.

Cu ocazia acestei onorabile aniversări, dle profesor Nicolae Frunțașu, întreaga comunitate universitară Vă aduce cele mai cordiale felicitări și urări de sănătate și prosperitate. Vă dorim o viață lungă, plină de demnitate, bucurii și împliniri profesionale și personale.

La mulți ani!!!

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Domnul Viorel Nacu, exponent al științelor medicale, profesor dedicat total profesiei și cercetării, a ajuns la o vârstă frumoasă, când poate cu demnitate să-și etaleze niște rezultate importante obținute și să privească cu îndrăzneală în viitor, unde îl așteaptă noi realizări și succese.

S-a născut la 12 ianuarie, 1965, în satul Grozești, raionul Nisporeni, într-o familie de intelectuali. Aici a deprins dragostea de carte și de oameni. A absolvit școala de cultură generală din satul natal cu medalie de aur.

În 1988, a absolvit cu mențiune facultatea de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

La 1 august 1988, prin ordinul rectorului a fost numit în funcția de asistent la catedra Chirurgie operatorie și Anatomie topografică, ulterior, succesiv exercită obligațiunile de lector superior (1993), conferențiar universitar (2003), profesor universitar (2011).

Din octombrie 1988 ține cursuri și lecții practice pentru studenții anului II, IV, facultățile de Medicină, Stomatologie, pentru rezidenți și medici practicieni la profilul chirurgical. Din 1993 până în 1998 a activat în calitate de șef de studii la catedră. În 1990, s-a specializat în domeniul chirurgiei generale.

A efectuat secundariatul clinic (1998-2000) și multiple perfecționări în ortopedie și traumatologie în cadrul Facultății de Perfecționare a Medicilor a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și peste hotare.

În 2001, a susținut teza de doctor în științe medicale cu tema: „Preparate bioplastice în optimizarea regenerării la dereglarea osteogenezei reparatorii posttraumatice”.

În domeniul cercetării științifice, și-a perfecționat cunoștințele la Institutul de Cercetări al Asociației de Osteosinteză din Davos (2002). În 2004, a realizat un stagiu timp de o lună în orașul Nantes, Franța; în 2007-2008 – un stagiu practic (7 luni) în cadrul programului Fulbright în New York, SUA.

Pe parcursul anilor 2005-2007, a efectuat studii de postdoctorat în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, unde și-a finalizat teza de doctor habilitat în științe medicale: „Grefe tisulare în optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate”, pe care a susținut-o cu brio la 9 iunie 2010.

În ianuarie 2007, este numit în funcție de șef al laboratorului „Inginerie tisulară și culturi celulare”, contribuind substanțial la organizarea, dotarea și instruirea cercetătorilor și lucrătorilor auxiliari în domeniul tehnologiilor celulare.

În 2008, a fost acreditat de către comisiile de limbă engleză și limbă franceză din cadrul USM pentru a ține cursuri universitare în aceste două limbi. Actualmente, profesează cu succes în patru limbi: franceză, engleză, română și rusă.

În luna martie 2010, a efectuat un stagiu de o lună la Banca de țesuturi umane, spitalul St. Louis, Paris (Franța), iar în 2012 – un curs avansat la Banca de țesuturi, Terapie celulară și Medicină Regenerativă, Barcelona (Spania).

În perioada 1991-2011 a activat, prin cumul, ca medic ortoped-traumatolog în secția ortopedie a Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, devenind medic de categorie superioară în această specialitate.

Din noiembrie 2011, este numit în funcția de șef al Băncii de țesuturi și celule umane, organizată, creată, dotată, sub egida dlui Viorel Nacu, aici fiind pregătiți și specialiști în domeniu.

A contribuit considerabil la diversificarea grefelor procesate în bancă și utilizate în Sistemul Național de Sănătate. Au fost prelevate, conservate și utilizate peste 100 de cornee pentru transplantare în oftalmologie. În septembrie 2013, a fost efectuată prima prelevare și transplant de piele alogenă în Republica Moldova. Pentru prima dată în 2014, a fost colectat și procesat amnionul pentru utilizare în oftalmologie și combustiologie.

În 2014, a absolvit masteratul în Managementul Sănătății Publice.

Pe parcursul ultimilor ani a participat activ în proiecte de cercetare naționale și internaționale (2006-2010). În perioada 2014-2016, a contribuit la implementarea Programului de Stat „Regenerare prin terapie celulară a organelor și țesuturilor afectate”.

Contribuie esențial la viața obștească a băncii de țesuturi umane, catedrei, laboratorului, facultății și universității. În fiecare an, este conducător la multiple teme de cercetare studențești, menționate cu distincții la foruri științifice naționale și internaționale. A participat activ la elaborarea statutului comitetului de Bioetică, creat în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” din 2012 și este membru al acestui Comitet.

A elaborat și a inclus în procesul de studii al USMF o disciplină nouă, ca și curs opțional – „Medicina regenerativă” pentru studenții anului IV, facultatea Medicină generală, care derulează din septembrie 2011, în limbile română, engleză, franceză și rusă.

Activitatea științifică și didactică a dlui Viorel Nacu s-a soldat cu 106 lucrări științifice, dintre care 3 monografii, 6 articole publicate în reviste cu factor de impact, 9 citări în reviste internaționale, h-index 2; 5 lucrări metodice didactice, două ghiduri. Deține 16 brevete de invenții. Sub conducerea sa au fost susținute două teze de master și 14 teze de diplomă. Este conducător științific la 3 teze de doctor în științe medicale și consultant la alte trei teze, care sunt în derulare. Participă la numeroase congrese, conferințe, simpozioane naționale și internaționale, în cadrul cărora promovează știința autohtonă și imaginea țării noastre.

Este membru al Asociației Anatoștilor, histologilor și embriologilor din Republica Moldova (din 1990); Societății de Ortopedie și Traumatologie din Republica Moldova (din 1991); Societății Mondiale de Inginerie Tisulară TERMIS (din 2011); Societății de Inginerie Biomedicală din Moldova (din 2012); Alianței Europene pentru știință, Inginerie Medicală și Biologică (din 2012).

Pentru merite deosebite în dezvoltarea științelor medicale, dl Viorel Nacu a fost decorat cu mai multe ordine și medalii. În 2013, împreună cu alți competitori, a devenit Laureat al Premiului Național.

Dl Viorel Nacu a ocupat locul III în cadrul concursului „Topul inovațiilor, 2012”, ediția a IV-a. Participând la diverse expoziții internaționale de invenție, a fost decorat cu medalii: de aur (13); de argint (12); de bronz (4); diplome de excelență (9).

Dl profesor Viorel Nacu este exigent cu sine și cu colaboratorii. Este rezervat, comunicativ și se bucură de stima binemeritată a colegilor de lucru, studenților, medicilor și pacienților, fiind pentru ei un exemplu demn de urmat.

În timpul activității sale, dă dovadă de sârguință și o atitudine serioasă față de muncă. Posedă un orizont larg de cunoștințe practice și teoretice în diferite domenii ale Anatomiei clinice și chirurgiei operatorii, ortopediei și traumatologiei, medicinei regenerative, precum și în cercetarea tehnologiilor moderne de terapie celulară.

Multsimite dle Viorel Nacu, întreaga comunitate universitară Vă felicită cordial cu această frumoasă aniversare și vine cu sincere urări de sănătate, prosperitate, realizări notabile profesionale și personale. Să aveți tot ce Vă doriți ca să Vă simțiți împlinit și fericit și să Vă bucurați de multă recunoștință din partea discipolilor.

Vivat! Crescat! Floriat!

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

Ion Prisacari – 80 de ani de la naștere (1935-1996)

Profesorul universitar Ion Prisacari s-a născut la 5 februarie 1935, în satul Ruseni, raionul Edineț, într-o familie de plugari: tatăl – Fiodor Prisacari, și mama – Vera Prisacari. În 1950, absolvete școala din satul Ruseni cu mențiune și, în același an, este admis la școala de felceri și moașe din or. Bălți, pe care o absolvete cu brio în 1953. În același an, fiind inclus în numărul celor 5% care au absolvit școala cu mențiune, este admis, fără a susține examenele de concurs, la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

În 1959, absolvete cu eminență Institutul de Stat de Medicină și, în calitate de medic otorinolaringolog, își începe activitatea la spitalul din Cornești, raionul Ungheni. În 1960, este numit medic-șef al acestui spital, iar în 1962 este admis în aspirantură la catedra Traumatologie și Ortopedie a Institutului de Cercetări Științifice în Traumatologie și Ortopedie din or. Kiev.

În 1967, a susținut cu succes teza de doctorat în științe medicale la tema: *Traumatismul la întreprinderile industriale de conserve și profilaxia lui*.

Continuând cercetările științifice în acest domeniu, în 1977 a susținut teza de doctor habilitat în științe medicale la tema: *Aspectele social-igienice ale traumatismului și organizarea asistenței medicale traumatologice populației din mediul urban și rural*.

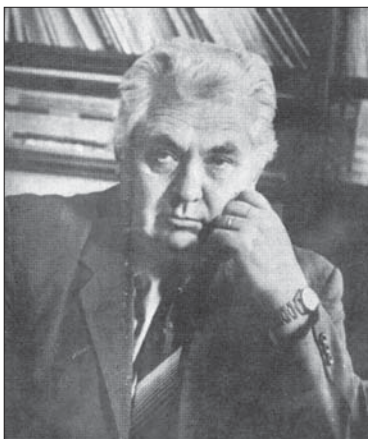
În cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” activează din 1968, mai întâi în calitate de asistent, mai apoi - lector superior (1968), conferențiar (1979), profesor universitar (1982).

În 1982, prin concurs, este promovat în postura de șef al catedrei Medicină Socială și Organizare a Ocrotirii Sănătății a facultății de Perfecționare a Medicilor.

În perioada 1986-1990, d-lui activează în funcție de decan al Facultății Perfecționare a Medicilor. În această postură, Ion Prisacari desfășoară o activitate de perfecționare a sistemului de instruire postuniversitară prin elaborarea unui concept performant, care includea metode și strategii de instruire a conducătorilor și medicilor de diferite specialități.

Un loc deosebit în activitatea profesorului Ion Prisacari îl ocupa și lucrul științific. Împreună cu marele savant Nicolae Testemițanu, Ion Prisacari a fost unul din fondatorii laboratorului de cercetări științifice în problemele modelării asistenței medicale a populației de la sate la tema: *Căile de apropiere a asistenței medicale populației rurale și urbane din Republica Moldova*. O direcție prioritară de cercetare în activitatea sa a constituit-o efectuarea studiilor științifice la tema: *Aspecte medico-sociale ale sănătății și organizarea asistenței medicale a lucrătorilor din sectorul agroindustrial* cu implementări performante în practică.

Profesorul Ion Prisacari și-a adus un aport substanțial în domeniul definitivării căilor de dezvoltare a asistenței medicale



a populației rurale prin implementarea noilor forme de organizare a asistenței medicale primare cum ar fi: formele de brigadă, staționarul de zi și trecerea la acordarea asistenței medicale primare prin intermediul medicului de familie. Profesorul Ion Prisacari a fost primul, care a elaborat și a implementat un program de instruire a medicilor de familie cu o durată de 5 luni (1992), a selectat primii medici generalști care au făcut specializarea și au luat primele certificate la specialitatea Medic de Familie. A acordat în permanență o atenție deosebită colaborărilor științifice cu catedrele de profil din Rusia, Ungaria, Bulgaria și România, precum și cu instituțiile de cercetări științifice din

Republica Moldova. În colaborare cu Institutul Oncologic, sub conducerea prof. Ion Prisacari, s-a efectuat un studiu la tema: *Particularitățile epidemiologice și medico-sociale ale maladiilor neoplazice și optimizarea serviciului oncologic în perioada de reformare a sistemului de sănătate în Republica Moldova*, iar în colaborare cu Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului – la tema: *Factorii de risc ai mortalității infantile la domiciliu în Republica Moldova*.

Rezultatele cercetărilor științifice, obținute de către renumitul savant Ion Prisacari, stau la baza elaborărilor programelor și a politicilor în promovarea sănătății populației în Republica Moldova.

Sub conducerea profesorului Ion Prisacari, au fost susținute 13 teze de doctorat și 4 – de doctor habilitat în științe medicale. Profesorul Ion Prisacari a publicat mai mult de 200 de lucrări științifice, dintre care – 8 monografii.

Profesorul Ion Prisacari a fost fondatorul și primul președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova; președinte al Societății Științifico-practice a social-igieniştilor și organizatorilor ocrotirii sănătății; specialist principal netitular în domeniul economiei și planificării sanitare a Ministerului Sănătății; președinte al Comisiei de atestare a cadrelor medicale din administrația Ministerului Sănătății; deputat și președinte al comisiei în problemele sociale a Parlamentului Republicii Moldova.

Munca fructuoasă și decentă a acestui ilustru savant și fiu al neamului și națiunii a fost înalt apreciată prin conferirea titlului Om emerit din Republica Moldova și prin decernarea medaliei „Meritul Civic”.

Profesorul Ion Prisacari a fost respectat de către colegi, studenți, medici, rude și prieteni, iar activitatea D-lui rămâne pentru noi un model și o personalitate de mare valoare a Republicii Moldova.

Dumitru Tintiuc, dr. hab. șt. med., profesor universitar șef de catedră Medicină Socială și Management Sanitar USMF „Nicolae Testemițanu”

Petru Stratulat (1948-2015)

Pe 29 ianuarie 2015 s-a stins din viață o personalitate ilustră a comunității medicale pediatrice, un pionier și militant proeminent al reformelor în domeniul medicinei perinatale, distins savant și manager excelent. A avut o viață nu atât de lungă, dar intensă, care s-a încununat cu numeroase realizări și succese.

Petru Stratulat s-a născut la 8 decembrie 1948, în satul Ignăței, raionul Rezina într-o familie de agricultori. În 1966 a absolvit școala medie din satul natal, iar în 1972 - facultatea de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

În perioada 1973-1975, a activat în calitate de medic pediatru la Spitalul raional din Ciadâr-Lunga, iar din 1975 până în 1979 - în funcție de medic-șef adjunct pe problemele obstetricii și pediatriei la Spitalul raional Criuleni. Mai târziu, în anii 1979 - 1982 și-a continuat studiile de doctorand la Institutul de Pediatrie al Academiei de Științe Medicale, or. Moscova, susținând teza de doctor în științe medicale cu tema "Reactivitatea imunologică la nou-născuți cu afecțiuni perinatale", specialitatea „Pediatrie”. În perioada 1982-1989 activează la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău în calitate de asistent universitar (1982-1986), șef al catedrei de pediatrie și neonatologie FPM, iar începând cu anul 1986 - în calitate de conferențiar la Catedra de pediatrie. În 1988 este numit șef al secției științifice de perinatologie la Institutul nou creat de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului, iar din 2012 - în cea de director pe probleme de cercetare, inovare și transfer tehnologic. În perioada 1994-2003 a activat în postură de prim vicedirector pe probleme de știință al Institutului Mamei și Copilului.

În 1996 elaborează și susține lucrarea științifică "Adaptarea neuro-umorală și celulară a nou-născutului sănătos și bolnav" la specialitatea „Pediatrie” pentru titlul de dr. habilitat în științe medicale. Concomitent, fiind încadrat în activitatea didactică, în 1996 a fondat Catedra de neonatologie, fiindu-i conferit și titlul științifico-didactic de profesor universitar. Petru Stratulat, pe bună dreptate, poate fi considerat fondatorul Școlii de Neonatologie în Moldova.

Pe parcursul anilor de activitate, Petru Stratulat s-a manifestat ca un specialist de calificare înaltă, cu cunoștințe vaste și multilaterale în domeniul neonatologiei, pediatriei și perinatologiei.

În perioada 1997-2006, a fost președinte al Comisiei de Atestare a medicilor pediatri și neonatologi a MS, apoi membru al acestei Comisii.

A coordonat activitatea de cercetare - inovare a Institutului, asigurând realizarea unui număr important de teme științifice cu aspect fundamental și aplicativ.

Este semnificativ rolul profesorului Petru Stratulat în pregătirea cadrelor de înaltă calificare în domeniile pediatrie și neonatologie. Sub conducerea profesorului Petru Stratulat, în calitate de conducător științific și consultant, au fost realizate și susținute 16 teze la specialitatea „Pediatrie”, inclusiv 5 teze de doctor habilitat în științe medicale.

A participat la realizarea a 4 proiecte instituționale de cercetare - dezvoltare, finanțate de AȘM și Consiliul Suprem de Cercetare și Dezvoltare Tehnologică din republică, dedicate factorilor de risc în morbiditatea și mortalitatea perinatală, infecției nosocomiale la nou-născut, adaptării nou-născuților cu greutate mică la naștere, evoluției infecției la nou-născutul prematur și impactului ei asupra dezvoltării neurologice.

Este autor și coautor a 406 lucrări științifice și didactice, inclusiv: 5 monografii și capitole în monografii, 11 manuale, 4 compendii, 31 de ghiduri practice, 9 îndrumare și recomandări metodice pentru medici și studenți, 198 de articole științifice, 4 brevete de invenții, 3 certificate cu drept de autor etc.

Profesorul Petru Stratulat este fondatorul unei noi direcții științifico-practice pentru Republica Moldova - Perinatologia. A elaborat, coordonat și implementat câteva programe, proiecte internaționale, locul central revenindu-i Programului Național de Perinatologie. Acestea au contribuit substanțial la modernizarea sistemului de perinatologie prin dotarea tuturor maternităților de nivelul I (total cu 26 de poziții), completarea golurilor de



înzestrare a centrelor perinatale din republică de nivelul II și III cu dispozitive medicale moderne, la consolidarea funcționării sistemului regionalizat, fortificarea utilizării mijloacelor de asigurare și management al calității. În cadrul Programului de Perinatologie. În perioada 2006-2010, a fost Director al Centrului Colaborativ OMS „Promovarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală”.

Prin intermediul proiectelor naționale și internaționale elaborate, coordonate și implementate de prof. Petru Stratulat, care au avut ca scop formarea, optimizarea funcționării cu modernizarea ulterioară a sistemului de perinatologie, regionalizarea sistemului, elaborarea politicilor naționale în perinatologie, pregătirea a circa 7000 de medici obstetricieni, neonatologi, medici de familie, manageri ai serviciilor perinatale, moașe și asistente medicale, precum și promovarea tehnologiilor bazate pe dovezi științifice, recomandate de

OMS, implementarea mijloacelor de îmbunătățire a calității (matrița BABIES, standarde/protocoale, auditul perinatal, telemedicina) s-a reușit atingerea încă în 2012 a Obiectivului de Dezvoltare a Mileniului 4 - reducerea mortalității infantile pe seama deceselor neonatale.

Ca urmare a acestor realizări în domeniu, Petru Stratulat a fost implicat în calitate de expert în diverse activități desfășurate de OMS și UNICEF, Birourile regionale ale unor țări CSI. A participat în calitate de facilitator la un șir de cursuri internaționale: Making Safer Planning per Appropriate Technology Course pentru țările CSI (2003, 2005), trei seminare cu tema „Matrița BABIES și managementul calității totale” (2005, 2009, 2012) în Ucraina. A efectuat expertiza protocoalelor naționale în domeniul neonatologiei, pediatriei din Tadjikistan, (2005, 2006 și 2010), precum și a protocolului „Клинический протокол по ведению детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, при рождении и на первом году жизни. Выхаживание, вскармливание, уход, реабилитация и развитие”, elaborat de Institutul sănătății familiei, Rusia.

Profesorul Petru Stratulat a fost membru activ al Asamblei AȘM; membru al Consiliului de Experți al MS (2000-2012); membru al Senatului și Consiliului științific al USMF „Nicolae Testemițanu”. I-au fost recunoscute meritele la nivel internațional, fiind membru al Asociației de Medicină Perinatală Europene (2002); membru și fondator al Asociației de Medicină Perinatală a țărilor Regiunii din Europa de Sud-Est (2003); Membru de Onoare al Asociației de Medicină Perinatală din România; Președinte al Asociației de Medicină Perinatală din Republica Moldova (creată în 2000); vicepreședinte al Asociației de Pediatrie a țărilor CSI.

A fost redactor-șef al revistei științifico-practice „Buletin de Perinatologie”; membru al colegiului de redacție al revistei „International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology”, Kiev, Ucraina și al revistei „Turkish Journal of Perinatology”.

Pentru activitatea profesională deosebită, profesorul Petru Stratulat a fost menționat cu diferite distincții de stat, diplome de onoare ale AȘM, Ministerului Sănătății și USMF „Nicolae Testemițanu”. În 2004, i s-a decernat Premiul pe știință și dezvoltare tehnologică. A fost deținător al ordinului „Gloria Muncii” (2009); Medaliei jubiliare „60 ani de la fondarea primelor instituții academice din Republica Moldova” pentru contribuții relevante în procesul de renaștere a sferei științei și inovării (2006); Diplomei de recunoștință a AȘM (2008); Medaliei „Binecuvînciosului Voievod Ștefan cel Mare și Sfânt” (2014) și Medaliei „Dimitrie Cantemir” (2014).

În 2014, pentru realizări remarcabile ale căror rezultate au îmbogățit substanțial știința, i s-a decernat Premiul Național.

Întreaga comunitate universitară este îndurerată și regretă mult plecarea la cele veșnice a profesorului Petru Stratulat. Îi vom păstra amintirea și recunoștința mereu vie și fie ca Dumnezeu să-l odihnească în pace.

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

GUIDE FOR AUTHORS

The authors are strongly requested to visit our web site www.curierulmedical.org, and follow the directions of the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement.

The articles are accepted for publication in Romanian, English and Russian. All articles are double-blind peer reviewed by two independent experts.

The articles must be sent electronically by the authors, responsible for the correspondence, with a cover letter written to the Editor-in-Chief Boris Topor, MD, PhD, Professor. The letter should contain a statement, saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and the article has not been previously published.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing a research, involving animal or human subjects, should state in the cover letter that the rules of working with animals have been observed and the official consent has been obtained from the patients, and it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized, the reviewer is excluded from the review process and another reviewer is assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. **The manuscripts should be typed** in format A4, 1.5-spaced, with 2.0 cm margins, printing type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. **The title page** should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, the phone number and e-mail address of the corresponding author.

3. **The abstract** should be written on the title page in English and be limited from 220 to 240 words. The abstract should end with 3 to 6 key words.

4. **The text of clinical or experimental articles** (has to be less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and be followed by no more than 40 References. The **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. **The tables and figures** must be typed, consecutively numbered and followed by an explanatory text. The figures that have to emphasize a comparison or details are published in colour. If coloured figures are to be placed, the author must pay an additional fee of €100 per page (1-8 figures on a page).

6. **The references** are to be listed in order of their appearance in the text, and the appropriate numbers are to be inserted in the text [in square brackets] in proper places. The references must comply with the general format outlined in the Uniform Requirements for the Manuscripts Submitted to Biomedical Journals developed by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org), chapter IV.A.9. The references in the Cyrillic script should be transliterated into Latin script as follows: A-A, B-B, V-V, G-G, D-D, E-E, Ž-Ž, Z-Z, I-I, Y-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, R-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-Ф, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ and Ы are omitted. Immediately after the transliteration the translation of the title in English [in the square brackets] should follow. For example: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office

192, Ștefan cel Mare Avenue
Chisinau, MD-2004
Republic of Moldova
Telephone: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

GHID PENTRU AUTORI

Redacția recomandă insistent autorilor să viziteze pagina web a revistei Curierul Medical www.curierulmedical.org pentru a face cunoștință cu cerințele și respectarea ulterioară a „Regulamentului despre etica editorială”.

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegiul de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele interesate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Articolele se imprimă** în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. **Foaia de titlu** conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. **Rezumatul** în limba engleză (220-240 cuvinte) se expune consecutiv pe foaia de titlu, inclusiv cuvintele cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. **Textul articolelor clinice, experimentale** (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. **Tabelele și figurile** trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 100 €, 1-8 figuri pe pagină.

6. **Referințele**, în conformitate cu cerințele Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Biomedicale (www.icmje.org, capitolul IV.A.9), se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-se în paranteze pătrate. Referințele bibliografice prezentate în grafie chirilică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A-A, B-B, V-V, G-G, D-D, E-E, Ž-Ž, Z-Z, I-I, Y-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, R-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-Ф, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ы se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Adresa redacției

Bd. Ștefan cel Mare, 192
Chișinău, MD-2004
Republica Moldova
Telefon: +37322244751
Fax: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция настоятельно рекомендует авторам посетить электронную страницу журнала Curierul Medical www.curierulmedical.org для ознакомления с требованиями и последующего соблюдения «Положения об издательской этике».

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: английском, румынском или русском. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статья подается на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи и она нигде ранее не публиковалась.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, в сопроводительном письме следует указать, что соблюдались правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается другой эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Статью печатают** в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. **Титульный лист** включает в себя фамилию, имя и отчество авторов, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого поступает работа, а также номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за переписку.

3. **Реферат** (220-240 слов) на английском языке должен быть напечатан на титульном листе. За рефератом приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен содержать обоснование исследования (если оно не отражено в названии), материал и методы, результаты и выводы. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог.

4. **Статья клинического и экспериментального характера** (до 15 страниц) должна содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иной порядок изложения допустим, если он соответствует содержанию. **Обзорная статья** может содержать до 25 страниц и включать не более 100 ссылок на литературу.

5. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются в цвете. Цветные рисунки оплачивают авторы: 100 € – от 1 до 8 рисунков на странице.

6. **Список литературы** необходимо печатать в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного Комитета Издателей Медицинских Журналов (www.icmje.org, глава IV.A.9). Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A-A, B-B, V-V, G-G, D-D, E-E, Ž-Ž, Z-Z, I-I, Y-Y, K-K, L-L, M-M, H-N, O-O, P-P, R-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-Ф, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ы опускают. Сразу же после транслитерации приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Адрес редакции

Пр. Ștefan cel Mare, 192
Кишинев, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

Larfix

DUREREA *DISPARE
PE ARIPI DE VÂNT*

**FORȚĂ
ȘI VITEZĂ DE ACȚIUNE**



TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL SINDROMULUI DUREROS

- după intervenții chirurgicale
- în cazul bolilor reumatice inflamatoare și degenerative ale aparatului locomotor
- dureri dentare, traumatice și alte tipuri de durere de intensitate moderată până la intensă