

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**Mircea Buga**, MD, PhD, 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 3
June, 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



9 771 857 066 600

Printing House "Tipografia Sirius"

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

the Republic of Moldova

www.sirius.md

RESEARCH STUDIES

A. Spinei, L. Gavriiliuc, Iu. Spinei	3
State of antioxidant system glutathione – glutathione S-transferase in deep fluoridation of tooth enamel in children with high risk of dental caries	
A. N. Slobodian, P. Ye. Kovalchuk, M. V. Gasko, S. V. Tulyulyuk	6
Reparative osteogenesis in normal conditions and micronutrient iodine deficiency	
O. Calenda, S. Ghinda, E. Lesnic	9
Dynamics of adaptive response and immune reactivity under the influence of adaptogenic drugs in pulmonary tuberculosis	
S. Cojocari, N. Matraguna, N. Barbacari, C. Jucovski	17
The role of the genetic polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1) in essential arterial hypertension in children – interaction with other risk factors	
D-M. Rotaru, D. Tintiuc	32
Considerations about the influence of medico-social factors on the health of uninsured persons	
B. Alhabeebi	39
The efficiency of the complex treatment for combating the painful glaucoma syndrome	

REVIEW ARTICLES

E. Panfile	46
Endothelial dysfunction and the pleiotropic effects of statins	
V. Fulga	54
The epidemiology of chemoresistance in breast cancer therapy	
S. Sandru	58
Modifications of the cardiovascular system with aging	
E. Melnic, M. Raica, E. Foca, V. Vataman, S. Rusu	70
An alarm signal for the medical world addressed from the pathological anatomy service in the Republic of Moldova	

PAGES OF HISTORY

A. Nemerenco	75
Lev Tarasevici (1868-1927)	

BOOK REVIEW

R. Scerbina	77
Monografia „Resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală” Autor: Gheorghe Ciobanu	

GUIDE FOR AUTHORS	79
--------------------------------	-----------

RESEARCH STUDIES

State of antioxidant system glutathione – glutathione S-transferase in deep fluoridation of tooth enamel in children with high risk of dental caries

A. Spinei¹, *L. Gavriluc², Iu. Spinei¹

¹Department of Pediatric Oro-Maxilo-Facial Surgery, Pedodontics and Orthodontics

²Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: gavrlu@yahoo.com. Manuscript received April 02, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: The high prevalence of dental caries in children determines the relevance of the search of ways to prevent this disease. The goal was a comparative study of the impact of fluor-prevention on the activity of glutathione S-transferase (GST) and content of glutathione of saliva, which play a protective antioxidant and antitoxic role, in children with high risk for dental caries.

Material and methods: The study observed 100 children from 7 to 12 years old, 50 children had severe pathology of central nervous system (CNS). Within three years, all children underwent the preventive measures for dental caries, including oral hygiene, complex of vitamins, minerals and antioxidants. Additionally for 60 children was conducted deep fluoridation (DF), a combination of laser therapy with DF, and DF with photodynamic therapy (PDT).

Results: The activity of GST, the contents of glutathione and total protein in the saliva were determined by spectrophotometric methods. DF of tooth enamel in healthy children reduced the activity of GST in the saliva in the process of observation, in children with disorders of the nervous system activity of the enzyme increased. Combination of DF with laser therapy decreased the activity of GST in the saliva of children with pathology of CNS, and DF with PDT – it increased.

Conclusions: Completing of fluor-preventive complex for caries was effective for both healthy children and children with pathology of CNS.

Key words: glutathione, glutathione transferase, fluoridation, tooth caries.

Introduction

The high prevalence of dental caries in children determines the urgency of finding ways for prevention of this disease. Dental caries is a complex pathology characterized by demineralization of tooth structure [1]. Etiological factors of caries process are diverse: the accumulation of plaque as a result of poor oral hygiene, excessive consumption of refined sugars and low resistance of tooth enamel. According to the majority of authors of the scientific and medical literature, in childhood the leading etiological-pathogenetic factor in caries is the low resistance of enamel of both temporary and permanent teeth as the result of insufficient concentration of fluoride in drinking water [2]. The results of numerous research materials of WHO and International Dental Federation (IDF) confirm the effectiveness and safety of fluoride in optimal quantities for the prevention of dental caries. Fluoride promotes more intensive incorporation of calcium in the tissues of the teeth. In response to hydroxyapatite crystals of enamel, fluor (F⁻) forms compounds more resistant to acids, reducing the permeability of the tooth enamel, strengthening its microcrystalline lattice [3]. Fluor also has a bactericidal action to decrease the enzymatic activity of acid-producing bacteria inhibiting their proliferation in the oral cavity. Deficiency of the fluor/fluoride in the diet contributes to the development of tooth caries [4]. Children from unfavorable social environment, inmates of orphanages and boarding schools are at particular risk because their health is influenced

by the combined action of adverse social, psychological, biological and genetic factors, which reduce the adaptive capabilities of their organisms [5, 6]. The group of the particular risk includes children with pathology of the central nervous system and mental development [7, 8]. In the scientific and medical literature the state of the antioxidant system of saliva in children with caries and intellectual disabilities is known insufficiently.

One of the defense systems of saliva is a system of glutathione – glutathione S-transferase. Glutathione S-transferase using a water-soluble antioxidant, reduced glutathione, as a coenzyme catalyzes reaction of conjugation of glutathione with many toxic substances protecting the human organism. Glutathione, performing the function of an antioxidant, inactivates harmful free radicals, and as detoxicant, it promotes the excretion of various toxins from the organism.

The goal was a comparative study of the state of glutathione – glutathione S-transferase system performing protective antioxidant and antitoxic role in caries-active healthy children and children with pathology of central nervous system during fluor-preventing action.

Material and methods

The study involved 100 children from 7 to 12 years old: 50 healthy children and 50 children with pathology of the central nervous system (CNS). Clinical and biochemical studies have been conducted in accordance with ethical and

legal standards. All children were observed during three years. For the prevention of dental caries four times a year caries-active children underwent deep fluoridation (nano-fluoride) method Knappwost C. (1999). 60 caries-active children were divided into 3 groups: 1- deep fluoridation (DF); 2- DF + laser therapy (LT); 3- DF + photodynamic therapy (PDT) [9]. During the initial examination and 3 years later children's saliva (oral fluid) was taken, centrifuged at 5000 rpm / min for 10 minutes. After that the activity of glutathione S-transferase (GST, Habig W., Jacoby W., 1974)[10], the content of reduced glutathione (GSH, Sedlak J., 1968)[11] and total protein (Lowry O.H, 1951) were determined spectrophotometrically (Diasys Diagnostics, DE). Composition of saliva varies throughout the day, so it is important to calculate the obtained results as to the protein content of saliva. The obtained results were statistically processed using the Excel and Microsoft: Microstat 2007 program.

Results and discussion

Reduced glutathione (GSH). Results of the GSH determination are shown in Table 1. Content of GSH in saliva of caries-active healthy children varied insufficiently during 3 years of observations. In the saliva of caries-active children with pathology of the CNS GSH content after three years of observations significantly increased to 164% ($P_t < 0,001$) in the calculation per gram of protein as compared to the primary supervision (the first visit). This «relative» increasing is the result of the protein content decreasing in saliva of children as a result of preventive carried out measures.

Table 1

Dynamics of glutathione reduction in the saliva of children

Units	Healthy children		Children with pathology CNS	
	1 st visit	in 3 years	1 st visit	in 3 years
Caries-active	Comparison group/control			
mcmol/l	35,20 ± 2,40	33,52 ± 2,00	35,52 ± 1,50	39,60 ± 1,12
mcmol/g	11,95 ± 0,61	13,15 ± 0,75	10,91 ± 1,30	17,89 ± 1,15*
Caries-active	Deep Fluoridation of tooth enamel (DF)			
mcmol/l	41,36 ± 1,90	41,68 ± 1,07	35,20 ± 1,28	36,64 ± 0,96
mcmol/g	18,93 ± 2,28	12,24 ± 0,52	15,38 ± 1,10	13,01 ± 1,37
Caries-active	DF + laser irradiation therapy			
mcmol/l	33,76 ± 1,63	36,56 ± 1,14	37,04 ± 2,21	34,00 ± 1,12
mcmol/g	14,72 ± 1,17	14,91 ± 1,23	15,00 ± 1,25	12,29 ± 0,93
Caries-active	DF + photodynamic therapy			
mcmol/l	35,76 ± 2,37	37,76 ± 0,83	38,48 ± 1,04	34,80 ± 1,36
mcmol/g	16,66 ± 1,30	13,77 ± 1,52	15,91 ± 0,69	14,42 ± 1,29

Note. Symbol * - reliability, $P_t < 0,001$.

Antioxidant content of saliva depends on the presence of cariogenic microorganisms and activity of dental caries. A significant increase of GSH content in the saliva of children with caries (6-14 years old) was also observed by Han D. et al.

[12], who wrote that the content of GSH may be biomarker for the presence of cariogenic bacteria in the oral cavity and activity of dental caries [12]. Combination of the DF with laser therapy did not affect the content of GSH in the saliva of healthy children, slightly lowering its content in the children with disorders of the nervous system (82%, $P_t > 0,05$). The combined using of the DF and photodynamic therapy also had no significant effect on the content of GSH in the saliva of children of both groups. In the saliva of children in both groups after DF the levels of GSH were almost identical (161.6 mcmol/g and 158,8 mcmol/g), that is an interesting fact in our view. Fluor is the most powerful oxidizing agent among the halogens. It is well-known that fluor as a strong oxidizing agent causes the formation of free radicals and initiation of oxidative stress. Well-known are the literature data about the toxic effects of fluor/fluorides on the biosynthesis of proteins, lipids, carbohydrates, and nucleic acids. Taking this into account, it is necessary carefully to analyze the expected effects of fluor-preventive methods and their combination with other ones used in dentistry. This is especially true for children with pathology of the CNS.

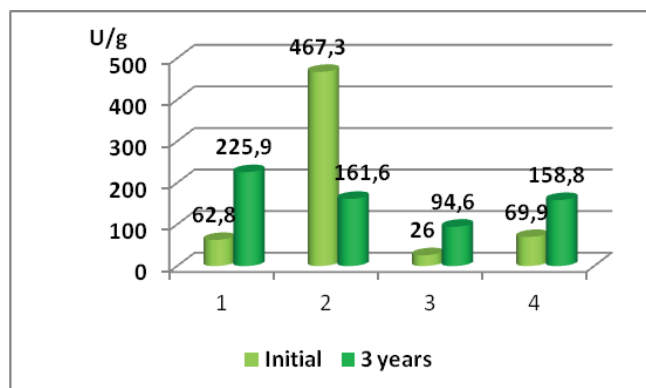


Fig. 1. The activity of glutathione S-transferase in the saliva of caries-active children.

1 - Healthy caries-active children; 2 - children with pathology of CNS. 3 - Healthy children after the DF; 4 - children with pathology of CNS after the DF.

Glutathione S-transferase (GST) plays an important role in antioxidant and antitoxic defense system in the human organism and controls the redox-system of saliva. Results of the GST activity in the saliva of caries-active children after the DF are shown in figure 1. Activity of GST in both caries-active groups, healthy children and children with pathology of the CNS, during the three years of supervision was significantly increased by 3,6 times. The DF significantly reduced the activity of the enzyme in the saliva of healthy children, increasing its activity in the saliva of children with disorders of CNS. Fluor, being the most powerful oxidizing halogen, probably induced the increase of the antioxidant activity of GST in the children with pathology of the CNS.

Figure 2 shows the results of the combined effects of laser therapy (LT) with the DF and DF with photodynamic therapy (PDT) on the activity of GST in the saliva of children. Laser

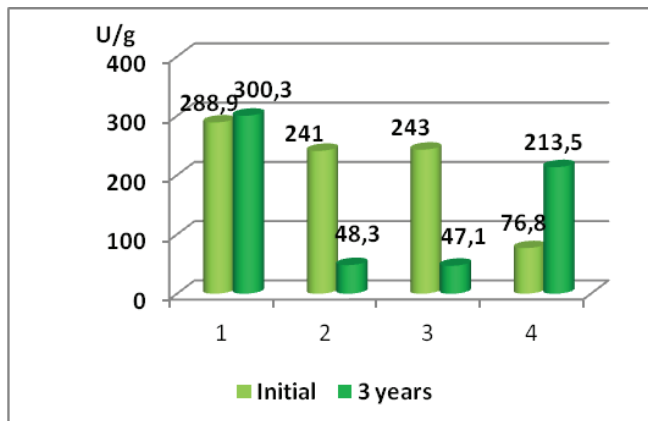


Fig. 2. The activity of glutathione S-transferase after the combined methods of prevention.

1 – Healthy caries-active children (DF + LT); 2 – children with pathology of CNS (DF + LT). 3 – Healthy children (DF + PDT); 4 – children with pathology of CNS (DF + PDT).

irradiation did not affect the level of the GST activity in the saliva of healthy children, and decreased the activity of enzyme by 5 times ($P < 0.05$) in the saliva of children with disorders of the CNS. The combination of DF and photodynamic therapy reduced the GST activity in the saliva of healthy children by 5 times ($P < 0.05$), increasing its activity in the saliva of children with pathology of the CNS by 2,8 times.

Thus, on the basis of the received results of the DF influence and its combination with other methods of caries prevention (LT and PDT) may be made the following conclusions:

All methods of the fluor-prevention applied to children with pathology of CNS had the positive effect on the antioxidant system glutathione – glutathione S-transferase of saliva without any toxic effects on the metabolism of children.

Glutathione and glutathione S-transferase may be used as biomarkers in the estimation of the state of oral tissues, including tooth caries.

References

- Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 10). *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2003;28(1):47-52.
- Сатыго ЕА, Данилов ЕО. Оценка содержания фтора в воде для планирования эндогенной профилактики кариеса зубов. *Стоматология детского возраста.* 2011;10(2)37:64-67.
- Cate JM, Buijjs MJ, Miller CC, Exterkate RA. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J. Dental Res.* 2008;87(10):943-47.
- Guo L, Shi W. Salivary biomarkers for caries risk assessment. *J Calif. Dent. Assoc.* 2013;41(2):107-109.
- Казарина ЛН, Пурсанова АЕ, Элларян ЛК, и др. Оценка стоматологического здоровья детей сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. *Стоматология детского возраста.* 2011;10(2)37:67-69.
- Zukanovic A, Muratbegovic A, Kobaslija S, et al. Relationships between socioeconomic backgrounds, caries associated microflora and caries experience in 12-year-olds in Bosnia and Herzegovina in 2004. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2008;9(3):118-24.
- Скрипник ЮВ, Якубова ИИ. Оценка эффективности программы гигиенического воспитания и обучения у стоматолога детей с задержкой психического развития. *Стоматология детского возраста.* 2013;12 (4)47:70-73.
- Subramaniam P, Mohan Das L, Babu KL. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with cerebral palsy. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2014;38(3):2735-239.
- Spinei Aurelia, Picos Alina Monica, Nicoara Petra, et al. Changes of the tooth enamel following the application of a new prevention method in children suffering from cerebral palsy and gastro-esophageal reflux disease. *Human and Veterinary Medicine. Intern. J. Bioflux Society.* 2014;6(4):191-197. <http://bioflux.com.ro/>
- Habig W, Pabst M, Jacoby W. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol.Chem.* 1974;249:7130-7139.
- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 1968;25(1):192-205.
- Han DH, Kim MJ, Jun EJ, Kim JB. The role of glutathione metabolism in cariogenic bacterial growth and caries in Korean children. *Arch. Oral Biol.* 2013;58(5):493-499.

Reparative osteogenesis in normal conditions and micronutrient iodine deficiency

A. N. Slobodian, P. Ye. Kovalchuk, M. V. Gasko, *S. V. Tulyulyuk

Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University
Chernivtsi, Ukraine

*Corresponding author: tulyulyuk_serhiy@ukr.net. Manuscript received April 17, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: Today without attention of researchers a number of issues remain unsolved and require their study, including: the impact of iodine deficiency conditions on bone health, healing of bone defects and morphological characteristics of the process concerning iodine deficiency.

Material and methods: The experiments were performed on 63 redbreast albino male rats, 3-month old. The experiment was performed on the control, and the main groups of animals. The main group consisted of 42 rats, subdivided into two subgroups, with 21 experimental animals each. Iodine deficiency was modeled in the animals of the main group by using the diet with low iodine content (6 mg / 100 g) and using the drug daily during 21 days, once a day in the stomach in the form of aqueous starch suspension. Reparative osteogenesis was studied by means of histomorphological examination on the 7, 15 and 30th days after producing femoral defect with the diameter of 1 mm.

Results: The data obtained are indicative of negative effects of iodine deficiency on reparative osteogenesis and saline, demonstrating the suppression of these processes, involving disorders of forming callus, deterioration of the structural-functional state of the bone development, degenerative and necrotic changes in bone and epiphyseal cartilage.

Conclusions: In animals of the experimental group with simulated iodine deficiency regenerative bone formation was delayed and developed against the ground of pronounced disorders of blood supply. The reparative process was characterized by inhibition of formation and remodeling of the regeneration, leading to decrease in a relative area of lamellar bone tissue as compared to the controls.

Key words: reparative osteogenesis, iodine deficiency.

Introduction

Iodine influence upon the skeleton and bone regeneration is of an indirect character. Iodine plays a key role in functioning of the thyroid hormones and is contained in its main hormones – triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) which are the chief regulators for normal development and functioning of the skeleton. Multi-aspect examinations of schoolchildren from Greece, Iran, India, residing in the areas with iodine deficiency detected retardation of growth and maturation of the osseous tissue, which positively correlated with the level of thyroid-stimulating hormone and thyroid dysfunction [2, 3, 10].

Today numerous investigations have proved the impact of the thyroid hormones upon the development and metabolism of the skeletal tissues. Thyroid hormones are essential for normal growth and development. Thyroid hormones are found to stimulate proliferation and activity of osteoblasts in physiological concentrations, and biosynthesis of matrix macromolecules and their formation outside the cells in particular, promote proliferation and maturation of chondrocytes of the epiphyseal cartilage, and cause longitudinal growth of bones [4, 5, 6]. The link of the mechanism of thyroid hormones action is the presence of nuclear receptors in osteoblast-like cells and osteoblasts, stromal cells of the bone marrow, osteoclasts and chondrocytes of the epiphyseal cartilage [7].

An indirect action of the thyroid hormones is connected with their regulation of other hormones and hormone-like substances important for growth and metabolism of the bone, such as interleukin-6 (IL-6), interferon and T_3 growth hormone in the blood serum [8, 9].

Today a number of issues remain unsolved and require

their study including the influence of iodine deficiency conditions upon the osseous tissue and healing of post-traumatic bone defects under conditions of selenium deficiency.

Objective: to study in the experiment peculiarities of reparative osteogenesis in case of post-traumatic defects of femoral bone meta-diaphysis under conditions of iodine deficiency.

Material and methods

The experimental part was performed on 63 redbreast albino male rats, 3-month old. Peculiarities of reparative osteogenesis were studied on the model of traumatic injury modeled as a single-type in the proximal meta-diaphysis of the femoral bone irrespective of the conditions of the experiment in the frontal plane in the shape of a perforated defect. The defect was received by means of a drill 1 mm in diameter. The animals were kept under conditions maximally corresponding to the requirements concerning their keeping and food ration. The experiment was conducted on the control and main groups of animals.

The control group included 21 animals. The course of reparative osteogenesis was studied on them without administration of medical or physical influence on osteogenesis.

The main group included 42 rats divided into two subgroups with 21 animals in each.

Iodine deficiency was modeled in the main group of animals by means of giving food ration with low iodine content (to 6 mg/100 g) and administering the drug Mercazolil which prevents secretion of the thyroid hormones in the parathyroid gland, but does not affect peripheral transformation of T_4 and T_3 , and is widely used in case of hyperfunction of the thyroid gland. The daily single dose of Mercazolil was introduced

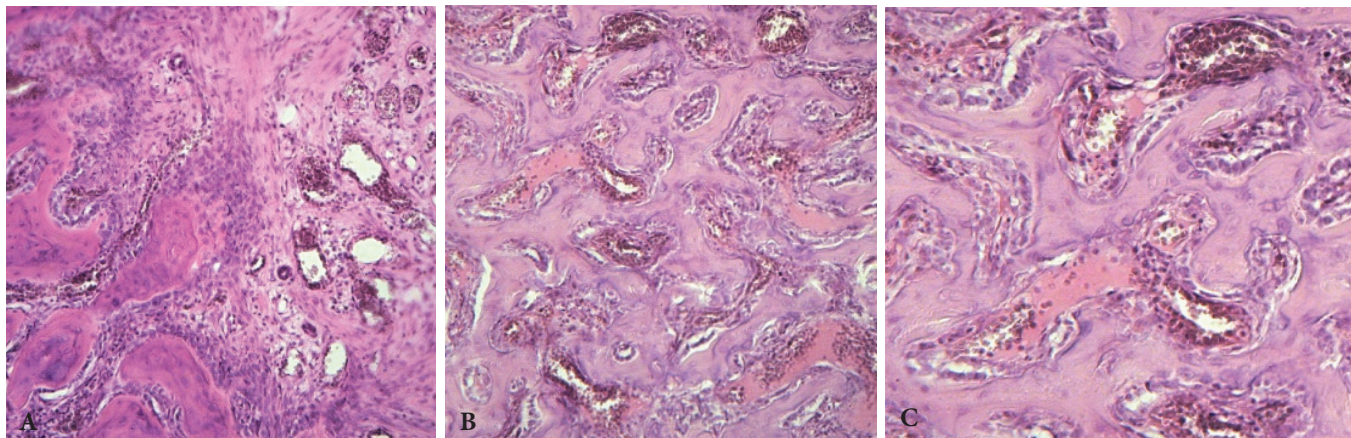


Fig. 1. Formation of osseous trabeculae of the rough fibrous osseous tissue.

7 days after injury was made (a – control group, b – first subgroup, c – second subgroup). Hematoxylin-eosin staining. x10.

every day during 21 days into the stomach as a water-starch suspension.

21 days later a perforated defect was made on the portion of the proximal meta-diaphysis of the femoral bone of all the animals. After the injury was received, the first group of animals was still kept under conditions of iodine deficiency, and the second group of animals was helped out of iodine deficiency by means of giving food ration with high content of iodine in combination with the medicine Iodomarine in terms of 3.73 mkg per day.

The course of reparative osteogenesis under the influence of above-mentioned induced conditions of rats was examined by means of histomorphological method on the 7, 15 and 30th days after the defect was received.

Surgery on the femur was conducted in the vivarium operation room at Bukovinian State Medical University keeping to the rules of asepsis and antisepsis with aminazine-ketamine narcosis.

With the aim to prove the presence or absence of iodine deficiency condition in the examined animals iodine concentration in urine was measured by means of Iodtest kit No 50.

Histological specimens, stained with hematoxylin and eosin, were received by means of generally accepted methods. To measure the square of post-traumatic regeneration Avtandil's planimetric ruler was used [1].

During the experiment the animals were kept in the vivarium under appropriate climatic conditions with 12 hour regimen of lighting and standard food ration according to the principles of European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe (18.03.1986. – Strasburg. – 1986. – 52.), Law of Ukraine № 3447-IV dated 21.02.2006. "On protection of animals against brutal treatment" and bioethical norms.

The material was processed statistically with the use of the software support Statisticav. 5.5. The norm of distribution was checked by means of Shapiro-Whilcky. The hypothesis concerning a statistical similarity of two samples was checked

by means of Student criteria, correlation analysis – by means of Spirmen criterion.

Results

7 days after receiving the defect an active cellular proliferation from the site of periosteum and endosteum with the formation of rough fibrous osseous tissue against the ground of slightly pronounced signs of hyperemia and edema in the control group of animals was observed, the defect was filled with newly formed osseous tissue in $31.86 \pm 1.06\%$ (fig. 1a). The animals of the first and second subgroups demonstrated a network of osseous trabeculae of an irregular thickness, intratrabeular cells mostly filled with fibroreticular bone marrow, with diffused lumen of the capillaries filled with blood and pronounced plasmostasis and signs of edema (fig. 1 b, 1 c). The defect was filled in $19.57 \pm 0.95\%$ and $22.36 \pm 0.82\%$ respectively.

On the 15th day after a perforated defect was made in the control group of animals a slow formation of the periosteum osseous regeneration was detected microscopically. It was mainly limited by the traumatic area of the femoral diaphysis. Endosteum reparative process was characterized by the formation of the rough fibrous osseous tissue and its rebuilding, the defect was filled with newly formed osseous tissue in $48.71 \pm 2.03\%$. Intratrabeular cells in the first group of animals were mainly filled with fibroreticular bone marrow with a diffuse lumen of the capillaries filled with blood and pronounced signs of edema and plasmostasis, the compact osseous tissue of the margins of the femoral defects contained spread areas of necrosis, along their periphery the formation of the osseous tissue layer by the type of obturator trabecular was found. The defect was filled in $23.57 \pm 0.95\%$. The second subgroup demonstrated a gradual restoration of a reparative activity of the osseous tissue formation, which was accompanied by an increased activity of proliferation and osteoblast cellular elements, $29.00 \pm 0.82\%$.

On the 30th day in the control group of animals proliferative activity of the cells of the epiphyseal cartilage and the

process of endochondral ossification were indicative of rather high activity and physiological regeneration (formation) of the osseous tissue in the process of a longitudinal growth of the bone, the defect was filled with newly formed osseous tissue in $95.42 \pm 2.03\%$. In the first subgroup of animals certain peculiarities of the formation of osseous regeneration were observed, they were induced by insufficient selenium intake into the body. The changes found first of all concerned with proliferation and differentiation of cells into osteoblasts responsible for the formation of osseous tissue. The defect was filled in $38.14 \pm 1.50\%$. In the second subgroup regenerative processes were progressing and resulting in the formation of osseous tissue, in its apposition on the surface of osseous trabeculae intratrabecular cells were filled with proliferating osteogenic cells, the areas of not numerous osteoclasts were detected. They promoted dystrophic and necrotic resorption of the osseous tissue changed. The filling $51.28 \pm 1.50\%$.

Therefore, the data mentioned here are indicative of a negative influence of iodine deficiency upon reparative osteogenesis, which is revealed by inhibition of this process and accompanied by disorders of formation of the osseous regeneration, deterioration of the structural-functional condition of the osseous tissue, development of degenerative-necrotic changes in the osseous tissue and epiphyseal cartilage.

Conclusions

1. Formation of the osseous regeneration was slow and occurred against the ground of pronounced disorders of blood supply in the experimental group of animals with modeled iodine deficiency.

2. Progressing of the reparative process in the first subgroup of animals with modeled iodine deficiency was characterized by inhibition of the formation and remodeling of regeneration, which is reflected in the decrease of a relative plane of the laminar osseous tissue as compared to the control.

References

1. Avtandilov GG. Medical morphometry. Guidelines. 1990;384.
2. Brusko AT. Theoretical and biological aspects of healing bone fractures. Surgical treatment, medical rehabilitation, physiotherapy of bone fractures and diseases of joints: International scientific-practical conference with international participation, April 10-11. 2008;14-17.
3. Gayko GV, Brusko AT. Theoretical aspects of physiological and pathological regeneration of bones from the position of systemic views. *Journal of the Academy of Medical Science of Ukraine*. 2013;19(4):471-81.
4. Grygorovskiy VV, Magomedov SM. Metabolic reaction of the body and reparative regeneration of the bone in case of initiated injury. *Orthopaedic traumatology*. 2000;2:101-2.
5. Kostrub AA, Lytovchenko VA, Berezka MI, et al. Changes of hormonal state in case of complicated course of reparative osteosynthesis after numerous and combined fractures of long bones. *Problems of osteology*. 2000;3(4):35-6.
6. Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, et al. Danish investigation on iodine intake and thyroid disease Dan Thy: status and perspectives. *European Journal of Endrinology*. 2006;155:219-28.
7. Ren FL, Guo RX. Effect of selenium and iodine deficiency on bone, cartilage growth plate and chondrocyte differentiation in two generations of rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:1171-77.
8. Visser TJ. The elemental importance of sufficient iodine intake. *Endocrinology*. 2006;147(5):4039-45.
9. Basset K, Nordstrom K, Boyde A, et al. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization. *Mol Endocrinology*. 2007;21(8):1893-904.
10. Volzke H. Association Between Serum Insulin-Like Growth Factor I Levels and Thyroid Disorders in a Population-Based Study. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):4039-45.



Dynamics of adaptive response and immune reactivity under the influence of adaptogenic drugs in pulmonary tuberculosis

O. Calenda¹, S. Ghinda¹, *E. Lesnic²

¹Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopneumology, ²Department of Pneumophthysiology Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: olga.calenda@yahoo.com. Manuscript received March 18, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: Tuberculosis is a multifactorial disease, with the evolution and response to treatment being determined by the interaction between the genotype of *M. tuberculosis* and the human genotype. Immunological adaptogenic treatment is an important pathogenetical treatment of tuberculosis. BioR medicine obtained from the biomass of *Spirulina platensis* exhibits an antioxidant activity and immunomodulator activity. Extract of Eleuterococc increases the body's resistance, diminishing the level of the body stress syndrome. The aim of the research was the comparative analysis of adaptive reactivity and immune resistance in the patients with pulmonary tuberculosis treated with immunomodulator drug BioR versus extract of Eleuterococ.

Material and methods: adaptive reactivity and immune resistance indices were analyzed in a total number of 113 patients hospitalized in clinical subdivisions of Chiril Draganiuc Institute of Pneumophthysiology.

Results: Both drugs showed a high adaptogenic capacity, a high efficiency on the level of immune reactivity, although it was appreciated that the immune modulator drug BioR is more efficient than Eleuterococ extract associated medicine to antituberculois treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Conclusions: The combination of adaptogenic drugs: extract of Eleuterococ and BioR with anti-TB treatment enhances its efficacy, demonstrated by normalizing of the adaptogenic reactions, also enhancing the immune and preimmune resistance indices. Both drugs can be recommended for inclusion as immune modulators in the standard anti-TB treatment with the aim to ensure high therapeutical effectiveness.

Key words: tuberculosis, clinic, immunology, BioR, Eleuterococc.

Dinamica reactivității și rezistenței imune sub influența tratamentului adaptogenic în tuberculoza pulmonară

Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul de sănătate al oricărui stat și, în 1993, a fost declarată de către OMS urgență mondială. Conform raportului OMS actual, o treime din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis*, înregistrându-se anual peste 9 milioane de cazuri noi de tuberculoză și 2 milioane de decese prin progresia tuberculozei. Republica Moldova se situează pe locul 3 din cele 18 țări din regiunea europeană cu povară înaltă a tuberculozei [16]. Criza social-politică, cu debut în 1990, a determinat continua agravare a indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, inducând valoarea maximă a incidenței în anul 2006, de 134 la 100.000 populație și cota mortalității fiind de 19 la 100.000 populație. Acești indici manifestă o descreștere lentă, ca în anul 2013 să se înregistreze o incidență a tuberculozei de 110 la 100.000 populație și o mortalitate de 11 la 100.000 populație. Conform datelor raportate, ponderea formelor de tuberculoză pulmonară bacilară în Republica Moldova rămâne în platou fără modificări semnificative: 2007 – 44,1%, 2008 – 44,1%, 2009 – 39,5%, 2010 – 38,1%, 2011 – 37,4%, 2012 – 39,2%, deși se atestă o rată îngrijorător de mare a formelor de tuberculoză pulmonară cu destrucții parenchimotoase: 2007 – 43,7%, 2008 – 46,3%, 2009 – 40,1%, 2010 – 40,3%, 2011 – 38,0%, 2012 – 37,3% [1].

Literatura de specialitate demonstrează că tuberculoza este o boală multifactorială, a cărei evoluție și răspuns la tratament sunt determinate de interacțiunea între genotipul *M. tuberculosis* și genotipul uman [13]. Imunitatea mediată celular, numită hipersensibilitate întârziată este baza răspunsului

imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției tuberculozei [14]. S-a constatat că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu destrucții parenchimotoase, extinse și multiple focare de diseminație, au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului antituberculos și, în majoritatea cazurilor, sunt determinate de perturbările sistemului imun [13]. Corelația clinico-imunologică a pacienților care au dezvoltat eșec al tratamentului antituberculos a demonstrat că expresivitatea majorată a sindromului de intoxicație endogenă și bronhopulmonar a fost strâns legată de severitatea deficitului răspunsului imun celular, nivelul înalt al sensibilizării limfocitelor la antigenele micobacteriene, hiperactivitatea rezistenței imune umorale, ceea ce s-a repercutat asupra rezultatului general nesatisfăcător al tratamentului standardizat [10]. Conform Protocolului Clinic Național-123, tratamentul tuberculozei se efectuează standardizat, asociat unui algoritm bine stabilit. Tratamentul în cadrul strategiei DOTS clasice constă în administrarea chimioteraputicelor de linia 1, timp de 2 luni în fază intensivă, în condiții intraspitalicești și timp de 4 luni – în fază de continuare (în condiții de ambulator, realizat în rețeaua instituțiilor de medicină de familie, în cabinetele de ftiziopneumologie sau în centrele de reabilitare), sub supravegherea directă a personalului medical special instruit [17]. Dacă starea pacientului nu permite externarea, faza de continuare va fi administrată în staționarul de ftiziopneumologie sau alt spital. Dacă gravitatea bolii pacientului este condiționată de altă patologie asociată și bolnavul nu este microscopic pozitiv, tratamentul fazei de continuare poate fi realizat într-un spital cu profil

somatic. Se asociază obligator intervențiile de excludere sau reducere a intensității factorilor de risc de îmbolnăvire, programul educațional al pacientului, asigurarea suportului social [17]. Tratamentul DOTS clasic rezidă în administrarea standardizată și etapizată a medicamentelor de linia 1, care au activitate bactericidă, de sterilizare și de prevenire a rezistenței medicamentoase. Sunt diferențiate două regimuri de tratament. Regimul pentru caz nou se administrează tuturor cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă la preparatele antituberculoase presupusă sau confirmată, dar și cazurilor noi la care sensibilitatea medicamentoasă nu s-a constatat sau rezultatele nu sunt cunoscute. Schema terapeutică constă în administrarea zilnică în fază intensivă a 4 chimiopreparate: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol sau streptomycină și în faza de continuare – 2 chimiopreparate: izoniazida și rifampicina. Regimul curativ se administrează cazurilor, care reinițiază tratamentul după abandon, eșec sau recidivă. Se administrează pe parcursul a 2 luni zilnic, în faza intensivă – 5 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină și, încă timp de o lună – 4 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul, succedată de faza de continuitate de 3 luni cu administrare zilnică a 3 chimiopreparate: izoniazida, rifampicina și etambutolul [17]. Acest regim se indică pacienților cu tratament repetat, deoarece au probabilitate înaltă pentru TB-MDR, cu toate că acest regim este inefficient și poate amplifica drogerezistența. Se preconizează ca să dispară odată cu introducerea de rutină a testului de sensibilitate medicamentoasă tuturor pacienților în tratament repetat și să fie administrată în mod provizoriu până la obținerea rezultatului testului. Dozele medicamentelor se calculează corespunzător greutateii bolnavului, la începutul tratamentului, și se administrează zilnic în ambele faze (intensivă și de continuare). Isoniazida a fost recomandată în doză de 5 mg/kg, ca apoi din 2012, să fie crescută la 10 mg/kg, rifampicina 15 mg/kg (doza maximă admisă 300 mg), pirazinamida 25 mg/kg (doza maximă admisă 1500 mg), streptomycină 15 mg/kg (doza maximă admisă 1000 mg), etambutolul 15 mg/kg (doza maximă admisă 1200 mg) [17]. Tratamentul antituberculos standard scade intoxicația endogenă și ameliorează starea clinică a bolnavului, iar în 2-20% din cazuri tulburările imune persistente nu stopează evoluția progresivă a tuberculozei, iar agravarea deficitului imun pe parcursul tratamentului, condiționează creșterea duratei lui, expunând bolnavul unui risc înalt pentru un deces precoce [10].

Multiple studii au demonstrat, că asocierea terapiei imunocorectoare la tratamentul antituberculos, contribuie la reducerea nivelului intoxicației endogene, de asemenea, reduce frecvența și intensitatea reacțiilor adverse și asigură o rată mai înaltă a succesului terapeutic [9]. S-a determinat că afectarea structurală și funcțională a sistemului limfatic este responsabilă de instalarea insuficienței poliorganice în formele de tuberculoză avansată, prin scăderea funcției de drenare limfatică drept consecință a sedimentării proteinelor cu masă moleculară mare și a fragmentelor celulare. Tehnicile de ameliorare a microcirculației limfatice care accelerează

schimbul lichidului dintre capilare și interstițiu, favorizează diluția endotoxinelor tisulare și accelerează eliminarea toxinelor prin sistemul limfatic. Rezultatele evaluării intoxicației endogene și a statutului rezistenței nespecifice bolnavilor, cărorora li s-a efectuat tratament patogenetic asociat tratamentului antituberculos, cum ar fi plasmaferenza, hemolimfosorbția, tehnicile medicinei cuantice, oxigenarea și fotomodificarea extracorporală a sângelui și enterosorbția, a determinat reducerea severității intoxicației endogene și ameliorarea rezultatului terapeutic. S-a demonstrat că metodele tratamentului patogenetic determină reducerea valorilor crescute a fracțiilor leucocitare, normalizează raportul subpopulațiilor limfocitare și numărul absolut al acestora, reduce nivelul crescut al complexelor imune circulante în ser, majorează indicii de fagocitoză, fenomene care prin complexitatea lor asigură o șansă optimă a succesului terapeutic.

Tratamentul imunologic reprezintă un tratament patogenetic privilegiat al tuberculozei prin introducerea individualizată a preparatelor imunomodulatoare cu acțiune adaptogenă, antioxidantă, imunoregulatorie și de dezintoxicare. Acestea normalizează rezistența celulară, umorală și nespecifică, perturbate consecutiv infecției cu *M. tuberculosis* și secundar tratamentului antituberculos, asigurând o îmbunătățire a ratei succesului terapeutic. În decursul ultimului deceniu, în cadrul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe a Moldovei a fost elaborată biotehnologia obținerii preparatului BioR în baza biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis* [2]. Iar în cadrul laboratorului de Imunologie și Alergologie al IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” a fost evaluată activitatea lui imunocorectoare „*in vitro*” în concordanță cu aspectele clinice și paraclinice ale pacienților investigați. Partea activă a preparatului BioR este constituită dintr-un complex de aminoacizi în stare liberă și în componența oligopeptidelor din care 78% sunt aminoacizii activi – glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gama aminobutiric. Acești aminoacizi, asociați polizaharidelor, macro- și microelementelor (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr) manifestă acțiune antioxidantă, stabilizatoare a membranelor celulare și acțiune imunomodulatoare. Preparatul imunocorector BioR este distribuit în capsule de 5 mg, posedă acțiune antioxidantă datorită normalizării metabolismului glutationului (stimularea sintezei enzimelor ciclului glutationic: glutationreductazei, glutationperoxidazei, glutation-S-transferazei), asigură menținerea echilibrului dintre sistemul de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemul antioxidant (reduce radicalii liberi ai oxigenului, conjugatelor dienice, dialdehidei malonice și crește activitatea antioxidantă a enzimelor superoxid dismutazei, catalazei, tocoferolului, enzimelor glutationice), normalizează schimbul energetic, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, ameliorează imunitatea celulară și umorală.

Plantele medicinale sunt utilizate pe larg în tratamentul afecțiunilor aparatului respirator. Atestăm abordarea unitară a aspectului științific al fitoterapiei precum afecțiunea ↔ planta, nefiind studiate acțiunea preparatelor fitotera-

peutice asupra agentului. Asocierea adaptogenilor la tratamentul antituberculos cum ar fi tinctura de lămâiță contribuie la ameliorarea funcției imunitare, deși se cunoaște că eficacitatea tincturii de lămâiță ca imunocorector este scăzută. Extractul de Eleuterococ (EE) crește rezistența organismului, tergiversând debutul fazei de epuizare a organismului consecutiv sindromului de stres. Aceasta duce la stabilizarea schimbului energetic și a funcțiilor regulatorii vitale ale organismului.

În consecință, s-a demonstrat importanța elaborării unor noi agenți terapeutici cu activitate adaptogenă și imunocorectoare, pentru ameliorarea modificărilor răspunsului în infecția tuberculoasă și boala activă, asigurându-se o eficacitate terapeutică optimă.

Scopul cercetării a constat în evaluarea dinamicii reacțiilor de adaptare, dar și a reactivității imune și rezistenței preimune la bolnavii cu tuberculoză pulmonară sub acțiunea preparatului imunomodulator autohton BioR *versus* extractul de Eleuterococ.

Material și metode

Design-ul studiului a constat în analiza unui număr total de 113 pacienți, internați în subdiviziunile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Înaintea tratamentului, persoanelor incluse în studiu li s-a evaluat scorul RANG conform programului antistres [11]. Bolnavii au fost distribuiți în următoarele grupuri:

Grupul 1 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și preparatul BioR (anti-TBC+BioR);

Grupul 2 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și extract de Eleuterococ (anti-TBC+EE);

Grupul 3 – 30 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC (anti-TBC);

Grupul 4 – 23 de bolnavi tratați cu preparate anti-TBC și placebo (Anti-TBC+Placebo).

Grupurile au fost similare conform criteriilor: sex, vârstă, diagnostic, fapt care a permis comparabilitatea rezultatelor. Preparatul BioR, distribuit în soluție injectabilă de 0,5% în fiole de 1,0 ml (producător Ficotehfarm, SRL) s-a administrat câte 1,0 ml de două ori pe zi (dimineața și seara), timp de 10 zile. Doza extractului de Eleuterococ s-a selectat individual. Au fost estimate valorile cantitative ale limfocitelor T și B conform procedurii standardizate. Evaluarea titrului anticorpilor și imunoglobulinelor s-a efectuat prin analiza imunofermenativă pe suport solid. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a evaluat cu ajutorul testului reducerii nitroblue-tetrazolium (NBT) [7]. Reacția Paul-Bunell s-a executat conform procedurii propus de Ghinda S. cu ajutorul microtitratorului sistemului Takatsy [12]. Determinarea indicelui leucocitar al reactivității imune (ILI) s-a efectuat conform formulei 1 [3].

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + NN + NS + E}, (1)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatiche, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – ba-

zofile, utilizând aceleași acronime ca în formula 1; la sănătoși ILI = 0,46 cu intervalul valoric de 0,35-0,58 (\pm 1S).

Determinarea indicelui leucocitar de alergizare (ILA), care apreciază predispoziția alergică s-a produs conform formulei 2. S-au folosit aceleași acronime ca și pentru formula 1.

$$ILA = \frac{MIE+CP+NT+NN+NS}{(L + M) \times (E + B + 1)}, (2)$$

La persoanele sănătoase ILA este în medie 0,96, cu variații 0,55-1,39, mai mic de 0,5 indică prezența alergiei.

Indicele leucocitar de intoxicație Я.Я. Кальф-Калиф (ILIK) s-a calculat conform formulei 3:

$$ILIK = \frac{(4MIE + 3NT + 2NN + NS) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)}, (3)$$

Valori normale sunt 0,62 \pm 0,083.

Reacția de adaptare a fost determinată conform indicelui de adaptare (IA), [4] a fost apreciată conform formulei 4:

$$IA = \frac{L}{NS + 2NN + 3NT + MIE}, (4)$$

Valori normale sunt 0,49 cu intervalul valoric 0,36 – 0,62 (\pm 1S).

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

Rezultate și discuții

Analiza repartizării bolnavilor în grupurile formate demonstrează distribuția uniformă a acestora atât după sex, cât și după vârstă, fapt ce confirmă corectitudinea selectării grupurilor investigate (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor conform sexului și vârstei (num. abs., $M \pm m$)

Sex	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Masculin	25	25	25	19
Feminin	5	5	5	4
Vârsta (ani)	35,7 \pm 2,14	37,0 \pm 2,23	36,0 \pm 1,99	40,1 \pm 2,52

Durata unor acuze precum tusea, eliminarea expectorațiilor și dispneea a fost mai mare la bolnavii cărora li s-a administrat tratament standardizat și tratament anti-TBC+Placebo. La bolnavii care au primit preparate anti-TBC și BioR, cât și la cei cărora li s-a administrat tratament antituberculos și extract de Eleuterococ, durata acuzelor a fost mai redusă, ceea ce demonstrează că ambele preparate demonstrează același grad de intensitate. Acuzele cum ar fi cefalee și dureri toracice au fost, de asemenea, mai îndelungate la bolnavii care au primit numai preparate antituberculoase și la cei care au administrat tratament antituberculos și placebo. Astfel de simptome cum ar fi astenia, transpirația și inapetența au durat mai mult la bolnavii care au primit numai preparate anti-TBC, asociate

sau nu comprimatelor placebo, comparativ cu bolnavii care au primit preparate anti-TBC și concomitent cu acestea și BioR sau extract de Eleuterococ. Durata hemoptiziilor, febrei și evoluția scăderii în greutate nu s-a diferențiat între eșantioane, deși s-a demonstrat o tendință spre o persistență a acestor acuze în eșantioanele tratate standardizat sau standardizat asociat comprimatelor placebo (tab. 2).

Caracteristica structurii și dinamicii RANG demonstrează că reacția de „stres” a avut până la tratament aceeași valoare și fără deosebiri concludente în toate grupurile de bolnavi (tab. 3). După tratament, frecvența reacției de „stres” a scăzut veridic în grupurile de bolnavi cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+BioR, și tratament anti-TBC+EE. În grupurile, unde bolnavii au primit numai preparate anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo, frecvența reacției de „stres” a diminuat, însă, fără deosebiri statistic concludente. De menționat că la bolnavii, cărora li s-a administrat concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR, frecvența reacției de „stres” a fost concludent mai redusă, decât la bolnavii cărora

li s-au administrat numai preparate anti-TBC, sau tratament anti-TBC+Placebo. Astfel, preparatul BioR demonstrează un nivel de activitate mai evident asupra dinamicii reacției de „stres”, comparativ cu extractul de Eleuterococ (tab. 3).

Reacția de „antrenament” a avut până la tratament aproximativ aceeași valoare în toate grupurile de bolnavi (tab. 3). După tratament, frecvența reacției de „antrenament” a scăzut veridic la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora li s-au administrat preparate anti-TBC+EE și preparate anti-TBC+Placebo, frecvența acestei reacții a crescut, deși nu a atins nivelul autenticității.

Reacția de „activare calmă” s-a constatat la același nivel în grupurile de bolnavi până la tratament. La finele lui, și-a crescut frecvența în toate grupurile de bolnavi, însă mai concludentă creșterea frecvenței acestei reacții s-a apreciat doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și BioR, confirmând nivelul înalt de activitate al acestui preparat (tab. 3).

Frecvența reacției de „activare înaltă” a fost destul de re-

Tabelul 2

Spectrul și durata simptomatologiei clinice (număr zile)

Indicator clinic	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
Tuse	31,6 ± 4,60	28,7 ± 3,09□	58,0 ± 7,82*	48,8 ± 7,24●○
Expectorații	31,6 ± 4,60	21,9 ± 2,21□	58,8 ± 8,97*	50,1 ± 8,13●○
Dispnee	31,1 ± 4,13	23,8 ± 2,39□	51,6 ± 5,77*	49,6 ± 7,44●○
Dureri toracice	19,8 ± 2,51	16,3 ± 1,60□	32,0 ± 5,99	43,1 ± 9,04●○
Hemoptizie	16,1 ± 2,31	15,5 ± 1,89	20,0 ± 3,21	17,4 ± 3,52
Astenie	18,2 ± 1,72	16,3 ± 1,25□	48,1 ± 9,07*	42,0 ± 8,02●○
Inapetență	23,3 ± 3,78	15,8 ± 1,27□	45,1 ± 6,39*	49,1 ± 8,80●○
Scădere în greutate	9,2 ± 1,16	9,4 ± 1,06	11,5 ± 1,26	12,1 ± 1,50
Febră	9,3 ± 2,32	9,7 ± 0,92□	16,6 ± 2,93	13,8 ± 2,41
Transpirații profuze	13,6 ± 2,11	14,0 ± 0,97□	26,3 ± 3,94*	29,2 ± 3,98●○
Cefalee	14,2 ± 4,20	14,3 ± 2,24□	32,0 ± 5,77*	30,7 ± 6,67●○

Notă: Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□)

Tabelul 3

Structura și dinamica RANG până și după tratament (% , M±m)

RANG	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
Stres până după	33,3 ± 8,75	43,3 ± 9,20	30,0 ± 8,51	47,8 ± 10,6
	0 ± 0Δ	6,7 ± 4,63Δ	16,7 ± 6,92*	26,1 ± 9,36●
Antrenament până după	50,0 ± 9,28	43,3 ± 9,20	50,0 ± 9,28	30,4 ± 9,81
	26,7 ± 8,21■	53,3 ± 9,26	33,3 ± 8,75	39,1 ± 10,4
Activare calmă până după	13,3 ± 6,31	10,0 ± 5,57	13,3 ± 6,31	13,0 ± 7,18
	50,0 ± 9,28Δ	26,7 ± 8,21	33,3 ± 8,75	26,1 ± 9,36
Activare înaltă până după	3,3 ± 3,33	0 ± 0	6,3 ± 4,63	0 ± 0
	23,3 ± 7,85Δ	13,3 ± 6,31Δ	16,7 ± 6,92	8,7 ± 6,01
Reactivare până după	0 ± 0	3,3 ± 3,33	0 ± 0	0 ± 0
	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	4,4 ± 4,35

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE(■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), între indici până și după tratament (Δ).

dușă în grupurile de bolnavi până la tratament. În dinamica tratamentului s-a observat creșterea frecvenței reacției de „activare înaltă” în toate grupurile de bolnavi. Însă, doar în grupurile unde bolnavii au primit tratament anti-TBC+BioR sau li s-a administrat preparate anti-TBC+EE, această creștere a fost una veridică. Reacțiile de „reactivare” au fost prezente doar în cazuri unice în grupurile de bolnavi până la tratament și dinamica acestora nu s-a modificat concludent (tab. 3).

Structura și dinamica nivelurilor RANG demonstrează că nivelurile „foarte scăzute” ale indicatorului RANG în dinamica tratamentului și-a redus valoarea în grupurile unde bolnavii au primit preparate anti-TBC+BioR, sau preparate anti-TBC+EE (tab. 4). În celelalte două grupuri de bolnavi, frecvența nivelurilor „foarte scăzute” ale RANG, s-au micșorat, iar aceste schimbări au fost mai puțin concludente.

Frecvența nivelurilor „scăzute” a fost aproximativ aceeași în toate grupurile de bolnavi până la tratament. În cursul tratamentului, a crescut neconcludent doar la bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC. La bolnavii cărora li s-a administrat preparate anti-TBC+BioR și bolnavii care au primit tratament anti-TBC+Placebo, frecvența nivelurilor „scăzute” a crescut, însă această creștere nu a fost atât de veridică. Iar la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+EE, frecvența nivelurilor „scăzute” a rămas fără modificări în dinamica tratamentului. Nivelurile „medii” ale RANG au avut aproape aceeași frecvență până la tratament în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și preparatul BioR sau preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ. În dinamică, frecvența nivelurilor „medii” ale RANG a crescut la acești bolnavi, însă creșterea a fost veridică doar la bolnavii

care au primit tratament anti-TBC+EE. În grupul de bolnavi, care au administrat numai tratament anti-TBC, acest indice a scăzut, iar la bolnavii cărora li s-a administrat tratament anti-TBC+placebo, modificări concludente nu s-au constatat. Frecvența nivelurilor „înalte” ale RANG în toate grupurile de bolnavi a fost foarte redusă și în dinamica tratamentului modificări nu s-au constatat (tab. 4).

Scorurile RANG în dinamica tratamentului s-au majorat în toate grupurile de bolnavi, dar cel mai clar și evident – doar în grupurile unde bolnavii au primit concomitent cu preparatele anti-TBC preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. Este notabil faptul că nivelurile scorurilor RANG la bolnavii care au primit preparate anti-TBC+BioR au fost concludent mai înalte decât la bolnavii care au administrat numai tratament anti-TBC și comparativ cu bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+Placebo. Analiza comparativă a demonstrat activitatea mult mai pronunțată și favorabilă a preparatului BioR asupra dinamicii scorurilor RANG până și după tratament la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Totodată, diferența în scorurile RANG a fost mult mai mare la bolnavii care au primit concomitent cu preparatele anti-TBC și extractul de Eleuterococ, comparativ cu bolnavii care au primit doar tratament anti-TBC și comparativ cu cei care au administrat tratamentul anti-TBC+Placebo (tab. 5).

Deci, analiza statistică efectuată nu permite deducerea unui efect mai evident asupra dinamicii reacțiilor adaptogene (structurile, nivelurile și scorurile RANG) ale preparatului BioR, comparativ cu ale extractului de Eleuterococ la bolnavii de tuberculoză pulmonară, incluși în acest studiu. Dinamica unor indicatori a demonstrat că preparatul BioR a

Tabelul 4

Structura și dinamica nivelurilor RANG până și după tratament (% , M±m)

Niveluri	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Foarte scăzute până după	33,3 ± 8,75	30,0 ± 8,51	10,0 ± 5,57*	26,1 ± 9,36
	0 ± 0Δ	0 ± 0Δ	3,3 ± 3,33	18,2 ± 8,22●○
Scăzute până după	53,3 ± 9,26	60,0 ± 9,10	63,3 ± 8,95	65,2 ± 10,2
	70,0 ± 8,51	60,0 ± 9,10□	86,7 ± 6,31Δ	78,3 ± 8,79
Medii până după	10,0 ± 5,57	10,0 ± 5,57	23,0 ± 7,85	8,7 ± 6,01
	16,7 ± 6,92	30,0 ± 8,51Δ□	6,7 ± 4,63	8,7 ± 6,01○
Înalte până după	10,0 ± 5,57	3,3 ± 3,33	3,3 ± 3,33	0 ± 0
	6,7 ± 4,63	6,7 ± 4,63	3,3 ± 3,33	4,4 ± 4,35

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 5

Dinamica scorurilor RANG până și după tratament (uc)

Niveluri	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
UC până după	612 ± 146,3	341 ± 61,8□	541 ± 72,9	389 ± 76,1
	1091 ± 172,8Δ	816 ± 121,8Δ	653 ± 76,9*	477 ± 76,1●○
Diferența	480 ± 208,8	476 ± 122,2□	115 ± 72,8	88 ± 68,9○

Anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○) între indici până și după tratament (Δ).

fost mai activ, iar după alți indici a fost mai eficient extractul de Eleuterococ. Totuși, concluzionăm că ambele preparate manifestă o eficiență similară asupra structurii, nivelurilor și dinamicii RANG.

În continuare, am analizat indicatorii leucogramei. Conținutul leucocitelor la internare a fost majorat în toate grupurile de bolnavi. La finele fazei intensive a tratamentului s-a apreciat reducerea veridică a conținutului leucocitelor doar în grupurile bolnavilor care au primit tratament anti-TBC asociat preparatului BioR sau extractului de Eleuterococ. Bolnavii tratați standardizat conform schemei DOTS sau tratament anti-TBC+Placebo au demonstrat doar o tendință spre descreștere a conținutului de leucocite (tab. 6).

Neutrofilele segmentate au fost aproximativ la același nivel până la tratament. În dinamică, neutrofilele segmentate s-au micșorat la toți bolnavii, nivelul de concludență fiind atins doar la bolnavii care au administrat chimioterapice antituberculoase și, concomitent cu acestea și BioR, ceea ce confirmă o activitate mult mai concentrată a preparatului asupra dinamicii acestui indice. Conținutul de neutrofile nesegmentate la externare a prezentat valori veridic scăzute doar în grupurile, unde bolnavii au administrat tratament antituberculos și, concomitent cu acesta preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. În celelalte grupuri, descreșterea conținutului de neutrofile nesegmentate nu a fost confirmată prin autenticitate statistică. Cantitatea eozinofilelor a fost veridic mai mare decât la persoanele sănătoase la toate grupurile. La finele fazei intensive a tratamentului, conținutul eozinofilelor în grupurile de bolnavi s-a majorat, nivelul de autenticitate pentru valorile post terapeutice fiind atins doar în grupul tratat cu preparate anti-TBC+BioR. Conținutul

limfocitelor mai mic până la tratament față de indicatorul persoanelor sănătoase, a crescut atingând nivelul de concludență doar la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC și BioR, precum și anti-TBC și extract de Eleuterococ. În celelalte două grupuri s-au atestat doar tendințe de creștere a acestui indice. Conținutul monocitelor, atât până la tratament, cât și după acesta, a prezentat valori mai înalte, comparativ cu cele ale persoanelor sănătoase. Doar la bolnavii tratați cu preparate anti-TBC și cu extract de Eleuterococ, conținutul de monocite s-a micșorat, ceea ce confirmă o activitate mai pronunțată a acestui preparat. Prin urmare, în baza componentelor formulei leucocitare și a dinamicii acestora nu se poate concluziona vreo diferență concludentă între eficacitatea preparatului BioR și a extractului de Eleuterococ.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost la internare veridic mai mare în grupurile de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase. O scădere autentică a vitezei de sedimentare a hematiilor s-a produs la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC și, concomitent, preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. La externare, VSH a avut niveluri veridic mai diminuate la bolnavii care au primit în asociere preparatul BioR, comparativ cu extractul de Eleuterococ.

Indicele leucocitar de imunoreactivitate (ILI), pe parcursul tratamentului, s-a majorat în grupurile de bolnavi, dar concludent numai la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE. Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (IKK), majorat la toate grupurile de bolnavi la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, s-a redus în valoare însă veridic în toate grupurile, cu excepția celor care au administrat numai tratament anti-TBC. Indicele de adaptare (IA), scăzut până la tratament comparativ cu persoanele

Tabelul 6

Formula leucocitară în grupurile de bolnavi până și după tratament (%)

Indici		Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
Leucocite (x10 ⁹ /l)	până	6,0 ± 0,12	8,1 ± 0,55	8,7 ± 0,56	7,9 ± 0,44	9,1 ± 0,52
	după		6,1 ± 0,27Δ*	7,3 ± 0,38Δ	7,4 ± 0,35*+	8,9 ± 0,46●○
N. segmentate	până	65,3 ± 0,33	66,2 ± 1,53*	59,5 ± 1,78□	65,4 ± 1,57	67,7 ± 2,01○
	după		58,8 ± 1,16Δ	57,3 ± 1,49□	62,6 ± 1,32*	63,3 ± 2,09○
N. neseqm.	până	3,9 ± 0,08	3,6 ± 0,78	5,3 ± 0,84□	2,3 ± 0,66	2,7 ± 0,72○
	după		1,1 ± 0,38Δ*	2,4 ± 0,46Δ	1,6 ± 0,45	1,8 ± 0,61
Eozinofile	până	1,8 ± 0,10	1,9 ± 0,30	2,9 ± 0,53	2,7 ± 0,42	2,6 ± 0,51
	după		3,5 ± 0,47Δ	3,1 ± 0,44	3,6 ± 0,55	4,8 ± 1,04
Limfocite	până	25,6 ± 0,39	21,7 ± 1,37	20,1 ± 1,50	23,2 ± 1,34	21,0 ± 1,72
	după		29,3 ± 0,89Δ	27,9 ± 1,21Δ	25,9 ± 1,19*	24,6 ± 1,62○
Monocite	până	5,4 ± 0,24	6,6 ± 0,64*	12,1 ± 0,83□	6,3 ± 0,54	6,0 ± 0,72○
	după		7,1 ± 0,51*	9,1 ± 0,62Δ□	6,3 ± 0,54	5,6 ± 0,52●○
VSH	până	6,0 ± 0,32	28,0 ± 3,79*	45,7 ± 2,72□	24,4 ± 3,54	27,3 ± 4,13□
	după		12,8 ± 2,38Δ*	29,0 ± 3,43Δ□	18,0 ± 2,58	24,7 ± 3,70●

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE (■), anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

Tabelul 7

Indicii leucocitari calculați până la tratament și la finele fazei intensive (UC)

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
ILI până după	0,38 ± 0,008	0,32 ± 0,027	0,32 ± 0,030	0,37 ± 0,030	0,33 ± 0,039
		0,50 ± 0,024Δ	0,47 ± 0,029Δ	0,43 ± 0,028	0,44 ± 0,045
IKK până după	0,95 ± 0,043	1,42 ± 0,231	1,22 ± 0,254	1,09 ± 0,175	1,18 ± 0,164
		0,55 ± 0,066Δ	0,63 ± 0,081Δ	0,95 ± 0,203	0,67 ± 0,133Δ
ILA până după	1,17 ± 0,061	1,23 ± 0,154	1,10 ± 0,229	1,03 ± 0,161	1,08 ± 0,140
		0,54 ± 0,064Δ	0,58 ± 0,081Δ	0,92 ± 0,193	0,65 ± 0,127Δ
IA până după	0,37 ± 0,007	0,31 ± 0,028	0,31 ± 0,035	0,35 ± 0,027	0,31 ± 0,036
		0,49 ± 0,023Δ	0,47 ± 0,035Δ	0,41 ± 0,025*	0,40 ± 0,048

Diferență statistic autentică între anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), între indici până și după tratament (Δ)

Tabelul 8

Conținutul limfocitelor T, a subpopulațiilor lor și a limfocitelor B

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti- TBC+EE	Anti- TBC	Anti-TBC+Placebo
L-T până după	60,2 ± 0,75	54,5 ± 0,89	54,1 ± 0,69	53,7 ± 0,62*	52,9 ± 0,98
		60,7 ± 0,87Δ	60,4 ± 0,63Δ□	56,0 ± 0,85Δ	55,8 ± 0,90Δ●○
L-Th până după	43,7 ± 0,85	39,4 ± 0,82	39,9 ± 0,68	40,4 ± 0,80	39,1 ± 0,87
		42,7 ± 1,19Δ	44,6 ± 0,94Δ□	41,1 ± 0,82	40,7 ± 0,78○
L-Ts până după	16,6 ± 0,72	15,1 ± 1,10	14,1 ± 0,94	13,3 ± 1,05	13,8 ± 1,11
		17,9 ± 1,09	15,8 ± 0,85	14,9 ± 0,97*	15,1 ± 0,99
Th/Ts până după	3,0 ± 0,17	3,5 ± 0,53	3,5 ± 0,48	3,9 ± 0,49	3,4 ± 0,35
		2,8 ± 0,26	3,2 ± 0,28	3,4 ± 0,37	3,0 ± 0,23
L-B până după	24,9 ± 0,70	30,6 ± 0,71	29,3 ± 0,49	30,4 ± 0,64	30,3 ± 0,92
		26,7 ± 0,64Δ	25,7 ± 0,45Δ□	28,4 ± 0,69Δ	28,4 ± 0,74○

Diferență statistic autentică anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ).

sănătoase, după tratament s-a majorat veridic doar la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR și la bolnavii care au administrat preparate anti-TBC+EE. Indicele leucocitar al alergiei (ILA) pe parcursul tratamentului s-a redus concludent în toate grupurile de bolnavi, cu excepția grupului cu tratament anti-TBC standardizat. Astfel, am demonstrat că ambele preparate influențează favorabil, cu aceeași intensitate dinamica indicilor, care reflectă starea reactivității imune și a proceselor de adaptare a organismului bolnavilor de tuberculoză pulmonară (tab. 7).

Conținutul limfocitelor T (L-T) a fost la internare la același nivel redus în toate grupurile de bolnavi. După tratament, dinamica favorabilă a conținutului de limfocite T s-a exprimat prin majorarea valorilor sale în toate grupurile de bolnavi. Totuși, la bolnavii care au administrat tratament antituberculos și preparatul BioR, precum și la bolnavii care au administrat preparate antituberculoase și extract de Eleuterococ, conținutul limfocitelor T a fost la externare concludent mai înalt, decât la bolnavii care au primit numai chimioterapie anti-TBC sau tratament anti-TBC+Placebo. Deci, ambele preparate condiționează o dinamică favorabilă a conținutului limfocitelor T la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (tab. 8).

Subpopulațiile limfocitare T-helper (T-Th) au avut la internare aproximativ aceleași niveluri scăzute, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, nivelurile subpopulațiilor limfocitare T-helper au crescut veridic numai în grupurile de bolnavi care au administrat tratament anti-TBC+BioR și anti-TBC+EE. Prin urmare, extractul de Eleuterococ este cel care asigură prin activitatea sa o evoluție mai favorabilă a conținutului limfocitelor T-helper. Conținutul limfocitelor T-supresor (L-Ts) scăzut la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, după tratament s-a majorat concludent în toate grupurile de pacienți. Valorile post tratament au fost mai înalte la bolnavii care au administrat tratament anti-TBC+BioR. Deci, pentru acest indicator preparatul BioR este cel care a influențat mai mult prin activitatea sa dinamica pozitivă a conținutului limfocitelor Ts. Raportul Th/Ts mai mare, compartiv cu valorile normale la internare, a prezentat în dinamică o tendință de scădere fără veridicitate statistică.

Conținutul limfocitelor B la internare a fost majorat în toate grupurile de bolnavi. După faza intensivă a tratamentului, conținutul limfocitelor B s-a redus concludent în toate grupurile. La externare, conținutul limfocitelor B a avut valori veridic mai înalte la bolnavii care au administrat tratament

Tabelul 9

Indicii imunității umorale și reactivității nespecifice până și după tratament

Indici	Persoane sănătoase	Anti-TBC+BioR	Anti-TBC+EE	Anti-TBC	Anti-TBC+Placebo
IgG (g/l) până după	12,3 ± 0,27	17,5 ± 0,39	17,5 ± 0,33	17,2 ± 0,53	17,5 ± 0,38
		15,1 ± 0,36Δ	15,3 ± 0,37Δ	15,6 ± 0,49Δ	15,7 ± 0,69Δ
IgA (g/l) până după	2,6 ± 0,10	3,8 ± 0,09	3,5 ± 0,09	3,8 ± 0,17	3,9 ± 0,19○
		3,1 ± 0,12Δ	3,1 ± 0,09Δ	3,3 ± 0,19Δ	3,5 ± 0,15Δ●○
IgM (g/l) până după	1,4 ± 0,06	2,0 ± 0,17	1,8 ± 0,13	2,1 ± 0,13	1,9 ± 0,17
		1,5 ± 0,11Δ	1,5 ± 0,09	1,8 ± 0,15	1,9 ± 0,16
IgE (IU/ml) până după	56 ± 23,6	253 ± 38,8	270 ± 36,6	239 ± 38,8	212 ± 38,3
		117 ± 18,7Δ	152 ± 28,3Δ	155 ± 24,4	122 ± 22,3Δ
Reacție P-B până după (ln)	1,8 ± 0,23	1,6 ± 0,12	1,5 ± 0,07	1,6 ± 0,10+	1,3 ± 0,08●○
		2,4 ± 0,18Δ	2,3 ± 0,13Δ	1,9 ± 0,14*□	1,8 ± 0,14Δ●○
CIC (u.c.) până după	65,0 ± 3,86	82 ± 6,7	81 ± 8,1	94 ± 8,8	96 ± 9,2
		48 ± 4,8Δ	52 ± 4,2Δ	73 ± 8,9*□	87 ± 6,6●○
AHTC până după	59,5 ± 1,56	55 ± 1,7	54 ± 1,5	52 ± 1,4	51 ± 1,9
		67 ± 2,0Δ	64 ± 1,2Δ□	57 ± 1,8Δ*	56 ± 2,6●○

Diferență statistic autentică anti-TBC+BioR și anti-TBC+Placebo (●), anti-TBC+BioR și anti-TBC (*), anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo (○), anti-TBC+EE și anti-TBC (□), între indici până și după tratament (Δ), anti-TBC și anti-TBC+Placebo +.

anti-TBC+EE și anti-TBC+Placebo. Astfel, extractul de Eleuterococ a asigurat o dinamică mai vădită asupra conținutului limfocitelor B.

Analiza comparată a dinamicii unor indici ai imunității umorale demonstrează că titrurile IgG înalte până la internare, în dinamica tratamentului au scăzut concludent în grupurile, unde bolnavii au administrat tratament anti-TBC și preparatul BioR sau anti-TBC și extractul de Eleuterococ (tab. 9).

Nivelurile IgA înalte la internare, în dinamica tratamentului s-au redus în toate grupurile de bolnavi, dar veridic la bolnavii cărora li s-au administrat preparate anti-TBC și preparatul BioR sau preparate anti-TBC și extractul de Eleuterococ. Titrurile înalte ale IgM la internare s-au micșorat în toate grupurile, însă veridic doar la bolnavii care au primit tratament anti-TBC+BioR. Titrurile înalte ale IgE la internare s-au micșorat concludent în toate grupurile de bolnavi, cu excepția celor care au administrat numai tratament anti-TBC.

Nivelurile anticorpilor normali evaluați prin reacția Paul-Bunel (Reacția P-B) au fost scăzute la internare. Sub acțiunea tratamentului, au crescut în toate grupurile de bolnavi cu excepția grupului tratat numai cu preparate anti-TBC.

Nivelul complexelor imune circulante (CIC) până la tratament a fost mai înalt în toate grupurile de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, valoarea complexelor imune circulante a diminuat doar în grupurile bolnavilor care au administrat tratament anti-TBC și preparatul BioR sau extractul de Eleuterococ. La externare, doar la acești bolnavi nivelul complexelor imune a fost veridic mai mic, comparativ cu bolnavii supuși numai tratamentului anti-TBC asociat sau nu cu placebo. Prin urmare, atât preparatul BioR, cât și pre-

paratul Eleuterococ au normalizat prin activitatea lor titrurile crescute ale complexelor imune circulante, totuși preparatul BioR a fost mai eficient.

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), scăzută la internare, comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului s-a intensificat veridic în toate grupurile de bolnavi, cu excepția celor care au administrat tratament anti-TBC+Placebo.

Concluzii

Analiza comparată a dinamicii evoluției clinice și a indicatorilor reactivității imune și rezistenței nespecifice la bolnavii de tuberculoză pulmonară, tratați conform schemelor standard asociate cu preparate bioadaptogene a demonstrat că:

Asocierea preparatelor adaptogene BioR și extractul de Eleuterococ în tratamentul antituberculos amplifică eficacitatea tratamentului, fapt demonstrat prin normalizarea structurii RANG. Pe parcursul tratamentului antituberculos, activitatea de imunocorecție a preparatului BioR este una mai pronunțată, comparativ cu cea a extractului de Eleuterococ. Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament standard antituberculos cu scopul asigurării unei eficacități optime.

Preparatul BioR și extractul de Eleuterococ, asociate tratamentului standard antituberculos, amplifică eficacitatea sa prin diminuarea veridică a celor mai importante componente clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar.

Caracterul adaptogen mai evident al acțiunii preparatului

BioR a fost confirmat asupra dinamicii doar a unor indicatori ai reactivității imune și rezistenței nespecifice.

Ambele preparate pot fi recomandate pentru a fi incluse în schema de tratament antituberculos în scopul eficientizării terapiei antituberculoase.

Referințe bibliografice

1. Ciobanu S, Kavtaradze M. Raport de studiu: Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combateră a Tuberculozei din R. Moldova [Commune analysis of National Tuberculosis Control and Prophylaxis of Programme of Tuberculosis]. Chișinău: Imprintstar, 2010;46.
2. Rudic V, Bulimaga V, Ghinda S, ș.a. Tehnologiile de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole*. 2004;3(2):95-100.
3. Ghinda S, ș. a. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator nr.398, înregistrat la ICMP și C10.11.1996.
4. Ghinda S, ș. a. Metoda determinării reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator nr.3, înregistrat la IFP 20.11.1997.
5. Ghinda S, Rudic V, Darii V, ș. a. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe biologice, chimice și agricole*. 2004;3(4):100-109.
6. Ghinda S, Sain D, Cula E, et al. The study of the pathogenetic effect of the BioR drug in patients with tuberculosis sensitive or resistant to antitubercular drugs. In: Abstract book of IVth National Congress of Phthysionpneumology. Chișinău, 2009;104.
7. Ghinda S. Modificarea testului de reducere a nitro-blute-trazoliului. Certificat de inovator nr.4, înregistrat la IFP 20.11.1997.
8. Lesnic E. Reactivitatea imună în cursul tratamentului antituberculos la bolnavii de tuberculoză pulmonară care au evoluat cu eșec terapeutic. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013;III, ed. XIV:403-407.
9. Lesnic E, Ghinda S, Rudic V. The role of the immunocorrective activity of the medicine BioR in the patients after a failed anti-tuberculosis treatment. *Curierul Medical*. 56(6):25-32.
10. Lesnic E, Ghinda S, Zlepca V. Clinical and immunological correlation in patients with anti-tuberculosis treatment failure. *Curierul Medical*. 2014;57(3):21-29.
11. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ. Диапазоны адаптационных реакций организма. Математическое моделирование биологического процесса. М.: Наука, 1979;27-33.
12. Гинда СС. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. *Лабораторное дело*. 1984;3:157-159.
13. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010;552.
14. Караулов АВ. Иммунология и аллергология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2002;650.
15. Кноринг БЕ. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунорекции терапии. Автореф. дис. д-ра мед.наук. С-Петербург, 1996;25.
16. World Health Organization. Joint tuberculosis control programme review mission to the R. Moldova. 2012;100.
17. Protocolul Clinic Național-123. Tratamentul tuberculozei la adult;43.

The role of the genetic polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1) in essential arterial hypertension in children – interaction with other risk factors

*S. Cojocari, N. Matraguna, N. Barbacari, C. Jucovschi

Scientific Laboratory of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: svetlanacojocari@rambler.ru. Manuscript received April 07, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: Among the factors that affect vascular tone the most important one is renin-angiotensin system (RAS). It is considered that the genes encoding the components of this system are candidate genes with pleiotropic effect that determines genetic predisposition to arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome and risk of cardio-vascular complications. Estimation of the frequency of the polymorph variants of the genes RAS (ACE, AGTR1) in hypertensive children with overweight and their parents; interaction between the polymorphism of the genes, metabolic syndrome and other risk factors were studied.

Material and methods: The research included 120 children with overweight/obesity at the age of 10-18 (n= 62 (51.67%) with hypertension and n=58 (48.33%) with normal tension) and 50 children with normal tension and weight (control group), as well as their parents. The polymorphism of the candidate genes was determined through the method of analyses of the amplified fragments length and restricted fragments length polymorphism (RELP).

Results: It is revealed a tendency of accumulation of genotypes DD of ACE, CC and AC of AGTR1 in children with hypertension and genotypes ID of ACE and AC of AGTR1 in their parents (p < 0.001). Also, carrying of these genotypes is associated with more advanced degree of obesity, especially abdominal and more strongly marked metabolic disorders. In premature infants the genotype DD (31.71%) of ACE was registered more frequently, but in postmature – the genotype ID (15.63%) (p < 0.05). Passive smoking was registered more frequently in the carriers of genotype DD of ACE (51.22%), as compared to the carriers of the genotype II (26.67%) and ID (25.00%) (p < 0.05). Consuming of more salted and fat containing products is higher in the carriers of genotypes DD of ACE and CC of AGTR1.

Conclusion: Identification of the genetic polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1) together with the diagnosis of the modifiable risk factors will help in finding predictable markers that will contribute to reducing the number of children with arterial hypertension when involved in taking preventive measures.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, genotype, risk factor.

Rolul polimorfismului genetic al genelor RAS (ACE, AGTR1) în hipertensiunea arterială esențială la copii – interacțiuni cu alți factori de risc

Introducere

Hipertensiunea arterială esențială constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol important. Se estimează că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi, este atribuită factorului genetic [1-5]. Interacțiunea dintre factorii de mediu cu cei genetici este una foarte complexă, ceea ce face dificil de cuantificat contribuția fiecăruia dintre aceștia în realizarea hipertensiunii arteriale. Acest fapt argumentează identificarea factorului de risc genetic la copil, deoarece cu vârsta acesta poate fi influențat și mai mult de factorii de mediu. Totodată, găsirea unor marcheri predictivi, care să poată fi translați în măsuri preventive, va contribui substanțial la reducerea numărului copiilor hipertensivi nou diagnosticați, care sunt în prezent pe un trend ascendent.

Printre factorii care afectează tonusul vascular, cel mai important contributor este sistemul renin-angiotensină (SRA). Genele, care codifică componentele acestui sistem, sunt considerate gene candidate, cu efecte pleiotrope, care determină predispoziția genetică față de hipertensiunea arterială, obezitate, sindrom metabolic și riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o enzimă-cheie în acest sistem, care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II, un vasopresor puternic [1]. Polimorfismul genei ECA (localizat pe cromozomul 17 (17q23) este determinat de prezența sau absența (Inserția/Deleția (I/D)) unui bloc constituit din 287 pb, în intronul 16 [3]. Efectele celulare ale angiotensinei II sunt, în esență, mediate de receptorii de tip 1 ai angiotensinei II. Stimularea AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, retenție de sodiu și apă, vasoconstricție, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede vasculare și, în consecință, creșterea tensiunii arteriale [2]. Polimorfismul genei AGTR1 este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină și citozină în poziția 1166 din secvența de nucleotide [4, 5].

Există cercetări limitate, care au examinat contribuția acestor gene în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii, iar cele existente au furnizat deseori rezultate contradictorii, deoarece majoritatea au implicat un număr mic de copii și nu au fost suficiente de informative pentru a demonstra asociația, fiind necesare cercetări suplimentare. Aceste premize ne-au determinat în inițierea acestui studiu, având ca **obiective**: estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor SRA (ECA, AGTR1) la copiii hipertensivi cu exces de greutate și părinții acestora; interacțiunea dintre polimorfismul genelor studiate cu componentele sindromului metabolic și alți factori de risc.

Material și metode

Studiul a inclus 120 de copii supraponderali/obezi cu vârsta de 10-18 ani (n = 62 (51,67%) hipertensivi, n = 58 (48,33%) normotensivi) din familii complete și părinții natu-

rali ai acestora. Pentru comparație s-a selectat un lot martor din 50 de copii (normotensivi normoponderali), de vârstă similară, fără anamneză heredo-familiară agravată pe patologii cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II, împreună cu părinții naturali ai acestora. Investigațiile molecular-genetice s-au realizat în laboratorul Genetică Moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (restriction fragment length polymorphism, RFLP). Primerii și enzima de restricție utilizată în analiza polimorfismelor studiate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Enzima de restricție și primerii utilizați în analiza polimorfismelor studiate

Polimorfismul	Primer forward/reverse	Enzima de restricție
ECA I (490 pb) D (190 pb)	5'-CTGGAGACCACCACACTCC-CATCCTTCT-3' 5'-GATGTGGGCCATCACATTCGCTCAGAT-3'	
AGTR 1 (A1166C)	5'-AAGGCTCCTTGCTGGTGTGG-3' 5'-GGGCAAAGCGTATATTTCTTGGTG-3'	Ddel

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul informat scris pentru participarea în studiu.

Rezultate

Frecvența variantelor polimorfe ale genelor ECA și AGTR 1

Frecvențele genotipurilor ECA cu inserția (I) sau deleția (D) elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei s-au distribuit astfel: DD-51,61%, II-6,45%, ID-41,94% – la copiii hipertensivi; DD-15,52%, II-18,97%, ID-65,52% – la copiii normotensivi; II-62,00%, ID-38,00% – lotul martor, relevând o tendință semnificativ statistică ($\chi^2 = 72,08$; $p < 0,001$) de acumulare a genotipului DD al ECA la copiii hipertensivi. Analizând polimorfismul aceleiași gene la părinți (gradul I de rudenie), am constatat următorul polimorfism la mamele copiilor hipertensivi – ID-61,29% vs DD-24,19%, II-14,52%; la mamele copiilor normotensivi – ID-53,45% vs DD-18,97%, II-27,59%; la mamele copiilor din lotul martor – II-62,00% vs DD-2,0%, ID-36,00% ($\chi^2 = 32,37$; $p < 0,001$). La tații copiilor hipertensivi, s-a înregistrat preponderent genotipul ID-67,74% vs DD-22,58%, II-9,68%; la tații copiilor normotensivi – ID-60,34% vs DD-17,24%, II-22,41%; la tații copiilor lotului martor – II-54,00% vs ID-46,00% ($\chi^2 = 33,66$; $p < 0,001$). Constatându-se astfel, diferențe semnificativ statistice, în funcție de portajul polimorfismului genei ECA I/D al părinților.

Frecvențele genotipurilor genei AGTR 1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 au relevat o tendință semnificativ statistică ($\chi^2 = 63,94$; $p < 0,001$) de acumulare

Tabelul 2

Distribuția comparativă a frecvențelor genotipurilor genelor ECA și AGTR1 în funcție de loturile studiate

Genotipul			Supraponderali/obezi (n = 120)				Lot martor (n = 50)		χ^2	p
			HTA +		HTA -		N	%		
			N	%	N	%				
ECA	copil	DD	32	51,61	9	15,52	-	-	72,08	< 0,001
		II	4	6,45	11	18,97	31	62,00		
		ID	26	41,94	38	65,52	19	38,00		
	mama	DD	15	24,19	11	18,97	1	2,00	32,37	< 0,001
		II	9	14,52	16	27,59	31	62,00		
		ID	38	61,29	31	53,45	18	36,00		
	tata	DD	14	22,58	10	17,24	-	-	33,66	< 0,001
		II	6	9,68	13	22,41	27	54,00		
		ID	42	67,74	35	60,34	23	46,00		
AGTR1	copil	AA	6	9,68	12	20,69	31	62,00	63,94	< 0,001
		CC	28	45,16	7	12,07	-	-		
		AC	28	45,16	39	67,24	19	38,00		
	mama	AA	10	16,13	21	36,21	31	62,00	28,90	< 0,001
		CC	12	19,35	8	13,79	-	-		
		AC	40	64,52	29	50,00	19	38,00		
	tata	AA	5	8,06	9	15,52	27	54,00	43,52	< 0,001
		CC	11	17,74	3	5,17	-	-		
		AC	46	74,19	46	79,31	23	46,00		

a genotipurilor CC și AC a câte 45,16% vs AA-9,68% la copiii hipertensivi și a genotipului AC-67,24% vs genotipurile AA-20,69% și CC-12,07% – la copiii normotensivi. La copiii lotului martor s-a înregistrat genotipul AA în 62,00% vs AC-38,00%. Comparând frecvențele genotipurilor enzimei AGTR-1 la părinți, am constatat la mamele copiilor hipertensivi o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipului AC-64,52% vs CC-19,35% și AA-16,13%; la mamele copiilor normotensivi – AC-50,00%, AA-36,21% vs CC-13,79% și la mamele copiilor din lotul martor – AA-62,00% vs AC-38,00% ($\chi^2 = 28,90$; $p < 0,001$). La tații copiilor hipertensivi s-a înregistrat genotipul AC în 74,19% vs genotipurile CC-17,74% și AA-8,06%. Tendințe similare s-au constatat și la tații copiilor normotensivi (AC-79,31% vs AA-15,52% și CC-5,17%). La tații copiilor din lotul martor a predominat genotipul AA-54,00% vs AC- 46,00%, diferențele fiind statistic concludente ($\chi^2 = 43,52$; $p < 0,001$) (tab. 2).

Relația dintre polimorfismul genelor ECA cu alți factori de risc

S-a constatat că 31,71% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 13,33% dintre mamele copiilor cu genotipul ID și 12,50% dintre mamele copiilor cu genotipul II au avut hipertensiune arterială până la sarcină, iar 7,32% dintre cele ale copiilor cu genotipul DD și 4,69% dintre mamele copiilor cu genotipul ID au fost diagnosticate cu hipertensiune arterială indusă de sarcină. Însă, diferențele intergenotipice au fost fără semnificație statistică ($\chi^2 = 8,154$; $p > 0,05$). Diabet zaharat tip II, prezent până la sarcină, s-a constatat la 12,20% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 20,00% dintre mamele

copiilor cu genotipul II și la 4,69% – dintre mamele copiilor cu genotipul ID. Totodată, 12,20% dintre mamele copiilor cu genotipul DD și 9,38% dintre mamele copiilor cu genotipul ID au fost diagnosticate primar cu diabet zaharat tip II în timpul sarcinii, diferențele fiind, de asemenea, fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 5,852$; $p > 0,05$). Expuse pasiv la fumul de tutun în timpul sarcinii au fost 21,95% dintre mamele copiilor cu genotipul DD, 6,67% dintre mamele copiilor cu genotipul II și 15,63% dintre mamele copiilor cu genotipul ID, diferențele intergenotipice fiind, însă, fără semnificație statistică semnificativă ($\chi^2 = 1,954$; $p > 0,05$). Antecedente de naștere prematură s-a consemnat la 31,71% din copiii cu genotipul DD, 26,67% din copiii cu genotipul II și 6,25% – genotipul ID. Proveniți din sarcini suprapurtate (termen > 42 săptămâni) au fost 15,63% dintre copiii cu genotipul ID față de 7,32% – genotipul DD și 6,67% – genotipul II, diferențele intergenotipice fiind semnificativ statistice ($\chi^2 = 13,003$; $p < 0,05$). Totodată, 29,27% dintre copiii cu genotipul DD, 20,00% dintre copiii cu genotipul II și 9,38% dintre copiii cu genotipul ID, s-au născut cu masa mică la naștere (< 2500 gr.). Iar 2,44% dintre copiii cu genotipul DD și 10,94% dintre copiii cu genotipul ID s-au născut macrosomi (> 4000 gr.). Diferențele, însă, au fost fără semnificație statistică semnificativă ($\chi^2 = 10,401$; $p > 0,05$). Alimentați natural (> 6 luni) au fost 19,51% dintre copiii cu genotipul DD față de 37,50% – genotipul ID și 53,33% – genotipul II, însă aceste diferențe au fost fără veridicitate statistică ($\chi^2 = 8,860$; $p > 0,05$). Nu s-au consemnat diferențe semnificativ statistice nici în funcție de termenul diversificării alimentației ($\chi^2 = 6,059$; $p > 0,05$).

Tabelul 3

Relația dintre portajul polimorfismului ECA a copilului cu alți factori de risc

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
HTA în sarcină	nu	25	60,98	13	86,67	53	82,81	8,154	> 0,05
	prezentă până la sarcină	13	31,71	2	13,33	8	12,50		
	indusă de sarcină	3	7,32	-	-	3	4,69		
DZ tip II în sarcină	nu	31	75,61	12	80,00	55	85,94	5,852	> 0,05
	prezentă până la sarcină	5	12,20	3	20,00	3	4,69		
	indusă de sarcină	5	12,20	-	-	6	9,38		
Fumat pasiv în sarcină	nu	32	78,05	14	93,33	54	84,37	1,954	> 0,05
	da	9	21,95	1	6,67	10	15,63		
Termenul nașterii	28-37 săptămâni	13	31,71	4	26,67	4	6,25	13,003	< 0,05
	38-42 săptămâni	25	60,98	10	66,67	50	78,12		
	42 săptămâni >	3	7,32	1	6,67	10	15,63		
Masa la naștere (gr.)	2000-2500	12	29,27	3	20,00	6	9,38	10,401	> 0,05
	2500-3000	16	39,02	6	40,00	29	45,31		
	3000-3500	9	21,95	4	26,67	16	25,00		
	3500-4000	3	7,32	2	13,33	6	9,38		
	4000-4500	1	2,44	-	-	7	10,94		
Alimentația naturală, 1 an de viață	nu	8	19,51	2	13,33	8	12,50	8,860	> 0,05
	< 3luni	7	17,07	-	-	6	9,38		
	3-6 luni	18	43,90	5	33,33	26	40,63		
	> 6 luni	8	19,51	8	53,33	24	37,50		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	22	53,66	7	46,67	32	50,00	6,059	> 0,05
	5-6 luni	11	26,83	3	20,00	25	39,06		
	> 6 luni	8	19,51	5	33,33	7	10,94		
Stres cronic	nu	18	43,90	11	73,33	40	62,50	5,296	> 0,05
	da	23	56,10	4	26,67	24	37,50		
Tabagism activ	nu	28	68,29	11	73,33	56	87,50	5,944	> 0,05
	da	13	31,71	4	26,67	8	12,50		
Tabagism pasiv	nu	20	48,78	11	73,33	48	75,00	8,067	< 0,05
	da	21	51,22	4	26,67	16	25,00		
Băuturi energizante	nu	36	87,80	13	86,67	60	93,75	1,418	> 0,05
	da	5	12,20	2	13,33	4	6,25		
Alcool	nu	36	87,80	14	93,33	58	90,62	0,432	> 0,05
	da	5	12,20	1	6,67	6	9,38		
Consum de sare	puțin sărat	3	7,32	1	6,67	9	14,06	13,257	< 0,05
	moderat sărat	22	53,66	12	80,00	48	75,00		
	sărat	16	39,02	2	13,33	7	10,94		
Consum de grăsimi	vegetale	25	60,98	13	86,67	56	87,50	11,061	< 0,01
	animale	16	39,02	2	13,33	8	12,50		

Totodată, mai mulți copii cu genotipul DD (56,10%) au fost supuși stresului cronic (climat psihologic nefavorabil în școală sau familie) față de copiii cu genotipul ID (37,50%) și II (26,67%), însă diferențele intergenotipice au fost fără semnificație statistică ($\chi^2 = 5,296$; $p > 0,05$). De asemenea, mai mulți copii cu genotipul DD (31,71%) față de copiii cu genotipul II (26,67%) și ID (12,50%) – fumează activ. Diferențele obținute, de asemenea, au fost fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 5,944$; $p > 0,05$). Nu s-a obținut veridicitate statistică intergenotipică nici în funcție de consumul băuturilor energizante

($\chi^2 = 1,418$; $p > 0,05$) sau al alcoolului ($\chi^2 = 0,432$; $p > 0,05$). Tabagism pasiv s-a înregistrat mai frecvent, semnificativ statistic ($\chi^2 = 8,067$; $p < 0,05$), la purtătorii genotipului DD (51,22%) față de purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%). Diferențe concludente statistic, de asemenea, s-au consemnat între polimorfismul genei de interes și consumul produselor sărate ($\chi^2 = 13,257$; $p < 0,05$) sau grăsimilor animaliere ($\chi^2 = 11,061$; $p < 0,01$). Se consumă produse sărate preponderent de către copiii cu genotipul DD (39,02%) față de copiii cu genotipurile II (13,33%) și ID (10,94%). De asemenea, se

întrebuințează mai multe grăsimi animaliere printre purtătorii genotipului DD (39,02%) față de purtătorii genotipurilor II (13,33%) și ID (12,50%) (tab. 3).

În ceea ce privește relația dintre polimorfismul ECA cu anamneza heredo-familială agravată prin infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diabet zaharat tip II, obezitate – nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice ($p > 0,05$). Analizând însă, relația dintre polimorfismul ECA a copilului cu polimorfismul înregistrat la mamă, am constatat următoarele: la copiii cu genotipul DD, mamele au avut genotipurile DD-53,66% și ID-46,34%; la copiii cu genotipul II – mamele au avut genotipul II în 86,67% și ID – 13,36%; la copiii cu genotipul ID, mamele au avut genotipul DD în 6,25%, II-18,75%, ID-75,00%. Diferențele înregistrate au fost semnificativ statistice ($\chi^2 = 78,903$; $p < 0,001$). Tații copiilor cu genotip DD au prezentat genotipul DD în 21,95% și ID – 78,05%. La copiii cu genotip II, tații au înregistrat genotipurile DD-6,67%, II-53,33%, ID-40,00%. Iar la copiii cu genotip ID, tații au avut genotipurile DD-21,87%, II-17,19%, ID-60,94%. Diferențele înregistrate au fost cu veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 24,113$; $p < 0,001$) (tab. 4).

Relația dintre polimorfismul genei AGTR-1 cu alți factori de risc

Mamele copiilor cu genotipul CC al AGTR 1 mai frecvent

au prezentat hipertensiune arterială până la sarcină (31,43%), față de mamele copiilor cu genotipul AA (22,22%) și genotipul AC (11,94%). Totodată, 8,57% dintre mamele copiilor cu genotipul CC și 4,48% dintre mamele copiilor cu genotipul AC au fost diagnosticate cu hipertensiune arterială indusă de sarcină, diferențele înregistrate au fost, însă, fără veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 8,185$; $p > 0,05$). Diabetul zaharat tip II în sarcină, de asemenea, s-a consemnat fără veridicitate statistică în funcție de genotipurile genei cercetate ($\chi^2 = 3,439$; $p > 0,05$). Nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice ($\chi^2 = 2,606$; $p > 0,05$) nici în funcție de prezența fumăturii pasiv în sarcină, deși mai mulți copii cu genotipurile AC (20,90%) și CC (14,29%) vs AA (5,54%) au fost expuși acestui factor nociv. Frecvența variantelor polimorfe ale genei cercetate în funcție de termenul de gestație ($\chi^2 = 2,977$; $p > 0,05$) și masa copilului la naștere ($\chi^2 = 3,026$; $p > 0,05$), de asemenea, nu au avut veridicitate statistică semnificativă. Nu s-au obținut diferențe semnificativ statistice intergenotipice nici în funcție de timpul diversificării alimentației ($\chi^2 = 2,136$; $p > 0,05$) și durata alimentației naturale ($\chi^2 = 6,924$; $p > 0,05$), deși, mai puțini copii cu genotipuri CC (20,00%) și AC (35,82%) vs AA (50,00%) s-au alimentat natural > 6 luni. Totodată, s-a constatat că purtătorii genotipului CC mai frecvent sunt supuși stresului cronic (51,43%) față de purtătorii genotipurilor AC

Tabelul 4

Relația dintre polimorfismul ECA a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
IMA	nimeni	36	87,80	12	80,00	55	85,94	7,759	> 0,05
	generația I	1	2,44	1	6,67	3	4,69		
	generația II	4	9,76	1	6,67	6	9,38		
	generația I+II	-	-	1	6,67	-	-		
HTA	nimeni	13	31,71	9	60,00	31	48,44	8,766	> 0,05
	generația I	9	21,95	3	20,00	15	23,44		
	generația II	9	21,95	2	13,33	13	20,31		
	generația I+II	10	24,39	1	6,67	5	7,81		
AVC	nimeni	35	85,37	15	100,00	60	93,75	3,978	> 0,05
	generația I	1	2,44	-	-	1	1,56		
	generația II	5	12,20	-	-	3	4,69		
DZ tip II	nimeni	17	41,46	9	60,00	37	57,81	8,113	> 0,05
	generația I	9	21,95	1	6,67	6	9,38		
	generația II	12	29,27	5	33,33	20	31,25		
	generația I+II	3	7,32	-	-	1	1,56		
Obezitate	nimeni	15	36,59	3	20,00	23	35,94	4,473	> 0,05
	generația I	19	46,34	7	46,67	24	37,50		
	generația II	3	7,32	3	20,00	12	18,75		
	generația I+II	4	9,76	2	13,33	5	7,81		
Polimorfismul ECA mama	DD	22	53,66	-	-	4	6,25	78,903	<0,001
	II	-	-	13	86,67	12	18,75		
	ID	19	46,34	2	13,33	48	75,00		
Polimorfismul ECA tata	DD	9	21,95	1	6,67	14	21,87	24,113	<0,001
	II	-	-	8	53,33	11	17,19		
	ID	32	78,05	6	40,00	39	60,94		

Tabelul 5

Relația dintre portajul polimorfismului AGTR-1 a copilului cu alți factori de risc

Variabile		AA		CC		AC		χ ²	P
		N	%	N	%	N	%		
HTA în sarcină	nu	14	77,78	21	60,00	56	83,58	8,185	> 0,05
	până la sarcină	4	22,22	11	31,43	8	11,94		
	indusă de sarcină	-	-	3	8,57	3	4,48		
DZ tip II în sarcină	nu	16	88,89	28	80,00	54	80,60	3,439	> 0,05
	până la sarcină	2	11,11	2	5,71	7	10,45		
	indus de sarcină	-	-	5	14,29	6	8,96		
Fumat pasiv în sarcină	nu	17	94,44	30	85,71	53	79,10	2,606	> 0,05
	da	1	5,56	5	14,29	14	20,90		
Termenul nașterii	28-37 săptămâni	3	16,67	9	25,71	9	13,43	2,977	> 0,05
	38-40 săptămâni	12	66,67	23	65,71	50	74,63		
	40 săptămâni >	3	16,67	3	8,57	8	11,94		
Masa la naștere (gr.)	2000-2500	2	11,11	8	22,86	11	16,42	3,026	> 0,05
	2500-3000	7	38,89	16	45,71	28	41,79		
	3000-3500	5	27,78	7	20,00	17	25,37		
	3500-4000	2	11,11	3	8,57	6	8,96		
	4000-4500	2	11,11	1	2,86	5	7,46		
Alimentația naturală I an de viață	nu	2	11,11	6	17,14	10	14,93	6,924	> 0,05
	< 3 luni	-	-	5	14,29	8	11,94		
	3-6 luni	7	38,89	17	48,57	25	37,31		
	> 6 luni	9	50,00	7	20,00	24	35,82		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	8	44,44	18	51,43	35	52,24	2,136	> 0,05
	5-6 luni	5	27,78	11	31,43	23	34,33		
	> 6 luni	5	27,78	6	17,14	9	13,43		
Stres cronic	nu	11	61,11	17	48,57	41	61,19	1,612	> 0,05
	da	7	38,89	18	51,43	26	38,81		
Tabagism activ	nu	13	72,22	25	71,43	57	85,07	3,215	> 0,05
	da	5	27,78	10	28,57	10	14,93		
Tabagism pasiv	nu	14	77,78	19	54,29	46	68,66	3,454	> 0,05
	da	4	22,22	16	45,71	21	31,34		
Băuturi energizante	nu	16	88,89	31	88,57	62	92,54	0,530	> 0,05
	da	2	11,11	4	11,43	5	7,46		
Alt tip de alcool	nu	17	94,44	31	88,57	60	89,55	0,489	> 0,05
	da	1	5,56	4	11,43	7	10,45		
Consum de sare	puțin sărat	2	11,11	2	5,71	9	13,43	6,373	< 0,05
	moderat sărat	14	77,78	21	60,00	47	70,15		
	sărat	2	11,11	12	34,29	11	16,42		
Consum de grăsimi	vegetale	16	88,89	22	62,86	56	83,58	7,208	< 0,05
	animale	2	11,11	13	37,14	11	16,42		

(38,81%) și AA (38,89%), tabagismului pasiv (CC-45,71% vs AC-31,34%, AA-22,22%), însă fără veridicitate statistică intergenotipică ($\chi^2 = 3,454$; $p > 0,05$). Purtătorii genotipului CC mai frecvent, semnificativ statistic ($\chi^2 = 6,373$; $p < 0,05$) sunt consumatori ai produselor mai sărate (34,29%) față de purtătorii genotipurilor AC (16,42%) și AA (11,11%), precum și a grăsimilor animale (CC-37,14% vs AC-16,42%, AA-11,11%) ($\chi^2 = 7,208$; $p < 0,05$) (tab. 5).

În ceea ce privește relația dintre polimorfismul genei AGTR cu anamneza heredo-familială agravată prin hipertensiune arterială ($\chi^2 = 14,661$; $p < 0,05$), accident vascular cerebral ($\chi^2 = 9,699$; $p < 0,05$) și diabet zaharat tip II ($\chi^2 = 4,137$; $p < 0,05$) s-a constatat o frecvență mai înaltă, semnificativ

statistică, a anamnezei agravate prin aceste patologii la copiii cu genotipul CC. Estimând relația dintre polimorfismul genei AGTR1 a copilului cu polimorfismul acestei gene la părinți, am înregistrat la copiii cu genotipul AA următorul polimorfism la mamă – genotipul AA 88,89% și genotipul AC 11,11%. La copiii cu genotipul AC mamele au avut genotipul AC în 76,12%, AA-16,42%, CC-7,46%. Iar la copiii cu genotipul CC, mamele au avut genotipul AC-60,00% și CC-40,00%. Diferențele intergenotipice au avut veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2 = 62,102$; $p < 0,001$). La copiii cu genotipul AA – tații au înregistrat genotipul AC în 83,33% și AA-16,67%. La copiii cu genotipul CC tații au prezentat genotipul AC în 74,29% și genotipul CC în 25,71%. Iar la copiii cu genotipul AC tații au

Tabelul 6

Relația dintre polimorfismul AGTR1 a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		AA		CC		AC		χ^2	P
		N	%	N	%	N	%		
IMA	nimeni	14	77,78	30	85,71	59	88,06	8,748	> 0,05
	generația I	2	11,11	1	2,86	2	2,99		
	generația II	1	5,56	4	11,43	6	8,96		
	generația I+II	1	5,56	-	-	-	-		
HTA	nimeni	8	44,44	9	25,71	36	53,73	14,661	< 0,05
	generația I	6	33,33	7	20,00	14	20,90		
	generația II	3	16,67	9	25,71	12	17,91		
	generația I+II	1	5,56	10	28,57	5	7,46		
AVC	nimeni	18	100,00	28	80,00	64	95,52	9,699	< 0,05
	generația I	-	-	1	2,86	1	1,49		
	generația II	-	-	6	17,14	2	2,99		
DZ tip II	nimeni	10	55,56	17	48,57	36	53,73	4,137	< 0,05
	generația I	1	5,56	7	20,00	8	11,94		
	generația II	7	38,89	9	25,71	21	31,34		
	generația I+II	-	-	2	5,71	2	2,99		
Obezitate	nimeni	6	33,33	13	37,14	22	32,84	4,168	> 0,05
	generația I	8	44,44	17	48,57	25	37,31		
	generația II	3	16,67	2	5,71	13	19,40		
	generația I+II	1	5,56	3	8,57	7	10,45		
Polimorfismul AGTR-1 mama	AA	16	88,89	-	-	15	22,39	62,102	< 0,001
	CC	-	-	14	40,00	6	8,96		
	AC	2	11,11	21	60,00	46	68,66		
Polimorfismul AGTR-1 tata	AA	3	16,67	-	-	11	16,42	14,933	< 0,01
	CC	-	-	9	25,71	5	7,46		
	AC	15	83,33	26	74,29	51	76,12		

înregistrat următoarea frecvență a genotipurilor: AC-76,12%, AA-16,42% și CC-7,46%. Diferențele intergenotipice au fost concluzive statistic ($\chi^2 = 14,933$; $p < 0,01$) (tab. 6).

Relațiile dintre polimorfismul genelor ECA și AGTR 1 cu componentele sindromului metabolic

Relația dintre polimorfismul ECA cu indicii obezității (IMC, CA) și valorile tensionale

Copiii hipertensivi cu genotipul DD s-au deosebit, semnificativ statistic, printr-un IMC mai mare ($33,28 \pm 1,129$) față de copiii normotensivi ($28,93 \pm 0,856$) purtători ai aceluiași genotip, precum și față de copiii cu genotipuri ID și II ($p < 0,001$). Valorile medii ale CA s-au constatat, de asemenea, preponderent, mai înalte la copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($102,84 \pm 2,43$ cm) vs genotipurile ID ($87,69 \pm 1,71$ cm) și II ($85,50 \pm 2,062$ cm). O tendință similară s-a constatat și la copiii normotensivi (DD- $94,00 \pm 5,099$ cm vs ID- $89,13 \pm 1,718$ cm și II- $85,64 \pm 3,025$ cm). Aceste diferențe au avut veridicitate statistică semnificativă în funcție de genotipurile cercetate ($F = 24,60$; $p < 0,001$) cât și în funcție de loturile studiate ($F = 24,60$; $p < 0,001$). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au avut genotipul DD s-au remarcat printr-un grad mai avansat de obezitate (IMC- $34,61 \pm 2,19$), inclusiv obezitate abdominală (CA- $104,93 \pm 3,99$ cm).

Copiii normotensivi, mamele cărora au avut genotipul DD, au prezentat o CA mai mare ($92,36 \pm 3,621$ cm) față de copiii normotensivi, mamele cărora au avut genotipurile II și ID. Diferențele constatate au fost cu veridicitate statistică semnificativă intergenotipică ($p < 0,001$) și în funcție de loturile cercetate ($p < 0,001$). La analiza relației dintre polimorfismul genei de interes la tată cu gradul și tipul obezității la copii, am constatat că copiii hipertensivi, tații cărora au fost homo- sau heterozigoți după alela D, au avut IMC (DD- $31,36 \pm 1,557$; ID- $30,80 \pm 0,870$) și CA (DD- $97,07 \pm 3,121$ cm; ID- $95,71 \pm 2,298$ cm) mai mare față de copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipul II (IMC- $27,43 \pm 0,698$, CA- $89,00 \pm 3,531$ cm), precum și față de copiii normotensivi, tații cărora au avut genotipuri similare. Aceste diferențe intergenotipice ($p < 0,001$) și în funcție de loturile studiate au fost cu veridicitate statistică semnificativă ($p < 0,001$) (tab. 7).

Relația dintre polimorfismul ECA cu dereglări ale metabolismului lipidic

Copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($n = 32$) s-au remarcat prin cele mai înalte valori medii ale colesterolului total ($5,30 \pm 0,140$ mmol/l), LDL-C ($2,99 \pm 0,129$ mmol/l), trigliceride ($1,97 \pm 1,320$ mmol/l) și cele mai mici valori ale HDL-C ($1,19 \pm 0,052$ mmol/l) față de copiii normotensivi și

Tabelul 7

Relația dintre portajul polimorfismului genei ECA I/D a copilului și părinților cu indicii obezității (IMC, CA) în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	33,28	1,129	9	28,93	0,856	-	-	-	*510,88	< 0,001*
	II	4	27,93	0,370	11	28,61	0,996	31	21,19	0,143	**332,48	< 0,001**
	ID	26	27,72	0,373	38	28,38	0,308	19	21,02	0,207		
mama	DD	15	34,61	2,19	11	28,55	0,759	1	21,51	-	*182,52	< 0,001*
	II	9	28,18	0,248	16	28,80	0,714	31	21,14	0,157	**65,76	< 0,001**
	ID	38	29,59	0,589	31	28,34	0,344	18	21,08	0,189		
tata	DD	14	31,36	1,557	10	28,13	0,748	-	-	-	*142,93	< 0,001*
	II	6	27,43	0,698	13	29,17	0,824	27	21,12	0,150	**33,60	< 0,001**
	ID	42	30,80	0,870	35	28,37	0,335	23	21,13	0,190		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	DD	32	102,84	2,43	9	94,00	5,099	-	-	-	*118,58	< 0,001*
	II	4	85,50	2,062	11	85,64	3,025	31	75,26	0,711	**112,80	< 0,001**
	ID	26	87,69	1,71	38	89,13	1,718	19	74,26	0,970		
mama	DD	15	104,93	3,99	11	92,36	3,621	1	78,00	-	*75,15	< 0,001*
	II	9	88,00	2,677	16	86,56	2,620	31	74,45	0,788	**41,28	< 0,001**
	ID	38	93,34	2,006	31	89,48	2,090	18	75,44	0,817		
tata	DD	14	97,07	3,121	10	87,50	3,640	-	-	-	*57,87	< 0,001*
	II	6	89,00	3,531	13	90,85	2,592	27	74,93	0,795	**12,81	< 0,001**
	ID	42	95,71	2,298	35	89,37	2,064	23	74,83	0,843		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{ECA I/D}, P_{ECA I/D}

lotul martor ($p < 0,001$). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au avut genotipul DD, s-au deosebit semnificativ statistic ($p < 0,001$) față de copiii normotensivi și lotul martor prin valori medii mai înalte ale colesterolului total ($5,18 \pm 0,172$ mmol/l), LDL-C ($2,93 \pm 0,183$ mmol/l), trigliceride ($1,83 \pm 0,208$ mmol/l) și diminuate ale HDL-C ($1,19 \pm 0,065$ mmol/l). Diferențe semnificativ statistice s-au constatat și între portajul polimorfismului ECA la tată cu parametrii metabolismului lipidic la copii în funcție de loturile studiate ($p < 0,001$). Astfel că, copiii hipertensivi tații cărora au fost homoziogoți după alele D au prezentat cele mai înalte valori ale colesterolului total ($5,67 \pm 0,203$ mmol/l), LDL-C ($3,28 \pm 0,214$ mmol/l), TG ($1,89 \pm 0,182$ mmol/l) și diminuate ale HDL-C ($1,27 \pm 0,074$ mmol/l) față de copiii normotensivi și lotul martor tații cărora au avut genotip similar, precum și față de portajul genotipurilor II și ID. Copiii normotensivi tații cărora au fost homoziogoți după alela I, s-au remarcat prin niveluri mai înalte ale colesterolului total ($5,03 \pm 0,258$ mmol/l), LDL-C ($2,82 \pm 0,293$ mmol/l), față de copiii lotului martor (tab. 8).

Relația dintre polimorfismul ECA cu hiperinsulinemia/insulinorezistența

Cele mai înalte valori ale insulinei serice și ale indicelui homeostatic-HOMA IR au fost înregistrate la copiii hipertensivi purtători ai genotipului DD ($30,62 \pm 2,92$ μ U/ml; $6,57 \pm 0,74$) vs genotipurile ID ($21,65 \pm 2,389$ μ U/ml; $4,49 \pm 0,494$) și II ($14,25 \pm 2,75$ μ U/ml; $3,41 \pm 0,715$). La copiii normotensivi cele mai înalte valori ale insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au consemnat la purtătorii genotipului II ($20,05 \pm 3,258$ μ U/ml; $4,17 \pm 0,768$) față de purtătorii genotipurilor ID ($16,68 \pm 1,364$ μ U/ml) și DD ($15,38 \pm 2,95$ μ U/ml). La lotul martor s-au înregistrat cele mai mici niveluri ale insulinei serice (II- $10,58 \pm 0,676$ μ U/ml; ID- $10,47 \pm 1,131$ μ U/ml), precum și cele mai mici valori ale indicelui HOMA IR (II- $1,81 \pm 0,118$; ID- $1,87 \pm 0,212$). Astfel, obținându-se diferențe semnificativ statistice atât intergenotipice cât și în funcție de lot, atât pentru insulina serică (F_{lot}-36,97, p_{lot} < 0,001; F_{ECA I/D}-26,39, P_{ECA I/D} < 0,001) cât și pentru HOMA IR (F_{lot}-36,53, p_{lot} < 0,001; F_{ECA I/D}-24,60, P_{ECA I/D} < 0,001). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au fost heterozigote, după alela D au prezentat cele mai

Tabelul 8

Relația dintre portajul polimorfismelor genei ECA la copil și părinți cu parametrii metabolismului lipidic în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	DD	32	5,30	0,140	9	4,78	0,301	-	-	-	10,62	< 0,001
	II	4	4,71	0,388	11	5,10	0,247	31	4,44	0,058		
	ID	26	4,89	0,125	38	4,87	0,126	19	4,55	0,084		
mama	DD	15	5,18	0,172	11	4,78	0,278	1	4,20	-	11,64	< 0,001
	II	9	5,09	0,234	16	5,05	0,205	31	4,43	0,059		
	ID	38	5,05	0,131	31	4,86	0,135	18	4,58	0,083		
tata	DD	14	5,67	0,203	10	4,86	0,264	-	-	-	12,66	< 0,001
	II	6	4,67	0,268	13	5,03	0,258	27	4,45	0,061		
	ID	42	4,95	0,103	35	4,86	0,127	23	4,52	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	1,19	0,052	9	1,39	0,103	-	-	-	76,58	< 0,001
	II	4	1,27	0,197	11	1,34	0,099	31	1,83	0,023		
	ID	26	1,35	0,054	38	1,43	0,044	19	1,81	0,040		
mama	DD	15	1,19	0,065	11	1,41	0,105	1	1,73	-	84,43	< 0,001
	II	9	1,34	0,090	16	1,38	0,078	31	1,83	0,023		
	ID	38	1,28	0,052	31	1,42	0,046	18	1,82	0,041		
tata	DD	14	1,27	0,074	10	1,37	0,057	-	-	-	83,14	< 0,001
	II	6	1,36	0,160	13	1,37	0,095	27	1,84	0,024		
	ID	42	1,25	0,046	35	1,43	0,050	23	1,81	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	2,99	0,129	9	2,25	0,335	-	-	-	27,54	< 0,001
	II	4	2,50	0,350	11	2,84	0,247	31	1,70	0,042		
	ID	26	2,57	0,122	38	2,42	0,147	19	1,78	0,091		
mama	DD	15	2,93	0,183	11	2,22	0,271	1	1,46	-	33,77	< 0,001
	II	9	2,77	0,203	16	2,63	0,213	31	1,70	0,041		
	ID	38	2,73	0,119	31	2,49	0,170	18	1,79	0,097		
tata	DD	14	3,28	0,214	10	2,46	0,316	-	-	-	36,83	< 0,001
	II	6	2,47	0,310	13	2,82	0,293	27	1,67	0,036		
	ID	42	2,66	0,092	35	2,35	0,138	23	1,80	0,083		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	DD	32	1,97	1,320	9	1,66	0,303	-	-	-	25,58	< 0,001
	II	4	1,92	0,220	11	1,75	0,203	31	1,01	0,050		
	ID	26	1,43	0,097	38	1,51	0,094	19	0,91	0,062		
mama	DD	15	1,83	0,208	11	1,68	0,250	1	1,10	-	27,05	< 0,001
	II	9	1,75	0,154	16	1,72	0,130	31	1,02	0,051		
	ID	38	1,70	0,111	31	1,47	0,115	18	0,89	0,061		
tata	DD	14	1,89	0,182	10	1,66	0,195	-	-	-	28,91	< 0,001
	II	6	1,56	0,167	13	1,41	0,183	27	0,99	0,055		
	ID	42	1,71	0,110	35	1,62	0,112	23	0,96	0,057		

Tabelul 9

Relația dintre polimorfismul ECA I/D al copilului și părinților cu nivelul insulinei serice și HOMA IR a copilului

ECA I/D		Supraponderali sau obezi n = 120 copii						Lot martor (n = 50)			F	P
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)				
copil	DD	32	30,62	2,92	9	15,38	2,95	-	-	-	*36,97 26,39	< 0,001* < 0,001**
	II	4	14,25	2,75	11	20,05	3,258	31	10,58	0,676		
	ID	26	21,65	2,389	38	16,68	1,363	19	10,47	1,131		
mama	DD	15	32,09	5,230	11	15,68	2,348	1	8,00	-	*32,28 **12,58	< 0,001* < 0,001**
	II	9	17,21	1,696	16	17,65	2,349	31	10,03	0,676		
	ID	38	25,35	2,195	31	17,35	1,666	18	11,55	1,151		
tata	DD	14	26,74	3,375	10	14,21	2,642	-	-	-	*29,86 **5,44	< 0,001* < 0,01**
	II	6	16,72	3,090	13	21,20	2,491	27	10,15	0,662		
	ID	42	26,79	2,537	35	16,43	1,486	23	11,00	1,040		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	DD	32	6,57	0,74	9	3,16	0,595	-	-	-	*36,53 **24,60	< 0,001* < 0,001**
	II	4	3,41	0,715	11	4,17	0,768	31	1,81	0,118		
	ID	26	4,49	0,494	38	3,66	0,355	19	1,87	0,212		
mama	DD	15	6,97	1,310	11	3,34	0,579	1	1,35	-	*32,09 **11,57	< 0,001* < 0,001**
	II	9	3,90	0,386	16	3,89	0,549	31	1,71	0,117		
	ID	38	5,29	0,508	31	3,69	0,416	18	2,06	0,215		
tata	DD	14	5,75	0,795	10	3,38	0,731	-	-	-	*30,46 **6,81	< 0,001* < 0,01**
	II	6	3,64	0,901	13	4,34	0,647	27	1,73	0,113		
	ID	42	5,67	0,605	35	3,52	0,357	23	1,95	0,193		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{ECA I/D}, P_{ECA I/D}

înalte valori ale insulinei serice (DD-32,09 ± 5,230 μU/ml; ID-25,35 ± 2,195 μU/ml vs II) și indicelui HOMA IR (DD-6,97 ± 1,310, ID-5,29 ± 0,508) față de copiii mamele cărora au avut genotipul II (insulină-17,21 μU/ml ± 1,696; HOMA IR-3,90 ± 0,386) și față de valorile obținute la copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au avut veridicitate statistică semnificativă (p < 0,001). La analiza valorilor insulinei serice și HOMA IR în funcție de polimorfismul ECA, la tată am constatat următoarele valori mai înalte la copiii hipertensivi față de copiii normotensivi și lotul martor, tații cărora au fost purtători ai genotipurilor DD și ID vs II. Aceste diferențe intergenotipice și în funcție de loturile cercetate au avut semnificație statistică semnificativă (p < 0,001) (tab. 9).

Relația dintre polimorfismul AGTR-1 cu indicii obezității și valorile tensionale

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, s-au deosebit semnificativ statistic (p < 0,001) față de copiii normotensivi și lotul martor printr-un grad mai avansat de obezitate (IMC-32,52 ± 1,179; CA-101,11 ± 2,615 cm). De asemenea, copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo- sau heterozigote după alela C, au avut cel mai mare IMC (CC-33,46 ± 2,449; AC-30,37 ± 0,746) și CA (CC-103,00 ± 4,832 cm; AC-95,38 ± 2,009 cm) față de copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au fost cu veridicitate statistică atât

intergenotipică cât și în funcție de loturile cercetate. Aceiași tendință s-a constatat și în funcție de polimorfismul AGTR1 la tată – copiii hipertensivi tații cărora au fost purtători ai genotipului CC și AC au avut un IMC (CC-30,68 ± 1,094; AC-30,85 ± 0,892) și CA (CC-30,68 ± 1,094 cm; AC-30,85 ± 0,892 cm) mai mare. Aceste diferențe au fost cu semnificație statistică semnificativă (p < 0,001) (tab. 10).

Polimorfismul AGTR-1 și dereglările metabolismului lipidic

S-au consemnat valori semnificativ statistice (p < 0,001) mai mari ale colesterolului total (5,34 ± 0,156 mmol/l), LDL-C (2,99 ± 0,151 mmol/l) și trigliceride (1,90 ± 0,138 mmol/l) la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, față de copiii normotensivi și lotul martor, purtători ai aceluiași genotip. Totodată, copiii hipertensivi au prezentat niveluri serice mai mici ale HDL-C (AA-1,24 ± 0,148 mmol/l; CC-1,24 ± 0,064 mmol/l; AC-1,29 ± 0,047 mmol/l) față de copiii normotensivi (AA-1,39 ± 0,089 mmol/l; CC-1,46 ± 0,117 mmol/l; AC-1,40 ± 0,045 mmol/l) și lotul martor (AA-1,83 ± 0,023 mmol/l; AC-1,81 ± 0,040 mmol/l).

Analizând relația dintre portajul polimorfismelor genei AGTR1 la mame cu parametrii metabolismului lipidic la copii, în funcție de loturile studiate, am constatat cele mai înalte niveluri ale colesterolului seric la copiii hipertensivi

Tabelul 10

Relația dintre portajul polimorfismelor AGTR 1 a copilului și părinților cu indicii obezității în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n=50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	27,48	0,386	12	28,66	0,900	31	21,13	0,157	*245,97	< 0,001*
	CC	28	32,52	1,179	7	28,07	0,816	-	-	-	**117,30	< 0,001**
	AC	28	29,35	0,868	39	28,54	0,330	19	21,12	0,181		
mama	AA	10	28,09	0,262	21	28,51	0,562	31	21,14	0,157	*154,14	< 0,001*
	CC	12	33,46	2,449	8	28,09	0,924	-	-	-	**42,71	< 0,001**
	AC	40	30,37	0,746	29	28,62	0,378	19	21,10	0,181		
tata	AA	5	28,21	0,983	9	29,78	1,101	27	21,06	0,165	*143,57	< 0,001*
	CC	11	30,68	1,094	3	27,95	1,199	-	-	-	**34,12	< 0,001**
	AC	46	30,85	0,892	46	28,29	0,298	23	21,20	0,170		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	AA	6	86,00	2,251	12	84,25	3,015	31	74,77	0,766	*88,62	< 0,001*
	CC	28	101,11	2,615	7	90,29	5,584	-	-	-	**63,45	< 0,001**
	AC	28	91,64	2,404	39	90,56	1,741	19	75,05	0,867		
mama	AA	10	86,20	2,598	21	84,91	2,298	31	74,45	0,788	*74,83	< 0,001*
	CC	12	103,00	4,832	8	91,88	3,815	-	-	-	**40,75	< 0,001**
	AC	40	95,38	2,009	29	91,62	2,143	19	75,58	0,785		
tata	AA	5	89,80	4,363	9	93,67	3,270	27	74,59	0,876	*58,52	< 0,001*
	CC	11	97,64	3,358	3	84,67	7,667	-	-	-	**13,89	< 0,001**
	AC	46	95,44	2,164	46	88,65	1,702	23	75,22	0,717		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

mamele cărora au avut genotipurile CC ($5,30 \pm 0,099$ mmol/l) și AC ($5,06 \pm 0,134$ mmol/l) față de valorile înregistrate la copiii normotensivi și lotul martor, mamele cărora au fost purtătoare de genotipuri similare. La copiii hipertensivi, în funcție de polimorfismul AGTR 1 al mamelor s-au înregistrat următoarele niveluri ale LDL-C (AA $2,64 \pm 0,247$ mmol/l, CC $2,97 \pm 0,218$ mmol/l, AC $2,76 \pm 0,108$ mmol/l), trigliceridelor serice (AA $1,73 \pm 0,140$ mmol/l; CC $1,71 \pm 0,230$ mmol/l; AC $1,75 \pm 0,112$ mmol/l) și HDL-C (AA $1,29 \pm 0,086$ mmol/l; CC $1,29 \pm 0,095$ mmol/l și AC $1,25 \pm 0,048$ mmol/l) față de copiii normotensivi și lotul martor, mamele cărora au avut genotipuri similare. Cele mai înalte valori ale colesterolului total au prezentat copiii hipertensivi, tații cărora au fost purtători ai genotipurilor CC ($5,60 \pm 0,241$ mmol/l) și AC ($5,00 \pm 0,105$ mmol/l). La copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul CC, s-au înregistrat cele mai înalte valori ale LDL-C ($3,26 \pm 0,234$ mmol/l). Cele mai elevate valori ale trigliceridelor serice s-au constatat la copiii hipertensivi față de copiii normotensivi tații cărora au fost purtători ai genotipurilor AA ($2,02 \pm 0,317$ mmol/l) și CC ($1,94 \pm 0,201$ mmol/l). Totodată, la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipul AA s-au constatat cele mai mici niveluri ale HDL-C ($1,13 \pm 0,101$ mmol/l) (tab. 11).

Polimorfismul AGTR-1 hiperinsulinemia/insulinorezistența

Copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC ($28,69 \pm 3,230$ μU/ml) și AC ($25,02 \pm 2,608$ μU/ml), au prezentat cele mai înalte valori ale insulinei serice față de copiii purtători ai genotipului AA ($15,98 \pm 2,061$ μU/ml), precum și față de copiii normotensivi (AA- $19,24 \pm 3,139$ μU/ml; CC- $14,93 \pm 3,030$ μU/ml; AC- $16,85 \pm 1,366$ μU/ml) și lotul martor (AA- $10,23 \pm 0,675$ μU/ml; AC- $11,05 \pm 1,124$ μU/ml). Diferențele intergenotipice (F = 17,21; p < 0,001) și între loturi au fost cu veridicitate statistică semnificativă (F = 33,85; p < 0,001). Indicele HOMA IR, de asemenea, a înregistrat cele mai înalte valori la copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC ($5,97 \pm 0,787$) și AC ($5,41 \pm 0,620$) vs AA- $3,70 \pm 0,490$, precum și față de copiii normotensivi (AA- $4,06 \pm 0,751$; CC- $3,16 \pm 0,664$; AC- $3,65 \pm 0,3444$) și lotul martor (AA- $1,75 \pm 0,116$; AC- $1,97 \pm 0,212$). Aceste diferențe au fost cu semnificație statistică semnificativă atât intergenotipică (F = 14,82; p < 0,001) cât și în funcție de loturile cercetate (F = 33,19; p < 0,001). De asemenea, copiii hipertensivi mamele cărora au deținut genotipurile CC și AC au prezentat cel mai înalt nivel al insulinei serice (CC- $32,45 \pm 6,545$ μU/ml; AC- $26,04 \pm 2,080$ μU/ml) față de copiii normotensivi și lotul martor. Aceste diferențe au

Tabelul 11

Relația dintre portajul polimorfismelor genei AGTR1 A/C la copil și părinți cu parametrii metabolismului lipidic în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n = 50)			F	p
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	AA	6	4,61	0,255	12	4,98	0,236	31	4,44	0,058	11,01	< 0,001
	CC	28	5,34	0,156	7	4,67	0,383	-	-	-		
	AC	28	4,94	0,116	39	4,91	0,122	19	4,55	0,084		
mama	AA	10	4,94	0,217	21	4,98	0,184	31	4,43	0,059	11,80	< 0,001
	CC	12	5,30	0,099	8	4,78	0,253	-	-	-		
	AC	40	5,06	0,134	29	4,87	0,149	19	4,56	0,081		
tata	AA	5	4,77	0,269	9	4,90	0,309	27	4,47	0,062	12,66	< 0,001
	CC	11	5,60	0,241	3	4,93	0,433	-	-	-		
	AC	46	5,00	0,105	46	4,90	0,117	23	4,49	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	1,24	0,148	12	1,39	0,089	31	1,83	0,023	58,93	< 0,001
	CC	28	1,24	0,064	7	1,46	0,117	-	-	-		
	AC	28	1,29	0,047	39	1,40	0,045	19	1,81	0,040		
mama	AA	10	1,29	0,086	21	1,42	0,067	31	1,83	0,023	79,47	< 0,001
	CC	12	1,29	0,095	8	1,51	0,127	-	-	-		
	AC	40	1,25	0,048	29	1,36	0,046	19	1,8	0,039		
tata	AA	5	1,13	0,101	9	1,29	0,083	27	1,85	0,024	78,69	< 0,001
	CC	11	1,36	0,092	3	1,26	0,010	-	-	-		
	AC	46	1,25	0,045	46	1,44	0,044	23	1,80	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	2,29	0,328	12	2,49	0,269	31	1,70	0,042	28,20	< 0,001
	CC	28	2,99	0,151	7	1,97	0,362	-	-	-		
	AC	28	2,68	0,097	39	2,56	0,142	19	1,79	0,091		
mama	AA	10	2,64	0,247	21	2,52	0,209	31	1,70	0,041	34,23	< 0,001
	CC	12	2,97	0,218	8	2,15	0,344	-	-	-		
	AC	40	2,76	0,108	29	2,53	0,161	19	1,77	0,093		
tata	AA	5	2,85	0,291	9	2,79	0,349	27	1,67	0,035	37,65	< 0,001
	CC	11	3,26	0,234	3	2,82	0,217	-	-	-		
	AC	46	2,66	0,097	46	2,39	0,133	23	1,80	0,084		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	AA	6	1,69	0,228	12	1,76	0,185	31	1,01	0,050	19,74	< 0,001
	CC	28	1,90	0,138	7	1,50	0,313	-	-	-		
	AC	28	1,58	0,119	39	1,53	0,100	19	0,91	0,062		
mama	AA	10	1,73	0,140	21	1,60	0,110	31	1,02	0,051	26,43	< 0,001
	CC	12	1,71	0,230	8	1,45	0,199	-	-	-		
	AC	40	1,75	0,112	29	1,59	0,143	19	0,90	0,059		
tata	AA	5	2,02	0,317	9	1,41	0,270	27	0,97	0,056	28,19	< 0,001
	CC	11	1,94	0,201	3	1,47	0,117	-	-	-		
	AC	46	1,66	0,100	46	1,62	0,094	23	0,98	0,055		

Tabelul 12

Relația dintre polimorfismul AGTR 1 al copilului și părinților cu nivelul insulinei serice și HOMA IR a copilului

AGTR 1		Supraponderali sau obezi n = 120 de copii						Lot martor (n = 50)			F	P
		cu HTA (n = 62)			fără HTA (n = 58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)				
copil	AA	6	15,98	2,061	12	19,24	3,139	31	10,23	0,675	*33,85 **17,21	< 0,001* < 0,001**
	CC	28	28,69	3,230	7	14,93	3,030	-	-	-		
	AC	28	25,02	2,608	39	16,85	1,366	19	11,05	1,124		
mama	AA	10	16,88	1,686	21	15,57	2,052	31	10,03	0,676	*33,83 **17,16	< 0,001* < 0,001**
	CC	12	32,45	6,545	8	16,80	2,474	-	-	-		
	AC	40	26,04	2,080	29	18,32	1,696	19	11,36	1,105		
tata	AA	5	21,01	3,767	9	20,80	3,055	27	10,04	0,685	*30,13 **6,25	< 0,001* < 0,01**
	CC	11	26,41	3,978	3	12,93	3,563	-	-	-		
	AC	46	26,18	2,391	46	16,67	1,320	23	11,13	1,013		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	AA	6	3,70	0,490	12	4,06	0,751	31	1,75	0,116	*33,19 **14,82	< 0,001* < 0,001**
	CC	28	5,97	0,787	7	3,16	0,664	-	-	-		
	AC	28	5,41	0,620	39	3,65	0,344	19	1,97	0,212		
mama	AA	10	3,82	0,382	21	3,36	0,487	31	1,71	0,117	*33,44 **15,55	< 0,001* < 0,001**
	CC	12	7,07	1,621	8	3,61	0,680	-	-	-		
	AC	40	5,44	0,489	29	3,93	0,419	19	2,02	0,207		
tata	AA	5	4,67	1,097	9	4,38	0,786	27	1,71	0,115	*30,39 **6,60	< 0,001* < 0,01**
	CC	11	5,49	0,874	3	3,17	1,224	-	-	-		
	AC	46	5,58	0,573	46	3,57	0,321	23	1,97	0,190		

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

fost semnificativ statistice atât în funcție de genotipurile cercetate (F = 17,17; p < 0,001) cât și în funcție de lot (F = 33,83; p < 0,001). Totodată, copiii hipertensivi mamele cărora au avut genotipul CC, au înregistrat cel mai înalt nivel al HOMA IR (7,07 ± 1,621) cu veridicitate statistică intergenotipică (F = 15,55; p < 0,001) și în funcție de lot (F = 33,44; p < 0,001). La analiza valorilor insulinei serice și HOMA IR în funcție de polimorfismul AGTR1, la tată am constatat următoarele cele mai înalte valori ale insulinei serice la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipurile CC (26,41 ± 3,978 μU/ml) și AC (26,18 ± 2,391 μU/ml), față de copiii normotensivi și lotul martor, tații cărora au deținut genotipuri similare. Aceste diferențe intergenotipice (F = 6,25; p < 0,01) și în funcție de loturile cercetate au avut semnificație statistică semnificativă (F = 30,13; p < 0,001). Indicele HOMA IR, de asemenea, s-a înregistrat (remarcat) majorat la copiii hipertensivi tații cărora au avut genotipurile CC (5,49 ± 0,874) și AC (5,58 ± 0,573), față de copiii normotensivi și lotul martor. Diferențele intergenotipice (F = 6,60; p < 0,01) și în funcție de loturile cercetate au fost cu semnificație statistică semnificativă (F = 30,39; p < 0,001) (tab. 12).

Discuții

Identificarea factorilor de risc, atât genetici cât și de mediu în perioada copilăriei, constituie unul din dezideratele cercetărilor în domeniu. Studiarea efectelor diferitelor variante alelice ale genelor implicate în modularea tensiunii arteriale, precum și elucidarea mecanismelor genetice, care intervin în realizarea hipertensiunii arteriale, ar permite o înțelegere corectă și completă a mecanismelor bolii, stabilirea unui „profil patogenetic individual” și identificarea unor noi ținte terapeutice. Însă, în pofida unor eforturi ample, perfect justificate, această problemă este greu de rezolvat. În cercetarea efectuată, care a inclus 120 de copii supraponderali/obezi, cu vârsta de 10-18 ani (n = 62 (51,67%) hipertensivi, n = 58 (48,33%) normotensivi) și 50 de copii (normotensivi normoponderali) și părinții naturali ai acestora, ne-am propus estimarea frecvenței variantelor polimorfe ale genelor SRA (ECA, AGTR1) la copiii hipertensivi cu exces de greutate și părinții acestora, precum și studiarea interacțiunii dintre polimorfismul genelor studiate cu componentele sindromului metabolic și alți factori de risc. Am constatat o tendință, semnificativ statistică, (p < 0,001) de acumulare a genotipurilor ECA DD-51,61% și ID-41,94% vs II-6,45%, precum și a genotipurilor AGTR 1 CC-45,16%

și AC-45,16% vs AA-9,68% la copiii hipertensivi și părinții acestora față de copiii normotensivi și lotul martor. Rezultate similare au obținut Wu și colab. într-un studiu, care a înrolat 105 copii hipertensivi și 105 normotensivi, înregistrând următoarele genotipuri în grupul copiilor hipertensivi: DD-30,5%, ID- 47,6% vs II-21,9%, față de lotul de control (ID-46,7%, II-39,1% vs DD-14,3%) [6]. Sudhir Chandra cu echipa sa, analizând polimorfismul genelor AGTR 1 A1166C la 250 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială și 250 de sănătoși, a constatat o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu hipertensiunea arterială esențială ($\chi^2 = 22,48$, $p = 0,0001$). Totodată, persoanele cu genotipul CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ($p = 0,0001$) de a dezvolta hipertensiune arterială esențială față de persoanele cu genotipurile AC și AA [5]. Într-o altă cercetare realizată de Camci cu echipa sa, care a inclus 376 de copii normotensivi (vârsta 7-17 ani), s-a înregistrat o frecvență a genotipului DD al ECA mai mari la copiii cu istoric familial pozitiv de hipertensiune arterială în I grad de rudenie (36,2%) și gradul II – 38,3% versus controlul (30,7%) ($p < 0,05$). Totodată, copiii cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială și genotipul DD, au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice semnificativ mai mari ($p < 0,05$) vizavi de copiii cu genotipul ID sau II [12]. Noi am obținut diferențe nesemnificativ statistice între polimorfismul genei ECA și anamneza heredo-familială agravată prin infarct miocardic acut, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diabet zaharat tip II și obezitate ($p > 0,05$). Diferențe statistic semnificative au fost obținute între polimorfismul genei AGTR1 și anamneza heredo-familială agravată prin hipertensiune arterială ($\chi^2 = 14,661$; $p < 0,05$), accident vascular cerebral ($\chi^2 = 9,699$; $p < 0,05$) și diabet zaharat tip II ($\chi^2 = 4,137$; $p < 0,05$), ponderea mai înaltă a anamnezei agravate prin aceste patologii constatându-se la copiii cu genotipul CC al AGTR1.

Este de remarcat faptul că factorii genetici nu întotdeauna contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale. Influența genelor asupra valorilor tensionale este intensificată de factorii de mediu. Unii dintre aceștia sunt prezenți încă din timpul vieții intrauterine, alții apar în copilărie și evoluează, astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții, acționând sinergic ei amplifică riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale și complicațiilor cardiovasculare. În cercetarea efectuată, studiind rolul polimorfismului genetic al genelor ECA și AGTR 1 în corelație cu alți factori frecvent implicați în dezvoltarea hipertensiunii arteriale, noi am obținut o pondere mai mare, semnificativ statistică, a tabagismului pasiv la purtătorii genotipului DD al ECA. De asemenea, am consemnat o pondere mai mare, semnificativ statistică, a copiilor cu genotipurile DD al ECA și CC al AGTR1, care consumă produse mai sărate și mai multe grăsimi animaliere. De asemenea, la copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor DD ECA și CC al AGTR1, părinții cărora dețineau genotipuri similare, s-a constatat un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, valori mai elevate ale tensiunii arteriale și dereglări metabolice mai pronunțate, față de copiii normotensivi și lotul martor. În concordanță cu rezultatele noastre, sunt datele unui studiu ($n = 250$ cu HTA, $n = 250$ sănătoși), care au înregistrat o variație intergenotipică,

semnificativ statistică, mai mare a tensiunii arteriale sistolice la purtătorii genotipului CC al AGTR 1 ($169,4 \pm 36,3$ mmHg), comparativ cu cea a genotipurilor AA ($143,5 \pm 28,1$ mmHg) și AC ($153,9 \pm 30,5$ mmHg) ($p = 0,0001$) [5]. Într-un alt studiu, care a inclus 152 de copii (vârsta 3-12 ani), s-a constatat la copiii cu exces de greutate, purtători ai halotipului D, valori ale tensiunii arteriale sistolice semnificativ statistic mai mari față de copiii normoponderali ($p < 0,05$) [13]. Însă, într-o altă cercetare la care au participat 199 de copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), prevalența hipertensiunii arteriale la subiecții obezi cu genotipurile ECA DD, II și ID a fost similară [11].

Etiologia hipertensiunii arteriale esențiale la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților. Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc intrauterini și/sau postnatați (valorile tensiunii arteriale la mamă în timpul sarcinii, vârsta de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere, durata alimentației naturale, greutatea corporală în primii ani de viață etc.). Pe parcursul ultimelor decenii, s-au conturat mai multe ipoteze privind corelația dintre greutatea la naștere și valorile tensiunii arteriale, acest subiect fiind ținta mai multor cercetări științifice. O meta-analiză recentă a 27 de studii ($n = 1342$ prematuri sau cu greutatea < 1500 g, $n = 1738$ născuți la termen) din 13 țări, a constatat la copiii foști prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere (< 1500 g) valori ale tensiunii arteriale sistolice mai mari (2,5 mm Hg [95% CI: 1,7-3,3 mm Hg]) versus nou-născuții la termen. În 5 studii s-a constatat o diferență a tensiunii arteriale sistolice și mai mare (3,8 mm Hg (95% CI: 2,6-5,0 mm Hg) [14]. Totodată, în timp ce unele studii au demonstrat că vârsta gestațională mică și greutatea redusă la naștere au crescut riscul hipertensiunii arteriale, obezității sau sindromului metabolic la vârsta adultă, alte studii au constatat că nou-născuții cu vârsta gestațională mare (greutatea la naștere mare) au un risc mai înalt de a dezvolta obezitate, hipertensiune arterială sau sindrom metabolic [15,16]. Aline și colab., în cercetarea efectuată, care a inclus 167 de copii (60 identificați cu greutate mică la naștere și 107 – cu greutate normală) a constatat activitatea enzimei ECA semnificativ crescută la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor cu greutate normală ($p < 0,001$). Copiii cu greutatea mică la naștere au avut o frecvență mai mare a alelei D și a genotipului DD față de copiii cu greutate normală ($p = 0,036$) [17]. Noi am constatat că 31,71% dintre copiii cu genotipul DD, 26,67% cu genotipul II și 6,25% cu genotipul ID s-au născut prematur (termen < 37 de săptămâni). Proveniți din sarcini suprapurtate (termen > 42 de săptămâni) au fost 15,63% dintre copiii cu genotipul ID față de 7,32 % – genotipul DD și 6,67% – genotipul II ($p < 0,05$). Totodată, 29,27% dintre copiii cu genotip DD, 20,00% dintre copiii cu genotipul II și 9,38% dintre copiii cu genotip ID, s-au născut cu masa mică la naștere (< 2500 grame). Iar 2,44% dintre copiii cu genotip DD și 10,94% dintre copiii cu genotip ID s-au născut macrosomi (> 4000 grame). Diferențele, însă, au fost fără semnificație statistică semnificativă ($p > 0,05$). Frecvența variantelor polimorfe a genei AGTR1, în funcție de termenul de gestație și masa copilului la naștere, de asemenea, au fost fără veridicitate statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Alimentația din perioada postnatală precoce joacă, de asemenea, un rol important în apariția maladiilor cardiovasculare la maturitate. În cercetarea efectuată, ponderea copiilor alimentați natural > 6 luni a fost mai mică printre purtătorii genotipului DD al ECA (19,51%) și mai mare la deținătorii genotipului II (53,33%), însă aceste diferențe au fost fără veridicitate statistică ($p > 0,05$). Nu s-a obținut o semnificație statistică intergenotipică nici între polimorfismul AGTR 1 și durata alimentației naturale ($\chi^2 = 6,924$; $p > 0,05$), deși, mai puțini copii cu genotipuri CC (20,00%) vs AA (50,00%) s-au alimentat natural > 6 luni. În funcție de termenul diversificării alimentației, de asemenea, nu s-a înregistrat veridicitate statistică între deținătorii genelor de interes ($p > 0,05$).

Astfel, alimentația în I an de viață, vârsta gestațională mare sau mică, extremele de greutate la naștere sunt asociate cu rate crescute de riscuri cardiometabolice. Totodată, din cauza discrepanțelor între aceste rezultate, este dificil să se stabilească în mod clar impactul acestor factori asupra valorilor tensionale și excesului de greutate mai târziu în timpul vieții. Iar, interacțiunea dintre factorii genetici cu cei de mediu este una foarte complexă, ceea ce face foarte dificilă cuantificarea contribuției fiecăruia.

Concluzii

1. Frecvența variantelor polimorfe ale genei ECA a relevat o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipului DD (51,61%) la copiii hipertensivi, ID (65,52%) la copiii normotensivi și a genotipului II (62,00%) la lotul martor, iar părinții copiilor hipertensivi și normotensivi s-au remarcat, semnificativ statistic, printr-un portaj mai frecvent al genotipului ID față de copiii lotului martor (genotipul II)

2. Frecvența genotipurilor genei AGTR 1 a consemnat o tendință, semnificativ statistică, de acumulare a genotipurilor CC și AC (a câte 45,16%) la copiii hipertensivi, a genotipului AC (67,24%) – la copiii normotensivi, iar a genotipului AA (62,00%) la lotul martor. La părinții copiilor hipertensivi și normotensivi s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor – genotipul AA.

3. Copiii prematuri mai frecvent au fost deținători ai genotipului DD al ECA (31,71%), iar copiii postmaturi – ai genotipului ID (15,63%). Tabagismul pasiv s-a înregistrat mai frecvent la purtătorii genotipului DD (51,22%) față de purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%) ($p < 0,05$). Se consumă produse mai sărate și mai grase preponderent de către purtătorii genotipurilor DD al ECA și CC al AGTR1.

4. Portajul genotipului DD al ECA și CC al AGTR 1 la copiii hipertensivi și părinții acestora s-a asociat cu un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, valori mai înalte ale tensiunii arteriale, dislipidemie, precum și hiperinsulinemie/insulinorezistență.

Referințe bibliografice

1. Choudhury Ipsita R, Jothimalar, Arun Kumar Patra. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and its Association with Hypertension in South Indian Population. *Ind J Clin Biochem.* 2012;27(3):265-269.
2. Santos Robson A S, Ferreira Anderson J, Verano-Braga Thiago, Bader Michael. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *Journal of Endocrinology.* 2013;216:R1-R17.
3. Herichova I, Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul.* 2013;47(1):39-52.
4. Jung Ah Lee, Jin A Sohn, Young Mi Hong. Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C in Korean Hypertensive Adolescents Korean. *Circ J.* 2008;38:405-410.
5. Sudhir Chandra, Rajiv Narang, Vishnubhatla Sreenivas, et al. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e101502.
6. Wu F, Li GL, Song XH, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(11):883-5.
7. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39:4059-4065.
8. Song Mao, Songming Huang. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* published online 22 October 2013. DOI: 10.1177/1470320313501218. <http://jra.sagepub.com/content/early/2013/09/27/1470320313501218>
9. Xi B, Ruitter R, Chen J, et al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2012;61:891-897.
10. Alavi-Shahri J, Behravan J, Hassany M, et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. *Arch Med Res.* 2010;41(5):343-9.
11. Siklar Z, Berberoglu M, Savas Erdevi S, et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(1-2):21-4.
12. Camci L, Kilic Z, Dinleyici EC, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(12):742-6.
13. Eisenmann Joey C, Sarzynski Mark A, Glenn Kim, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:14.
14. Jong Femke de, Monuteaux Michael C, van Elburg Ruurd M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* 2012;59:226-234.
15. Eyzaguirre F, Bancalari R, Román R, et al. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(1-2):51-6.
16. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plogemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One.* 2012;7(10):e47776.
17. Ajala Aline R, Almeida Sandro S, Rangel Marina, et al. Association of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism With Birth Weight, Blood Pressure Levels, and ACE Activity in Healthy Children. *Am J Hypertens.* 2012;25(7):827-832.

Considerations about the influence of medico-social factors on the health of uninsured persons

*D-M. Rotaru, D. Tintuc

Nicolae Testemitsanu Department of Social Medicine and Sanitary Management

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: drotaru@inbox.ru. Manuscript received April 22, 2015; accepted June 05, 2015

Abstract

Background: The article offers the results of study on the impact of some medico-social factors on the uninsured persons's health.

Material and methods: Data collection was carried out using questioning of 1067 insured/uninsured persons.

Results: Uninsured persons in proportion of 37.1% originating from rural areas were compared with 20.5% of uninsured persons originating from urban areas. Uneducated respondents (30.8%) and respondents with secondary-level education (29.7%) represent the segment least covered by medical insurance. The largest percentage (58.1%) of uninsured persons consists of persons with the lowest incomes, ranging from 45.2% in urban areas to 62.8% in rural areas. From urban areas, 76.4% of insured persons and 87.2% of uninsured persons and respectively 66.0% and 76.3% in rural areas appreciate their health status within "satisfactory – very good". While 10.1% of uninsured persons, compared with 17.6% of insured persons from urban areas, respectively 7.3% and 14.9% and from rural areas 11.6% and 20.9%, respectively, appreciate their health status as "poor" and "very poor". In case of health concerns, insured persons mainly appeal for hospital in-patient medical services (90.0% of cases), while uninsured persons in the same situations mainly appeal for medical assistance to private medical centers (47.1% cases). It was found that in the case of illness almost every third uninsured person (34.8%) does not seek medical attention, and only every fourth uninsured person (25.6%) addresses to the family doctor.

Conclusions: The medico-social factors have a synergistic impact of influence on health.

Key words: insured/uninsured persons, determinant factors of health status, evaluation of health status.

Considerații referitor la influența unor factori medico-sociali asupra sănătății persoanelor neasigurate

Introducere

Scopul dezvoltării umane constă în posibilitatea de a trăi o viață lungă, integră și sănătoasă. Indiscutabil este și faptul, că un indice esențial pentru a considera calitatea vieții bună, este o stare bună de sănătate. Sănătatea este una din componentele principale ce definesc conceptul de „calitate a vieții”, alături de celelalte aspecte de ordin social, economic, cultural etc. [1].

De-a lungul timpului, sănătatea a fost definită sub diferite aspecte. Încă Hipocrate afirma: „Sănătatea prezintă o stare de echilibru între corp, minte și mediu”. Actualmente, cea mai acceptată și utilizată definiție este cea a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care în 1946 a propus definiția următoare: „Sănătatea este o stare pe deplin favorabilă atât fizic, mintal, cât și social, și nu doar absența bolilor sau a infirmităților”, mai târziu fiind inclusă în această definiție și „capacitatea de a duce o viață productivă socială și economică”. Se mai menționează că sănătatea este o resursă pentru viața de zi cu zi, constituind un concept pozitiv, care subliniază resursele sociale și personale, precum și capacitățile fizice [2].

Conform unor autori [3], definiția OMS pune probleme din punct de vedere al aplicării practice – chiar dacă au devenit disponibile în ultimele trei decenii unele instrumente de măsurare a dimensiunilor pozitive ale sănătății, există posibilități mult mai mari și mai puțin costisitoare de valorificare a informațiilor despre morbiditate și pentru fundamentarea politicilor de sănătate. În același timp, crește importanța definirii, măsurării și influențării sănătății din perspectiva percepției subiective a indivizilor și a capacității funcționale, influențate

atât de elemente biologice obiective, cât și de percepții.

În acest context, trebuie abordată problema factorilor determinanți ai sănătății, care acționează sinergic. Un prim exemplu de fundamentare a unei strategii de sănătate pe un model, care să recunoască influența majoră asupra sănătății și a altor factori în afară de serviciile medicale, a apărut în 1974, în documentul „O nouă perspectivă asupra sănătății canadienilor”, cunoscut ca raportul Lalonde (conform numelui ministrului canadian al sănătății din acea vreme). Modelul conceptual susținut de acest raport de referință a propus clasificarea determinanților sănătății în patru categorii: comportamente, mediu, biologie umană și îngrijiri de sănătate [3] (fig. 1).

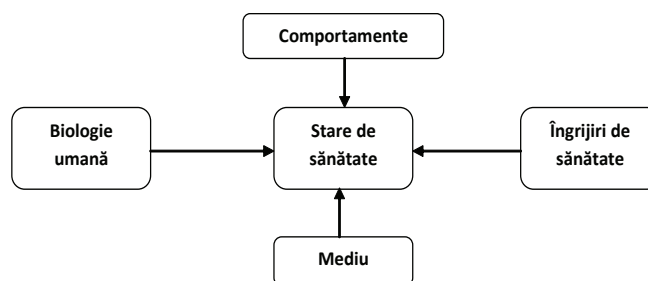


Fig. 1. Modelul celor patru categorii de determinanți ai stării de sănătate.

Factorii determinanți ce influențează starea de sănătate a populației sunt descriși în diferite moduri [4, 5]. Conform unor autori [6], sănătatea este rezultatul unei combinații

complexe de factori cu relevanță la nivel individual și la nivel macro-. La nivel individual, starea de sănătate depinde de numeroși factori interrelaționali, cum ar fi: moștenirea genetică, poziția socială, opțiunile în ceea ce privește stilul de viață, comportamentele, atitudinile și valorile adoptate cu privire la starea de sănătate.

Gruparea lor, prezentată mai jos, derivă însă de la același concept al lui Lalonde. Ponderele factorilor ce influențează sănătatea publică este următoarea: factorii biologici (ereditate, caracteristici demografice ale populației) – 18%; factorii climato-geografici și ecologici (fizici, chimici etc.) – 20%; factorii sociali (comportamentul, atitudinile, obiceiurile, stilul de viață) – 54%; eficiența serviciilor de sănătate (preventive, curative, recuperatorii) – 8%.

Vârsta, sexul și caracteristicile ereditare sunt considerați factori determinanți de bază ai stării de sănătate, asupra cărora însă indivizii au control redus [1]. În același timp, după cum menționează unii autori [7], deși ereditatea are un rol important în predispoziția pentru anumite probleme de sănătate, factorii sociali sunt esențiali în păstrarea și îngrijirea sănătății. Poziția socială reprezintă un factor complex, care contribuie la starea de sănătate prin componentele sale: vârstă, gen, statut socio-economic (nivel educațional, ocupație, venit). Componentele poziției sociale constituie factori importanți în determinarea stării de sănătate, prin condițiile de viață și de muncă pentru care pot opta oamenii, prin oportunitatea alegerii unui stil de viață sănătos și a unor servicii medicale de calitate. Un rol considerabil în sănătatea indivizilor îl joacă rețelele sociale și ale comunităților în care este inclusă și familia [1].

Printre factorii comportamentali cu impactul cel mai puternic asupra stării de sănătate se evidențiază fumatul, consumul de alcool, consumul de droguri, dieta, inactivitatea fizică. Fumatul a luat amploare în Republica Moldova după anul 1990 atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor, dar mai ales în rândul tinerilor. În Republica Moldova, numărul fumătorilor înregistrează 27% din populație, ocupând locul 4 în topul statelor europene cu număr mare de fumători (după Armenia, Belarus și Ucraina). Vârsta medie a minorilor care încep să fumeze este de 15 ani [8]. Potrivit celor mai recente studii, rata mortalității în rândul fumătorilor este de 2-3 ori mai mare decât la nefumători, în toate grupurile de vârstă. Fumatul este responsabil pentru 90% din cazurile de cancer pulmonar, 75% din cazurile de bronșită cronică și 25% din cazurile de boli cardiovasculare.

Factorii socio-economici cu un impact deosebit asupra stării de sănătate sunt: nivelul sărăciei, rata șomajului, structura cheltuielilor în gospodărie, excluziunea socială. Conform opiniei unor autori [9], venitul reprezintă un factor universal în determinarea inegalităților în sănătate atât la nivel individual, cât și la nivel societal. Este menționat acest lucru și de către alți autori [10], care demonstrează că există o strânsă legătură între capitalul educațional, starea de sănătate și resursele economice.

Mediul înconjurător este un factor cu un impact deosebit asupra stării de sănătate, influențând apariția multor boli, cum ar fi: afecțiunile respiratorii cronice, cardiovasculare, alergice,

endocrine, de metabolism și nutriție, bolile psihice și, nu în ultimul rând, bolile neoplazice. În acest grup de determinanți ai stării de sănătate trebuie să se ia în considerare: calitatea aerului, a apei, a solului, a alimentelor, a locului de muncă, a așezărilor umane și a factorilor fizici, cum ar fi zgomotul și radiațiile. Accesul la o sursă de apă potabilă, la o locuință având facilități sanitare, la o încălzire adecvată a locuinței etc. contribuie la menținerea stării de sănătate [11]. Desfășurarea muncii într-un mediu toxic sau predispus la accidente de muncă, o muncă solicitantă din punct de vedere fizic sau psihic constituie alți factori determinanți ai stării de sănătate.

Eminamente, unul din obiectivele esențiale ale sistemului național de sănătate publică este considerată a fi asigurarea sănătății populației țării. Deoarece, conform definiției lui Frenk, esența sănătății publice este starea de sănătate a populației, aceasta include și organizarea personalului și a instituțiilor medico-sanitare în vederea furnizării tuturor serviciilor de sănătate necesare pentru promovarea sănătății, prevenirea bolilor, diagnosticarea și tratamentul bolilor și reabilitarea fizică, socială și profesională [12]. În același timp, prezența unor probleme majore cu care încă se confruntă în prezent sistemele de sănătate publică din alte țări [13], precum și din țara noastră, influențează calitatea vieții populației, printre care pot fi: subfinanțarea și utilizarea ineficientă a resurselor; accesul scăzut și inechitabil la servicii de calitate (inechitățile în accesul la servicii există, în primul rând, în populația din mediul urban și cel rural, categorii relativ mari de persoane nu sunt luate la evidență de medicii de familie etc.); managementul deficitar al resurselor umane (comparativ cu țările europene, nivelul asigurării populației cu medici și cadre medii medicale este inferior mediilor europene, distribuția teritorială a personalului medical este neuniformă, ponderea inadecvată a personalului auxiliar, concentrarea personalului medical în zonele urbane și în spitale, nivelul scăzut al salariilor etc.); atenție insuficientă acordată serviciilor de promovare a sănătății: (a) resurse umane insuficiente numeric în specialități de sănătate publică, (b) colaborare dificilă cu instituțiile din domeniu atât la nivel național, cât și local și (c) resurse financiare modeste, repartizate în fiecare program național de sănătate; managementul deficitar al informațiilor; colaborare intersectorială inadecvată etc.

În acest context, se impune întreprinderea acțiunilor susținute întru realizarea unui nivel ridicat de sănătate și distribuirea echitabilă a serviciilor de asistență medicală, iar sistemul sanitar, la rândul său, trebuie să corespundă așteptărilor populației. OMS, stabilind responsabilitățile guvernelor față de propriile sisteme sanitare, invocând asumarea unui rol mult mai activ în promovarea sănătății, a pus accentul pe necesitatea elucidării impactului, pe care sistemele sanitare îl au asupra sănătății.

Accesul universal la servicii de sănătate trebuie să se numere printre prioritățile oricărui stat. Accesibilitatea la servicii medicale este determinată de concordanța dintre oferta și cererea de servicii, respectiv dintre disponibilitatea reală a facilităților de asistență medicală, comparativ cu cererea bazată pe nevoia reală pentru servicii de sănătate. Oferta, dar și cererea de servicii medicale sunt influențate de finanțarea

diferitor tipuri de asistență în cadrul sistemului de sănătate, dar și de posibilitatea populației de a suporta din resurse proprii contravaloarea serviciilor. Nivelul de acoperire a populației rămâne a fi una dintre cele mai sensibile și importante probleme în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală atât din punct de vedere al accesibilității serviciului, dar și al echității și solidarității [14, 15, 16].

Tot mai pregnantă în ultimii ani, devine preocuparea cercetătorilor pentru evaluarea stării de sănătate a populației, care poate fi apreciată atât obiectiv (de exemplu: colectarea și analiza unor parametri biologici și clinici cuprinși într-o fișă de cercetare/evaluare, pentru fiecare individ al unei populații), cât și subiectiv (percepția stării sănătății).

Cea mai frecventă metodă de apreciere subiectivă a stării de sănătate este autoevaluarea. Chestionarele de satisfacție și/sau de evaluare a stării proprii de sănătate sunt destul de frecvent utilizate, de obicei în complementaritate cu o metodă de apreciere obiectivă a stării de sănătate. Avantajul evaluării subiective a sănătății constă în faptul că, la răspunsul subiectiv al pacientului pot fi asociați și parametri biologici ai pacientului. Evaluarea subiectivă a sănătății poate include: monitorizarea îngrijirii pacientului; ameliorarea interrelației dintre medic și pacient; informarea medicilor, pe tot parcursul îngrijirii, asupra stării de bine a pacientului; studii clinice pentru evaluarea a două sau mai multe tratamente diferite; evaluarea profitului în sănătate la diferite grupe de pacienți, atunci când se evaluează furnizările de servicii cele mai valoroase; monitorizarea stării de sănătate a populației în general [1, 17, 18, 19, 20, 21].

Material și metode

În acest context, ne-am propus să efectuăm un studiu referitor la influența unor factori medico-sociali (determinanți) asupra sănătății persoanelor neasigurate/asigurate.

Colectarea datelor a fost realizată prin metoda anchetării a 1067 de persoane asigurate/neasigurate din 3 zone geografice ale Republicii Moldova, atât din mediul urban, cât și din cel rural: Zona Nord (raionul Briceni), Zona Centru (municipiul Chișinău, raioanele Criuleni și Ialoveni) și Zona Sud (raionul Căușeni).

Rezultatele studiului au fost prelucrate și analizate prin intermediul programului Excel, aplicația SPSS și prezentate grafic în tabele și diagrame.

Eșantionul respondenților (1067 de persoane) a fost constituit din: 760 de persoane asigurate ($71,2 \pm 1,64\%$) și 307 persoane neasigurate ($28,8 \pm 2,58\%$) ($t = 13,8459$, $p < 0,001$); conform reședinței – 533 de persoane din mediul urban ($49,95 \pm 2,17\%$) și 534 de persoane din mediul rural sau $50,05 \pm 2,16\%$ ($t = 0,0327$, $p > 0,05$).

Rezultate și discuții

În rezultatul cercetării, s-a demonstrat că persoanele neasigurate în proporție de $37,1 \pm 2,09\%$ provin din mediul rural, comparativ cu $20,5 \pm 1,75\%$ a celor din mediul urban ($t = 6,0909$, $p < 0,001$). În cea mai mare parte, aceasta se datorează faptului că populația rurală, de regulă, practică activități agricole pe cont propriu ($87,5\%$), dar și dispune de

posibilități financiare reduse pentru procurarea poliței de asigurare medicală obligatorie.

În funcție de vârstă, constatăm că rata cea mai înaltă a persoanelor care nu dispun de asigurare medicală ($93,2 \pm 0,77\%$) sunt persoanele cuprinse în grupul de vârstă de 21-59 de ani (persoane apte de muncă), astfel: I loc îl ocupă persoanele din grupul de vârstă de 21-29 de ani cu $44,1\%$, din rândul lor $52,7\%$ sunt cele din mediul rural, sau cu $16,6\%$ mai mult decât cele din mediul urban; locul II, cu $35,8\%$, îl ocupă persoanele din grupul de vârstă de 30-39 de ani, $50,0\%$ fiind persoane din mediul rural, ceea ce constituie cu $28,4\%$ mai mult decât cele din mediul urban; locul III îl ocupă persoanele din grupul de vârstă de 40-49 de ani cu $25,0\%$, cota celor din mediul rural constituind $34,0\%$ sau cu $16,9\%$ mai mult decât cele din mediul urban; locul IV fiind ocupat de persoanele din grupul de vârstă de 50-59 de ani cu $18,3\%$, dintre care $23,6\%$ provin din mediul rural sau cu $10,2\%$ mai mult decât cele din mediul urban. Astfel, în grupul de vârstă al persoanelor apte de muncă (21-59 de ani), cota cea mai înaltă a persoanelor neasigurate o constituie cele din mediul rural – $63,3 \pm 2,09\%$, comparativ cu $26,7 \pm 1,92\%$ a celor din mediul urban ($t = 19,9221$, $p < 0,001$) sau cu $36,6\%$ mai mult.

În funcție de nivelul de studii, segmentul cel mai slab acoperit de asigurări medicale îl constituie respondenții fără studii ($30,8\%$) și cu studii medii ($29,7\%$), ceea ce s-ar explica prin activitatea acestora în sectorul neoficial al economiei, unde angajatorii nu le oferă pachetul social. Dacă cota acestora în mediul urban o constituie $15,8 \pm 1,58\%$, atunci în mediul rural aceasta este de $37,0 \pm 2,09\%$ ($t = 8,0935$, $p < 0,001$). În același timp, în rândul respondenților cu studii superioare se atestă cele mai înalte cote ale celor ce dețin polița de asigurare medicală: $85,8\%$ total persoane asigurate, dintre care $87,0 \pm 1,46\%$ sunt din mediul urban și $82,4 \pm 1,65\%$ – din mediul rural ($t = 2,0914$, $p < 0,05$) (fig. 2).

Analiza de corelație dintre nivelul de studii și aprecierea stării de sănătate denotă o legătură directă și puternică ($r_{xy} = +0,71$, $m_r = 0,02$, $t_r = 35,5$, $p < 0,001$).

În raport cu starea civilă, ponderea cea mai înaltă a persoanelor neasigurate o dețin cei din căsătorii neînregistrate: $54,2\%$ – total neasigurați, $42,5 \pm 2,14\%$ persoane neasigurate din mediul urban și $62,5 \pm 2,09\%$ persoane neasigurate din mediul rural ($t = 6,6763$, $p < 0,001$) (fig. 3).

Persoanele cazare temporară alcătuiesc cota cea mai mare din rândul celor neasigurați: $47,6\%$ – total neasigurați ($36,1 \pm 2,08\%$ persoane neasigurate din mediul urban și $63,0 \pm 2,09\%$ persoane neasigurate din mediul rural) ($t = 9,1236$, $p < 0,001$), comparativ cu cele care au locuință în chirie ($39,8\%$), locuință proprie ($26,5\%$), deținători de locuințe de serviciu ($25,0\%$) și sociale ($23,1\%$) (fig. 4).

În raport cu nivelul bunăstării, ponderea cea mai mare ($58,1\%$) a persoanelor neasigurate o constituie cei cu cele mai mici venituri ($0-549,4$ lei), variind de la $45,2 \pm 2,16\%$ în mediul urban până la $62,8 \pm 2,09\%$ în mediul rural ($t = 5,8595$, $p < 0,001$), fiind evidentă limitarea accesului acestei categorii de populație la asistență medicală (fig. 5).

În urma analizei de corelație dintre nivelul bunăstării și percepția stării de sănătate, a fost stabilită o legătură directă și

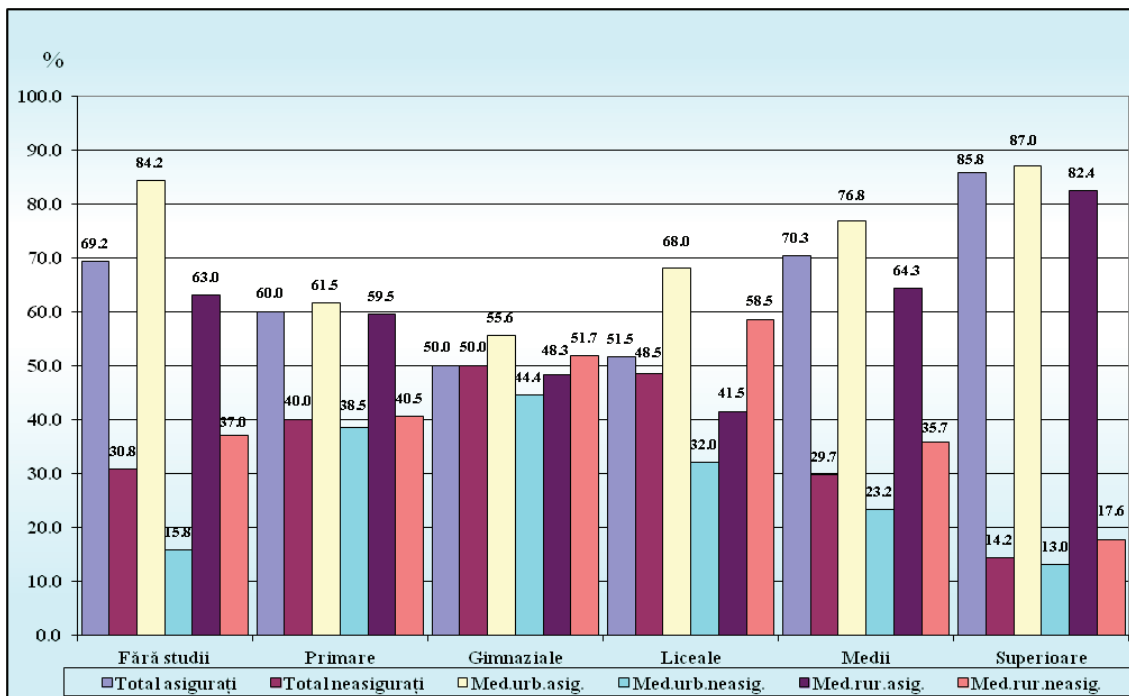


Fig. 2. Repartizarea conform nivelului de studii și mediului de reședință al persoanelor asigurate/neasigurate, %.

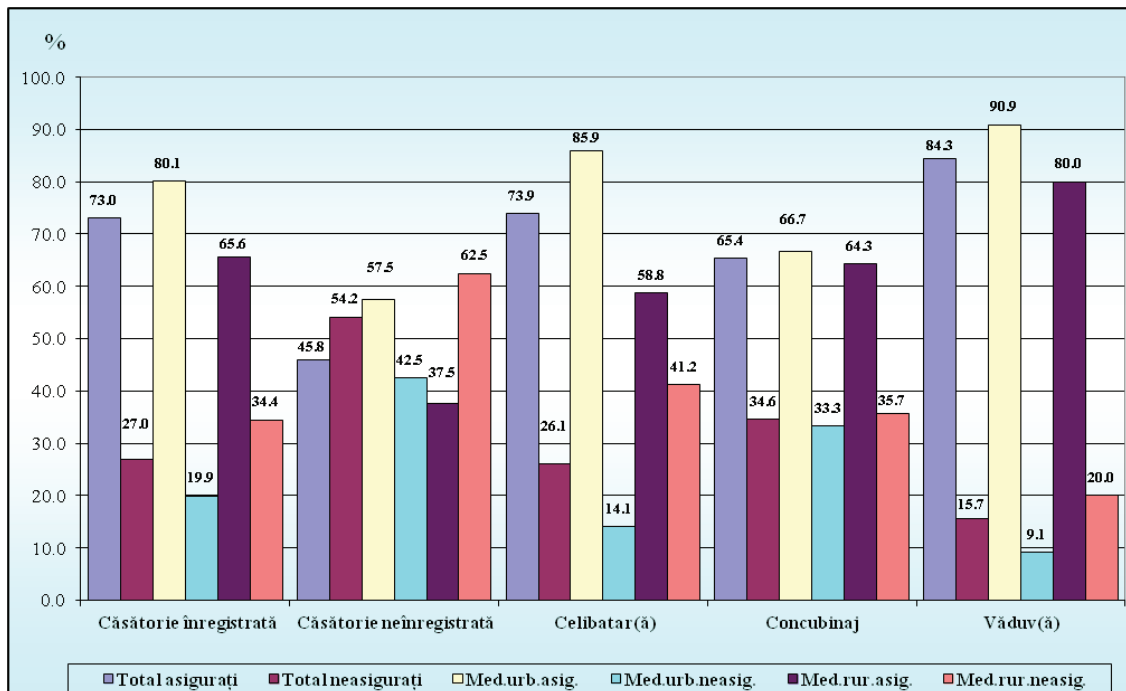


Fig. 3. Repartizarea conform stării civile și mediului de reședință al persoanelor asigurate/neasigurate, %.

puternică ($r_{xy} = +0,76$, $m_r = 0,01$, $t_r = 76,00$, $p < 0,001$).
 Percepția stării de sănătate este unul din indicatorii recomandați la nivel internațional în contextul analizei asupra stării de sănătate a populației. Este relevant faptul influenței mediului socio-cultural asupra nivelului de percepere a stării de sănătate. Astfel, conform datelor studiului, starea sănătății în limitele „satisfăcătoare – foarte bună” este apreciată de către $71,7 \pm 1,38\%$ persoane asigurate și de către $80,1 \pm 1,22\%$ persoane neasigurate ($t = 4,5585$, $p < 0,001$), incluse în lotul

total de studiu; din mediul urban, respectiv, de către $76,4 \pm 1,84\%$ persoane asigurate și $87,2 \pm 1,45\%$ persoane neasigurate ($t = 4,6165$, $p < 0,001$), iar din mediul rural, respectiv, $66,0 \pm 2,05\%$ și $76,3 \pm 1,84\%$ ($t = 3,7371$, $p < 0,001$), ceea ce indică, că persoanele asigurate sunt mai sensibile la starea de sănătate, având grijă să dispună de asigurare medicală în caz de o eventuală necesitate. Aceasta o confirmă și aprecierea stării de sănătate cu calificativele „rea” și „foarte rea” de către $10,1 \pm 0,92\%$ persoane neasigurate din lotul de studiu, comparativ

cu $17,6 \pm 1,17\%$ de către persoanele asigurate ($t = 5,0449$, $p < 0,001$); din mediul urban, respectiv $7,3 \pm 1,13\%$ și $14,9 \pm 1,54\%$ și din mediul rural – $11,6 \pm 1,39\%$ și $20,9 \pm 1,76\%$, respectiv ($t = 2,4076$, $p < 0,05$; $t = 2,5643$, $p < 0,05$).

La momentul chestionării, respondenții (bazându-se pe rezultatele accesării sistemului medical) au afirmat următoarele: $78,4 \pm 1,26\%$ dintre persoanele asigurate sufereau de maladii cu evoluție cronică sau cu $56,8\%$ mai mult decât persoanele neasigurate ($21,6 \pm 1,26\%$) ($t = 31,8809$, $p < 0,001$); de maladii cu evoluție acută – $65,9 \pm 1,45\%$ și $34,1 \pm 1,45\%$ ($t = 15,4944$, $p < 0,001$), respectiv, sau cu $31,8\%$ mai mult, ceea ce atestă din partea persoanelor asigurate o grijă mai sporită față de propria sănătate.

În cazul unor probleme de sănătate, în funcție de disponibilitatea asigurării medicale, constatăm că persoanele neasigurate apelează preponderent în $47,1 \pm 2,85\%$ cazuri

la centrele medicale private, la serviciile asistentei medicale – $40,7 \pm 2,80\%$ cazuri, farmacie – $37,5 \pm 2,76\%$ cazuri, ambulanță – $26,2 \pm 2,51\%$ cazuri, medicul specialist – $25,7 \pm 2,49\%$ cazuri, medicul de familie – $25,6 \pm 2,48\%$ cazuri, iar în $34,8 \pm 2,72\%$ cazuri nu se adresează la medic. Pe când persoanele asigurate, în aceste situații apelează preponderent la serviciile de spital ($90,0 \pm 1,09\%$ cazuri), ale medicului de familie ($74,4 \pm 1,58\%$ cazuri), ale medicului specialist ($74,3 \pm 1,57\%$ cazuri), ale ambulanței ($73,8 \pm 1,59\%$ cazuri), farmaciei ($62,5 \pm 1,76\%$ cazuri), iar în $65,0 \pm 1,73\%$ cazuri nu se adresează la medic.

În raport cu mediul de reședință, persoanele neasigurate din mediul urban, în caz de boală, mai frecvent ($30,1 \pm 1,98\%$) apelează la farmacist, în $30,0 \pm 1,98\%$ cazuri beneficiază de serviciile medicale oferite de centrele private și $25,0 \pm 1,75\%$ cazuri – de asistență medicală sau nu apelează la medic, com-

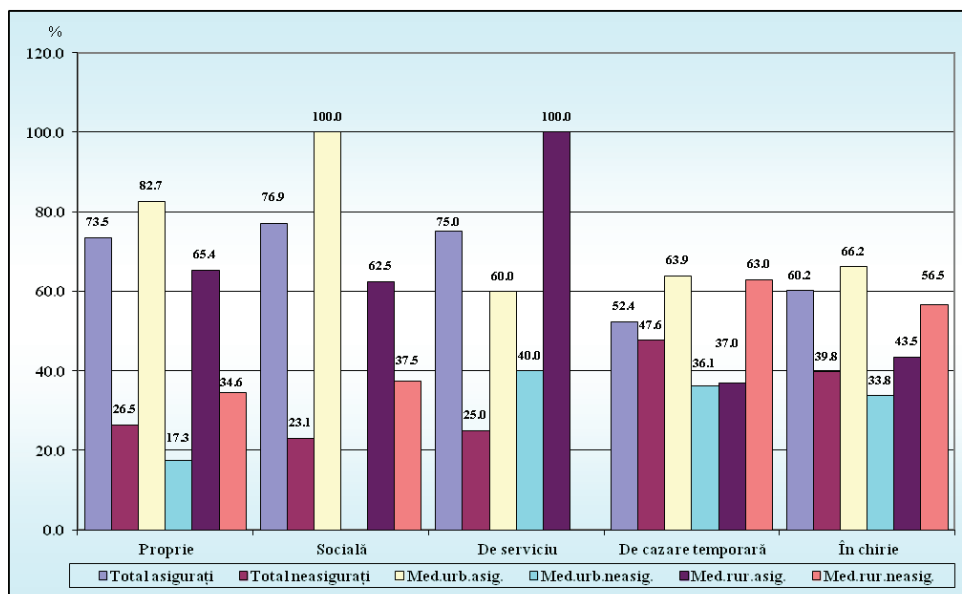


Fig. 4. Repartizarea conform condițiilor locative și mediului de reședință al persoanelor asigurate/neasigurate, %.

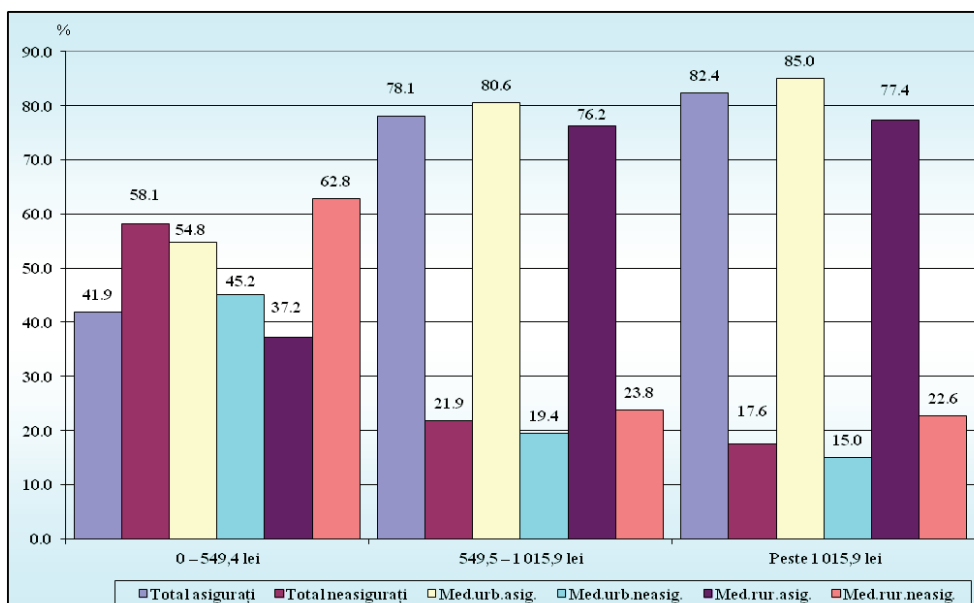


Fig. 5. Repartizarea conform nivelului bunăstării și mediului de reședință al persoanelor asigurate/neasigurate, %.

parativ cu persoanele asigurate, care apelează mai frecvent la serviciile spitalicești ($95,1 \pm 0,94\%$ cazuri), ale medicului de familie ($83,2 \pm 1,62\%$ cazuri) și în $77,9 \pm 1,79\%$ cazuri – la serviciile AMU.

În aceste situații (cazuri de boală), dacă persoanele asigurate din mediul rural, se adresează preponderent la serviciile spitalicești ($85,7 \pm 1,51\%$ cazuri), ambulanței ($69,3 \pm 1,75\%$ cazuri), medicului specialist ($68,4 \pm 1,55\%$ cazuri) și în $64,7 \pm 2,07\%$ cazuri – la medicul de familie, atunci persoanele neasigurate în $71,4 \pm 1,96\%$ cazuri apelează la centrele medicale private, în $48,3 \pm 2,16\%$ cazuri – la asistenta medicală și în $46,7 \pm 2,16\%$ cazuri – la farmacist, iar $45,5 \pm 2,15\%$ din ele nu apelează la medic.

Studiul efectuat atestă faptul îngrijorător, că în caz de boală, practic fiecare a treia persoană neasigurată ($34,8\%$) nu apelează la nimeni și doar fiecare a patra persoană ($25,6\%$) se adresează la medicul de familie, în pofida faptului că beneficiază de întreg volumul de servicii medicale, prevăzute de Programul unic al asigurărilor obligatorii de asistență medicală (fig. 6).

Analiza procentuală a distribuției celor mai frecvente 5 grupuri de diagnostice, în funcție de diagnosticul principal al pacienților spitalizați pe parcursul anului 2014, relevă o oarecare discrepanță în comparație cu prevalența populației prin diferite boli și, anume:

locul I îl ocupă bolile aparatului respirator ($14,1\%$), pe când în structura prevalenței, respectiv – bolile aparatului circulator ($19,7\%$);

locul II – bolile aparatului circulator ($13,7\%$), în structura prevalenței, respectiv – bolile aparatului respirator ($18,8\%$);

locul III – complicații de sarcină, naștere, lăuzie ($11,3\%$), în structura prevalenței, respectiv – bolile aparatului digestiv ($12,0\%$);

locul IV – bolile aparatului digestiv ($11,0\%$), în structura prevalenței, respectiv – bolile aparatului genito-urinar ($6,8\%$);

locul V – leziunile traumatice ($6,9\%$), în structura prevalenței, respectiv – bolile endocrine ($6,7\%$).

Această distribuție este caracteristică și pentru pacienții asigurați spitalizați.

Deoarece povara bolilor în cazul pacienților neasigurați spitalizați diferă și are altă distribuție a celor mai frecvente 5 grupuri de diagnostice: locul I îl ocupă bolile aparatului digestiv ($14,8\%$), locul II – leziunile traumatice ($12,1\%$), locul III – tulburările mentale ($11,1\%$), locul IV – bolile aparatului genito-urinar ($9,9\%$) și locul V – bolile aparatului respirator ($8,8\%$).

Concluzii

Studiul efectuat, bazat pe ancheta de opinie, utilizând ca instrument de lucru un Chestionar original anonim, ne permite să concluzionăm că factorii medico-sociali, componenți ai determinanților sănătății, variind în cadrul diverselor grupuri și niveluri ale societății de astăzi, marcată de o diferențiere socială profundă, având un impact sinergic asupra sănătății.

Persoanele neasigurate medical, în proporție de $37,1\%$, provin din mediul rural, comparativ cu $20,5\%$ din mediul urban, în cea mai mare parte aceasta datorându-se faptului că populația rurală, de regulă, practică activități agricole pe cont propriu ($87,5\%$), dar și dispune de posibilități financiare reduse pentru procurarea poliței de asigurare medicală obligatorie.

În funcție de vârstă, rata cea mai înaltă a persoanelor care nu dispun de asigurare medicală ($93,2\%$) o constituie persoanele cuprinse în grupul de vârstă de 21-59 de ani (persoane apte de muncă), cota cea mai înaltă a persoanelor neasigurate constituind-o cele din mediul rural – $63,3\%$, comparativ cu

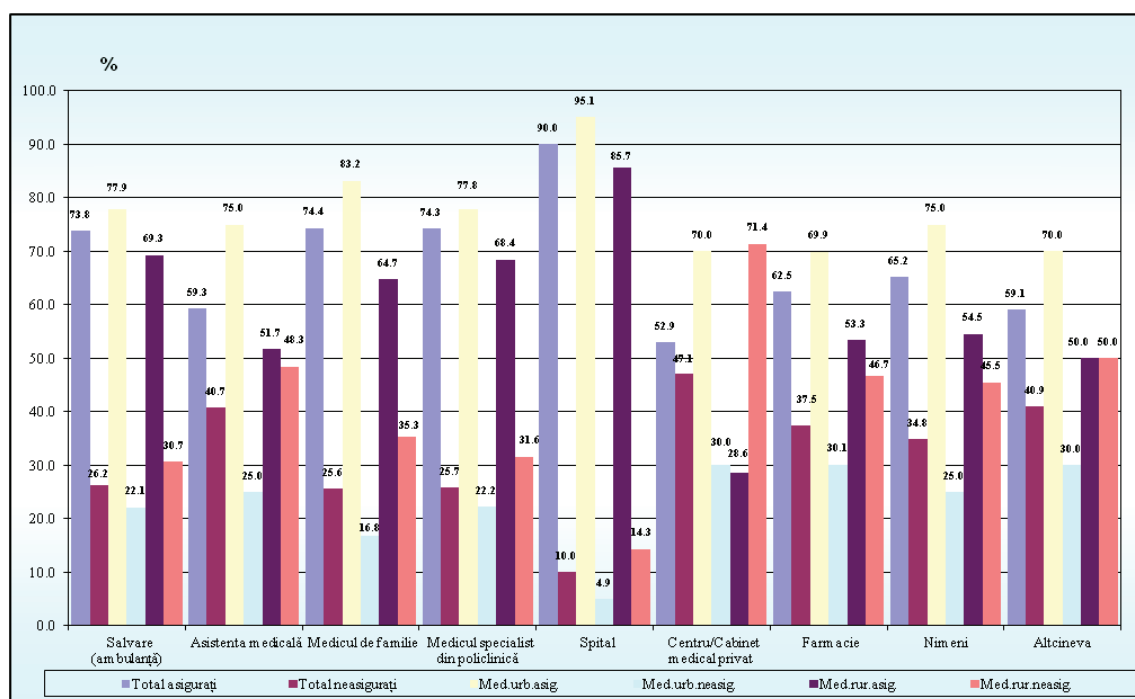


Fig. 6. Asistența medicală în caz de boală la care apelează persoanele asigurate/neasigurate, %.

26,7% a celor din mediul urban sau cu 36,6% mai mult.

Respondenții fără studii (30,8%) și cu studii medii (29,7%) reprezintă segmentul cel mai slab acoperit de asigurări medicale, ceea ce s-ar explica prin activitatea acestora în sectorul neoficial al economiei, unde angajatorii nu le oferă pachetul social, cota acestora în rural fiind de 37,0%, comparativ cu 15,8% a celor din mediul urban.

În raport cu nivelul bunăstării, ponderea cea mai mare (58,1%) a persoanelor neasigurate o constituie cei cu cele mai mici venituri (0-549,4 lei), variind de la 45,2% în mediul urban până la 62,8% în mediul rural, fiind evidentă și sub acest aspect al limitării accesului și acestei categorii de populație la asistență medicală.

S-a mai constatat că în cazul unor probleme de sănătate, persoanele neasigurate apelează preponderent la centrele medicale private (47,1% cazuri), precum și că în aceste situații, practic fiecare a treia persoană neasigurată (34,8%) nu apelează la medic și doar fiecare a patra persoană (25,6%) se adresează la medicul de familie. Iar persoanele asigurate în aceste situații, apelează preponderent la serviciile de spital (90,0% cazuri).

Referitor la influența mediului socio-cultural asupra nivelului de percepere a stării de sănătate de către populație, rezultatele studiului relevă că starea sănătății în limitele „satisfăcătoare – foarte bună” a fost apreciată de către 71,7% persoane asigurate și de către 80,1% persoane neasigurate din mediul urban, respectiv de către 76,4% persoane asigurate și 87,2% persoane neasigurate, iar din mediul rural – respectiv, 66,0% și 76,3%, ceea ce indică la diferențele de percepție și satisfacție față de domeniile componente ale calității vieții și ale factorilor medico-sociali cu impact asupra sănătății, precum și că persoanele asigurate sunt mai sensibile la starea de sănătate, având grijă să dispună de asigurare medicală în eventuala necesitate, comparativ cu persoanele neasigurate.

Referințe bibliografice

- Vlădescu C. Rolul măsurării mortalității evitabile în aprecierea stării de sănătate a populației [The role of avoidable mortality in health assessment]. *Management în sănătate [Health Management Magazine]*. 2010;14(3).
- Constituția OMS [WHO Constitution] (1946). Available online at <http://www.who.int/trade/glossary/story046/en/index.html>.
- Vlădescu C. Sănătate publică și management sanitar [Public Health and Health Management]. București: Cartea Universitară [Bucharest: Publishing House]. 2004;614.
- Lucaci Ingrid. Medicina socială [Social Medicine]. Available online at <http://www.studentie.ro/cursuri/>.
- www.testweb.umf.ro/umf/images/stories/cap1.pdf.
- Precupețu I. Evaluări ale protecției sociale și îngrijirii sănătății. În: Mărginean I, Precupețu I. (coord.) [Social protection and health care assessment]. *Calitatea vieții și dezvoltarea durabilă. Politici de întărire a coeziunii sociale [Quality of Life and Sustainable Development. Policies for strengthening social cohesion]*. București: Editura Expert – CIDE [Bucharest: Expert Publishing House – CIDE]. 2008:137-146.
- Pop Cosmina-Elena. Starea de sănătate a populației din România în context european. O abordare din perspectiva calității vieții [The health of the population of Romania in the European context. An approach in terms of quality of life]. *Calitatea vieții [Quality of Life Magazine]*. 2010;XXI:3-4, 274-305. Available online at <http://www.revistacalitateavietii.ro/pdf>.
- Noua lege anti-fumat: cu 1% mai puțini fumători pe an în Moldova [The new anti-smoking law: by 1% less smokers per year in Moldova]. Available online at <http://www.bloguvern.md/2014/07/14/>.
- Anderson R, Mikulić B, Vermeylen G, et al. Second European Quality of Life Survey: Overview, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Commission. 2009 [Electronic version]. Available online at <http://www.eurofound.europa.eu/pubdocs/2009/02/en/1/EF0902EN.pdf>.
- Mărginean I, Precupețu I, Tsanov V, et al. First European Quality of Life Survey: Quality of life in Bulgaria and Romania, Luxembourg, Office for Official Publications European Communities, 2006 [Electronic version]. Available online at <http://www.eurofound.europa.eu/pubdocs/2006/67/en/1/ef0667en.pdf>.
- Doboș C. Accesul populației la serviciile publice de sănătate [Access of population to the health public services]. *Calitatea vieții [Quality of Life Magazine]*. 2003;3-4, 3-14.
- www.books.google.md/books. The New Genetics and The Public's Health.
- www.apms.ro/documente/c1_strat_nationala.doc (1. European Union on the public health policy).
- Tintiuc D. Particularitățile implementării asigurărilor obligatorii de asistență medicală și a strategiilor de fortificare a capacităților manageriale din sistemul de sănătate al Republicii Moldova: profesor universitar Dumitru Tintiuc la 70 ani [Peculiarities of implementing the mandatory health insurance and the strategies of strengthening the managerial capabilities of the health system of the Republic of Moldova: Professor Mr.Dumitru Tintiuc at 70 years]. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina [Poligrafic Editorial Center Medicine]. 2013;39.
- Plugaru L. Sănătatea populației în perioada transformărilor sociale [The health of population in the period of social transformation]. *Akademios*. 2012;1(24):112-116.
- Lupușor A, Cenușă D, Romaniuc R. Republica Moldova 2013. Raport de stare a țării [Republic of Moldova 2013. Country status report]. Chișinău, 2013;54.
- Tishuk EA. Sovremennyye problemy informatsionnogo obespecheniya upravleniya zdavookhraneniem [Modern problems of information management health management]. *Vrach i informatsionnyye tekhnologii [Doctor and information technologies]*. 2004;7:8-13.
- Martynchik SA. Upravlenie protsessom predostavleniya meditsinskikh uslug v sisteme dobrovolnogo meditsinskogo strakhovaniya i analiz zdorovya zastrakhovannykh grazhdan [Management of the medical services'provision process in the voluntary health insurance system and analysis of the insured citizens'health]. Avtoreferat disertatsii doktora meditsinskikh nauk [Doctor of Medical Sciences' thesis abstract]. Moskva: Meditsina, 1999:43.
- Podsvirova TE, et al. Sotsiologicheskiy opros kak alternativnyy metod otsenki zdorovya naseleniya [Sociological survey as an alternative method to assess the health of the population]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Bulletin of new medical technologies]*. 2009;XVI(2):171.
- Bullindzher M. Mezhdunarodnaya sopostavimosti rezultatov oprosov po izuceniyu sostoyaniya zdorivya naseleniya: obzor metodov i podkhodov. EUROHIS: Razrabotka obshego instrumentariya dlya oprosov o sostiyanii zdorovya [International comparability of health interview surveys: An overview of methods and approaches. EUROHIS: Development of a common instrument for health surveys]. M.: Prava cheloveka [Human rights]. 2005:193.
- État de santé generale perçue. Panorama de la santé 2011: Les indicateurs de l'OCDE. P. 40.

The efficiency of the complex treatment for combating the painful glaucoma syndrome

B. Alhabeebi

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

Corresponding author: bassama@hotmail.com. Manuscript received May 27, 2015; accepted June 15, 2015

Abstract

Background: Glaucoma is the only eye disease classified as a chronic disease, amongst the legislated 25 chronic diseases. It is considered by the medico-social community as one of the most serious problems in the world resulting in blindness. It is estimated that about 70 million people suffer from glaucoma in the world. The chronic pain in this orbital region is a complex phenomenon. The management of this type of pain is complicated including a correct diagnosis and searching the primary causes. Enucleation is the final treatment for terminal painful glaucoma.

Material and methods: Our study included 208 patients that were divided in two groups. The study group consisted of 104 patients (104 eyes), it was divided in two groups of 60 (study I) patients and 44 (study II) patients treated with the combined antihypertensive, NSAID, and ascorbic acid. Control group (104 patients, 104 eyes) was also divided into groups with the same number of patients who were given anti-glaucoma treatment.

Results: The results demonstrated the efficiency of the combined treatment in pain relief and intraocular pressure in painful glaucoma. Administration a systemic NSAID and a local eye drops with ascorbic acid can modify the tears pH in painful glaucoma.

Conclusions: Our research reported that the patients with the painful syndrome in painful glaucoma usually associated with marked ophthalmohypertension, alkaline level in tears and redness. Our study allowed us to elaborate a complex treatment algorithm for combating the painful syndrome in painful glaucoma.

Key words: enucleation, neovascular, transcliliary filtration, intraocular pressure, valve filtration.

Eficiența tratamentului complex în combaterea sindromului algic în glaucom

Introducere

Glaucomul este considerat de către comunitatea medicală mondială o problemă medico-socială importantă. Se estimează că pe glob, aproximativ 70 mln de oameni suferă de glaucom [1, 2, 3].

Cu toate că în ultimii 50 de ani au avut loc ample progrese în dezvoltarea oftalmologiei, enucleația rămâne a fi unicul tratament definitiv și radical al glaucomului terminal dureros – o barieră greu de trecut pentru majoritatea pacienților, care nu sunt gata din punct de vedere psihologic, dar uneori și fiziologic să facă față unei asemenea traume. În prezent, numai enucleația este cea mai sigură metodă de eliminare completă și de durată a durerilor, iar formele de glaucom dureros constituie principala cauză a enucleațiilor în aproximativ 37-65% din cazuri [4, 5, 6].

Conform unui studiu, în jur de 93% pacienți au menționat dispariția completă a durerii severe în urma efectuării enucleației [7, 8].

Problema păstrării globului ocular și cea a eliminării durerii în cazurile de glaucom dureros este una foarte actuală atât pentru medici, cât și pentru pacienți. Ochii cu funcții vizuale, dar cu durere severă, necesită un management urgent pentru menținerea vederii și diminuarea durerii. În cazul ochilor orbi dureroși este prioritară eliminarea sindromului algic și păstrarea globului ocular din considerente estetice [9, 10, 11, 12].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de studiu

Glaucomul terminal constituie etapa finală a tuturor tipurilor de glaucom, manifestându-se prin pierderea totală a funcției vizuale și, în final, apariția durerilor. Managementul

acestui tip de durere este complex și include diagnosticarea corectă și eradicarea cauzei primare. Durerea cronică din regiunea orbitară este un fenomen complex și adesea multifactorial ca etiologie, având originea din structurile orbitare sau oculare [28, 29].

Unele studii de specialitate, în plan patogenetic, menționează rolul pH-ului în mecanismul algeziei, conform căruia intensitatea durerii este determinată de schimbarea acidă sau alcalină a pH-ului din celule și țesuturi, în cazul glaucomului terminal dureros, durerea fiind întotdeauna însoțită de un mediu alcalin [8, 30].

În aspect general, în combaterea sindromului algic la pacienții cu glaucom dureros se disting două direcții de tratament: reducerea PIO și reducerea durerii prin utilizarea analgezicelor și remediilor ce întrerup transmisiunea senzitivă aferentă din regiunea orbitei [31].

Studiile de specialitate disting mai multe direcții de tratament: metode terapeutice, chirurgicale și intervenții laser. Până în prezent, încă nu a fost elaborată o metodă eficientă de rezolvare a glaucomului terminal dureros. Astfel, problema glaucomului dureros rămâne a fi actuală și impune realizarea studiilor în această direcție.

Toate cele expuse impun necesitatea abordării în continuare a problemei ce tine de glaucom cu sindrom algic și optimizarea rezolvării acesteia.

Material și metode

Studiul prospectiv a fost efectuat în clinica Oftalmologie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2005-2008 și a inclus 208 bolnavi (208 ochi), divizați în două grupuri – grupul de studiu și grupul de referință, dintre care

115 (55,3%) bărbați și 93 (44,7%) femei, cu vârsta cuprinsă între 30-87 de ani. Grupul de studiu a fost împărțit în două loturi a câte 60 (studiu I) și 44 (studiu II) pacienți respectiv, grupul de referință a fost, de asemenea, divizat în două loturi cu același număr de pacienți (referință I – 60 de pacienți, referință II – 44 de pacienți).

Cercetarea a evaluat eficiența tratamentului complex în cazul glaucomului dureros cu utilizarea remediilor antihipertensive, intervențiilor chirurgicale, orientate spre diminuarea PIO în complex cu remedii antiinflamatoare nesteroidiene (Diclofenac), în cadrul lotului studiu I, și a eficienței aceluiași tratament suplimentat cu acid ascorbic în cadrul lotului studiu II.

Distribuția pacienților conform vârstei, genului, lotului de studiu este prezentată în tabelele 1 și 2.

Pacienții incluși în studiu au prezentat următoarele forme de glaucom, asociate cu sindrom algic:

- Glaucom neovascular – 38 de cazuri (18,2%);
- Glaucom acut – 18 cazuri (8,7%);

- Glaucom posttraumatic – 18 cazuri (8,7%);
- Glaucom primar terminal – 114 cazuri (54,8%);
- Glaucom facogen – 20 de cazuri (9,6%).

Toți pacienții din studiu au beneficiat de un examen oftalmologic complex, care a inclus metode tradiționale și tehnici speciale, utilizate până și după tratamentul aplicat în termenii stabiliți pentru evaluarea dinamicii rezultatelor obținute.

Au fost utilizate următoarele metode și echipamente de examinare a pacienților:

- Complexul oftalmologic OAP-311 Carl-Zeiss (biomicroscop).
- Visometria.
- Perimetria manuală.
- Perimetria computerizată Humphrey.
- Tonometria oculară Maklakov.
- Oftalmoscopia directă și indirectă.
- Lentilele Abrahams și Goldmann.

Tabelul 1

Repartiția pacienților conform vârstei și genului, lotul I

GRUP	Gen	VÂRSTĂ						TOTAL
		30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	80-89 ani	
Studiu	b	6 10%	5 8,33%	7 11,67%	5 8,33%	5 8,33%	4 6,67%	32 53,33%
	f	3 5%	2 3,33%	3 5%	5 8,33%	10 16,67%	5 8,33%	28 46,67%
TOTAL		9 15%	7 11,67%	10 16,67%	10 16,67%	15 25%	9 15%	60 100%
Referință	b	3 5%	3 5%	5 8,33%	1 1,67%	11 18,33%	9 15%	32 53,33%
	f	3 5%	1 1,67%	5 8,33%	4 6,67%	10 16,67%	5 8,33%	28 46,67%
TOTAL		6 10%	4 6,67%	10 16,67%	5 8,33%	21 35%	14 23,33%	60 100%

Tabelul 2

Repartiția pacienților conform vârstei și genului, lotul II

GRUP	Gen	VÂRSTĂ						TOTAL
		30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	80-89 ani	
Studiu	b	3 6,81%	2 4,55%	10 22,73%	5 11,36%	1 2,27%	5 11,36%	26 59,1%
	f	2 4,55%	1 2,27%	4 9,10%	5 11,36%	3 6,81%	3 6,81%	18 40,9%
Total		5 11,36%	3 6,81%	14 31,8%	10 22,73%	4 9,10%	8 18,18%	44 100%
Referință	b	2 4,55%	1 2,27%	5 11,36%	3 6,81%	9 20,45%	5 11,36%	25 56,82%
	f	1 2,27%	2 4,55%	7 15,90%	2 4,55%	6 13,63%	1 2,27%	19 43,18%
Total		3 6,81%	3 6,81%	12 27,27%	5 11,36%	15 34,1%	6 13,63%	44 100%

Metode speciale de investigație, utilizate în studiu:

- Termometria topică.
- pHmetria lacrimii (indicatorul manual, dispozitivul ABL5).
- Aprecierea intensității durerii prin utilizarea scalei de evaluare a durerii Wong Baker (de la 0 până la 10 puncte).

Caracteristica tratamentului aplicat pacienților grupului de studiu:

Lotul I – pacienții au fost tratați cu preparate antiglaucomatoase (*beta blocante* – Timolol 0,5% topic, *inhibitori ai anhidrazei carbonice* – Dorzolamid 2,0% topic, Diakarb 250 mg sistemic), intervenții chirurgicale (operații fistulizante antiglaucom, reconstructive – extracția cristalinului dislocat cu elemente de operații fistulizante, intervenții laser și enucleații) și topic, sistemic AINS (Diclofenac). În cadrul Lotului II s-a aplicat un tratament analog, dar suplimentat cu acid ascorbic 5% topic.

Pacienții loturilor de referință I și II au beneficiat de un tratament complex similar, dar cu excepția utilizării AINS și a acidului ascorbic și a unor intervenții chirurgicale, cum ar fi operația fistulizantă transciliară.

S-a constatat că la pacienții lotului I la internare, PIO medie ($M \pm m$) a constituit $38,42 \pm 1,02$ mm Hg în grupul de studiu și $38,12 \pm 0,94$ mm Hg ($p > 0,05$) în grupul de referință. Analiza comparativă a relevat prezența corelației directe dintre PIO și intensitatea durerii în grupul de studiu ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

În rezultatul aplicării tratamentului complex (tab. 3), s-a înregistrat descreșterea PIO și regresia intensității durerii.

Astfel, la externare PIO ($M \pm m$) a diminuat până la $26,11 \pm 0,26$ mm Hg ($p < 0,001$) în grupul de studiu și până la $27,67 \pm 0,89$ mm Hg ($p < 0,001$) în grupul de referință, iar intensitatea durerii ($M \pm m$) a degradat la valori de $0,35 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) în grupul de studiu, în acest caz fiind prezentă, ca și la internare, o corelație directă între acești doi indici ($r = 0,47$; $p < 0,001$).

De asemenea, s-a constatat un termen mai scurt de dispariție a durerii în grupul de studiu ($5,45 \pm 0,58$ zile), comparativ cu cel din grupul de referință ($8,4 \pm 0,81$ zile, $p < 0,05$).

Valoarea și dinamica pH-ului lacrimii ochiului dolo și a termometriei topice la pacienții grupului de studiu, lotul I.

Valoarea normală a pH-ului lacrimii este considerată de

Tabelul 3

**Rezultatele tratamentului complex la pacienții lotului I în combaterea sindromului algic
Tratamentul complex aplicat pacienților lotului I**

Tratamentul		Glaucom											
		primar, grad III-IV		acut		post traumatic		facogen		neovascular		TOTAL	
Grup		stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.
Medicamentos		12 20%	6 10%	3 5%	2 3,33%	2 3,33%	-	-	1 1,67%	5 8,33%	-	22 36,67%	9 15%
Laser-trabecuplastie		1 1,67%	2 3,33%	-	-	-	-	-	-	-	-	1 1,67%	2 3,33%
Chirurgical	Sinustrabeculectomie	10 16,67%	16 26,67%	2 3,33%	3 5%	2 3,33%	-	-	3 5%	5 8,33%	7 11,67%	19 31,67%	29 48,33%
	Sinustrabeculectomie, înlăturarea cristalinului	-	-	-	-	-	6 10%	3 5%	2 3,33%	-	-	3 5%	8 13,33%
	Fistulizantă transciliară	3 5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 5%	-
	Drenare cu valvă	-	-	-	-	1 1,67%	-	-	-	2 3,33%	-	3 5%	-
	Endociclola-ser coagulare cu vitrectomie	3 5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 5%	-
	Ciclocriodestrucție	1 1,67%	4 6,67%	-	-	-	-	-	-	-	-	2 3,33%	1 1,67%
Enucleație		3 5%	5 8,33%	-	-	1 1,67%	-	-	-	1 1,67%	1 1,67%	5 8,33%	6 10%
TOTAL		33 55%	33 55%	5 8,33%	5 8,33%	6 10%	6 10%	3 5%	6 10%	13 21,67%	10 16,67%	60 100%	60 100%

7,35-7,45 [22]. Cu ajutorul indicatorului manual s-a măsurat pH-ul lacrimii ochiului dolo la internare și la externare la 40 de pacienți din grupul de studiu, lotul I. Astfel, cu nivelul pH 8,0 s-au înregistrat 19 (47,5%) pacienți la internare și 7 (17,5%) pacienți la externare, cu nivelul pH 7,8 – 14 (35%) pacienți la internare și 15 (37,5%) pacienți la externare, cu nivelul pH 7,6 – 6 (15%) pacienți la internare și 12 (30%) pacienți la externare și cu nivelul pH 7,4 – 1 (2,5%) pacient la internare și 6 (15%) pacienți la externare (Fig. 1). În medie ($M \pm m$), pH-ul lacrimii la pacienții grupului de studiu, lotul I, a constituit $7,85 \pm 0,02$ la internare și $7,71 \pm 0,03$ la externare, diminuarea înregistrată fiind confirmată statistic ($p < 0,001$).

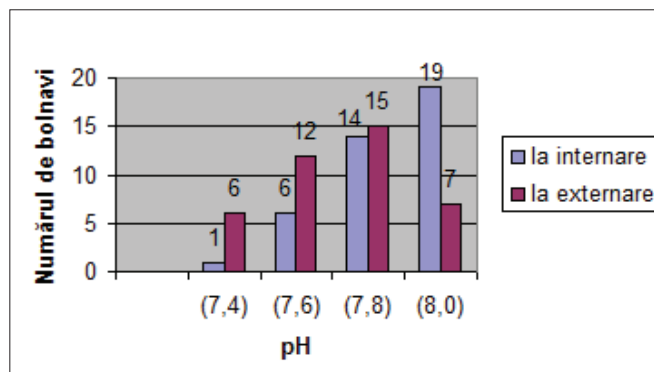


Fig. 1. pH-ul lacrimii ochiului dolo la pacienții din grupul de studiu, lotul I la internare și externare.

Termometria topică (TT) a fost efectuată la toți pacienții lotului de studiu I.

Astfel, cu nivelul TT $38,0-38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ s-au înregistrat 20 (33,33%) pacienți la internare și 2 (3,33%) pacienți la externare, cu nivelul TT $37,5-38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 14 (23,33%) pacienți la internare și 3 (5%) pacienți la externare, cu nivelul TT $37,0-37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 10 (16,67%) pacienți la internare și 1 (1,67%) pacient la externare, cu nivelul TT $36,5-37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 8 (13,33%) pacienți la internare și 2 (3,33%) pacienți la externare, cu nivelul TT $36,0-36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 3 (5%) pacienți la internare și 15 (25%) pacienți la externare, cu nivelul TT $35,5-36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 2 (3,33%) pacienți la internare și 10 (16,67%) pacienți la externare, cu nivelul TT $35,0-35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 2 (3,33%) pacienți la internare și 19 (31,67%) pacienți la externare, cu nivelul TT $34,5-35,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 1 (1,67%) pacient la internare și 3 (5%) pacienți la externare. În mediu, ($M \pm m$) TT a constituit $37,36 \pm 0,12$ la internare și $36,23 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) la externare, fiind observată o diminuare a nivelului temperaturii topice pe parcursul tratamentului și dispariția sindromului algic.

A fost studiată totalitatea corelațiilor dintre nivelul sindromului dolo, TT, pH-ul lacrimii ochiului dolo, PIO la pacienții grupului de studiu, lotul I la internare și externare. Astfel, la internare s-au constatat corelații directe dintre intensitatea durerii și PIO din lotul I de studiu ($r = 0,62$; $p < 0,001$; $n = 60$), intensitatea durerii și pH-ul lacrimii ($r = 0,93$; $p < 0,001$; $n = 40$), intensitatea durerii și termometria topică ($r = 0,80$; $p < 0,001$; $n = 60$).

De asemenea, s-au determinat corelații directe între PIO

și termometria topică ($r = 0,67$; $p < 0,001$; $n = 60$), între PIO și pH-ul lacrimii ($r = 0,65$; $p < 0,001$; $n = 40$) și între pH-ul lacrimii și termometria topică ($r = 0,90$; $p < 0,001$; $n = 40$).

La externare, au fost constatate corelații similare și anume – corelații directe între intensitatea durerii și PIO ($r = 0,47$; $p < 0,001$; $n = 55$), între intensitatea durerii și TT ($r = 0,63$; $p < 0,001$; $n = 55$), între intensitatea durerii și pH-ul lacrimii ($r = 0,85$; $p < 0,001$; $n = 40$); de asemenea, între PIO și TT ($r = 0,66$; $p < 0,001$; $n = 55$); între PIO și pH-ul lacrimii ($r = 0,46$; $p < 0,001$; $n = 40$) și între pH-ul lacrimii și TT ($r = 0,87$; $p < 0,001$; $n = 40$).

Rezultatele tratamentului complex la pacienții lotului II în combaterea sindromului algic

În cadrul lotului de studiu II s-a aplicat același tratament ca și în cazul lotului de studiu I, dar suplimentar s-a administrat soluție de acid ascorbic 5% sub formă de colir cu scopul de a modifica pH-ul mediului.

S-a constatat că la pacienții lotului II la internare, PIO medie ($M \pm m$) a constituit $38,14 \pm 1,17$ mm Hg în grupul de studiu și $38,41 \pm 1,39$ mm Hg ($p > 0,05$) în grupul de referință, fiind apreciată în medie o intensitate a durerii ($M \pm m$) de $2,5 \pm 0,10$ puncte (studiu). Analiza comparativă a relevat prezența corelației directe între PIO și intensitatea durerii în grupul de studiu ($r = 0,81$; $p < 0,001$), ca și în lotul I.

În rezultatul aplicării tratamentului complex (tab. 4), s-a înregistrat descreșterea PIO și regresia intensității durerii.

Astfel, la externare PIO ($M \pm m$) a diminuat până la $24,38 \pm 0,45$ mm Hg ($p < 0,001$) în grupul de studiu și până la $23,41 \pm 1,7$ mm Hg ($p < 0,001$) în grupul de referință, iar intensitatea durerii ($M \pm m$) a degradat la valori de $0,13 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) în grupul de studiu, în acest caz fiind prezentă, ca și la internare, o corelație directă între acești doi indici ($r = 0,76$; $p < 0,001$).

Similar cu lotul I, de asemenea, s-a constatat un termen mai scurt de dispariție a durerii în grupul de studiu ($4,89 \pm 0,50$ zile), comparativ cu cel din grupul de referință ($7,5 \pm 0,65$ zile, $p < 0,05$).

Valoarea și dinamica pH-ului lacrimii ochiului dolo și al termometriei topice la pacienții grupului de studiu, lotul II

La internare și la finele tratamentului complex, la 30 de pacienți din grupul de studiu, lotul II, a fost apreciat pH-ul lacrimii ochiului dolo cu ajutorul aparatului ABL5. Astfel, la internare s-au înregistrat 15 (50%) pacienți cu nivelul pH $> 8,0$, 10 (33,33%) pacienți cu nivelul pH 7,8-8,0, 4 (13,33%) pacienți cu nivelul pH 7,6-7,8, și 1 (3,33%) pacient cu nivelul pH 7,4, iar la externare 2 (6,66%) pacienți cu nivelul pH 7,6-7,8 și 28 (93,33%) pacienți cu nivelul pH 7,4-7,6. În rezultatul administrării tratamentului complex, inclusiv a acidului ascorbic și a diclofenacului, la pacienții cu glaucom dureros s-a observat modificarea nivelului pH-ului în lacrimă de la nivelul alcalin la nivelul neutru, asociat de diminuarea sindromului algic. În medie ($M \pm m$) pH-ul lacrimii ochiului dolo a constituit $7,86 \pm 0,03$ la internare și $7,41 \pm 0,07$ la externare, diminuarea înregistrată fiind confirmată statistic ($p < 0,001$) (Fig. 2).

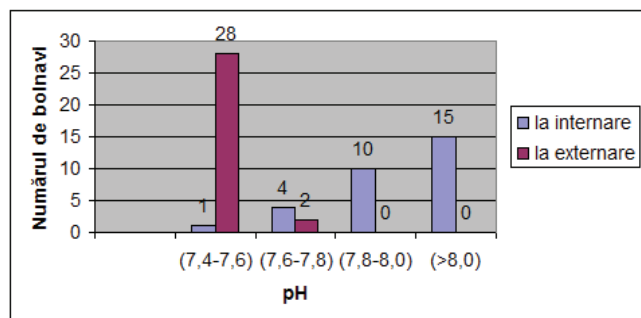


Fig. 2. pH-ul lacrimii ochiului dolor la pacienții din grupul de studiu, lotul II, la internare și externare.

Termometria topică s-a efectuat la toți pacienții lotului de studiu II. Astfel, nivelul TT 38,0-38,5 C° s-a înregistrat la 14 (31,8%) pacienți, doar la internare, nivelul TT-37,5-38,0 C° – la 10 (22,73%) pacienți, de asemenea doar la internare, nivelul TT-37,0-37,5 C° – la 9 (20,45%) pacienți la internare și la 2 (4,55%) pacienți la externare, nivelul TT-36,5-37,0 C° – la 4 (9,10%) pacienți la internare și, de asemenea, la 4 (9,10%) pacienți la externare, nivelul TT-36,0-36,5 C° – la 4 (9,10%) pacienți la internare și la 2 (4,55%) pacienți la externare, nivelul TT-35,5-36,0C° – la 2 (4,55%) pacienți la internare și la 9 (20,45%) pacienți la externare, nivelul TT-35,0-35,5C° – la 1 (2,27%) pacient la internare și la 13 (29,54%) pacienți la externare, nivelul TT-34,5-35,0C° s-a înregistrat la 14 (31,81%) pacienți doar la externare. În medie ($M \pm m$) TT a constituit 37,420,13 C° la internare și 35,290,10 C° ($p < 0,001$) la externare, fiind observată o diminuare a nivelului temperaturii topice pe parcursul tratamentului și dispariția sindromului algic.

A fost studiată totalitatea corelațiilor dintre nivelul sindromului dolor, TT, pH-ul lacrimii ochiului dolor, PIO la pacienții grupului de studiu, lotul II la internare și externare. Astfel, la internare s-au constatat corelații directe dintre intensitatea durerii și PIO din lotul II de studiu ($r = 0,81$; $p < 0,001$; $n = 44$), intensitatea durerii și pH-ul lacrimii ($r = 0,96$; $p < 0,001$; $n = 30$), intensitatea durerii și termometria topică ($r = 0,82$; $p < 0,001$; $n = 44$).

De asemenea, s-au determinat corelații directe între PIO și termometria topică ($r = 0,89$; $p 0,001$; $n = 44$), între PIO și pH-ul lacrimii ($r = 0,83$; $p 0,01$; $n = 44$) și între pH-ul lacrimii și termometria topică ($r = 0,93$; $p 0,01$; $n = 30$).

La externare au fost constatate corelații similare și anume – corelații directe între intensitatea durerii și PIO ($r = 0,76$; $p 0,001$; $n = 44$), între intensitatea durerii și TT ($r = 0,50$; $p 0,001$; $n = 44$), între intensitatea durerii și pH-ul lacrimii ($r = 0,44$; $p 0,001$; $n = 30$); de asemenea între PIO și TT ($r = 0,53$; $p 0,001$; $n = 44$); între PIO și pH-ul lacrimii ($r = 0,45$; $p 0,001$; $n = 30$) și între pH-ul lacrimii și TT ($r = 0,72$; $p 0,001$; $n = 30$) (tab. 5).

Analiza comparativă a eficienței tratamentului aplicat în grupul de studiu, lotul I și lotul II

Au fost studiate datele obținute referitor la intensitatea durerii, PIO, termometria topică și pH-ul lacrimii ochiului dolor la pacienții din lotul I și lotul II de studiu (tab. 5).

Analizând severitatea sindromului algic, nivelul PIO, datele termometriei topice, pH-ului lacrimii ochiului dolor și termenul dispariției durerii la pacienții grupului de studiu, lotul I comparativ cu lotul II, s-a constatat că la internare mediile (Mm) corespunzătoare ale acestor indici nu se deosebeau semnificativ (intensitatea durerii 2,670,08 puncte

Tabelul 4

Tratamentul complex aplicat pacienților lotului II

Tratamentul	Glaucom												
	neovascular		acut		post traumatic		primar terminal		facogen		TOTAL		
Grup	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	stud.	refer.	refer.
Medicamentos	7 15,9%	1 2,27%	3 6,81%	3 6,81%	2 4,55%	2 4,55%	7 15,90%	3 6,81%	1 2,27%	-	20 45,46%	9 20,45%	
Laser-trabeculoplastie	1 2,27%	1 2,27%	-	-	-	-	-	1 2,27%	-	-	1 2,27%	2 4,55%	
Chirurgical	Sinustrabeculectomie	2 4,55%	1 2,27%	2 4,55%	-	-	-	11 25%	20 45,46%	-	4 9,10%	15 34,09%	25 56,82%
	Sinustrabeculectomie, înlăturarea cristalinului	-	-	-	-	2 4,55%	-	-	-	4 9,10%	2 4,55%	6 13,63%	2 4,55%
	Operații ciclocrodistruție	1 2,27%	-	-	-	-	-	1 2,27%	-	-	-	2 4,55%	-
	Enucleație	-	1 2,27%	-	-	-	-	-	5 11,36%	-	-	-	6 13,63%
TOTAL	11 25%	4 9,10%	5 11,36%	3 6,81%	4 9,10%	2 4,55%	19 43,18%	29 65,90%	5 11,36%	6 13,63%	44 100%	44 100%	

Tabelul 5

Eficiența tratamentului aplicat în grupul de studiu, lotul I și lotul II

Caracteristica		Lotul I, n = 60	Lotul II n = 44	t	p
		X ± ES	X ± ES		
Intensitatea durerii (puncte)	La internare	2,67 ± 0,08	2,50 ± 0,10	1,3275	> 0,05
	La externare	0,35 ± 0,06	0,13 ± 0,05	2,8168	< 0,01
TT(C°)	La internare	37,36 ± 0,12	37,42 ± 0,13	0,3391	> 0,05
	La externare	36,23 ± 0,11	35,29 ± 0,10	6,3231	< 0,001
pH-ul lacrimii*	La internare	7,85 ± 0,02	7,86 ± 0,03	0,2774	> 0,05
	La externare	7,71 ± 0,03	7,41 ± 0,07	3,9392	< 0,001
PIO (mm Hg)	La internare	38,42 ± 1,02	38,14 ± 1,17	0,1804	> 0,05
	La externare	26,11 ± 0,26	24,38 ± 0,45	3,3288	< 0,01
Termenul dispariției durerii (zile)		5,45 ± 0,58	4,89 ± 0,50	0,7313	> 0,05

Notă: * n = 40 de pacienți lotul I și n = 30 pacienți lotul II

lotul I și 2,500,10 puncte lotul II ($p > 0,05$); PIO 38,42 ± 1,02 mmHg lotul I și 38,14 ± 1,17 mm Hg lotul II, ($p > 0,05$); TT 37,36 ± 0,12 C° lotul I și 37,42 ± 0,13 C° lotul II, ($p > 0,05$); pH-ul lacrimii ochiului dolor 7,85 ± 0,02 lotul I și 7,86 ± 0,03 lotul II, ($p > 0,05$), ceea ce confirmă practic omogenitatea loturilor comparate.

Totodată, la externare, în urma aplicării tratamentului diferit în aceste două loturi, s-au înregistrat diferențe statistice veridice dintre mediile indicilor contrapuzi: intensitatea durerii 0,350,06 puncte lotul I și 0,130,05 puncte lotul II ($p < 0,01$); PIO 26,11 ± 0,26 mm Hg lotul I și 24,38 ± 0,45 mm Hg lotul II, ($p < 0,01$); TT 36,23 ± 0,11 C° lotul I și 35,29 ± 0,10 C° lotul II, ($p < 0,001$); pH-ul lacrimii ochiului dolor 7,71 ± 0,03 lotul I și 7,41 ± 0,07 lotul II, ($p < 0,001$); ceea ce confirmă avantajele tratamentului complex utilizat în cadrul lotului de studiu II (tab. 4).

Concluzii

1. Cercetarea efectuată a relatat că sindromul algic la pacienții cu glaucom dureros, de regulă, este asociat cu o oftalmohipertensie marcantă, mediu alcalin al lacrimii și hipertermie topică.

2. S-a confirmat importanța diminuării esențiale a PIO în combaterea sindromului algic la pacienții cu glaucom necompensat dureros, fapt confirmat de prezența corelațiilor directe dintre intensitatea durerii și PIO (lot studiu I: $r = 0,62$; $p < 0,01$; $n = 60$ la internare și $r = 0,47$; $p < 0,01$; $n = 55$ la externare; lot studiu II: $r = 0,81$; $p < 0,01$; $n = 44$ la internare și $r = 0,76$; $p < 0,01$; $n = 44$ la externare), fiind argumentat tratamentul complex direcționat spre reducerea PIO pe cale medicamentoasă (betablocante, IAC), laser și chirurgicală.

3. În cazul pacienților cu glaucom dureros, incluși în studiu, s-a constatat o dependență dintre intensitatea durerii și temperatura topică, fiind prezente corelații directe între acești doi indici (lot studiu I: $r = 0,8$; $p < 0,01$; $n = 60$ la internare și $r = 0,63$; $p < 0,01$ la externare; lot studiu II: $r = 0,82$; $p < 0,01$;

$n = 44$ la internare și $r = 0,5$; $p < 0,01$ la externare), menționându-se descreșterea veridică (lot studiu I: 37,360,12 C° la internare și 36,230,11 C° la externare, $p < 0,01$; lot studiu II: 37,420,13 C° la internare și 35,290,10 C° la externare, $p < 0,01$) a temperaturii locale pe parcursul tratamentului.

4. La pacienții grupului de studiu s-a înregistrat diminuarea indicelui pH-ului lacrimii odată cu diminuarea sindromului algic de la 7,850,02 la 7,710,03 (lot I; $n = 40$) și de la 7,860,03 la 7,410,07 (lot II; $n = 30$), fiind prezente corelații directe între acești doi parametri, atât la internare (lot I: $r = 0,93$; $p < 0,01$; lot II: $r = 0,96$; $p < 0,001$), cât și la externare (lot I: $r = 0,85$; $p < 0,01$; lot II $r = 0,44$; $p < 0,01$).

5. Termenul dispariției durerii la pacienții lotului I a constituit: grup studiu ($n = 60$) – 5,45 ± 0,58 și în grupul de referință ($n = 60$) – 8,4 ± 0,81 zile ($p < 0,05$), în lotul II acest indice fiind de 4,89 ± 0,50 la pacienții grupului de studiu ($n = 44$) și 7,5 ± 0,65 la pacienții grupului de referință ($n = 44$) ($p < 0,05$).

6. Rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmului de tratament complex pentru combaterea sindromului algic în glaucomul dureros.

Referințe bibliografice

- Al-Faran Mf, Al-Omar Om. Retrobulbar alcohol injection in blind painful eyes. *Ann Ophthalmol*. 1990;22:460-2.
- Alward Wl. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med*. 1998;339:1298-307.
- Aulhorn E, Karmeyer H. Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1977;14:75-83.
- Aung T, Chew Pt. Review of Recent Advancements in the Understanding of Primary Angle-Closure Glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2002;13:89-93.
- Bastrikov NL. Symptomatic treatment of terminal painful glaucoma by the retrobulbar administration of aminazin. *Vestn Oftalmol*. 1989;105:47-9.
- Caprioli J, Sears M, Bausher L, et al. Forskolol lowers intraocular pressure by reducing aqueous inflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(3):268-77.
- Chang John Chiao-Nan. Scleral trephining in the treatment of absolute glaucoma. First Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, Manila, October 10-13, 1960.

8. Custer PI, Reistad. Enucleation of blind, painful eyes. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000;16:326-44.
9. Di Guiseppi C, Atikin D, Woolf Sh. Preventive Services Task Force. Screening for glaucoma. Guide to clinical preventive services. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
10. Dortzbach R K, Woog J. Choice of procedure. Enucleation, evisceration or prosthetic fitting over globes. *Ophthalmology.* 1985;92:1249-55.
11. Falcão-Reis F, O'donoghue E, Buceti R, et al. Peripheral contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:712-716.
12. Glaucoma Panel: Primary open-angle glaucoma. Preferred practice pattern. American Academy of Ophthalmology, 2000;1-36. San Francisco.
13. Gorin G. Clinical glaucoma. New York: Marcel Dekker, Inc., 1977.
14. Heijl A, Leske C, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-79.
15. Hoskins Hd, Kass M. Beckner-Schaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas 6th ed. St. Louis: The C. V. Mosby Company, 1989.
16. Indeikina GV. Retrobulbar injections of aminazin during cupping in acute attacks of terminal glaucoma. *Oftalmol Zh.* 1987;2:122-3.
17. Infeld Da, O'shea Jg. Glaucoma: diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 1998;74:709-15.
18. Kazakova D, Roters S, Schnyder CC. Ultrasound Biomicroscopy Images: Long-term results after deep Sclerectomy with Collagen implant. *Graefe's Archive for Clinical and experimental Ophthalmology.* 2002;240:918-923.
19. Kent C. Transciliary filtration-without bleeding. *Ophthalmology management.* 2002;11:84-7.
20. King A, Migdal C. Clinical management of glaucoma. *J R Soc Med.* 2000;93:175-7.
21. Lundh Bl, Lennerstrand G. Excentric contrast sensitivity loss in glaucoma. *Acta ophthalmologica.* 1981;59:21-24.
22. Minasian MC, Ionides AC, Davey CC. Pain perception with pH buffered peribulbar anaesthesia: a pilot study. Department of ophthalmology, Royal free hospital, London, April 13, 2000.
23. Pau H. Differential Diagnosis of Eye Diseases. New York: Thieme Medical Publications, 1988;78-89.
24. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibres. *Ophthalmology.* 1988;95:357-363.
25. Shah-Desai SD, Tyers AG, Manners RM. Painful blind eye: efficacy of enucleation and evisceration in resolving ocular pain. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:437-8.
26. Simmons ST, Cioffi GA. Basic and clinical science course. Section 10: Glaucoma. American academy of Ophthalmology, San Francisco, 2004-2005.
27. Skorin Leonid. Treatment for blind and seeing painful eyes. *Optometry today.* 2004;16.
28. Tagami Y, Onuma T, Mizokami K, Isayama Y. Comparison of spatial contrast sensitivity with visual field in optic neuropathy and glaucoma. *Doc ophthalmol proc ser.* 1981;26:147-154.
29. Vorwerk CK, Naskar R, Dreyer EB. The excitotoxicity theory of glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1999;214(1):2-11.
30. Zulauf M, Flammer M. Correlation of spatial contrast sensitivity and visual fields in glaucoma. *Graefe's arch clin exp ophthalmol.* 1993;231:146-150.
31. Корытова ЛИ, Алексеев ВН. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении заболеваний органа зрения. Санкт Петербург, 2000.



REVIEW ARTICLES

Endothelial dysfunction and the pleiotropic effects of statins

E. Panfile

Department of Acquired Cardiac Malformations, Institute of Cardiology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru. Manuscript received March 31, 2015; accepted June 08, 2015

Abstract

Background: Growing clinic evidences indicate the role of endothelial dysfunction in pathogenesis of cardiovascular disorders, an evidence proven by use of many specific and reliable markers. More than that, endothelial dysfunction is viewed and promoted as an important therapeutic target in which regard statins occupy a special position due to their pleiotropic effects. This article is aimed at the evaluation of most important predictors of endothelial dysfunction and its mechanisms concerning coronary remodeling as well as the latest data of statin efficiency in patients with coronary lesion. Endothelial dysfunction facilitates smooth vascular cell migration to neointima due to activation of metalloproteinases and extracellular matrix degradation. It also leads to activation of oxidative stress and systemic inflammation resulting in oxi-LDL and mononuclear cells accumulation in neointimal zone contributing to atheromatous plaque destabilization and prothrombotic state. Endothelial dysfunction is a crucial factor of major cardiovascular events' (MACE) risk after angioplasty. Most important predictors of endothelial dysfunction are: decreased nitric oxide, endothelial progenitor cells, tetrahydrobiopterin, flow mediated brachial artery dilation, and increased intima-media thickness and C reactive protein. Statins demonstrated in many randomized trials beneficial effect on ischemic heart disease and coronary remodeling. Statins, especially in high doze, improve endothelial markers, reduce the rate of MACE after angioplasty inclusive of in-stent restenosis, and mitigate the oxidative stress and inflammatory response. In the recent trial (IBIS-4, 2015) statins showed a capacity of atherosclerotic plaque regression in patient with ST-segment of elevation myocardial infarction assayed by intravascular ultrasonography.

Conclusions: The endothelial dysfunction markers use can optimize the cardiovascular diagnostics and prognostics, and statins improve coronary remodeling.

Key words: endothelial dysfunction, coronary remodeling, statins.

Disfuncția endotelială și efectele pleiotrope ale statinelor

Rolul leziunilor endoteliale în evoluția aterosclerozei și periclitarea reactivității vasculare a preluat noi valențe conceptuale odată cu relatarea lui P. Ludmer și colab. (1986), care au demonstrat în premieră fenomenul coronarconstricției arterelor coronariene aterosclerotizate la acțiunea acetilcolinei [1]. Cel mai potent vasodilatator constitutiv a produs un efect opus patternului fiziologic colinergic, indicând asupra semnificației endotelului vascular în controlul motricității vasculare.

Viziunile conceptuale privind aportul endotelului în biologia și fiziopatologia vasculară au fost concludent fundamentate și aprofundate prin cercetările efectuate vizavi de oxidul nitric (NO) și dovezile acțiunii versatile ale acestui factor derivat de endotelium asupra proceselor funcționale, mitotice, de creștere și remodelare vasculară.

Mai mult decât atât, acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular asupra homeostaziei circulatorii se află în relație strânsă cu fezabilitatea endotelului, cantitatea și vitalitatea oxidului nitric [2]. Pe de altă parte, disfuncția endotelială este un factor de risc cardiovascular independent, deci fără ajustare la prezența dislipidemiilor, hipertensiunii arteriale, hiperhomocisteinemiei, sindromului metabolic etc.

Totodată, endotelium vascular se impune prin capacitatea de sinteză a factorilor vasoconstrictori (e.g. ET-1, Ang II), precum și a moleculelor de adeziune intercelulară.

Explorarea și validarea markerilor disfuncției endoteliale

a fortificat arsenalul diagnostic și pronostic al afecțiunilor cardiovasculare, aceștia fiind în conexiune cu procesele ce se desfășoară în peretele vascular și modulate de endotelium (i.e. inflamația sistemică, stresul oxidativ, activarea statusului protrombotic, migrarea și proliferarea celulară etc.) [3].

Evaluarea markerilor circulanți ai disfuncției endoteliale este inteligibil asociată de estimarea markerilor morfo-funcționali, cum ar fi grosimea complexului intima-media a arterei carotide și rata dilatării arterei brahiale mediate de flux și sistemul NO-NOsec (enzima de sinteză constitutivă endotelială a NO).

Evaluarea microscopică a endotelocitelor preluate prin tehnici speciale de pe peretele vasului (așa numita biopsie endotelială) are drept scop aprecierea structurii proteice a membranei celulare și a organitelor intracelulare, cum ar fi mitocondriile [4].

Creșterea nivelurilor circulante ale microparticulelor derivate de celulele endoteliale se anunță drept un marker al disfuncției endoteliale și un predictor al dishomeostaziei circulatorii, inclusiv în impactul diabetogen și metabolic [5]. Aceste microparticule (fragmente veziculare eliberate în cadrul injuriei endoteliale, inclusiv moartea celulară prin apoptoză) indică nu numai asupra leziunilor endoteliale, dar și potențialului de declanșare a răspunsului inflamator și evenimentelor protrombotice.

Disfuncția endotelială este la ora actuală tranșată drept o țintă a aderențelor farmacologice privind prevenirea și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare [6, 7].

În formatul strategiilor abordate, statinele ocupă o poziție specială, care se datorează în fond efectelor sale pleiotrope independente de acțiunea hipolipemiantă.

Sub aceste aspecte am consolidat **scopul** relatării: exegeza conceptului contemporan ce vizează implicarea și predictorii disfuncției endoteliale în remodelarea vasculară și efectele pleiotrope ale statinelor.

Predictorii disfuncției endoteliale și mecanismele de promovare a remodelării coronariene

Remodelarea coronariană reprezintă în formatul clasic de definiție o modificare structurală a peretelui vascular declanșată *imprimis* de injuriile endoteliale aterogene și protrombotice, care angrenează media musculară și, chiar adventicea, susținută prin diferite celule și mesageri, determinând *per ansamblu* afectarea reactivității coronariene și instalarea ischemiei progresive a miocardului.

Elementele-cheie ale procesului de remodelare sunt formarea și hiperplazia neointimei, care evoluează în contiguitate cu implicarea celulelor musculare netede vasculare (CMNV), care grație preluării fenotipului secretor devin capabile să migreze și să prolifereze în zona neointimei, determinând astfel, caracterul și severitatea remodelării vasului periferic sau coronarian [8].

Endoteliul vascular este conceput în acest sens drept o interfață cu acțiune complexă de manieră inhibitoare asupra migrării și proliferării CMNV. La baza acestui fenomen se află mai multe mecanisme, unul din care impune efectul inhibitor al oxidului nitric asupra metaloproteinazelor matricei extracelulare [9, 10].

Carența de NO este unul din markerii incipientii ai disfuncției endoteliale și se datorează micșorării expresiei NOsec și/sau reducerii viabilității NO datorită interacțiunii acestuia cu superoxidul anion, rezultând cu formarea peroxinitritului (ONOO⁻).

Capacitatea redusă de sinteză a oxidului nitric determină și micșorarea ratei dilatării arterei brahiale sau femurale mediate de flux.

Acumularea miocitelor netede vasculare în zona neointimei reprezintă substratul creșterii grosimii complexului intima-media, un alt predictor important al disfuncției endoteliale.

De remarcat, că ameliorarea capacității de sinteză a NO se traduce implacabil nu numai prin majorarea ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, dar chiar și reducerea grosimii complexului intima-media al arterei carotide.

Degradarea matricei extracelulare (MEC) în urma activării metaloproteinazelor conduce la deprecierea nu numai a colagenului fibrilar, dar și a lamininei, proteinglicanului care inhibă nu numai migrarea CMNV, dar și proliferarea lor.

Disfuncția endotelială promovează prin intermediul activării MMP, determinate de deficitul NO, și procesul de perturbare a legăturilor dintre celulele musculare netede vasculare realizate prin N-caderină, integrină, care asigură și legătura dintre celule și MEC.

Un alt factor de activare a metaloproteinazelor matricei extracelulare este reprezentat de radicalii liberi de oxigen, sinteza cărora este augmentată în disfuncția endotelială.

J. Lee și colab. (2013) au demonstrat, că pe fundalul activării NAD(H)-oxidazei membranelor celulare, care induce formarea excesivă de radicali liberi de oxigen (RLO) se intensifică procesul de migrare și proliferare a celulelor musculare netede vasculare, intermediat de receptorii Toll-like [11].

Acumularea CMNV se estimează drept o condiție de augmentare a răspunsului inflamator și disfuncției endoteliale, dat fiind că miocitul cu fenotip sintetic devine o celulă metabolic activă, care secretă citokine proinflamatoare, proteaze, factori de creștere și cu acțiune mitotică, activatori ai apoptozei etc [12].

Eliberarea de către celulele musculare netede vasculare sintetice a proteinglicanilor facilitează sechestrarea lipoproteinilor grație expresiei receptorilor specifici de captare, fapt ce contribuie la accentuarea aterogenității și formarea celulelor spumoase pe baza CMNV.

Activarea proceselor de migrare și proliferare a CMNV este importantă în formarea și hiperplaziei neointimei în cadrul injuriei arterei coronariene, declanșată de angioplastia cu balon sau implantare de stent. Manevra de implantare a stentului impune o presiune de expandare egală în medie cu 15 atm și induce o traumatizare concludentă a endoteliului și mediei musculare.

Disfuncția endotelială este augmentată în diabetul zaharat, care compromite eliberarea și viabilitatea oxidului nitric, depleția căruia determină creșterea expresiei galactinei-3, ce poate funcționa ca un receptor de captare a produselor finale ale glicării similar receptorului RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). La rândul său produsele finale ale glicării stimulează *per se* producția radicalilor liberi de oxigen.

Activarea receptorilor RAGE în disfuncția endotelială conduce, de asemenea, la destabilizarea plăcii ateromatoase și riscul evenimentelor vasculare coronariene și cerebrale acute [13].

Factorii intrinseci care promovează disfuncția endotelială sunt implicați în diseminarea leziunilor inerente și în alte segmente de artere, fiind cunoscut la această conotație fenomenul de afectare a reactivității arterelor periferice în leziunile coronariene.

Astfel, A. Manganaro și colab. (2014) au relatat reducerea semnificativă a ratei de dilatare a arterei brahiale mediate de flux la pacienții cu leziuni coronariene, consemnând valoarea de predictor al acestui marker al disfuncției endoteliale privind riscul afecțiunilor ischemice ale miocardului [14].

Afectarea dilatării arterei brahiale mediate de flux se consideră și un predictor de creștere dublă a riscului ischemiei silențioase la persoanele aparent sănătoase independent de alți factori de risc cardiovascular [15].

Remodelarea coronariană evoluează mult mai rapid și concludent pe fundalul disfuncției endoteliale, unul din markerii acesteia fiind valoarea relativă a dilatării arterelor coronariene la administrarea acetilcolinei.

K. Ghiadoni și G. Grassi coroborează opinia, potrivit căreia disfuncția endotelială determină nu numai rezerva

funcțională coronariană, dar și incidența fenomenelor „*no-reflow*” și „*low-reflow*” după revascularizarea prin tratament trombolitic sau angioplastie cu implantare de stent care, la rândul său, influențează patternul remodelării post-infarct a miocardului și pronosticul pacientului [16].

Reactivitatea coronariană poate fi ameliorată prin creșterea ratei de reendotelizare a arterelor coronariene sau accentuarea mecanismului de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian. Acesta din urmă reprezintă un mecanism compensator al fenomenului coronarian Gregg în incompetența sistemului NO-NOSec și este determinat de coronarodilatarea mediată prin activarea canalelor de potasiu [17, 18].

Reendotelizarea coronariană asociată de revirimentul funcției endoteliale este datorată celulelor endoteliale progenitoare rezidente sau circulante, numărul cărora, precum și capacitatea lor de proliferare fiind estimate drept predictorii ai disfuncției endoteliale.

Reducerea stresului hemodinamic se apreciază drept un factor de micșorare a expresiei NOSec, care se corelează cu nivelurile circulante scăzute ale celulelor endoteliale progenitoare și riscul destabilizării plăcii aterosclerotice [19].

Potrivit conceptului expus de B. Jugdutt și N. Dhalla în lucrarea de sinteză (2013), activarea ECA2 (enzimei de conversie a angiotensinei-2 sau carboxipeptidazei) ameliorează repercusiunile funcționale ale disfuncției endoteliale, efect mediat prin acțiunea Ang 1-7 și receptorii *mas* [20]. Autorii susțin că efectele mitogene și de creștere ale Ang II, proiectate asupra remodelării coronariene și miocardice pot fi atenuate prin Ang 1-7, o oligopeptidă importantă a sistemului renină-angiotensin-aldosteron.

În studiul nostru anterior s-a demonstrat, că blocarea *in vitro* a receptorilor *mas* augmentează efectul vaso- și coronarconstrictor al Ang II, iar premedicația inelelor izolate de aortă sau a cordului perfuzat în regim izovolumic cu Ang 1-7, dimpotrivă, se manifestă prin deprecierea semnificativă a acestuia [21].

Efectul vaso- și coronarodilatator *per se* al Ang 1-7 este mediat prin oxidul nitric și prostaciclina (*i.e.* PGI₂), factori eliberați la activarea receptorilor *mas* [20].

Mai mult, activarea ECA2 previne disfuncția endotelială prin atenuarea răspunsului inflamator declanșat de Ang II, în primul rând a expresiei MCP-1 (proteina chemoattractantă a monocitelor), fapt ce rezultă în reducerea acumulării monocitelor în zona subendotelială.

Nu sunt dovezi privind rolul Ang 1-7 în reendotelizarea coronariană și neoangiogeneza miocardului, dar este sugerat rolul familiei de enzime MARK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), activarea celulelor endoteliale progenitoare, diferențierea și proliferarea lor. Blocarea MARK periclitează funcționalitatea sistemului celulelor progenitoare endoteliale, desemnat pentru prima dată în 1997 de T. Asahara și colab., ca fiind de pattern circulant și rezident.

Celulele endoteliale progenitoare (CEP) circulante (derivate de măduva oaselor) expresează pe suprafața lor o serie de markeri (CD34) similari celor de pe suprafața endoteliocitelor în zona leziunilor vasculare, ischemie și hipoxie [22].

Captarea CEP de către celulele endoteliale se realizează

grație prezenței receptorului VEGF (factorul endotelial vascular de creștere) pe celulele endoteliale progenitoare (VEGFR-2), acțiunea căruia este intermediată prin MARK. Următoarele etape sunt diferențierea în celulele endoteliale și proliferarea acestora [23].

Astfel, CEP sunt implicate în procesul de reparare a endoteliului lezat (*i.e.* reendotelizarea) și determină respectiv fezabilitatea sistemului NO-NOSec.

Nivelul circulant scăzut al CEP se corelează cu injuriile endoteliale inițiale ale arterelor periferice și coronariene. Evoluția leziunilor miocardice ischemice severe, însă, se anunță pe fundalul declinului cantitativ al celulelor endoteliale progenitoare în sânge, care se estimează drept un predictor al prognozei cardiopatiei ischemice [24].

Este strânsă relația nivelului circulant al CEP cu acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular.

Mai multe studii indică asupra deprecierei cantitative a celulelor endoteliale progenitoare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 [25, 26]. Pentru diabetul zaharat sunt caracteristice deranjamentele de recrutare a CEP circulante, capacitatea de proliferare a cărora este diminuată. Prin urmare, leziunile vasculare diabetogene au la bază și incompetența sistemului natural de reendotelizare.

Hiperglicemia conduce la micșorarea expresiei NOSec și a producției de oxid nitric în detrimentul reactivității vasculare mediate de endoteliu.

Dislipidemiile, de asemenea, sunt însoțite de niveluri scăzute ale CEP, iar hipercolesterolemia este vizată drept un factor de afectare a mobilizării CEP din zona medulară.

Activarea neuroendocrină, în special elevarea concentrației sanguine a Ang II reduce nivelul circulant al CEP, iar administrarea inhibitorilor ECA ameliorează, potrivit rezultatelor studiului EPCAD (*Endothelial Progenitor Cells in Coronary Artery Disease*), procesul de reendotelizare și funcționalitatea endoteliului vascular [27].

Capacitatea reparativă a endoteliului este importantă în evoluția leziunilor aterosclerotice ale vaselor, iar nivelul circulant al CEP se notează drept un predictor al progresiei aterosclerozei.

H. Wang și colab. (2014) au adus la apel rolul micro-ARN-361 în micșorarea expresiei VEGF și, respectiv, a capacității funcționale a celulelor endoteliale progenitoare [28]. Autorii au stabilit la pacienții cu leziuni coronariene majorarea conținutului sanguin al micro-ARN-361 și reducerea nivelului circulant al CEP, devierile respective fiind în raport cu severitatea afecțiunilor coronariene. Modularea farmacologică a expresiei micro-ARN-361 poate fi o abordare inedită a terapiei cardiopatiei ischemice.

Alterarea endoteliului și procesului de reendotelizare sunt evenimente oportune în angioplastia cu implantare de stent (PCI). Manevra PCI reprezintă un impact traumatic concludent asupra structurilor peretelui vascular, iar denudarea segmentului de arteră coronariană este asociată de activarea celulelor musculare netede vasculare, precum și degradarea matricei extracelulare.

Repararea adecvată a endoteliului coronarian este o condiție crucială privind evoluția remodelării coronariene negative manifestate prin restenoza intra-stent.

N. Kipshidze și colab. (2004) coroborează la această notație beneficiul stenturilor acoperite cu celule endoteliale progenitoare, care vor optimiza reendotelizarea, determinând micșorarea migrării și proliferării celulare, în primul rând a CMNV și, deci, a hiperplaziei neointimei [29].

Mai multe cercetări experimentale au demonstrat în acest sens că infuzia CEP a indus reducerea grosimii neointimei în injuriile vasculare mecanice, iar acoperirea stenturilor cu integrine (receptori pentru celulele endoteliale progenitoare circulante) a accelerat reendotelizarea coronariană, atenuând hiperplazia neointimei și restenoza intra-stent.

Este remarcabil și original prin abordarea sa trialul clinic randomizat MAGIC Cell-3-DES, care a dovedit la pacienții supuși angioplastiei cu implantarea stentului farmacologic activ (Sirolimus) beneficiul infuziei intracoronariene a celulelor stem ce au influențat notabil reendotelizarea segmentului coronarian alterat și, totodată, reducerea riscului restenozei intra-stent [30].

Rapamicina, polimerul stenturilor DES posedă acțiune citostatică și antiproliferativă. Studiul *in vitro* a constatat acțiunea inhibitoare a rapamicinei asupra diferențierii, migrării și proliferării celulelor endoteliale progenitoare. Astfel, efectul de periclitare a reendotelizării inerent stentului DES, poate fi în parte contracarat prin acoperirea lor cu CEP.

Y. Matsuo și colab. (2006) au stabilit la pacienții, care dezvoltă restenoză intra-stent (RIS) după angioplastie, celule endoteliale progenitoare circulante cu capacitate proliferativă redusă (*i.e.* CEP senescente) [31].

Pe de altă parte, numărul CEP senescente la pacienții, care n-au dezvoltat RIS după angioplastie, este semnificativ redus.

Aplicarea CEP în prevenirea restenozei intra-stent ar fi mult mai efektivă, dacă s-ar reuși controlul diferențierii celulelor-CD34 de celulele endoteliale și evitarea populației de leucocite proinflamatoare, care tind să cantoneze segmentul cu injurie coronariană.

Unii marekeri ai disfuncției endoteliale și inflamației sistemice (*e.g.* LDL-oxi și proteina C reactivă) inhibă *per se* proliferarea celulelor endoteliale progenitoare și pot fi factori de compromitere ai reendotelizării.

Factorul de necroză a tumorii (TNF-alpha), un marker notabil al inflamației sistemice, stimulează capacitatea adezivă a endoteliului față de plachete și celulele proinflamatoare circulante în detrimentul sechestrării din sânge a CEP.

Stresul oxidativ, de asemenea, afectează funcționalitatea sistemului CEP și majorează numărul de CEP senescente în defavoarea procesului de reendotelizare și restabilire cantitativă a oxidului nitric. Fiabilitatea sistemului antioxidant (cu referire, în primul rând, la teoredoxină, superoxid-dismutază și catalază) este importantă în protecția CEP în fața radicalilor liberi de oxigen.

Y. Luo și colab. (2010) au evaluat nivelul circulant al celulelor endoteliale progenitoare la pacienții supuși angioplastiei în corelare cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ [32]. Conținutul sanguin al CEP, estimat înainte de angioplastie, este diminuat comparativ cu indicele persoanelor sănătoase, dar după 24 de ore de la manevra PCI s-a decelat o redresare cantitativă pertinentă.

Alte studii au confirmat elevarea nivelului circulant al celulelor endoteliale progenitoare în primele 24 de ore după angioplastie, dar după 4 zile acesta revine la valoarea preintervențională.

Un alt predictor al disfuncției endoteliale este tetrahidrobiopterina, consemnată drept un cofactor al activității catalitice a NOsec.

Carența de tetrahidrobiopterină se corelează în proporție directă cu cantitatea de oxid nitric, precum și cu gradul manifestărilor disfuncției endoteliale. Administrarea tetrahidrobiopterinei s-a impus prin creșterea producției de NO și ameliorarea reactivității endoteliu dependente.

Catabolismul exagerat al tetrahidrobiopterinei este o repercusiune a acțiunii mediatorilor răspunsului inflamator și radicalilor liberi de oxigen, iar cofactorul NO intervine drept o manetă importantă de promovare a disfuncției endoteliale iminente acțiunii inflamației sistemice și stresului oxidativ.

Micșorarea tetrahidrobiopterinei la pacienții cu afecțiuni coronariene diabetogene este asociată de creșterea expresiei arginazei-1, care metabolizează L-arginina pe cale ornitică în detrimentul sintezei de oxid nitric [33]. Nivelul circulant sau activitatea plasmatică a arginazei posedă, de asemenea, valoare predictivă asupra disfuncției endoteliale și pronosticului evoluției afecțiunilor coronariene.

De menționat că peroxinitritul, format în interacțiunea dintre oxidul nitric și superoxidul anion, este un factor cu acțiune de reducere a cantității tetrahidrobiopterinei, iar pe de altă parte, de majorare a expresiei arginazei-1 și arginazei-2. Aceste procese sunt îndeosebi accentuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Studiul LURIC a demonstrat că la pacienții diabetici nivelul circulant al L-argininei este redus, iar administrarea aminoacidului exogen duce la ameliorarea notabilă a funcției endoteliului vascular, reviriment asociat de creșterea afinității receptorilor față de insulină. Micșorarea insulinorezistenței este *per se* o posibilitate de reducere a expresiei citokinelor proinflamatoare, ratei de formare a radicalilor liberi de oxigen, precum și de creștere a tetrahidrobiopterinei.

F. Crea și colab. (2014) trec în evidență rolul disfuncției endoteliale în perturbarea motricității arteriolelor coronariene și fenomenului coronarian Gregg, chiar în formatul unui proces de ateroscleroză neaccentuată sau subclinică, fapt care promovează leziunile ischemice ale miocardului [34].

Efectele pleiotrope ale statinelor în tratamentul cardiovascular

Deși statinele au intrat în cadrul terapeutic al dishomeostaziei circulatorii prin efectul lor hipolipemiant, pozițiile de supremație a inhibitorilor 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzimA-reductazei sunt la ora actuală datorate efectelor lor pleiotrope.

Efectele pleiotrope ale statinelor sunt independente de efectul de ameliorare a profilului lipidic și sunt proiectate pe mai multe verigi patogenetice importante ale patologiei vasculare și cardiace, care în fond însumă:

- efectul de stimulare a sintezei tetrahidrobiopterinei;
- efectul de segregare și creștere a expresiei NOsec;
- acțiunea antiinflamatoare;

- acțiunea de atenuare a stresului oxidativ;
- efectul antiproliferativ și de inhibiție a migrării celulare;
- efectul antitrombotic;
- efectul de stabilizare a membranei celulare;
- efectul de stabilizare a plăcii ateromatoase;
- efectul de activare a sistemului fibrinolitik.

Y. Hattori și colab. (2003) au demonstrat printre primii acțiunea stimuloare a statinelor asupra expresiei guanozin-trifosfat ciclin-hidrolazei, un element-cheie în lanțul de sinteză a tetrahidrobiopterinei [35]. Acest efect s-a asociat cu majorarea ratei de formare a oxidului nitric, ameliorarea reactivității vasculare endoteliale dependente și reducerea expresiei NAD(H)-oxidazei membranare.

Statinele induc segregarea NOS din caveola endotelială, ameliorând accesul enzimei la stimulii naturali vasodilatatori. Acetilcolina determină, în acest context, un efect vasodilatator majorat în arterele periferice și coronariene.

Acțiunea statinelor de segregare a NOsec este asociată de efectul antiinflamator și de stabilizarea plăcii ateromatoase.

Studiul PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) a individualizat predictorii morfologici ai leziunilor coronariene vizavi de riscul evoluției sindromului coronarian acut [36]. Printre predictorii mai importanți explorați prin tehnici de ultrasonografie intravasculară (IVUS) și tomografie angiografică computerizată s-au decelat: fibroaterom cu o capsulă subțire, aria lumenului mai mică de 4 mm², precum și volumul plăcii ≥ 70%.

Totodată, acumularea macrofagelor în zona ateromului, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și stresului oxidativ, expresia selectinelor și integrinelor sunt factori trigger ai procesului inflamator în peretele vascular, fisurarea și/sau ruperea plăcii.

Beneficiul statinelor asupra peretelui vascular este determinat în mod crucial de stabilizarea capșonului ateromului.

Evaluarea statusului morfologic al ateromului coronarian și capșonului acestuia prin IVUS și tomografie optică coerentă a stabilit ameliorarea prin terapia cu statine (e.g. pitavastatina), pentru o perioadă de 9 luni, a indicilor morfologici ai leziunilor coronariene: reducerea semnificativă a indicelui de volum al plăcii, indicelui de volum al incluziunilor lipidelor, precum și creșterea grosimii capșonului cu circa 52 μm [37].

De remarcat, că îngroșarea capșonului plăcii se urmărește în paralel cu sinteza matricei extracelulare, în special a colagenului fibrilar de tip III, o familie de protiene interstițiale importante în reparația leziunilor peretelui vascular.

Datele mai multor trialuri, în care s-au angrenat tehnici sofisticate de vizualizare a leziunilor vasculare, au confirmat eficiența statinelor privind stabilizarea plăcii la ameliorarea evoluției leziunilor aterosclerotice.

Astfel, trialurile REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) și ASTEROID (*Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) au demonstrat capacitatea atorvastatinei (doze agresive) și, respectiv, a rosuvastatinei (40 mg/zi) de reducere a indicelui de volum al plăcii ateromatoase cu până la 6,8% la pacienții cu sindrom coronarian acut [38].

Trialul SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*) a confirmat beneficiul acestor două statine asupra leziunilor coronariene, la tratamentul cărora regresia plăcii s-a decelat în 63-68%, iar rata mortalității s-a coborât până la 1,9% [39].

Diferite cercetări histologice, care au vizat caracterul modificării plăcii arterei carotide la acțiunea statinelor pentru o perioadă de 3 luni, au adus la apel reducerea infiltrării plăcii cu lipide și macrofage, expresiei și activității MMP-2 (metaloproteinazei-2), iar pe de altă parte, creșterea expresiei inhibitorului tisular specific al MMP-2, asociată de sinteza sporită a colagenului fibrilar de tip I și III, remanieri cruciale la conotația fenomenului de stabilizare a plăcii ateromatoase.

În prezent rămâne actuală relația efectelor pleiotrope ale statinelor cu dozajul remediilor.

În acest sens, A. Tawakol și colab. (2013) au relatat datele unui studiu dublu-orb, multicentric, în care au fost comparate efectele atorvastatinei administrate în doză mică (10 mg/zi; n = 41) și mare (80 mg/zi; n = 42) asupra leziunilor arterei carotide, utilizând tomografia computerizată și cea cu emisie de pozitron [40]. Autorii au stabilit după 12 luni un efect semnificativ mai pronunțat al statinei în doză mare, deși deja după 4 luni, au fost detectate ameliorări incipiente (e.g. reducerea activității plăcii) în ambele loturi de pacienți înrolați.

Autorii consideră că reducerea activității plăcii după 4 luni de tratament, în măsură egală pentru ambele doze (mică și agresivă) de atorvastatină, este în conexiune cu atenuarea procesului inflamator, asupra căruia indică reducerea nivelurilor circulante ale markerilor specifici proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs) și TNF-alpha.

Efectul de reducere a PCRhs inerent statinelor a fost pentru prima dată stabilit în trialul JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), care a înrolat persoane aparent sănătoase, cu forme ușoare de dislipidemie, dar cu elevarea PCRhs, confirmând astfel entitatea efectelor pleiotrope ale statinelor, care se manifestă prin reducerea ratei incidenței evenimentelor cardiovasculare majore.

De menționat că PCR este depistată în placa ateromatoasă, atribuindu-i-se acțiune de activare a macrofagelor și limfocitelor T, care se soldează cu eliberarea excesivă de citokine proinflamatoare, inclusiv a interferonului-γ. Aceasta din urmă activează proteinele p53 și p21, declanșând apoptoza celulelor musculare netede vasculare și macrofagelor, conducând la formarea miezului lipidic și destabilizarea plăcii.

Studii recente au demonstrat capacitatea statinelor de a influența mai multe mecanisme ale răspunsului inflamator, printre care oportun se notează inhibiția factorului nuclear-κB și moleculelor de adeziune intercelulară (e.g. ICAM, VECAM).

A. Raza și colab. (2012) au estimat caracterul modificării conținutului seric al TNF-alpha, ICAM-1, precum și rata de extravazare a neutrofilelor care activează inflamația sistemică la pacienții cu operații pe cord deschis la administrarea preoperativă a statinelor în doze mici (10-30 mg/zi) și mari (40-80 mg/zi) [41].

Statinele în doze mari au redus mai concludent nivelul

circulant al TNF-alpha și rata extravazării neutrofilelor, iar declinul moleculei solubile de ICAM-1 a avut proporții similare în ambele doze de statine.

Statinele reduc expresia proteinei chemoattractante a monocitelor (MCP-1) și, respectiv, acumularea mononuclearelor în zona neointimei, efect fiind considerat unul determinant vizavi de acțiunea antiinflamatoare, care la rândul său, asigură beneficiile funcționale vasculare și regresia leziunilor aterosclerotice [42, 43]. Acestea din urmă sunt asociate de micșorarea nivelului circulant al PCRhs.

Proteina C reactivă facilitează *per se* adeziunea monocitelor, iar deprecierea ei cantitativă sub acțiunea statinelor se anunță o piesă importantă a efectului lor antiinflamator, nivelul PCR fiind un indiciu plauzibil al eficienței acestuia [44].

Trialul MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) a fost unul din primele studii, care a trecut în evidență relația dintre nivelul circulant al PCRhs și rata mortalității cardiace (infarct miocardic acut) la bărbații de vârstă medie cu risc cardiovascular.

O meta-analiză a 54 de studii, ERFC (*Emerging Risk Factor Collaboration*), care a cuprins *per total* 160039 de persoane, a consolidat asociația strânsă dintre nivelul circulant al PCRhs și riscul evoluției cardiopatiei ischemice și accidentului vascular cerebral, precum și al decesului de cauze cardiovasculare sau generale [45].

Potrivit datelor relatate de L. Zhang și colab. (2010), obținute în cadrul unei meta-analize a mai multor studii clinice, statinele reduc semnificativ PCRhs și ICAM-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [46]. Cu toate acestea, declinul concentrației serice a TNF α -alpha și IL-6 nu s-a constatat a fi veritabil.

Efectul antiinflamator al statinelor este vizat drept o interfață a acțiunii lor de atenuare a stresului oxidativ și modulare a statusului trombotic. În acest context, este importantă creșterea capacității antioxidante totale sub acțiunea statinelor (e.g. atorvastatină), atestată la pacienții cu cardiopatie ischemică [47].

Sunt oportune evidențele recent relatate de G. Moon și colab. (2014) privind reducerea nivelurilor circulante ale produselor de peroxidare a lipidelor și produselor proteice în tratamentul cu statine (rosuvastatina, 20 mg/zi) la pacienții cu leziuni aterosclerotice ale vaselor cerebrale și riscul real de stroke [48].

Statinele reduc intensitatea stresului oxidativ prin mai multe mecanisme [49]:

1. Creșterea producției de NO și, respectiv, a A-nitrosilării enzimelor proteice antioxidante, cum ar fi teoredoxina, potențând captarea radicalilor liberi de oxigen.
2. Reducerea acumulării celulelor proinflamatoare, care sunt surse importante ale RLO.
3. Micșorarea expresiei factorului catalitic (gp91-phox) al NADH-oxidazei membranare și inhibiția producției de NO.
4. Activarea oxigenazei hematiilor, conducând la formarea bileverdinii, care posedă acțiune antioxidantă.
5. Inhibiția translocării factorului citoplasmatic Rac-1 la suprafața plasmolemei, care intră în componența NA-

DH-oxidazei. De remarcat, că TNF-alpha induce activarea stresului oxidativ prin stimularea NADH-oxidazei membranelor celulelor endoteliale și musculare netede vasculare. Prin urmare, există o interdependență între repercusiunile statinelor proiectate asupra răspunsului inflamator și stresului oxidativ.

6. Diminuarea sintezei angiotensinei II și endotelinei-1, deci a factorilor cu acțiune prooxidantă.

Efectele antioxidante ale statinelor atenuază expresia citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare, precum și activarea plachetelor, care rezultă cu acțiune antitrombotică.

Rolul efectului antioxidant în promovarea acțiunii antiinflamatoare a statinelor este dovedită prin augmentarea beneficiilor statinelor la pacienții cu afecțiuni coronariene în contextul suplinirii lor cu Co-Q10 [50].

Efectele antiinflamatoare și antioxidante, precum și de stimulare a apoptozei celulare în doze mari, au determinat în fond aplicarea lor în tratamentul cancerului [51].

Sub aspectul beneficiilor determinate de efectele pleiotrope, statinele continuă să fie subiectul abordării terapeutice la pacienții supuși angioplastiei cu implantare de stent, în scopul prevenirii evoluției evenimentelor cardiovasculare majore, care se dezvoltă la o rată înaltă (35-55%) după PCI, inclusiv infarctul miocardic acut (IMA).

A. Nusca și colab. (2010) au comunicat, în acest sens, eficiența administrării preintervenționale a atorvastatinei privind riscul evoluției periprocedurale a IMA [52]. Aplicarea atorvastatinei în doze mari, chiar pentru o perioadă preintervențională scurtă, reduce concludent rata IMA în primele 48 de ore după PCI.

Rata incidenței evoluției periprocedurale a IMA se notează la cote de 10-40% și se remarcă prin faptul că poate fi însoțită de elevări neaccentuate ale markerilor specifici (troponinele T, I și creatinkinaza-MB). Cauzele majore ale IMA se referă în fond la disecție, tromboză, tromboembolie distală și sindromul „no-reflow”.

J. Herrmann și colab. (2002) au constatat că administrarea preintervențională a diferitor statine pentru o perioadă > 1 săptămână reduce semnificativ riscul de IMA și nivelurile sanguine ale creatinkinazei-MB [53].

Studiile inițiale observaționale prospective și retrospective au demonstrat, că administrarea statinelor înainte cu 3-7 zile de PCI, are beneficii asupra evoluției IMA periprocedural și mortalității generale la distanța de 30 de zile, 6 și 12 luni [54, 55, 56, 57]. Rezultatele nu au fost ajustate la doza statinelor și indicii profilului lipidic.

Trialul LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*), care a înrolat 1677 de pacienți supuși PCI, este primul studiu randomizat, placebo-controlat, ce a demonstrat că efectul fluvastatinei asupra riscului MACE la distanța de 4 ani și, în special, a restenozei intra-stent după 6 luni nu este în relație cu nivelul colesterolului total [58].

Ulterior, K. Sattler și colab. (2009) au indicat asupra corelării inverse între nivelul preintervențional al colesterolului HDL și riscul evoluției cardiovasculare agravate după angioplastie, sugerând în acest context necesitatea unei terapii agresive cu

statine la pacienții cu nivelul HDL < 40 mg/dl [59], fiind de altfel evidentă consonanța cu datele trialului ARMYDA.

Studiul ARMYDA (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*) a fost primul trial randomizat, placebo-controlat, dublu orb, care a demonstrat beneficiul administrării atorvastatinei (40 mg/zi) pentru o perioadă pre-intervențională de 7 zile asupra evoluției IMA după PCI [60].

G. Mood a constatat în cadrul unei meta-analize a 6 trialuri randomizate că pretratarea PCI cu statine reduce semnificativ incidența postintervențională a IMA: 3 vs 5,2% (statină vs placebo), precum și rata mortalității din toate cauzele: 2 vs 2,3% (statină vs placebo) [61].

Importante sunt rezultatele obținute în trialul randomizat NAPLES II, care au demonstrat că chiar o singură administrare a atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi), cu 24 de ore înainte de PCI, se impune benefic asupra riscului evoluției periprocedurale a IMA [62]. Incidența elevării nivelului sanguin al CK-MB la cote de 3 ori și semnificativ mai mică în lotul pacienților (n = 338) cu atorvastatină, față de lotul control (n = 330): 9,5 vs 15,8%, p = 0,014.

Interesant este faptul că o analiză *post hoc* a trialului a depistat un efect cardioprotector al atorvastatinei mai concludent la pacienții cu valori bazale (preintervenționale) ale PCR crescute.

Studiul PCI-PROVE IT a cercetat efectele comparative ale administrării atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi) și rosuvastatinei în doză moderată (40 mg/zi) asupra supraviețuirii pacienților după angioplastie (n = 2868), ratei IMA, restenozei intra-stent și revascularizării repetate [63]. Analiza finală a scos în evidență beneficiul superior al statinei administrate în doză agresivă.

Studiul ARMYDA-ACS (*The ARMYDA-Acute Coronary Syndromes*) a evaluat efectul atorvastatinei, administrate la 86 de pacienți cu SCA (< 48 de ore) în doză de 80 mg cu 12 ore pre-PCI și 40 mg cu 2 ore pre-PCI asupra evoluției post-PCI a MACE (rata mortalității, IMA și restenozei intra-stent) pentru o perioadă de 30 de zile, comparativ cu datele lotului control (85 de pacienți care nu au administrat statine) [64]. Incidența cumulativă a MACE a fost net inferioară în lotul pacienților, care au administrat statină: 5 vs 17%; p = 0,01.

Efectul atorvastatinei s-a manifestat și printr-un declin în prima lună după PCI a nivelului circulant al PCR, comparativ cu markerul control.

Efecte similare au fost obținute și de K. Yun și colab. (2009), care au administrat 40 mg de rosuvastatină, cu 16 ore înainte de angioplastie la pacienții cu sindrom coronarian acut [65]. Incidența MACE în primele 30 de zile după PCI a fost semnificativ mai mică în lotul cu rosuvastatină: 6,7 vs 15,9%; p = 0,002.

Cu toate acestea, multe opțiuni legate de tratamentul postintervențional al statinelor, administrate în doze mari și mici nu sunt pe deplin stabilite în vederea aprecierii eficienței prevenirii MACE la o distanță mare (e.g. 12 luni).

Rămâne actuală și abordarea răspunsului inflamator estimat prin dinamica postintervențională a markerilor specifici (în primul rând PCRhs), inclusiv în funcție de diabetul zaharat, vârsta și sex.

Totodată, este oportună și evaluarea acțiunii statinelor asupra incidenței MACE după PCI în contiguitatea influenței lor asupra markerilor inflamației sistemice.

Trialul IBIS-4 a relatat recent (2015) eficiența terapiei agresive și îndelungate cu statine (rosuvastatină, 40 mg/zi, timp de 13 săptămâni) la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST, manifestată prin regresia aterosclerozei arterelor coronariene dispensabile de zona de infarct prin intermediul IVUS [66]. Beneficiul respectiv se consideră a fi determinat, în primul rând, de acțiunea antiinflamatoare a tratamentului agresiv al statinelor, deși nu poate fi încă explicat efectul minor asupra leziunilor coronariene din zona infarctului miocardic.

Concluzii

1. Disfuncția endotelială are un rol oportun în evoluția leziunilor vasculare și remodelării coronariene după revascularizarea miocardului prin angioplastie, mecanismele principale fiind determinate de activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, migrării și proliferării celulelor musculare netede vasculare, expresiei citokinelor proinflamatoare și periclitarea sistemului intrinsec de stabilizare a plăcii aterogene.

2. Predictorii principali ai disfuncției endoteliale sunt: micșorarea oxidului nitric, celulelor progenitoare endoteliale, tetrahidrobiopterinei, ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, precum și creșterea complexului intima-media.

3. Statinele sunt remediile de bază în tratamentul disfuncției endoteliale, iar beneficiul efectelor lor pleiotrope, în special al dozelor agresive, se traduce prin reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, regresia plăcii ateromatose, atenuarea stresului oxidativ și inflamației sistemice, precum și ameliorarea reactivității vasculare datorită segregării NOsec din caveola endotelială.

Referințe bibliografice

- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by Ach in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:1046-1051.
- Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DA, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126:753-767.
- Ganz P, Hsue PY. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. *Eur. Heart. J.* 2013;34(27):2025-2027.
- Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation.* 2011;124:444-453.
- Amabile N, Cheng S, Renard JM, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur. Heart. J.* 2014;35:2972-2979.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(2Suppl.):314-321.
- Goveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO. Molecular. Medicine.* 2014;6(9):1105-1120.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart. J.* 2013;34:719-728.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart. J.* 2012;33:829-837.
- Johnson JL. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2014;103(4):452-460.

11. Lee JH, Joo JH, Kim J, et al. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 2013;99:483-493.
12. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc. Res.* 2012;95:194-204.
13. Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2013;100:472-480.
14. Manganaro A, Ciraci L, Andre L, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014;20(6):583-588.
15. Kulshreshtha A, Zheng Y, Quyyumi AA, et al. Endothelial dysfunction is associated with occult coronary artery disease detected by positron emission tomography. *IJC Metabolic and Endocrine.* 2014;4:28-32.
16. Ghiadoni K, Grassi G. Predictive value of endothelial dysfunction: a call to action. *J. Hypertension.* 2014;32(12):2355-2356.
17. Zhou HM, Zhong ML, Zhang YF, et al. Natakalin improves post-infarction left ventricular remodeling by restoring the coordinated balance between endothelial function and cardiac hypertrophy. *International. J. Mol. Med.* 2014;34(5):114-120.
18. Cobet V, Ciobanu L, Panfile E, et al. Compensatory mechanisms of coronary reserve regulation in heart failure. Congress of European Society of Cardiology, Heart Failure, 2014, Athena, abstr. (poster) 60996.
19. Puri R, Leong D, Nicholls D, et al. Low coronary arterial wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodeling in vivo: implications for plaque vulnerability. *Heart. Lung. And. Circulation.* 2012;21(1 Suppl.):S43-S44.
20. Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: molecular mechanisms. Springer Science and Business Media. 2013;580.
21. Ciobanu L, Popovici M, Panfile L, Cobet V. Peripheral and coronary vasodilator response in chronic weary heart. *Cardiovasc. Res.* 2014;105(Suppl. 1):S30.
22. Yoder MC. Endothelial progenitor cell: a blood cell by many other names may serve similar functions. *J. Mol. Med. (Berl).* 2013;91(3):285-295.
23. Piatkowski A, Grieb G, Simons D, et al. Endothelial progenitor cells - potential new avenues to improve reendothelization. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2013;306:43-81.
24. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am. Heart. J.* 2006;152:190-195.
25. Lev E, Singer J. Effect of intensive glycaemic control on endothelial progenitor cells in patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes. *Europ. J. of Preventive. Cardiology.* 2014;21(9):1153-1162.
26. Grisar JC, Haddad F, Gomari FA, Wu JC. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and chronic inflammation: from biomarker to therapeutic agent. *Biomark. Med.* 2011;5:731-744.
27. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:999-1007.
28. Wang HW, Lo HH, Chiu YL, et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease. *PLoS. ONE.* 2014;9(5):e98070. doi:10.1371/journal.pone.0098070.
29. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:733-739.
30. Siddique A, Shantsila E, Lip G, Varma C. Endothelial progenitor cells: what use for the cardiologist? *J. Angiogenesis. Research.* 2010;2:6. doi:10.1186/2040-2384-2-6.
31. Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y, et al. The Effect of senescence of endothelial progenitor cells on in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Intern. Med.* 2006;45:581-587.
32. Luo YS, Qian J, Zhang L, et al. Changes of CEPs in patients with coronary heart diseases before and after coronary intervention. *Eur. Heart. J.* 2010;38(2):126-130.
33. Bagi Z, Feher A, Dou H. Selective up-regulation of arginase-1 in coronary arteries of diabetic patients. *Front. Immunol.* 2013; doi: 10.3389/fimmu.2013.00293.
34. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur. Heart. J.* 2014;35(17):1101-1111.
35. Hattori Y, Nakanishi N, Akimoto K, et al. HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:176-182.
36. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT investigators: a prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:226-235.
37. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCR, grayscale and integrated-backscatter IVUS. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012;5:169-177.
38. Moreno PR, Kini A. Resolution of inflammation, statins, and plaque regression. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012;5(2):178-181.
39. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PL, et al. Effect of two intensive statins regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2078-2087.
40. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, et al. Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713020822> - item1: Results of a Multicenter Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Feasibility Study. *Am J Coll cardiol.* 2013;62(10):909-917.
41. Raza A, Kennedy S, Fan Y, et al. Antiinflammatory effects of statins in cardiac surgery patients. *WJCS.* 2012;2(3):40-47.
42. Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:1-5.
43. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Current. Opinion. in. Cardiology.* 2010;25:399-405.
44. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302086X> - item1: A Resolute Belief or an Elusive Link? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(5):397-408.
45. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-140.
46. Zhang L, Zhang S, Jiang H, et al. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Res.* 2010;41(6):464-471.
47. Buyukhatpoglu H, Sezen Y, Yildiz A, et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *Clinical and. Investigative Medicine.* 2010;3(5):98-101.
48. Moon G, Kim S, Cho Y, et al. Antioxidant Effects of Statins in Patients with Atherosclerotic Cerebrovascular Disease. *J. Clin. Neurol.* 2014;10(2):140-147.
49. Levine TB, Levine AB. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Wiley-Blackwell.* 2012;512.
50. Lee BJ. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidant and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy. A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2013;12(1):142-145.
51. Kabel AM. Statins: a new hope for cancer therapy. *J. of. Cancer Research. and. Treatment.* 2013;1(2):36-38.
52. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciasco G. Statin Loading before Percutaneous Coronary Intervention: Proposed Mechanisms and Applications. *Future. Cardiol.* 2010;6(5):579-589.
53. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:2180-2183.
54. Nozue T, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Effect of statins on the serum soluble form of receptor for advanced glycation end-products and its association with coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2014;4:47-52.
55. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:691-696.
56. Post S, Post MC, van den Branden BJ, et al. Early statin treatment prior to primary PCI for acute myocardial infarction: REPERATOR, a randomized placebo-controlled pilot trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012;80(5):756-765.
57. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 2004;25:1822-1828.
58. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3215-3222.
59. Sattler KJ, Herrmann J, Yun S, et al. High-density lipoprotein-cholesterol reduces risk and extent of percutaneous coronary intervention-related

- myocardial infarction and improves long-term outcome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart. J.* 2009;30(15):1894-1902.
60. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2004;110:674-678.
61. Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2007;100:919-923.
62. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2157-2163.
63. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) – substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2290-2295.
64. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1272-1278.
65. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2009;137:246-251.
66. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur. Heart. J.* 2015;36(8):490-500.

The epidemiology of chemoresistance in breast cancer therapy

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 February 18, 2015; accepted April 02, 2015

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in women. Despite advances in early detection and the understanding of the molecular bases of breast cancer biology, about 30% of patients with primary breast cancer have recurrent disease. The rates of local and systemic recurrence vary within different studies, but distant recurrences are dominant. In order to offer more effective and less toxic treatment, the selection of therapies requires considering the clinical and molecular characteristics of the tumor. Nowadays, systemic treatment of breast cancer includes cytotoxic, hormonal and immunotherapeutic agents. These medications are used in the adjuvant, neoadjuvant, and metastatic settings. In general, systemic agents are active at the beginning of therapy in 90% of primary breast cancers and 50% of cases with metastases. However, after a variable period of time, progression occurs. So, resistance to therapy is not only common, but also expected. The aim of this article was to review general mechanisms of drug resistance, including multidrug resistance by P-glycoprotein, emergence of refractory tumors associated with multiple resistance mechanisms and resistance factors characteristic to host-tumor-drug interactions. The most important anticancer agents specific to breast cancer are described.

Conclusions: In spite of multiple studies and different schemes of chemotherapy, 30% of patients with early diagnosed mammary carcinomas develop recurrences during disease history. The majority of recurrences are developing in cases with lymph node metastases. Treatment resistance is caused by multiple factors, is frequently unforeseeable and the most important reason of its development is existence of multiple subtypes of breast carcinoma.

Key words: breast carcinoma, therapy, resistance.

Epidemiologia chimiorezistenței în terapia cancerului mamar

Introducere

Incidența cancerului mamar în lume a înregistrat, în ultimii 4 ani, o creștere de circa 20%, iar mortalitatea – de 14%. În 140 de țări ale lumii (din 184), această tumoră reprezintă cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la femei, care are și cea mai înaltă rată (16%) în structura mortalității. În Republica Moldova, cancerul de sân ocupă locul 2, după cel colorectal, înregistrând cote de circa 12% din totalul tumorilor maligne diagnosticate. Multipli factori de risc au fost identificați, precum vârsta, statutul socioeconomic, arealul geografic, stilul de viață, anamneza eredocolaterală agravată, radiația ionizantă, densitatea țesutului osos, nivelul sporit de IGF-1 și prolactină, utilizarea contraceptivelor [1, 2]. În pofida multiplelor realizări, terapia de succes rămâne a fi o provocare pentru contemporaneitate.

Tratamentul cancerului de sân include procedee chirurgicale, tratament sistemic și radioterapie. Tratamentul sistemic contemporan include agenți citotoxici, hormonal și imuni, indicați în componența terapiei adjuvante și neoadjuvante.

Tratamentul adjuvant este recomandat pacientelor cu risc semnificativ de recurențe după rezecția chirurgicală primară a tumorii și nodulilor limfatici axilari, în scopul de a diminua posibilitatea dezvoltării micrometastazelor. Multiple studii au demonstrat că acest tip de terapie crește cu circa 11% rata supraviețuirii de 10 ani la pacientele aflate în premenopauză și 3% - la cele în postmenopauză. Antraciclinele sunt administrate cu predilecție, iar suplimentarea cu taxani crește rata supraviețuirii în cazurile "lymph-node" pozitive. Asocierea hormonoterapiei aduce un beneficiu la circa 2/3 paciente cu tumori hormon-pozitive. Tamoxifenul este drog de elecție, administrat pacien-

telor în premenopauză, iar inhibitorul aromatazei, anastrozolul s-a dovedit a fi mai efektiv în postmenopauză [3].

Terapia sistemică neoadjuvantă este considerată drept standard de tratament pentru cazurile avansate, inclusiv pentru cele cu un component inflamator pronunțat. Răspunsul la terapia neoadjuvantă, în tumora primară și în metastaze corelează cu rata de supraviețuire, iar procentul răspunsului pozitiv (definit și ca rata remisiei patologice complete) la terapia neoadjuvantă variază în limitele de 6-15% la utilizarea antraciclinelor și circa 30% în cazul taxanilor [3]. După Goldhirsch et al., terapia neoadjuvantă nu are careva avantaje față de cea adjuvantă, grație absenței datelor comparative privind rata de supraviețuire [4].

Utilizarea terapiei sistemice paliative este una provocatoare. Circa 5% din cazurile noi diagnosticate sunt metastatice, iar la 30% din cazurile tratate se înregistrează recurențe [5, 6]. Procesul metastatic odată dezvoltat, reduce drastic curabilitatea. Astfel, supraviețuirea de 5 ani s-a raportat la doar 20% pacienți, iar media duratei de supraviețuire constituie 1-2 ani [7]. Chimioterapia este indicată la circa 60% din pacienți cu cancer mamar incipient, reducând cu 1/3 riscul metastazelor la distanță [8, 9].

Rezistența la terapia sistemică

Utilizarea medicamentelor *per ansamblu* este una efektivă, raportată benefic la circa 90% din cancerele de sân primare și la 50% din cele însoțite cu metastaze. Aceasta se manifestă prin ameliorarea simptomaticei, reducerea volumului tumorii, diminuarea nivelului seric al markerilor tumorali. Răspunsul cancerului agravat cu metastaze la monoterapie, s-a dovedit a fi variat, dependent de studiu. Astfel pentru docetaxel, rata răspunsului pozitiv a variat în limitele 18-68%, paclitaxel 17-54%, vinorelbina 25-47%, tamoxifen 21-41%, doxorubicină 25-40%, gemcitabină 14-37%, trastuzumab 12-34%, inhibitori ai aromatazei 10-20% [3, 10, 11]. Întru micșorarea riscului de dezvoltare a rezistenței au fost adoptate un șir de combinații terapeutice [12], însă carcinomul mamar continuă să dezvolte rezistență, iar eșecul este atribuit naturii multifactoriale a carcinogenezei.

Rezistența la medicamente este considerată drept complicație severă în chimioterapia cancerului. Pot fi deosebite 2 forme: 1. dobândită – la care terapia inițial este eficientă și pe parcurs tumora devine rezistentă; 2. intrinsecă – unde în pofida tratamentului realizat, tumora continuă să crească, fenomen numit și rezistență primară la terapie [13].

Teorii, care ar putea explica rezistența terapeutică, au fost multiple, iar mecanismele rezistenței la terapia sistemică pot fi divizate în:

Mecanisme celulare și biochimice:

1. acumularea redusă de medicament la nivelul tumorii datorită influxului redus de drog sau refluxului lui sporit, traficului intracelular alterat;
2. inactivarea rapidă a drogului de către organismul gazdă;
3. toleranță sporită la medicament datorită defectelor de membrană, proteice sau ADN;
4. activare diminuată a medicamentului la pacientul dat;
5. alterarea „șintelor” drogului dat (calitative și cantitative), la nivel de cofactori și metaboliți;

6. alterarea căilor de semnalizare și mecanismelor de apoptoză, prin deleții, amplificări, alterări de transcripție și translație, instabilitatea crescută a macromoleculilor.

Mecanisme *in vivo*

7. barierele anatomice ale gazdei și proprietățile farmacologice ale drogului.

La nivelul glandei mamare în normă nu există bariere histologice bine definite. Totuși, în încercarea de a stăvili metastaza organismul dezvoltă un șir de evenimente-structuri, clasificate în:

- a. Fizice (membrane bazale).
- b. Chimice (forme reactive de oxigen, hipoxie și PH acid). Acestea sunt mai accentuate în cazul tumorilor mari, grație vascularizării diminuate în centrul neoplasmului [14]. În răspuns la astfel de factori de „stres”, celulele tumorale produc un șir de citokine proangiogene, nu tocmai în favoarea pacientului.
- c. Biologice (celule imunocompetente, citokine, în special cele cu funcții inhibitorii, peptide reglatorii ale matricei extracelulare).

8. Interacțiuni medicament-gazdă: activare diminuată sau inactivare sporită a drogului de către celulele normale, sensibilitatea crescută a țesuturilor normale (exprimată prin toxicitate înaltă la pacientul în cauză). S-au raportat în rezistența tumorii și influența unui șir de factori aparent normali din microambianța țesutului conjunctiv (fibroblaste, celule endoteliale, imune, matrice extracelulară) [15, 16, 17]. Dat fiind faptul că țesutul adipos conține celule stem pluripotente cu efect stimulator asupra angiogenezei tumorale, este pe larg mediatizat rolul țesutului adipos drept cauză posibilă a recurențelor [18]. Prezența limfocitelor asociate tumorii este un indice predictiv independent în favoarea utilizării antraciclinelor și taxanilor în tratamentul neoadjuvant [19]. În cazurile ER și Her2 negative, asociate cu metastaze, asocierea infiltrației limfocitare în decursul tratamentului este considerat de Loi et al. drept indice excelent de prognostic [20].

În pofida existenței diferitor mecanisme de dezvoltare, rezistența la un medicament nu este una strict specifică. Astfel, mutațiile genei p53 și în consecință dereglarea apoptozei este mecanismul cel mai frecvent al chimiorezistenței pentru majoritatea drogurilor. Alterarea topoizomerazei-II conduce la alterarea țintelor pentru etopozidă, doxorubicină, 5-FU, iar repararea sporită a ADN-ului este, deseori, cauza ineficienței agenților de alchilare și derivaților de platină. Grație activității reduse a deoxicitidin kinazei și folil-poliglutamil sintetazei nu sunt activate fludarabina și cladribina. Amplificarea genică MDR (*multidrug resistance*) a fost raportată drept cauza ineficienței doxorubicinei, etopozidei, paclitaxelului, alcaloizilor de Vinca.

Rezistența MDR (*multidrug resistance*)

Pentru prima dată MDR classic (*P-Glycoprotein dependent*) a fost descris pentru evidențierea rezistenței încrucișate la un șir de medicamente, precum puomicina, mitomicina C, alcaloizi de Vinca după utilizarea primară a actinomicinei D. Acest tip de rezistență, numit și fenotip MDR, a fost ulterior determinat și în cazul antraciclinelor. Sunt definite câteva

mecanisme de dezvoltare a MDR. Inițial apariția MDR a fost definită prin expresia majoră a unei P-glicoproteine membranare (P-170 sau proteina MRP1 (*multidrug resistance protein 1*)). Pe parcurs, au fost descoperite încă 5 izoforme de MRP (*multiple resistance proteins*), în particular descrise MRP2 și MRP3, pentru rolul lor accentuat în eliminarea doxorubicinei, cisplatinei și metotrexatului. Proteinelor MRP li se atribuie rolul de evacuare în exces a drogurilor printr-un proces energo-dependent, astfel micșorându-i doza necesară în punctul de acțiune. Ulterior însă, s-a demonstrat că MRP proteinele sunt veriga a 3-a, finală a MDR procesului. Activarea în exces a citocromului P-450 și formarea în exces a metabolizilor conjugați cu glutatationul și acidul glucuronic sunt primele 2 mecanisme de dezvoltare a MDR.

Un alt mecanism de dezvoltare a MDR este alterarea topoizomerazelor de ambele tipuri, I și II. Discutabil la moment este rolul în MDR a altor clase de proteine, precum BCRP (*breast cancer resistance protein*) și LRP (*lung resistance protein*).

În scopul de a evita rezistența la terapie, sunt dezvoltate medicamente cu funcții multiple. Astfel doxorubicina, care de rând cu afectarea ADN-ului prin diverse mecanisme proprii antraciclinelor, mai dezvoltă citotoxicitate prin formare de radicali liberi. La moment, s-au determinat 2 mecanisme de rezistență a tumorii la radicalii liberi și anume:

1. Formarea diminuată a anionilor de superoxid grație hipoxiei țesutului în centrul tumorilor solide mari.
2. Cantitatea sporită de catalază și glutatation peroxidază în celulele tumorale, ceea ce diminuează formarea radicalilor toxici.

Totuși, în pofida asocierii în chimioterapia medicamentelor cu diferit mecanism de acțiune, recurențele frecvente au sugerat, că apariția MDR are loc datorită multiplelor defecte genetice într-o singură clonă celulară.

În marea majoritate, medicamentele destinate pentru tratamentul cancerului își îndeplinesc acțiunea antitumorală prin intermediul apoptozei. Moartea celulară programată este modulată genetic, expresia căreia fiind câteva familii proteice, precum p53 și BCL-2. În normă, la afectarea ADN-ului celula răspunde prin activarea p53, rezultând cu repararea sau mai frecvent cu inițierea apoptozei. Familia BCL-2 este eterogenă, iar soarta celulei depinde de balanța expresiei membrilor anti-apoptotici (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, A1 și Mcl-1) și proapoptotici (Bax, Bak, Bad, Bik și Bid). Astfel, mutațiile genomului pot genera clustere de celule rezistente la terapie, caracterizate printr-un comportament agresiv în evoluția bolii.

Mecanismele rezistenței la tratamentul hormonal

După Osborne et al. se disting 5 tipuri generale de rezistență la terapie endocrină [21]:

De novo. Absența sau conținutul scăzut al receptorilor ER (estrogen) și/sau PR (progesteron) explică rezistența primară la tratament.

Achiziționată pe parcursul tratamentului. Tumora inițial sensibilă, la o anumită etapă a terapiei anticanceroase devine rezistentă la preparatul dat.

Pierderea sensibilității la estrogen grație pierderii receptorilor ER în urma tratamentului. Utilizarea secvențială a

estrogenului duce la reapariția receptorilor ER, permițând astfel prelungirea tratamentului hormonal.

Păstrarea dependenței de estrogen în pofida prezenței receptorilor ER și blocarea acestora cu tamoxifen.

Tumoare estrogen dependentă, care progresaază în pofida terapiei specifice. Mecanismele probabile sunt: a. activarea căilor intracelulare cofactori-dependente, adiționale receptorilor ER; b. existența multiplelor clone de celule tumorale, inclusiv ER negative în același neoplasm.

Modulatorii selectivi de estrogen receptor, precum tamoxifenul acționează prin fixarea receptorilor estrogenici (ER) și astfel antagonizează acțiunea estrogenilor asupra ADN [22]. Fulvestrant este un antiestrogen nou, care nu numai că blochează receptorul ER, dar și induce degradarea acestuia [23].

Dat fiind faptul că ER este influențat de un șir de factori de creștere, explică de ce tamoxifenul s-a dovedit a fi mai puțin efektiv în tumorile ER și Her2 pozitive. Discutabilă este ipoteza despre existența coactivatorilor. În particular, s-a observat că celulele tumorale de clonă MCF-7 inițial sunt blocate, dar la tratament îndelungat tumoarea nu numai că nu regresează, dar devine tamoxifen-dependență. Este demonstrat faptul că complexul estrogen-receptor ER poate forma dimeri cu alți receptori monomeri, activând sau blocând anumite gene. În astfel de cazuri, estrogenul se comportă funcțional ca un coregulator [24]. Au fost descrise mai multe forme de coregulatori, însă cel mai frecvent, în 2/3 cazuri de cancer mamar, se întâlnește supraexpresia AIB1 (sau SRC-3). După Osborne et al, această cauză stă și la baza rezistenței la tamoxifen [25]. Inițial, mutațiile genetice ER întâlnite la 1% dintre pacienți au servit drept explicație a variabilității răspunsului la pacienții cu tumori ER pozitive. Recent, s-au descris mutații la nivel de genă-ESR1, care codifică domeniul de fixare (*ligand-binding domain*) a receptorului ER pentru estrogen [21]. S-au determinat 3 tipuri de mutații la acest nivel:

1. Amplificarea genică, cu formarea de copii multiple ale ESR1.

2. Translocația, în care o parte din gena, care codifică receptorul ER, este schimbată aleatoriu, neobișnuit cu diverse părți din genom.

3. Mutația punctiformă la domeniul activ al ER captator de estrogen. Mutația dată blochează receptorul ER, menținându-l într-o formă stabil activă și stimulând în permanență celula tumorală, în pofida lipsei de estrogen. Aceasta este și cauza rezistenței la inhibitorii de aromatază.

Important este faptul că aceste mutații s-au determinat doar în metastaze (la 6 din 11 pacienți tratați cu inhibitori de aromatază), fiind absente în tumorile primare.

Odată cu blocarea receptorului ER, celula tumorală drept acomodare la tratament își schimbă calea pentru supraviețuire. Drept exemplu elocvent servesc cazurile frecvent întâlnite de tratament efektiv cu inhibitori de aromatază, introduși după apariția rezistenței la tamoxifen. Important de notat că utilizarea secvențială în tratament a estrogenului poate stopa apariția rezistenței și recurențelor pe termen lung. De asemenea, s-au raportat un șir de cazuri de „shift”-

transfer al tumorii de la ER⁺ la Her2⁺ și invers, drept răspuns la tratamentul efectuat [26]. În asemenea cazuri, cei mai proeminenți factori ce contribuie la „susținerea tumorii” sunt receptorii tirozin-kinazici EGFR (sau HER1) și Her2. Ca rezultat, multiple scheme de tratament includ gefitinibul (antagonist HER1) și herceptina (blocator HER2) de rând cu tamoxifenul sau inhibitorii de aromatază în speranța de a evita dezvoltarea chimiorezistenței.

Pe de altă parte, pierderea expresiei receptorului PR (progesteron) în decursul terapiei endocrine este mult mai frecventă decât a ER. În astfel de cazuri, tumora devine mai agresivă, iar prognosticul mult mai nefavorabil. Sursa acestui fenomen ține de supraactivarea mecanismului intracelular de semnalizare PI3K, soldat cu supresia receptorilor ER și PR.

O altă cauză de rezistență la tratament, raportată la inhibarea/blocarea ER este receptorul androgenic (AR), prin care factorii de creștere pot stimula proliferarea tumorii [27].

În pofida tacticii terapeutice aparent rafinate, la circa 30% din pacientele supuse terapiei endocrine, tumora devine rezistentă pe parcursul tratamentului [28].

Rezistența la tratamentul imun

Trastuzumabul este un anticorp monoclonal umanizat, ce posedă afinitate înaltă la domeniul extracelular Her2. Supresia acestui receptor induce apoptoza, inhibă calea de semnalizare Her2 intracelulară, manifestă acțiune celulară toxică anticorp-mediată. Mecanismele de rezistență descrise sunt: supraproducerea de IGFs (*insulin-like growth factors*), în particular IGF-1, dereglarea kinazei ciclin-dependente p27, supraexpresia receptorului EGFR (*epidermal growth factor receptor 1* sau HER-1), funcție diminuată a genei oncosupresoare PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) [29].

Concluzii

În pofida multiplelor studii și chimioterapiei de durată, circa 30% dintre pacienții diagnosticați cu forme precoce de carcinom mamar dezvoltă recurențe în evoluția bolii, cota majoră revenind cazurilor cu metastaze limfonodale dezvoltate. Rezistența la tratament este multifactorială, deseori imprezvizibilă, cel mai probabil datorat multiplelor subtipuri de carcinom mamar.

Referințe bibliografice

- Dedeurwaerder S, Fumagalli D, Fuks F. Unravelling the epigenomic dimension of breast cancers. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(6):559-565.
- Iorio MV, Casalini P, Piovon C, et al. Breast cancer and microRNAs: therapeutic impact. *Breast*. 2011;20 (Suppl 3):S63-S70.
- Buzdar AU. Data from the Arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial: Implications for use of aromatase inhibitors in 2003. *Clin Cancer Res*. 2004;10:355S-361S.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3357-3365.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:5-26.
- Pisani P, Bray F, Parkin DN. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97:72-81.
- Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, et al. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: What did we learn in the last two decades? *Annals Oncol*. 2002;13:197-207.
- Colombo PE, Milanezi F, Weigelt B, et al. Microarrays in the 2010s: the contribution of microarray-based gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):212.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-536.
- Ellis MJ, Rosen E, Dressman H, et al. Neoadjuvant comparisons of aromatase inhibitors and tamoxifen: Pretreatment determinants of response and on-treatment effect. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86:301-307.
- Huober J, Krainick-Strobel U, Kurek R, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:341-347.
- Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. The use of alternate, noncross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: Long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2294-2302.
- Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers*. 2011;3(1):20.
- Suva LJ, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):703-13.
- Generali D, Berruti A, Brizzi MP, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12:4562-8.
- Helleman J, Jansen MP, Ruigrok-Ritstier K, et al. Association of an extracellular matrix gene cluster with breast cancer prognosis and endocrine therapy response. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5555-64.
- Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL, et al. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol*. 2005;23:732-40.
- Bertolini F. Adipose tissue and breast cancer progression: a link between metabolism and cancer. *The Breast*. 2013;22(Suppl 2):S48-9.
- Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:105-113.
- Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*. 2013;31:860-867.
- Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1757-67.
- Jordan VC, Brodie AM. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids*. 2007;72:7-25.
- Dowsett M, Nicholson RI, Pietras RJ. Biological characteristics of the pure antiestrogen fulvestrant: overcoming endocrine resistance. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93 (Suppl 1):S11-8.
- Schiff R, Osborne CK, Fuqua SA. Clinical Aspects of Estrogen and Progesterone Receptors, in: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the Breast 4th Edition*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009:408-30.
- Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:353-61.
- Creighton CJ, Massarweh S, Huang S, et al. Development of resistance to targeted therapies transforms the clinically associated molecular profile subtype of breast tumor xenografts. *Cancer Res*. 2008;68:7493-501.
- De Amicis F, Thirugnansampanthan J, Cui Y, et al. Androgen receptor overexpression induces tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;121:1-11.
- Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, et al. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Oncol*. 2005;23:2469-76.
- Esteva FJ. Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(Suppl 3):4-9.

Modifications of the cardiovascular system with aging

S. Sandru

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Reanimatology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: serghei.sandru@usmf.md. Manuscript received January 05, 2015; accepted April 10, 2015

Abstract

Background: Aging leads to significant modifications in the cardiovascular system. Arterial changes include lumen enlargement, wall thickening and increased stiffness. The main mechanisms of increased arterial stiffness are: increased collagen content decreased elastin, accumulation of advanced glycation end-products, oxidative stress, increased concentration of proinflammatory cytokines, deteriorations of nitric oxide pathway. In the myocardium there is a loss of cardiomyocytes, due to necrotic or apoptotic cell death, hyperplasia of myocardial cells, increased collagen content, which results in systolic and diastolic dysfunction. Aging affects the neurohormonal mechanisms that control the cardiovascular system. Due to decrease in parasympathetic modulation of cardiovascular system there is depression of respiratory sinus arrhythmia, reduction in heart rate responses to deep breathing, Valsalva maneuver and to standing. Aging also decreases cardiovascular response to sympathetic nervous stimulation (reduced vasodilatation response to β -agonists, vasoconstriction response to α -agonists, reduced chronotropic and inotropic response to catecholamines). Degenerative changes of the cardiac conduction system lead to arrhythmias and heart block.

Conclusions: Paraclinical preoperative assessment of patient will be selectively considered based on recommendations of evidence based protocols and guidelines.

Key words: cardiovascular system, aging, anaesthesia.

Modificările sistemului cardiovascular la vârstnici

Introducere

Maladiile cardiovasculare sunt principalele cauze de deces la nivel mondial, deși pe parcursul ultimelor două decenii rata mortalității cardiovasculare a scăzut în multe țări dezvoltate, spre exemplu SUA. Conform datelor statistice actualizate în 2013, de către Asociația Americană a Inimii, boala cardiovasculară a fost responsabilă de 32,3% din totalul deceselor și a fost pe locul I ca și cauză de mortalitate [1]. Aproximativ 81% dintre persoanele care au decedat de boala cardiovasculară, aveau peste 65 de ani. Prevalența bolii cardiovasculare la bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani este de 70,2% și 70,9%, iar la persoanele cu vârsta de peste 80 de ani prevalența este de 83,0% și 87,1%, respectiv. Aceste date demonstrează existența unei relații directe dintre evenimentele cardiovasculare și senescență.

Fiziologie

Ciclul cardiac se caracterizează prin evenimente electrice și mecanice (fig. 1). Se identifică trei unde în traseurile de presiune atrială. Unda „a” corespunde sistolei atriale. Unda „c” coincide cu contracția ventriculară și unda „v” se datorează creșterii presiunii la întoarcerea venoasă până la deschiderea din nou a valvei atrioventriculare. Înclinația „x” este declinarea presiunii între undele „c” și „v” [2].

Expoziția asupra funcției ventriculare se poate referi atât la ventriculul stâng cât și la cel drept. Funcția ventriculară sistolică este omologică debitului cardiac, ce este definit prin volumul de sânge pompat de inimă pe minut. Debitul cardiac se exprimă prin următoarea ecuație:

$$DC = VS \times FC$$

unde **VS** este *volumul sistolic* – volumul pompat la o contracție cardiacă și **FC** este *frecvența cardiacă* într-un minut. Pentru

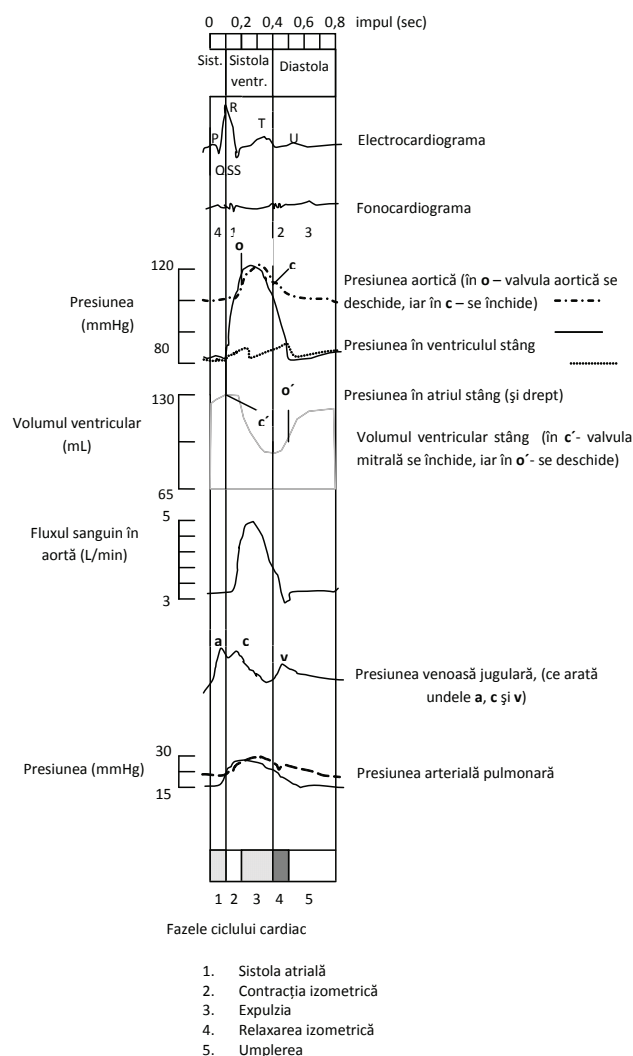


Fig. 1. Relațiile între evenimentele electrice și mecanice ale unui ciclu cardiac normal.

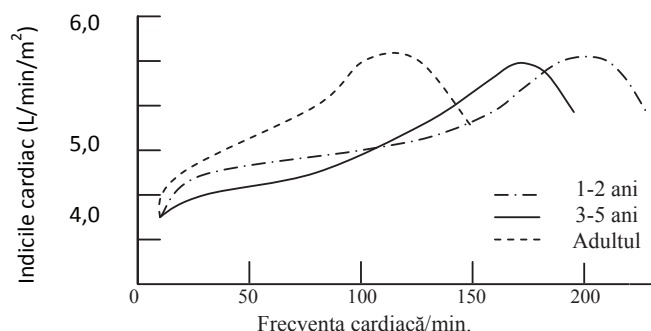


Fig. 2. Relația între frecvența cardiacă și indicele cardiac.

compensarea variațiilor de mărimi corporale, debitul cardiac se împarte la termenul de arie a suprafeței totale corporale:

$$IC = DC/ASTC$$

unde IC este *indicele cardiac* și ASTC este *aria suprafeței totale a corpului* – cifră ce poate fi obținută din normograme bazate pe înălțime și greutate. IC în normă este de 2,5-4,2 L/min/m² [3].

Debitul cardiac este direct proporțional cu frecvența cardiacă (fig. 2).

Frecvența cardiacă este funcția intrinsecă a nodului sinoatrial. Ritmul intrinsec normal al nodului sinoatrial la adultul tânăr este de circa 90-100 impulsuri/min și se micșorează cu vârsta de acord cu următoarea formulă:

FC intrinsecă normală = 118 impulsuri/min – (0,57 x vârsta).

La stimularea receptorilor colinergici muscarinici (M2), frecvența cardiacă se micșorează, iar creșterea activității simpatice prin activarea receptorilor β₂ duce la mărirea frecvenței cardiace.

În condiții normale, volumul sistolic se determină prin trei factori principali: presarcina, postsarcina și contractilitatea.

Presarcina ventriculară este volumul de sânge acumulat la sfârșitul diastolei și în general, depinde de umplerea ventriculară. Relațiile între debitul cardiac și volumul ventriculului stâng la sfârșitul diastolei sunt cunoscute ca *legile lui Starling* (fig. 3). Când frecvența cardiacă este constantă, debitul cardiac este direct proporțional cu presarcina. Distensia excesivă a oricărui ventricul duce la un exces de dilatație cu insuficiența valvulelor atrioventriculare [4].

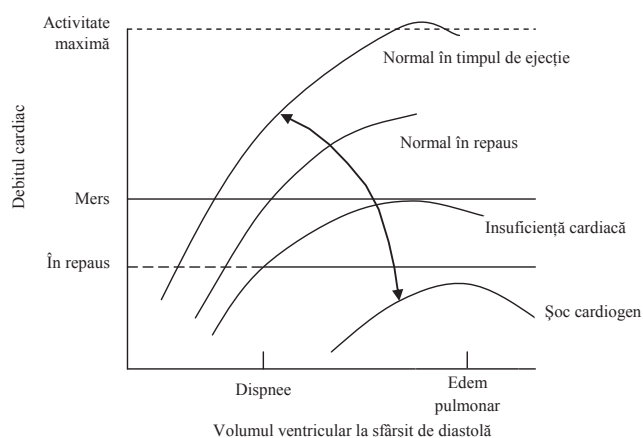


Fig. 3. Legile lui Starling aplicate la inimă.

Umplerea ventriculară este influențată de diferiți factori (tab. 1), cel mai important fiind întoarcerea venoasă. În general, tonusul venos este determinanta principală a întoarcerii venoase. Creșterea activității metabolice duce la creșterea tonusului venos și ca rezultat – la diminuarea capacității de volum al venelor. Schimbările în volumul sanguin și tonusul venos sunt cauze importante ale alterației transoperatorii și postoperatorii a umplerii ventriculare și a debitului cardiac. Fiecare factor care alterează gradientul de presiune venoasă, afectează și umplerea cardiacă. Acești factori includ:

- schimbările presiunii intratoracice (ventilarea cu presiune pozitivă sau toracotomia);
- poziția pacientului (poziția în timpul intervenției chirurgicale);
- presiunea pericardică (patologiile pericardului).

Tabelul 1

Factorii ce afectează presarcina ventriculară

1.	Returul venos <ul style="list-style-type: none"> • Volumul sanguin • Distribuirea volumului sanguin <ul style="list-style-type: none"> – poziția – presiunea intratoracică • Presiunea pericardică • Tonusul venos
2.	Ritmul cardiac
3.	Frecvența cardiacă

Determinanta principală a presarcinii ventriculului drept este întoarcerea venoasă. În absența disfuncțiilor pulmonare sau ale ventriculului drept, întoarcerea venoasă este, de asemenea, determinanta principală a ventriculului stâng. În condiții normale, volumele la sfârșitul diastolei sunt egale în ambii ventriculi. Dereglările, atât de frecvență cât și de ritm cardiac, afectează presarcina ventriculară. La creșterea frecvenței cardiace are loc reducerea proporțională mai mult a duratei diastolei decât a sistolei. Deaceia, umplerea ventriculară se perturbază în mod progresiv la frecvența cardiacă crescută (> 120 contr./min. la adulți). Con tracția atrială absentă (în fibrilație atrială), ineficace (în flutter atrial) sau cu alterări în momentul apariției contracției (ritmuri atriale joase), la fel reduc umplerea ventriculară în 20-30% [5].

Presiunea venoasă centrală (PVC) se utilizează atât ca indice de presarcină a ventriculului drept, precum și ca indice de presarcină a ventriculului stâng.

Postsarcina inimii intacte poate fi echivalată la tensiunea peretelui ventricular în timpul sistolei sau la impedența arterială la expulsie. Se consideră că tensiunea pereților ventriculari este presiunea, care trebuie suportată de ventricule pentru reducerea cavităților lor. Dacă se constată că ventriculul este sferic, tensiunea peretelui ventricular se poate exprima prin *legea lui Laplace*:

Tensiunea circumferințială - unde P este presiunea intraventriculară, R este raza ventriculară și H este grosimea peretelui [6].

Presiunea intraventriculară în timpul sistolei depinde de:

- forța de contracție a ventriculelor;
- proprietățile vâscoelastice ale aortei și arterelor mari adiacente;
- vâscozitatea și densitatea sângelui;
- rezistența vasculară sistemică (RVS).

Tonusul arteriolar este principala determinantă a RVS. Postsarcina ventriculară stângă poate fi comparată la nivel clinic cu RVS, deoarece distensibilitatea vasculară este o valoare fixă – egală la toți pacienții. Ea se exprimă prin următoarea formulă:

$$RVS = 80 \times \frac{PAM - PVC}{DC}$$

unde **PAM** este *presiunea arterială medie* în mmHg, **PVC** este *presiunea venoasă centrală* în mmHg și **DC** – debitul cardiac în L/min. Rezistența vasculară sistemică în normă este de 900-1500 dinari/sec./cm⁵. Presiunea arterială sistolică se poate folosi ca o aproximație de postsarcină a ventriculului stâng în absența alterațiilor cronice de grosime, formă sau consistență a peretelui ventricular, sau alterații acute în rezistența vasculară generală.

Postsarcina ventriculului drept depinde, în primul rând, de *rezistența vasculară pulmonară (RVP)* și se exprimă prin următoarea formulă:

$$RVP = 80 \times \frac{PAPM - PAS}{DC}$$

unde **PAPM** este *presiunea arterială pulmonară medie* și **PAS** – *presiunea în atricul stâng*. În practică se poate substitui cu POAP ca o aproximație de PAS [7].

Rezistența vasculară pulmonară în normă este de 50-150 dinari/sec./cm⁵. Debitul cardiac are o relație inversă cu postsarcina (fig. 4). Având un perete mai subțire, ventriculul drept este mai sensibil la schimbările de postsarcină decât ventriculul stâng.

Contractilitatea cardiacă este capacitatea intrinsecă de pompare în lipsa dereglărilor de presarcină și postsarcină și este în relație cu viteza de contracție a mușchiului cardiac, care

la rândul ei depinde de concentrația de calciu intracelular în timpul sistolei.

Contractilitatea miocardică se deprimă prin anoxie, acidoză, suplicarea rezervelor de catecolamine din cord și pierderea de masă musculară funcțională, cauzată de ischemie sau infarct. Marea majoritate a anestezicelor și antiaritmicele sunt inotrop negative (scad contractilitatea).

Stenoza, insuficiența sau ambele sunt formele de afectare a oricărei valvule din cele patru ale cordului. Stenoza unei valvule atrioventriculare (tricuspidă sau mitrală) reduce volumul sistolic și, în primul rând, presarcina ventriculară, încât stenoza unei valvule semilunare (pulmonară sau aortică) generează mărirea postsarcinii ventriculare.

Regurgitarea reduce volumul sistolic fără alterări în presarcină, postsarcină și contractilitate și fără anormalități în motilitatea peretelui ventricular. Volumul sistolic efectiv este redus prin volumul regurgitat cu fiecare contracție cardiacă. Când o valvă atrioventriculară este insuficientă, o parte din volumul sistolic regurgitează în formă retrogradă în timpul sistolei, iar când o valvă semilunară este insuficientă, o parte din volumul sistolic regresează în formă retrogradă în ventricul în timpul diastolei [8].

Fracția de ejecție ventriculară sau fracția de volum ventricular expulzată la sfârșitul diastolei presupune examinarea clinică mai precisă a funcției sistolice. Fracția de ejecție (**FE**) se poate calcula prin următoarea formulă:

$$FE = \frac{VDVS - VS}{VDVS}$$

unde **VDVS** este volumul diastolic al ventriculului stâng și **VS** este volumul sistolic. Examinarea FE, care este de aproximativ $0,67 \pm 0,08$, se face preoperator prin cateterizarea cardiacă, studii cu radionuclizi sau ecocardiogramă transtoracică sau transesofagiană [9].

Cateterile pentru artera pulmonară cu terminantă de răspuns rapid, permit măsurarea FE pentru ventriculul drept. Cu regret, când rezistența vasculară pulmonară crește, diminuarea fracției ventriculare drepte reflectă mai mult postsarcina decât contractilitatea.

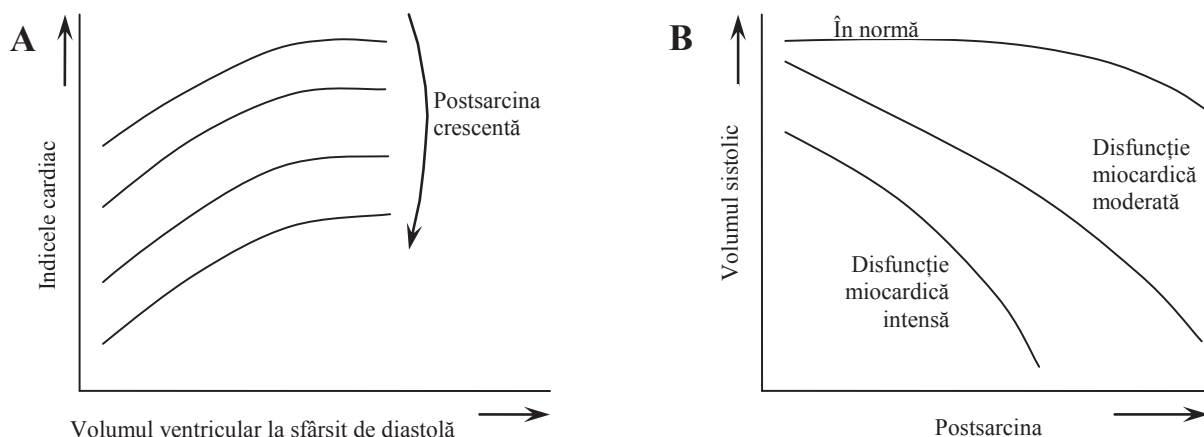


Fig. 4. Relația dintre debitul cardiac și postsarcină.

A: – Efectul postsarcinii crescute asupra indicelui cardiac. B: – Pacienții cu disfuncție miocardică sunt mai sensibili la postsarcină.

Funcția diastolică ventriculară stângă se determină la nivel clinic cu ajutorul ecocardiografiei Doppler. Viteza fluxului se măsoară la nivelul valvei mitrale în timpul diastolei. Relația fluxului diastolic maxim precoce la fluxul sistolic tardiv (atrial) este de 1:2. O relație a vitezei fluxului mai mare ca 1 indică distensibilitatea redusă și disfuncția diastolică [10].

Vasele sanguine, la nivel funcțional, se împart în artere, arteriole, capilare, venule și vene. Arterele sunt conducte de înaltă presiune și transportă sânge arterial spre diverse organe. Arteriolele sunt vase mici, ce aprovizionează țesuturile de manieră directă și controlează fluxul sanguin la nivel capilar. Capilarele – vase cu pereți subțiri și permeabili, ce permit schimbul de substanțe nutritive și oxigen între sânge și țesuturi. Venele asigură regresul sângelui venos de la nivelul capilar.

Tabelul 2

Distribuirea volumului sanguin

	Sistemul cardiovascular	%
1	Cord	7
2	Circulația pulmonară	9
3	Circulația generală	15
	• artere	5
	• capilare	64
	• vene	

Distribuirea sângelui între diferite compartimente ale aparatului circulator este prezentată în tab. 2, menționându-se că cea mai mare parte din volumul de sânge este în circulația generală, în mod specific – în interiorul venelor. Ele funcționează ca un rezervor de sânge în cazul alterațiilor de tonus venos din circulația generală.

În urma pierderilor de sânge sau de lichide, are loc creșterea tonusului venos, mediat de inervația simpatică, cu reducerea lumenului vaselor și distribuirii sângelui spre organele de importanță vitală. Și invers, dilatarea venoasă permite menținerea volumului sanguin mărit. Controlul simpatic al tonusului venos este o determinantă importantă a cordului în întoarcerea venoasă. Pierderea acestui ton, după o inducție din anestezie, deseori duce la hipotensiune. O multitudine de factori din arborele vascular influențează asupra fluxului sanguin. Aceștia includ mecanismele de control metabolic, factori derivați ai endoteliului, sistemul nervos autonom și hormoni circulanți.

Marea majoritate a țesuturilor reglează propriul lor flux sanguin (autoreglare). În general, arteriolele se contractă și se dilată în dependență de reducerea sau creșterea presiunii de perfuzie și a necesității țesuturilor. Aceste fenomene apar ca răspuns intrinsec al mușchilor netezi vasculari în acumulările de metaboliți vasodilatatori. Ultimii includ potasiul, hidrogenul, dioxidul de carbon, adenoza și lactatul [11].

Endoteliul vascular este metabolic activ, elaborează sau modifică substanțe ce au un rol important direct sau indirect în controlul presiunii arteriale și fluxului sanguin. Aceștia includ:

- vasodilatatoare (oxidul nitric (ON), prostaglandine (PG I₂);

- vasoconstrictoare;
- anticoagulante (trombomodulina și proteina C);
- fibrinolitice (activator de plasminogen tisular) și
- factori ce inhibă agregarea plachetară (ON și PG I₂).

Oxidul nitric este sintetizat din L-arginină sub influența enzimei sintetaze. În circulație este un potent vasodilatator, fiind secretat în mod tonic. Sursele de ON ar fi creierul, măduva spinării, hepatocitele, macrofagele, tractul gastro-intestinal. Stresul și sindromul agresional stimulează generarea de ON, care difuzează din endoteliu în mușchii netezi vasculari, provocând vasodilatație prin defosforilarea filamentelor de miozină. Inhibarea producerii de ON induce o vasoconstricție greu controlabilă [12, 13].

Dintre efectele evidente ale ON putem enumera:

1. vasodilatație periferică;
2. vasodilatație pulmonară;
3. vasodilatație cerebrală;
4. relaxarea sfincterului esofagian;
5. relaxarea tractului genito-urinar.

Prostaglandinele sunt derivate din acțiunea ciclooxigenazei asupra acidului arahidonic. Majoritatea prostaglandinelor au efecte vasodilatatoare, iar unele (PGE₂, PGF₂, PG₁₂) au și efecte antiagregante, generatoare de febră și imunomodulatoare [14, 15, 16].

Endoteliile și vasoconstrictoarele derivate ale endoteliului sunt eliberate în rezultatul acțiunii trombinei și adrenalinei.

Sistemele, atât simpatic cât și parasimpatic, au influențe importante asupra circulației. Reglarea autonomă a vascularizării este, în esențial, realizată pe cale simpatică. Inervația simpatică eferentă pornește de la măduva spinării la nivelul tuturor segmentelor toracice și primelor lombare. Aceste fibre ajung la vasele sanguine prin intermediul nervilor autonomi specifici sau împreună cu nervii rahidieni. Fibrele simpatică inervează toate vasele cu excepția capilarelor.

Principala funcție a lor constă în reglarea tonusului vascular. Variațiile tonusului vascular arterial servește pentru reglarea presiunii arteriale și distribuirea fluxului sanguin spre diverse organe. Variațiile în tonusul venos alterează întoarcerea venoasă la inimă [17].

Vasele sanguine conțin fibre simpatică cu efecte atât vasoconstrictoare cât și vasodilatatoare. Primele au o importanță fiziologică la toate nivelurile tisulare. Vasoconstricția indusă de nervul simpatic (prin intermediul receptorilor adrenergici α₁) poate fi potentă în musculatura scheletică, rinichi, intestine și piele și mai puțin activă în encefal și inimă.

Tonusul vascular și influențele autonome asupra inimii sunt controlate de centrele vasomotorie ale formațiunii reticulare din bulbul rahidian și partea inferioară a punții lui Varole. Se identifică diverse arii, atât vasoconstrictoare cât și vasodilatatoare. Vasoconstricția este mediată în ariile anteroexterne ale părții inferioare a punții și partea superioară a bulbului rahidian. Celulele adrenergice în această arie sunt proiectate la coloanele intermediolaterale. La fel, vasoconstricția poate fi cauzată de secreția suprarenală a catecolaminelor și de mărirea automatității și contractilității cardiace.

Ariile vasodilatatoare, situate în partea inferioară a bulbului rahidian, sunt de asemenea adrenergice și lansează fibre inhibitoare în direcția superioară a ariilor vasoconstrictoare. Impulsurile vasomotorie sunt modificate de impulsurile cu originea în alte arii ale sistemului nervos central și includ arii localizate în hipotalamus, scoarța cerebrală și talamus. Aria din porțiunea posteroexternă a bulbului rahidian primește stimuli de la nervul vag și nervul glosofaringian și joacă un rol important în măsurarea reflexelor circulatorii. Sistemul simpatic menține în vase un tonus vasoconstrictor cronic în normă. Pierderea acestui ton, apărut după inducția anestezică sau simpatectomiei, duce frecvent la hipotensiune perioperatorie [18].

Fluxul sanguin din circulația generală este debitul activității ciclice a cordului, este continuu (laminar) și are un caracter pulsatil în arterele mari. Presiunea medie normală în arterele mari este de 95 mmHg și scade până la zero în venele mari din circulația generală. Scăderea mai pronunțată a presiunii, cu aproximativ 50%, are loc la nivel de arteriole, care reprezintă marea parte din rezistența vasculară sistemică.

Presiunea arterială medie (PAM) este proporțională cu produsul RVS x DC. Această relație este bazată pe analogia legii lui Ohm aplicată în circulație:

$$PAM - PVC = RVS - DC$$

unde PVC este presiunea venoasă centrală, RVS – rezistența vasculară sistemică și DC – debitul cardiac. În normă PVC este mai mică în comparație cu PAM și se poate ignora. Din această relație se determină că hipotensiunea rezultă cu o diminuare a RVS, DC sau a ambelor. Pentru menținerea PA constante, diminuarea unuia din acești factori trebuie să se compenseze prin creșterea celui alt.

Presiunea arterială medie se apreciază ca un punct mediu integrat în formă de undă de presiune arterială. De o manieră alternativă, PAM se apreciază conform formulei următoare:

$$PAM = \frac{\text{Presiunea arterială diastolică} + \frac{\text{Presiunea pulsului}}{3}}{3}$$

unde presiunea pulsului este diferența dintre presiunea arterială sistolică și diastolică. Presiunea pulsului arterial este direct proporțională cu volumul sistolic și invers proporțional la distensibilitatea arborelui arteriolar. Deci, scăderea presiunii pulsului se datorează reducerii de volum sistolic, creșterea rezistenței vasculare sistemice sau ambele cauze [19]. Presiunea arterială este reglată printr-o serie de condiții imediate, intermediare și de tip întârziat, unde intervin mecanismele nervoase, umorale și renale complexe. Presiunea arterială este reglată permanent de sistemul nervos autonom. Schimbările PA sunt percepute atât la nivel central (în ariile hipotalamice și talamice), precum și la periferie prin receptori speciali (baroreceptori). Diminuările în PA măresc tonusul simpatic, secreția suprarenală de adrenalina și suprimă activitatea vagală. Vasoconstricția generală, creșterea frecvenței și contractilității cardiace consecutiv măresc PA. Și invers, hipertensiunea reduce fluxul simpatic eferent și mărește

tonusul vagal. Baroreceptorii periferici sunt situați la nivelul bifurcației arterei carotide primare și arcu aortei. Elevațiile în PA stimulează baroreceptorii, care inhibă vasoconstricția generală și crește tonusul vagal (*reflexul baroreceptor*). Reducerile de PA scad stimularea baroreceptorilor, provocând vasoconstricție și diminuarea tonusului vagal. Baroreceptorii carotidieni trimit impulsuri aferente la centrul circulator din talamus prin nervul Hering (ramura nervului glosofaringian), iar baroreceptorii aortici – prin intermediul nervului vag. Din receptorii periferici, baroreceptorii carotidieni sunt cei mai importanți la nivel fiziologic, fiind cei ce reduc la minim schimbările de PA, cauzate de evenimente acute, cum ar fi schimbările posturale [20].

Toate anestezicele volatile, cu excepția Izofluranului, care are un efect mai redus, deprimă răspunsul normal al baroreceptorilor. Scăderea PA împreună cu creșterea fluxului simpatic eferent, în decurs de câteva minute, activează sistemul renin-angiotensină-aldosteron, măbind arginin-vasopresina (AVP) și alterează schimbul normal de lichide la nivel capilar. Atât angiotensina II, cât și AVP, sunt vasoconstrictoare arteriolare potente. Acțiunea lor imediată constă în creșterea rezistenței vasculare sistemice. Oscilațiile PA pot altera schimbul de lichide în țesuturi, ca rezultat vor fi evidente efectele lor secundare asupra presiunii capilare. Hipertensiunea provoacă dislocarea interstițială a lichidului intravascular, astfel încât hipotensiunea favorizează mișcarea intravasculară a lichidului interstițial. Aceste alterații compensatorii de volum intravascular pot servi la reducerea oscilațiilor PA, în special dacă funcția renală nu este adecvată [21].

Efectele mai lente ale mecanismelor renale se realizează după câteva ore de la schimbările pronunțate ale presiunii arteriale. Astfel, pentru a restabili PA normală, se alterează cantitatea totală de sodiu corporal și apă. La indivizii sănătoși, în caz de hipotensiune, se produce retenția de sodiu și apă la nivel renal, iar în caz de hipertensiune – excreția lor.

Cordul este irigat de arterele coronare dreaptă și stângă. Sângele circulă de la vasele epicardice spre cele endocardice. După irigarea miocardului, sângele se întoarce la atriul drept prin sinusul coronar și venele cardiace anterioare. O cantitate redusă de sânge se întoarce direct în interiorul cavităților inimii prin intermediul venelor Tebesiu.

Artera coronară dreaptă vascularizează atriul și ventriculul drept și o porțiune din partea posteroară a ventriculului stâng. Artera coronară stângă vascularizează atriul și ventriculul stâng. Nodul sinoatrial (SA) este irigat de artera coronară dreaptă ($\approx 60\%$) și artera coronară stângă (restul). Nodul atrioventricular (AV) primește sânge de la artera coronară dreaptă (90%) și ramura circumflexă a arterei coronare stângi (10%) [22].

Patofiziologie

Incidența crescută a insuficienței cardiace la vârstnici poate fi atribuită doar parțial creșterii prevalenței cardiopatiei ischemice, hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat. Studii recente demonstrează că la dezvoltarea insuficienței cardiace la vârstnici ar putea contribui mo-

dificările senescente ale sistemului cardiovascular. Înaintarea în vârstă se asociază cu modificări atât morfologice cât și funcționale la nivelul sistemului cardiovascular.

Odată cu avansarea în vârstă, apar modificări la nivelul vaselor - arterele se dilată, mai pronunțat în aortă și mai puțin exprimat în arterele musculare, au un aspect tortuos, iar peretele arterial se îngroașă (pe seama intimei și media).

La nivel microscopic, celulele endoteliale au o formă alungită și neregulată, în spațiul subendotelial se determină proliferarea, migrarea și hipertrofia celulelor musculare netede, cu acumularea colagenului și proteoglicanilor în intimă, iar în tunica media crește depozitul de colagen și calciu, scade elastina cu fragmentarea ei, crește matricea extracelulară. Aceste modificări structurale determină creșterea rigidității vasculare și reducerea complianței arteriale.

La creșterea rigidității arteriale contribuie și acumularea produșilor finali de glicozilare avansată [23, 24], anomaliiile sistemului oxidului nitric, stresul oxidativ [25, 26], inflamația.

Produșii finali de glicare avansată rezultă din glicarea nonenzimatică a proteinelor și realizează legături încrucișate între proteinele matricei extracelulare. În plus, ei contribuie la formarea radicalilor liberi, citochinelor proinflamatorii, factorilor de creștere și a moleculelor de adeziune vasculară [27]. Totodată, acești mediatori cresc stiffness-ul vascular *via* metaloproteinazele matriceale, intensificând tonusul musculaturii netede și atenuând vasodilatația.

Un alt mecanism implicat în creșterea rigidității vasculare este determinat de anomaliiile sistemului oxidului nitric. Oxidul nitric este un mediator important al vasodilatației dependente de endoteliu și este generat din L-arginină de către sintazele oxidului nitric. Afectarea sintazelor oxidului nitric contribuie la apariția disfuncției endoteliale și creșterea rigidității vasculare [28, 29, 30]. Odată cu avansarea în vârstă, scade sinteza și disponibilitatea oxidului nitric prin creșterea concentrației inhibitorilor sintazei oxidului nitric și activarea stresului oxidativ.

Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru dintre speciile reactive de oxigen și mecanismele de apărare antioxidantă, iar markerii plasmatici ai stresului oxidativ sunt predictorii independenți ai stiffness-ului arterial la indivizii sănătoși [31].

Inflamația este un alt posibil mecanism al creșterii rigidității vasculare odată cu înaintarea în vârstă, care este susținut de mai multe studii, în care se demonstrează creșterea concentrației citochinelor IL-1 β , IL-6, IFN- γ și TNF- α [32, 33, 34].

Rigiditatea crescută a arterelor centrale are drept consecință creșterea vitezei undei pulsatile și întoarcerea precoce a unde retrograde, care ajunge la aortă în timpul sistolei ventriculului, determinând creșterea presiunii arteriale sistolice și scăderea presiunii arteriale diastolice și a perfuziei coronariene. Hipertensiunea arterială sistolică are drept consecință creșterea postsarcinii ventriculului stâng, hipertrofia lui, încetinirea relaxării, iar scăderea presiunii arteriale diastolice – reducerea perfuziei coronariene și accentuarea ischemiei subendocardice. Leziunile ischemice favorizează fibroza miocardului și determină ulterior încetinirea relaxării miocardului (disfuncție diastolică).

Creșterea rigidității arteriale reprezintă un factor de risc independent pentru evenimentele cardiovasculare majore. Astfel, studiile au demonstrat o creștere semnificativă a ratei evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu viteză carotido-femurală a unde pulsului > 12 m/s [35].

Odată cu îmbătrânirea, crește grosimea ventriculului stâng, determinată de scăderea populației de cardiomiocite și hiperplazia cardiomiocitelor rămase, se reduce lungimea lui, ventriculul devenind mai sferic. Septul interventricular este hipertrofiat, îngroșat și creează obstrucție mecanică la eiecția din ventriculul stâng, crescând astfel postsarcina. Stenoza valvei aortice este prezentă la 80% dintre persoanele în vârstă și este o consecință a depunerii de calciu, ceea ce determină îngroșarea și creșterea rigidității cuspelelor valvulare. Calcificarea inelelor valvulare determină insuficiență aortică și mitrală.

Un studiu efectuat de Anversa P. et al. [36] pe șobolani a evidențiat o moarte excesivă a cardiomiocitelor, prin apoptoză sau necroză, o hiperplazie a cardiomiocitelor rămase și creșterea depozitului de colagen, amiloid și lipofuscină în miocardul îmbătrânit. Aceste rezultate au fost confirmate la investigarea miocardului prelevat de la indivizi sănătoși, în care s-a determinat o creștere cu 50% a colagenului după decada a III a vieții [37].

Excesul de colagen interstițial și legăturile încrucișate, care se formează între moleculele de colagen se datorează creșterii sintezei și reducerii degradării colagenului și determină creșterea rigidității miocardice.

Studiile *in vivo* și *in vitro* au evidențiat principalele mecanisme moleculare ale fibrozei cardiace: dereglarea proceselor imunoinflamatorii [38], activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron [39, 40], creșterea speciilor reactive de oxigen [41], activarea factorului transformator al creșterii β [42, 43], scăderea concentrației serice de peptidă natriuretice de tip C [44].

Fibroza cardiacă are un rol important în patogenia disfuncției diastolice la vârstnici. Odată cu avansarea în vârstă, se reduce progresiv faza de umplere ventriculară rapidă și viteză maximă a umplerii diastolice precoce. De notat, ca indexul volumului tele-diastolic în repaus nu se modifică la persoanele în vârstă datorită creșterii rolului atriului stâng, concordat cu gradul creșterii stiffness-ului ventricular, ceea ce duce la creșterea presiunii în atriu și apariția riscurilor tulburărilor de ritm atrial și a semnelor congestive.

Studiul Framingham [45] a demonstrat că în populația sănătoasă, odată cu înaintarea în vârstă, crește prevalența hipertrofiei ventriculului stâng, asociată cu disfuncție diastolică. Disfuncția diastolică are un rol important în patogenia insuficienței cardiace și scăderii toleranței la efort fizic la indivizii vârstnici [46].

Funcția sistolică a cordului în stare de repaus nu este afectată odată cu avansarea în vârstă și a fost confirmată prin valori normale ale fracției de scurtare a ventriculului stâng la examinarea ecografică [47] și a fracției de eiecție (> 65%) la investigațiile cu radionuclizi la subiecții vârstnici normotensivi. Datorită creșterii duratei contracției miocardice, debitul cardiac rămâne nemodificat, dar

creșterea postsarcinii (acțiunea α -agoniștilor, efortul fizic) va pune în evidență scăderea contractilității [48].

Fibroza cardiacă ar putea contribui la afectarea funcției sistolice prin dereglarea cuplării excitației cu contracția, incoordonarea contracțiilor fibrelor musculare, dereglarea homeostaziei cardiomiocitelor, activarea metaloproteinelor matriceale cu accelerarea degradării matricei, consecința fiind reducerea fibrelor musculare din peretele ventricular și dilatarea ventriculului stâng [49].

Concomitent cu avansarea în vârstă, se modifică și mecanismele de reglare a activității sistemului cardiovascular. Astfel, datorită scăderii reglării parasimpatice, la vârstnici se atenuează aritmia sinusală respiratorie și se atestă o modificare atenuată a frecvenței contracțiilor cardiace la efectuarea manevrei Valsalva, respirație profundă lentă, la trecerea din clinostatism în ortostatism [50]. Reducerea acțiunii sistemului nervos parasimpatic asupra activității cardiace ar putea fi explicată prin scăderea tonusului nervului vag sau reducerea receptorilor muscarinici din miocardul îmbătrânit [51, 52].

Se știe că la indivizii vârstnici se atestă niveluri crescute de epinefrină și norepinefrină datorită creșterii eliberării din țesuturi și reducerii clearance-ului [53, 54].

Totodată, cu avansarea în vârstă, scade răspunsul sistemului cardiovascular la stimularea adrenergică, fapt ce se exprimă clinic prin reducerea vasodilatației la administrarea de β -agoniști (isoproterenol), agoniști micști (epinefrină) și a răspunsului inotrop și cronotrop al cordului la administrarea de catecolamine și efort fizic [55, 56, 57, 58].

După cum se știe, beta-adrenoreceptorul este cuplat cu proteina G, iar stimularea *beta* duce la disocierea proteinei G în 2 subunități: α și β - γ , activarea adenilatciclazei și producerea unui mesager secundar – adozin monofosfatul ciclic. Adozin monofosfatul ciclic activează proteinkinaza A, care stimulează fosforilarea diferitor proteine (β -adrenoreceptori, tropinină I, proteină G, proteine membranare).

Mecanismele moleculare ale modificărilor în miocardul îmbătrânit sunt atribuite reducerii numărului de receptori *beta*, dereglării cuplării β -adrenoreceptorilor cu proteina G, reducerii activității adenilatciclazei și atenuării sintezei de adozin monofosfat ciclic și activității proteinkinazelor. Această desensetizare a receptorilor *beta* reprezintă o adaptare compensatorie la nivelurile endogene crescute de catecolamine.

Răspunsul atenuat al β -adrenoreceptorilor, datorită modificărilor mesagerilor secundari, are consecințe și asupra sistemului vascular periferic. Activarea proteinkinazei A este urmată de scăderea calciului în citoplasmă și relaxarea musculaturii netede vasculare. Scăderea sintezei de adozin monofosfat ciclic în musculatura netedă vasculară este responsabilă de hipertensiunea arterială la vârstnici.

Procesul de îmbătrânire este asociat și de reducerea vasoconstricției α -adrenergice. E. Smith et al. [59], într-un studiu au demonstrat o modificare atenuată a vasoconstricției arterei femurale la subiecții în vârstă la infuzia de tiramină

(induce eliberarea de noradrenalină), fenilefrină (α_1 -agonist) și dexmedetomidină (α_2 -agonist), în comparație cu vasoconstricția la subiecții tineri. Acest fapt ar putea fi explicat prin reducerea numărului de α -adrenoreceptori [60], dereglarea interacțiunii adrenoreceptorilor de pe membrana postsinaptică cu mediatorii sau afectarea sistemelor de semnalizare celulară.

Vârstnicii sunt predispuși la apariția disritmiilor cardiace. Ele afectează calitatea vieții, contribuind și la deteriorarea funcției miocardice prin creșterea susceptibilității de apariție a insuficienței cardiace, accidentului vascular cerebral și morții subite. Statisticile arată că fibrilația atrială afectează 3-4% din populația de peste 60 de ani, paroxisme de tahicardie supraventriculară fiind înregistrate la 1-2% dintre indivizii de peste 60 de ani, iar extrasistoliile ventriculare au fost diagnosticate la 8% dintre pacienții spitalizați, cu vârsta de peste 70 de ani. La acest fenomen contribuie depozitarea lipidelor și amiloidului în miocard, pierderea numărului de celule pacemaker (la 75 de ani rămân mai puțin de 10% din numărul de celule cu funcție de pacemaker prezente la tineri), creșterea depozitului de colagen și elastină în sistemul excito-conductor al inimii, reducerea expresiei activității canalelor ionice [61], creșterea duratei potențialului de acțiune și încetinirea conducerii. Modificările degenerative ale scheletului cardiac predispun și la apariția blocurilor atrioventriculare sau intraventriculare [62].

Unul din mecanismele protective ale miocardului ischemic este precondiționarea ischemică și constă în reducerea consecințelor negative ale ischemiei miocardice și explică, spre exemplu, fenomenul de angină de încălzire poate fi explicat prin precondiționarea ischemică. Pacienții cu infarct miocardic au o probabilitate scăzută de a deceda sau de a dezvolta o insuficiență cardiacă dacă au suferit un episod de durere toracică în ultimele 48 de ore. Expunerea la anestezice volatile are efect de precondiționare ischemică [63].

Mecanismul protectiv al precondiționării ischemice dispăre odată cu avansarea în vârstă. Astfel, la persoanele de peste 75 de ani, fenomenul de angină de încălzire nu există, iar rata mortalității și insuficienței cardiace la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani și infarct miocardic, indiferent de faptul dacă au avut sau nu durere toracică, sunt aceleași ca și la persoanele mai tinere care nu au avut episoade de angină [64].

Făcând studii pe animale în vârstă, Sniecinski R. și colab. au demonstrat abolirea efectului cardioprotectiv al precondiționării prin expunere la anestezice [65].

Discuții

Vârstnicii sunt mai dispuși pentru dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare postoperatorii. Incidența crescută a complicațiilor cardiovasculare (40%), a fost înregistrată la pacienții cu patologii cardiace prezente în preoperatoriu, în special la persoanele care au semne clinice de ICC, anamneză de boală ischemică a cordului sau IM.

Într-un studiu, în care au fost incluși 1000 de pacienți

repartizați în două cohorte separate, cu vârsta de 70 și 80 de ani, supuși intervenției chirurgicale noncardiace, au fost depistate complicații cardiovasculare similare cu rata de 10% și, respectiv 12%. Complicațiile postoperatorii cele mai frecvente au fost ICC, aritmiile și complicațiile ischemice [66, 67].

Primul pas în stratificarea stării de sănătate a pacientului și un predictor clinic definit îl găsim în ghidurile AHA/ACC. Vârsta avansată propriu-zisă se consideră unul din predictorii minori. Dar este important de notat, că vârsta avansată este asociată cu incidența crescută de comorbidități, care pot fi predictorii intermediari ai complicațiilor cardiovasculare postoperatorii. Astfel, patologii cum ar fi diabetul zaharat, insuficiența respiratorie și insuficiența cardiacă cronică sunt cele mai frecvent întâlnite în această populație.

Predictorii majori sunt: sindromul coronarian instabil; ICC decompensată; aritmii semnificative; valvulopatii severe. Predictorii intermediari: angină pectorală stabilă; IM în anamneză; ICC compensată; diabet zaharat; insuficiență respiratorie. Predictorii minori: vârstă avansată; ECG cu modificări; ritm cardiac altul decât cel sinusal; rezistență scăzută la efort fizic; AVC în anamneză; HTA necontrolată [68].

Următoarea arie a acestor ghiduri AHA/ACC este concentrată asupra evaluării capacității funcționale. Conform AHA/ACC, inabilitatea de a efectua activități mai < de 4 MET (echivalentul metabolic), necesită o evaluare ulterioară.

Ghidurile AHA/ACC iau în considerație însuși intervenția chirurgicală, dificultatea acesteia, care are impact asupra apariției complicațiilor postoperatorii. Intervențiile voluminoase de urgență, chirurgia vasculară și orice procedură de lungă durată sunt asociate cu schimb de fluide, care poate provoca un risc cardiac. Intervențiile minore, precum cataractectomia, se consideră ca un risc minor.

La baza stratificării riscului cardiac stă principiul identificării factorilor de risc. Unii dintre aceștia sunt modificabili, astfel, influențând unii factori de risc, putem schimba nivelul de mortalitate și morbiditate.

Intervenția chirurgicală pentru *by-pas*-ul arterelor coronariene (CABG), adăugată la o intervenție noncardiacă, la un pacient cu o boală ischemică a cordului însăși, crește riscul cardiac. S-a adevărit faptul că efectuarea CABG înaintea unei intervenții noncardiace cu scopul de a reduce riscul cardiac nu este justificată. Modificarea riscului preoperator de a face un infarct miocardic postoperator prin efectuarea unei intervenții cardiace, în principiu va depăși beneficiile, deoarece intervenția cardiacă este însuși un factor de risc cardiac.

De fapt, într-un studiu pe 510 bărbați veterani, programați pentru revascularizarea arterelor coronariene, înaintea efectuării unei intervenții noncardiace nu au fost modificate semnificativ rezultatele pentru o perioadă de lungă durată [69]. În pofida faptului că există studii diverse cu surse variate, efectuate pe diferite populații de pacienți, insuficiența cardiacă congestivă ICC rămâne a fi, totuși, un predictor major în rata succesului intervenției chirurgicale. Asocierea dintre semnele clinice ale ICC și complicațiile postoperatorii, evidențiază importanța optimizării funcției cardiace în intervențiile noncardiace planice. Pentru cei vârstnici, IC este asociată des cu

disfuncția diastolică și hipertrofia ventriculară. Acești pacienți cu ICC prezintă o fracție de ejeție a ventriculului stâng în limitele normei, sugerând astfel importanța disfuncției diastolice la această vârstă. De fapt, 1/3 dintre pacienții vârstnici cu IC pot avea funcția sistolică normală.

Alte cauze pentru disfuncția diastolică ar putea fi ischemia miocardului, hipertensiunea accelerată sau boala miocardică intrinsecă cum ar fi fibroza. Din păcate, această diagnoză poate să nu fie percepută în preoperatoriu. Rămâne doar de determinat importanța pronostică în evaluarea funcției diastolice, cum ar fi o ecografie Doppler în preoperatoriu la un pacient cu anamneză de IC [70].

Asocierea hipertensiunii arteriale și dereglarea organelor țintă cum ar fi boala ischemică a cordului, IC, BCV și implicarea renală au fost bine studiate, dar nu în evaluarea și determinarea riscului perioperator. Hipertensiunea nu a fost inclusă în criteriile mari pentru prezicerea riscului cardiac. Pacienții diagnosticați cu hipertensiune au o rezistență sistemică a vaselor periferice foarte crescută și o labilitate cardiovasculară în timpul anesteziei [71].

Reich et al. au raportat o asociere între hipertensiunea intraoperatorie și tahicardie, cu apariția efectelor adverse în timpul intervențiilor de lungă durată. Însă această asociere între hipertensiune și efectele adverse în preoperatoriu nu are o evidență clară [72].

În meta-analiza a 30 de studii, riscul perioperatoriu al complicațiilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi a fost doar puțin elevat (*odds ratio* = 1,35, intervalul de confidență 1,17-1,56), autorii sugerează interpretarea minuțioasă a datelor, deoarece există o heterogenitate a studiilor observaționale. Nu există nicio evidență, care ar opta pentru amânarea intervenției chirurgicale electivă pentru începerea unui tratament al hipertensiunii arteriale cu scop de a reduce riscul perioperator. Ghidurile AHA/ACC denotă că hipertensiunea moderată și joasă nu este un factor de risc independent pentru apariția complicațiilor cardiovasculare perioperatorii, pe când hipertensiunea severă > 180 mmHg și/sau TAS > 110 mmHg necesită a fi controlată în perioada preoperatorie. Din păcate, nu există date care ar sugera că această strategie reduce riscul perioperator [73].

Într-un raport al meta-analizei, efectuată de Howell et al. se sugerează că intervenția chirurgicală trebuie să fie efectuată, dar în acest caz este necesar un management deosebit, în special asupra stabilității cardiovasculare. Important este monitoringul TA invazive, iar TAM trebuie menținută cu 20% față de cea în repaus. Howell et al. au sugerat că la pacienții cu HTA severă, care prezintă dereglări ale organelor țintă, intervenția chirurgicală trebuie amânată, dar această sugestie este bazată pe pacienții terapeutici, dar nu și pe cei chirurgicali [74].

Folosirea perioperatorie a β -blocantelor la pacienții care nu prezintă contraindicații, poate fi o strategie importantă în controlul HTA, precum și în reducerea ischemiei miocardului în perioperatoriu. Au fost efectuate câteva trialuri clinice, care au examinat potențialul efectului benefic al β -blocantelor în îmbunătățirea rezultatului chirurgical [75].

Însă niciunul nu a fost efectuat la pacienții geriatrici. Mecanismul β -blocantelor în profilaxia ischemiei perioperatorii și evenimentelor cardiace perioperatorii, probabil ar fi unul multifuncțional. Mecanismul propus include scăderea suprasolicității cordului din cauza inotropismului și cronotropismului negativ al miocardului și, posibil, îmbunătățirea perfuziei în regiunile ischemizate, prin redistribuția fluxului sangvin. Din cauza tahicardiei crește necesitatea de oxigen a cordului și astfel crește și riscul ischemiei miocardului, deaceia FCC trebuie să fie ghidul de bază în tratamentul cu β -blocante. Efectele hemodinamice ale β -blocantelor depind de statutul cardiovascular al pacientului, tonusul simpatic, tipul anesteziei și terapia cu preparate vasoactive. Răspunsul scăzut la stimularea β -receptorilor în legătură cu vârsta și interacțiunea cu agenții anestezici, pot crește riscul hipotoniei în urma folosirii β -blocantelor în scop profilactic.

În studiul lui Zaugg et al., efectuat pe 63 de pacienți vârstnici, s-a raportat că folosirea β -blocantelor preoperatorii asigură un control hemodinamic mai bun, necesitatea de analgezic redusă, restabilirea mai rapidă din anestezie și nivelul mai scăzut de injurie miocardică, determinată prin nivelul crescut de troponină I. Acest studiu este limitat prin numărul mic de pacienți, dar este unul dintre primii care sugerează nocivitatea relativă a β -blocantelor la vârstnici [76].

Practica arată că β -blocantele sunt puțin folosite în etapa preoperatorie, îndeosebi la vârstnici. Un studiu retrospectiv a constatat, că dintre toți pacienții cu criterii pentru administrarea β -blocantelor în preoperatoriu pentru colecistectomie, doar 30% dintre pacienți au administrat β -blocante [77].

Aceste cifre sunt și mai joase la cei vârstnici. Unii practicieni sunt sceptici în prescrierea β -blocantelor la vârstnici din cauza interacțiunii medicamentoase, agravarea simptomelor BPOC sau exacerbarea hipotoniei, în pofida faptului că folosirea β -blocantelor la vârstnici după IM este asociată cu o rată de supraviețuire mai bună. S-a estimat că folosirea β -blocantelor în preoperatoriu va duce la scăderea mortalității și reducerea costurilor spitalicești la toți pacienții. Astfel, urmând recomandările, β -blocantele necesită a fi indicate pacienților cu boala ischemică a cordului sau care prezintă un factor de risc pentru patologia coronariană [78].

β -blocantele studiate și recomandate pentru protecția miocardului, în perioada perioperatorie sunt: Atenolol 50-100 mg p/o 1/zi; Metoprolol 25-50 mg p/o, de 2 ori/zi și Bisoprolol 5-10 mg/zi.

Timp de un deceniu în lumea întreagă, 1/3 dintre toți vârstnicii care au depășit vârstă de 60 de ani, vor suferi de DZ. În SUA, în urma dezvoltării strategiilor de tratament și depistarea bolilor cronice, populația a început să devină mai bătrână, astfel crescând și numărul de pacienți geriatrici cu DZ, care trec bariera de 60 de ani și mai mult. Riscul pentru deces este mai mare la cei cu DZ, față de cei fără [79].

McBean et al. au demonstrat într-un studiu retrospectiv, că riscul pentru deces la indivizii cu DZ a fost mai mare de 1,6 ori față de cei fără, pacienții fiind deținători de Medicare. Durata patologiei la fel își are impactul asupra ratei dezvoltării complicațiilor, după cum se constată într-o evidență care

demonstrează, că pacienții cu DZ cu o durată mai mare de 10 ani, sunt mult mai compromiși pentru afectarea organelor țintă [80].

DZ se consideră un predictor intermediar pentru un risc de dezvoltare a ischemiei miocardice și este asociat cu un risc crescut de deces în urma dezvoltării IMA [81].

Ghidurile editate de Fundația de Ocrotire a Sănătății din California și Societatea americană de geriatrie, în domeniul îmbunătățirii îngrijirii vârstnicilor cu DZ, au sugerat niște recomandări în managementul vârstnicului. Ghidurile recomandă ca vârstnicii cu DZ, la fel ca și cei sănătoși, să aibă un control glicemic fast, nivelul fiind ca și la cei tineri HbA1 < 7% [82].

Nu există trialuri randomizate care dovedesc că controlul glicemic în preoperatoriu și evaluarea duratei patologiei va îmbunătăți rezultatele postoperatorii, dar s-a dovedit că hiperglicemia ar fi un risc mare pentru infectarea plăgilor postoperatorii. Programul național pentru îmbunătățirea calității intervenției chirurgicale la veterani (National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program), a dovedit că DZ este un factor de risc semnificativ pentru infectarea plăgii postoperatorii [83].

Guvener et al. au demonstrat că hiperglicemia în preoperatoriu este un factor principal de risc, pentru infectarea profundă a sternului la pacienții diabetici, programați pentru *by-pass* coronarian [84].

Evidența conform standardelor recomandă un control glicemic leger (glicemia 9,9-11 mmol/l), față de evidența recentă care a fost bazată pe mai puține dovezi și militează pentru nivelul glicemic 5,5-6,5 mmol/l la pacienții chirurgicali [85].

Ideal ar fi ca pacienții cu DZ să fie operați în primul rând pentru a reduce perioada de foame și pentru a reduce dereglările în controlul glicemiei. În perioada postoperatorie imediată, este important de a monitoriza nivelul glicemic al pacientului la fiecare 1-2 ore în DZ tip I și la fiecare 4 ore la pacienții cu DZ tip II [86].

Prevalența malnutriției la vârstnici este de 2-10%. S-a constatat că complicațiile postoperatorii și decesurile au fost mai des întâlnite la pacienții cu malnutriție, cauzată de patologia de bază. S-a stabilit că nivelul albuminei serice în preoperatoriu este un predictor bun pentru identificarea mortalității postoperatorii în populația geriatrică [87].

Variabila cea mai importantă pentru prezicerea mortalității postoperatorii a fost albumina preoperatorie împreună cu clasificarea ASA a pacienților, acesta fiind al doilea predictor important. Nivelul albuminei < de 2,1 g/dl a fost asociat cu mortalitatea de 29% și morbiditatea de 65% [88]. Controlul multimodal al durerii, revenirea precoce a funcțiilor precum și mobilitatea, s-au constatat a fi benefice în alimentarea fiziologică mai rapidă a pacientului și externarea lui mai precoce [89].

Capacitatea exercițională bună influențează, de asemenea, rezultatul final postoperatoriu. Toleranța la exerciții mai mică de 5 MET a fost asociată cu creșterea dublă a mortalității la bărbați și de trei ori mai mare la femei [90].

Evaluarea pacienților cu toleranță bună și rea la exerciții,

la cei care au fost planificați pentru intervenția chirurgicală noncardiacă, a demonstrat creșterea statistic semnificativă a complicațiilor cardiovasculare, neurologice, transferul neașteptat în TI și, în unele cazuri, decesul bolnavului. Pacienții cu toleranță scăzută la exerciții fizice au probabilitatea mai mare de a dezvolta probleme medicale cum ar fi DZ, BPOC, ICC, HTA, și au un scor ASA mai mare, pe când pacienții cu toleranță bună la exerciții fizice, suportă mai bine stresul chirurgical și sunt mobilizați mai precoce în perioada postoperatorie [91].

Programul preoperator pentru fizioterapie a fost descris ca o metodă, care sporește capacitatea funcțională a pacientului, fiind numită preabilitare. Acest tip de terapie a fost studiat la vârstnicii sociabili. Scopul acestei preabilitări este de a preveni stresul schimbării anturajului și de a îmbunătăți capacitatea pacientului de a suporta stresul intervențional, atât cardiac cât și musculoscheletal. Eficacitatea acestui tip de management rămâne a fi validată cu ajutorul trialurilor, iar până atunci, această preabilitare poate fi recomandată ca strategie preoperatorie de rutină la vârstnici [92, 93].

Testarea preoperatorie de rutină înaintea intervenției chirurgicale planice demonstrează că schimbările datelor de laborator, de obicei, nu influențează conduita managerială [94].

Dzankic et al., în cohorta studiului său, a inclus pacienții > de 70 de ani, programați pentru intervenție chirurgicală noncardiacă, pentru a evalua prevalența și importanța predictivă a datelor de laborator în afara limitelor normei. S-au constatat valori destul de înalte în evaluările ionogramei (0,7-5%), glicemiei (7%), Hb (10%), creatininei (12%), numărului anormal de trombocite (1,9%). Dar la pacienții cu scorul ASA 1-2, dereglările testelor de laborator au fost foarte nesemnificative, la fel ca și în populația de vârstă medie (3,6%). În fine, în toată cohorta vârstnică, niciun test de laborator nu a avut o valoare semnificativă pentru a fi un predictor independent al complicațiilor cu regresie multivariată. Prelevarea probelor de laborator de rutină, în perioada preoperatorie la pacienții chirurgicali geriatrici cu scorul ASA 1-2, pot depista doar câteva devieri [95].

Dereglările pe ECG la fel se majorează cu vârsta, cele mai frecvente devieri în cohorta pacienților cu vârsta > de 80 de ani sunt dereglările de ritm, IM recent cu unda Q, HVS, blocurile de ramură și schimbările segmentale nonspecifice. Dar aceste dereglări sunt comune și au o importanță valorică limitată în precizarea complicațiilor cardiace postoperatorii. Nu există o evidență care să demonstreze că efectuarea ECG de rutină în preoperator reduce rata efectelor adverse. Dar recomandarea recentă pentru efectuarea ECG în preoperatoriu pentru bărbați cu vârsta > 40 de ani, pentru femei > de 50 de ani și la pacienții cu boală coronariană sau cu factori de risc cardiovasculari cum ar fi DZ, HTA, este probabil rezonabilă, deci efectuarea ECG este valabilă înaintea intervenției chirurgicale pentru a afla dacă dereglările sunt vechi sau recent apărute [96].

Odată cu avansarea în vârstă, are o relevanță clinică crescută și creșterea numărului patologiilor cardiopulmonare. La pacienții cu vârsta de până la 50 de ani, probabilitatea unei radiografii patologice variază între 0%-20%, iar la cei peste

50 de ani, crește de la 20% până la 60%. Evaluarea de rutină a radiografiilor cutiei toracice la pacienții programați pentru chirurgia vasculară a demonstrat, că nu a fost nicio amânare de intervenție chirurgicală din cauza radiografiilor patologice. Efectele pozitive ale unei radiografii toracice în perioada preoperatorie se observă la pacienții cu patologie pulmonară. Studiul recomandă efectuarea radiografiei toracice atunci când există o indicație clinică din anamneza bolnavului sau pentru evaluarea fizică a pacientului [97].

Nu există trialuri clinice controlate care să demonstreze că testele de laborator de rutină, ECG și radiografia cutiei toracice duc la descreșterea ratei complicațiilor. Dar informația preluată din ECG și radiografia cutiei toracice poate fi de folos pentru managementul postoperator, deoarece pot identifica dereglări noi apărute și pot fi surse importante pentru compararea datelor. Rata testelor de laborator anormale la vârstnici este mică, dar este mai mare în comparație cu populația tânără. Cu toate acestea, abandonarea testelor de rutină în perioada preoperatorie trebuie bine gândită, deoarece la vârstnici, în timpul unui control uzual, se pot depista diferite patologii, care vor modifica durata intervenției chirurgicale.

Vârstnicii, de obicei, primesc multă medicație, fie cea prescrisă de doctor sau cele administrate de sinestătător (simptomate). În SUA, vârstnicii constituie 13% din populație, dar consumul de medicamente este de 32%. Studiile demonstrează că creșterea consumului de medicamente duce la administrarea incorectă a medicației și la creșterea numărului de reacții adverse [98].

FDA (*food and drug administration*) nu verifică suplimentele nutritive și de aceea calitatea lor lasă de dorit. Unele remedii pe bază de plante au efecte adverse, de exemplu warfarina produce sângerare atunci, când este combinată cu gingo, usturoi sau ginseng, inhibiția MAO este posibilă atunci când se combină cu iarba Sfântul Ion (*Salvia sclarea*), starea de comă survine atunci când se folosesc benzodiazepinele cu *Piper methysticum*, remediu folosit în tulburările de somn. Alte riscuri includ contaminarea, intoxicația cu plumb, incoerența etc. Nu există trialuri controlate, randomizate, care să fi examinat efectele medicației pe bază de plante în perioada perioperatorie și să fi determinat când trebuie suspendat suplimentul în preoperator. Sunt făcute unele recomandări pentru suspendarea *Ephedra sinica*., stimulator central, gingo, și *Piper methysticum*, cu 24-36 de ore înaintea intervenției planificate și stoparea consumului de usturoi, ginseng, și Sf. Ion cu 5-7 zile înaintea intervenției chirurgicale. Articolele date sunt bazate pe o informație limitată despre farmacocinetica acestor plante [99].

La prescrierea medicației, vârstnicii sunt expuși riscului de a o utiliza inadecvat. Inadecvat înseamnă a folosi un remediu, care ar avea, în cazul dat, mai multe riscuri decât beneficii. În 1996, mai mult de 20% de vârstnici au administrat o medicație nepotrivită. Ca exemplu, medicația specifică cum ar fi antihistaminele sau benzodiazepinele, care provoacă riscul căderii sau confuzii.

Agonistini et al. au demonstrat că există o corelație liniară între cantitatea remediilor folosite și riscul efectelor adverse, scăderea ponderală și tulburările de echilibru. Aceste efecte

erau prezente chiar și atunci, când comorbiditatea și indicațiile pentru majoritatea medicamentelor au fost justificate. În ceea ce privește reducerea riscurilor, studiul a demonstrat că informarea pacientului despre folosirea rațională a medicamentelor (dozele și periodicitatea), cauza administrării acestui medicament și informația despre efectele adverse, îmbunătățește receptivitatea și complianța pacientului și reduce rata efectelor adverse în perioada perioperatorie. Se recomandă evaluarea listei medicamentelor pentru polipragmazie, interacțiunea medicamentelor și efectele lor adverse [100].

Concluzii

Pacienții vârstnici, suportând chirurgie noncardiacă, sunt supuși riscului accidentelor cardiace perioperatorii majore. Recunoașterea acestui risc poate influența semnificativ rezultatul după această intervenție.

Prima evaluare a riscului perioperator trebuie să se facă pe baza informațiilor clinice, obținute din anamneză, examenul fizic și evaluarea capacității funcționale.

Examinările paraclinice trebuie recomandate selectiv, pe bază de algoritmi și protocoale recunoscute.

În general, testarea preoperatorie ar trebui să permită pregătirea optimală a pacientului pentru perioada intervenției chirurgicale.

Referințe bibliografice

1. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics-2013. Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:6-245.
2. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Second Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011. ISBN: 9781451113846. 11-17.
3. Stéphane Sabourau. Systolic volume and minimal entropy of a spherical manifolds. *J. Differential Geom.* 2006;74(1):155-176.
4. Klabunde Richard E. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). Amazon Kindle Book. ASIN: B00F0XDT1Y. 2013;4-17.
5. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Second Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011;41-57. ISBN: 9781451113846.
6. Topol Eric J. Textbook of Cardiovascular Medicine. Third Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011;41-57. ISBN-10:7817-7012-2.
7. Topol Eric J. Textbook of Cardiovascular Medicine. Third Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011;460-478. ISBN-10: 7817-7012-2.
8. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Second Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011;97-112. ISBN: 9781451113846.
9. Mărieș L, Manițu I. Diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice. *Acta Medica Transilvanica*. 2013;2(2):133-135.
10. Klabunde RE. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). Amazon Kindle Book. 2013. ASIN: B00F0XDT1Y
11. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Second Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011. ISBN: 9781451113846
12. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):97-104. doi: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d.
13. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(2):F193-206.
14. Sabyasachi Sircar. Principles of Medical Physiology. Georg Thieme Verlag, 2008;263-265. ISBN 978-3-13-144061-7.
15. Tessaro Fernando H. G, Ayala Thais S, Martins Joilson O. Lipid Mediators Are Critical in Resolving Inflammation: A Review of the Emerging Roles of Eicosanoids in Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Research International Article*. ID 568408. 2014;2-8.
16. Sakata D, Yao C, Narumiya S. Prostaglandin E2, an immunoregulator. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2010;112(1):1-5.
17. Polykandriotis E, Arkudas A, Horch RE, et al. Autonomously vascularized cellular constructs in tissue engineering: opening a new perspective for biomedical science. *J. Cell. Mol. Med.* 2007;11(1):6-20.
18. Hart Emma C, Joyner Michael J. The curse of the sympathetic nervous system: are men or women more unfortunate? *The Journal of Physiology*. 2010;588(22):4345-4346.
19. Klabunde RE. Normal and Abnormal Blood Pressure (Physiology, Pathophysiology & Treatment). Amazon Kindle Book. 2013;102-117. ASIN: B00F0XDT1Y.
20. Greco E, Greco R. Carotid baroreceptor stimulation to treat resistant hypertension. *E-journal of Cardiology Practice*. 2013;11(10).
21. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
22. Gupta Mohit D, Meenahalli Palleda Girish, Vijay Trehan, et al. Myocardial Bridging in All Major Epicardial Vessels. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(10):e129-e131.
23. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-146.
24. Semba RD, Najjar SS, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypert*. 2009;22(1):74-9.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001;38(2):274-79.
26. Tziomalos K, Hare JM. Role of xanthine oxidoreductase in cardiac nitroso-redox imbalance. *Front Biosc*. 2009;14:237-62.
27. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25(5):932-43.
28. D'Alessio P. Aging and the endothelium. *Experimental Gerontology*. 2004;39(2):165-171.
29. Santhanam HKL, Lim HK, Miriel V, et al. Inducible NO synthase-dependent S-nitrosylation and activation of arginase1 contribute to age-related endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2007;101(7):692-702.
30. Ziemann SJ, Gerstenblith G, Lakatta EG, et al. Upregulation of the nitric oxide-cGMP pathway in aged myocardium: physiological response to L-arginine. *Circ Res*. 2001;88(1):97-102.
31. Patel RS, Al Mheid I, Morris AA, et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis*. 2011;218:90-5.
32. Lesniewski LA, Durrant JR, Connell ML, et al. Aerobic exercise reverses arterial inflammation with aging in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H1025-H32.
33. Sindler AL, Fleenor BS, Calvert JW, et al. Nitrite supplementation reverses vascular endothelial dysfunction and large elastic artery stiffness with aging. *AgingCell*. 2011;10:429-37.
34. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2010;65:1028-41.
35. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
36. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res*. 1990;67(4):871-85.
37. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1049-58.
38. Cieslik KA, Taffet GE, Carlson S, et al. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(1):248-56.
39. Dai DF, Santana LE, Vermulst M, et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging. *Circulation*. 2009;119(21):2789-97.
40. Groban L, Pailes NA, Bennett CD, et al. Growth hormone replacement

- attenuates diastolic dysfunction and cardiac angiotensin II expression in senescent rats. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2006;61(1):28-35.
41. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science.* 2005;308(5730):1909-11.
 42. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res.* 2007;74(2):184-95.
 43. Mauviel A Transforming growth factor-beta: a key mediator of fibrosis. *Methods Mol Med.* 2005;117:69-80.
 44. Sangaralingham SJ, Huntley BK, Martin FL, et al. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to circulating C-type natriuretic peptide. *Hypertension.* 2011;57:201-07.
 45. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol.* 1989;64:1066-8.
 46. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387-1393.
 47. Fleg JL, Lakatta EG. Normal aging of the cardiovascular system. *Cardiovascular disease in the elderly.* 2007;1-46.
 48. Turner MJ, Mier CM, Spina RJ, et al. Effects of age and gender on cardiovascular responses to phenylephrine. *J Gerontol. Med Sci.* 1999;54A:17-24.
 49. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation.* 1994;89:151-63.
 50. Shankar V, Veeraiyah S. Age Related Changes in the Parasympathetic Control of the Heart. *Int J Scie Res.* 2012;2(6):1-6.
 51. Stratton JR, Levy WC, Caldwell, et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J Am Col Card.* 2003;41(11):2077-83.
 52. Brodde OE, Korschak U, Becker K, et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. *In vitro* and *in vivo* studies. *J Clin Invest.* 1998;101:471-78.
 53. Hoeldtke RD, Cilmi KM. Effects of aging on catecholamine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:479-84.
 54. Rubin PC, Scott PJ, McLean K, et al. Noradrenaline release and clearance in relation to age and blood pressure in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;12:121-25.
 55. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, et al. Effects of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1440-47.
 56. Rinaldi B, Corbi G, Boccuti S, et al. Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. *Exp. Gerontol.* 2006;41:764-70.
 57. Corbi G, Conti V, Russomanno G, et al. Is physical activity able to modify oxidative damage in cardiovascular aging? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012. 728547.47 10.1155/2012/728547.
 58. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, et al. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front. Biosci.* 2012;4:768-78.
 59. Smith EG, Voyles WF, Kirby BS, et al. Ageing and leg postjunctional α -adrenergic vasoconstrictor responsiveness in healthy men. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):63-71.
 60. Seals DR, Dinunno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:1895-1905.
 61. Tellez JO, McZewski M, Yanni J, et al. Ageing-dependent remodeling of ion channel and Ca^{2+} clock genes underlying sino-atrial node pacemaking. *Exp Physiol.* 2011;96:1163-78.
 62. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* 2003;12:9-13.
 63. Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, et al. Increasing heart size and age attenuate anesthetic preconditioning in guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg.* 2005;101:1572-1576.
 64. Marchionni N. Impact of age and comorbidity on the prognosis and management of acute myocardial infarction. (Department of Critical Care Medicine and Surgery, University of Florence, Italy; nmarchionni@unifi.it. VI European Congress of International Association of Gerontology and Geriatrics. Abstract Book. Saint Petersburg, Russia, 2007;13-15.
 65. Snieciński R, Liu H. Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium. *Anesthesiology.* 2004;100:589-597.
 66. Liu LL, Leung JM. Predicting adverse postoperative outcomes in patients aged 80 years or older. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:405-412.
 67. Leung JM, Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1080-1085.
 68. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation.* 2002;105:1257-1267.
 69. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2795-2804.
 70. Hamlin SK, Villars PS, Kanusky JT, et al. Role of diastole in left ventricular function. II: diagnosis and treatment. *Am J Crit Care.* 2004;13:453-466; quiz 467-468.
 71. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004;92:570-583.
 72. Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, et al. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg.* 2002;95:273-277.
 73. Stevens A, Abrams K. Consensus, reviews and meta-analysis. In: Stevens A, Abrams K, Brazier J, et al., eds. *Methods in Evidence Based Healthcare.* London: Sage, 2001;367-369.
 74. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004;92:570-583.
 75. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1789-1794.
 76. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1999;91:1674-1686.
 77. Lindenauer PK, Fitzgerald J, Hoople N, et al. The potential preventability of postoperative myocardial infarction: underuse of perioperative beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med.* 2004;164:762-766.
 78. Schmidt M, Lindenauer PK, Fitzgerald JL, et al. Forecasting the impact of a clinical practice guideline for perioperative beta-blockers to reduce cardiovascular morbidity and mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162:63-69.
 79. Jack L Jr, Boseman L, Vinicor F. Aging Americans and diabetes. A public health and clinical response. *Geriatrics.* 2004;59:14-17.
 80. McBean AM, Li S, Gilbertson DT, et al. Differences in diabetes prevalence, incidence, and mortality among the elderly of four racial/ethnic groups: whites, blacks, Hispanics, and Asians. *Diabetes Care.* 2004;27:2317-2324.
 81. Jack L Jr, Boseman L, Vinicor F. Aging Americans and diabetes. A public health and clinical response. *Geriatrics.* 2004;59:14-17.
 82. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:265-280.
 83. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, et al. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* 2002;103:89-95.
 84. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J.* 2002;49:531-537.
 85. Marks JB. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician.* 2003;67:93-100.
 86. Connery LE, Coursin DB. Assessment and therapy of selected endocrine disorders. *Anesthesiol Clin North Am.* 2004;22:93-123.
 87. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18:737-757.

88. Carney DE, Meguid MM. Current concepts in nutritional assessment. *Arch Surg.* 2002;137:42-45.
89. Gazzotti C, Arnaud-Battandier F, Parello M, et al. Prevention of malnutrition in older people during and after hospitalisation: results from a randomised controlled clinical trial. *Age Ageing.* 2003;32:321-325.
90. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2003;108:1554-1559.
91. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346:793-801.
92. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A prehabilitation program for the prevention of functional decline: effect on higher-level physical function. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1043-1049.
93. Topp R, Ditmyer M, King K, et al. The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clin Issues.* 2002;13:263-276.
94. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am.* 2003;87:7-40.
95. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, et al. The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. *Anesth Analg.* 2001;93: 301-308.
96. Liu LL, Dzankic S, Leung JM. Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1186-1191.
97. Arozullah AM, Conde MV, Lawrence VA. Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am.* 2003;87:153-173.
98. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2001;35:539-545.
99. Yoon SL, Horne CH. Perceived health promotion practice by older women: use of herbal products. *J Gerontol Nurs.* 2004;30:9-15.
100. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52.

An alarm signal for the medical world addressed from the pathological anatomy service in the Republic of Moldova

*E. Melnic¹, M. Raica², E. Foca¹, V. Vataman¹, S. Rusu¹

¹Department of Morphopathology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

Department of Microscopic Morphology/Histology, ² Angiogenesis Research Center Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

*Corresponding author: eugen.melnic@usmf.md. Manuscript received May 26, 2015; accepted June 15, 2015

Abstract

Background: Maintaining the quality and safety of pathology services is crucial for the efficient delivery of health care. However, pathology is, perhaps, the least understood of the medical specialties. In particular, the scope of pathology and the integral role it plays in all areas of medicine are not well recognized even by some of those working in health care environments. Strategic partnerships have as the main goal the enlargement of collaborative research and partnership on national and international level, mainly, but not exclusively in European Research Area. There is a perceived need for improved management practices, use of new technologies, and increased use of some categories of the personnel. Issues with the employment program were mentioned, including tracking, matching people to jobs, training, and finding more opportunities. There was a call for greater visibility in the community (both medical and scientific). The problems facing pathology teaching and pathology teachers mirror those of most other medical disciplines, namely a lack of time and money, and competing pressures from many other sources.

Conclusion: There is the danger of producing doctors who cannot explain disease to their patients, who abuse laboratories and who have no interest in pursuing pathology as a career, leading to a slow and possibly irreversible decline in pathology as a medical profession.

Key words: anatomical pathology, pathology services, health care.

Un semnal de alarmă pentru lumea medicală lansat de serviciul de anatomie patologică din Republica Moldova

Introducere

De-a lungul istoriei s-au realizat mai multe studii în domeniul anatomiei patologice, precum și observații asupra modificărilor structurale produse de anumite maladii. În acele timpuri, medicina era practică cu precădere de preoți, intelectualii timpului, de aceea boala era considerată urmarea pedepsei divine sau a acțiunii malefice a demonilor. Bolile se tratau prin rugăciune sau exorcism, dar și prin remedii materiale ale căror eficiență fusese demonstrată de o practică îndelungată. Odată cu progresul tehnico-științific s-au schimbat și metodele de studiere a modificărilor produse

de boală, respectiv s-au modificat și metodele de tratament. La ora actuală, sunt necesare metode de diagnostic clinic și morfologic cât mai moderne pentru a administra un tratament adecvat sau, cel puțin, să nu fie redus doar la rugăciune.

Dacă rămânem așa cum suntem și am fost 100 de ani în urmă și nu schimbăm modul în care sunt percepute lucrurile, riscăm marginalizarea serviciului morfopatologic cu toate consecințele. Pentru început, propunem modificarea, în special, a sectorului educațional la nivel de programe curriculare universitare și postuniversitare continue, organizate de USMF „Nicolae Testemițanu” sau alte instituții acreditate. Ar

fi binevenită redefinirea sectorului de anatomie patologică, dezvoltarea „laboratoarelor moderne de patologie”, conform modelului american, ceea ce face omul de știință mai accesibil și vizibil pentru colegii săi clinicieni și din alte domenii de asistență medicală [6].

Actualmente, laboratorul morfopatologic este izolat de clinică atât din punct de vedere topografic cât și strategic, nemaivorbind de comunitate și de nevoile pacientului. Trebuie să evităm fragmentarea continuă a disciplinelor clinice tradiționale de serviciul morfopatologic. Ba din contra, este necesară o integrare și colaborare interdisciplinară cât mai strânsă, altfel nu putem supraviețui ca medici. În prezent, hematologia și imunologia tind să formeze discipline clinice în medicină, care vor duce la scăderea și mai mult a coeziunii dintre mediul academic și cel al medicinei clinice de diagnostic [1].

Ministerul Sănătății și asociațiile profesionale trebuie să ratifice consolidarea disciplinelor medicale și să emită reguli stricte în ceea ce privește calificările profesionale și de formare continuă pentru fiecare unitate a personalului de laborator medical și științific.

Implicarea personalului calificat, a laboranților experimentați, managerilor și auditorilor în serviciul morfopatologic va revoluționa și va optimiza serviciul ca parte integrată în sistemul medical.

Perspective de dezvoltare a serviciului anatomopatologic în Republica Moldova

Examinând în ședința Colegiului Ministerului Sănătății informația privind serviciul anatomopatologic din Republica Moldova și perspectivele lui de dezvoltare, s-au constatat probleme majore în organizarea activității acestui serviciu, condițiile de activitate și dotarea acestuia cu dispozitive medicale și consumabile.

Conform sarcinii efectuate de către secțiile anatomopatologice în perioada ultimilor 3-5 ani (în medie 296783 de investigații histopatologice și 7047 necropsii) și conform normativelor, prevăzute de Ordinul MS nr.482 din 21.11.2006 „Cu privire la statele de funcții pentru personalul medical al serviciului de expertiză morfopatologică (prosecturi)”, numărul de unități de medici-anatomopatologi trebuie să fie de circa 200 (150 de unități pentru cercetările histopatologice și 60 – pentru necropsii). În realitate însă, la ora actuală, în listele de personal ale spitalelor sunt incluse în total 120,25 unități de medici-anatomopatologi.

Luând în considerație raportul medic:laborant de 1,0:1,5, prevăzut de același Ordin, numărul de unități de laboranți trebuie să fie de 300, la moment fiind prevăzute 132,75 unități.

Supraîncărcarea activității cotidiene a medicilor-anatomopatologi și a laboranților poate cauza erori profesionale.

Există o carență serioasă de specialiști în domeniul anatomiei patologice, atât de medici, cât și de laboranți-histologi. În mediul absolvenților USMF „Nicolae Testemițanu”, anatomia patologică nu este considerată o specialitate prestigioasă. Specialiștii în anatomia patologică sunt supuși riscului înalt al infectării (SIDA, TBC, infecții epidemice), lucrând în condiții nocive, fiind expuși traumatismelor etc., și activând într-un mediu psihologic specific (contact permanent cu persoane în doliu, în stare psihoemoțională deprimantă etc.). De aseme-

nea, angajații secțiilor sunt în contact permanent cu reactive chimice toxice (formalină, toluen, xilol, fenol, acizi etc.), material postoperator, cadavre, resturi și deșeuri biologice, din care cauză mulți colaboratori suferă de afecțiuni alergice, acuză insensibilitate la gust și miros.

Salarizarea insuficientă a angajaților catedrelor de morfopatologie (anatomie patologică), precum și a colaboratorilor științifici ai Institutului Oncologic, ICȘDOSMșiC, Institutului de Ftiziopneumologie și altor instituții științifice a dus la o carență majoră de cadre didactice și științifice de profil anatomopatologic. Salarizarea medicilor-anatomopatologi începători, fără stagiu de muncă și categorie de calificare este la un nivel jos. În scopul menținerii lor în serviciu trebuie de revăzut salariul inițial al medicilor-anatomopatologi începători și de aplicat alte metode de stimulare financiară.

La starea precară a personalului medical în cadrul serviciului anatomopatologic contribuie și condițiile nesatisfăcătoare de lucru, în care activează specialiștii. Sediile secțiilor anatomopatologice sunt într-o stare dezastruoasă, în majoritatea cazurilor, și nu corespund cerințelor în vigoare.

În majoritatea secțiilor nu există sau necesită reparație camerele (instalațiile) frigorifice pentru păstrarea cadavrelor, cu atât mai mult că, de regulă, în centrele raionale serviciul anatomopatologic este comasat cu expertiza medico-legală.

Nu toate secțiile de anatomie patologică dispun de sală funerară, amenajată conform anumitor criterii estetice și religioase.

Infrastructura secțiilor de anatomie patologică este subdezvoltată, lipsește echipamentul special modern, iar cel existent este depășit, atât fizic, cât și moral. Este necesară o reînnoire totală a aparatului și instrumentarului tuturor secțiilor de anatomie patologică, a laboratoarelor histopatologice din spitalele, în care funcționează secții de chirurgie și ginecologie, la prima etapă asigurând un nivel modern de dotare tehnică a 7-9 laboratoare zonale (regionale).

Totodată, este necesară asigurarea cu instrumentar și aparat modern a secțiilor anatomopatologice, unde activează medici tineri (Căușeni, Orhei, Anenii-Noi, Hâncești, Florești, Rezina, Cahul).

Secțiile de anatomie patologică nu dispun de sisteme de ventilație și duș pentru personal, în majoritatea cazurilor nu este asigurată o alimentație de protecție (lapte dulce).

Secțiile anatomopatologice de performanță, în special ale SCR, Institutului Oncologic, CȘPSMșiC și CNȘPMU nu sunt asigurate pe deplin cu echipament și reactive necesare pentru efectuarea investigațiilor imunomorfologice (markeri tumoral, receptori celulari, biopunctate renale și hepatice etc.) strict necesare; nu sunt dotate cu computere și conectare la Internet, ceea ce ar permite efectuarea consultațiilor telepatologice. Ele nu sunt asigurate cu aparate de fotografiat digitale pentru fotografierea preparatelor macro- și microscopice, crearea unei baze proprii de imagini, ceea ce ar contribui la ameliorarea nivelului demonstrativ al conferințelor clinico-patologice, îmbunătățirea calității analizelor clinico-morfologice, mai ales în contextul cerințelor actuale privind medicina bazată pe dovezi, precum și în scopuri științifice.

Un aspect foarte important al serviciului anatomopatolo-

gic ar fi formarea profesională a medicilor. În ultimul deceniu, anatomopatologii din Republica Moldova practic nu participă (cu mici excepții) la congrese și conferințe internaționale, stagieri, schimburi de experiență cu colegii din străinătate, ceea ce se explică prin problemele financiare. Există un decalaj enorm față de țările UE referitor la implementarea metodelor moderne de diagnostic anatomopatologic. Totodată, există discrepanțe între spitalele raionale și spitalele republicane/municipale. Este necesară aplicarea unor noi metodologii de formare profesională și instruire continuă în domeniu la nivel național, în afară de cursurile de perfecționare, care se practică în prezent.

Pregătirea laboranților-histologi în coordonare cu Colegiul de medicină, organizarea perfecționării și reciclării sistematice a laboranților-histologi este insuficientă.

Există curențe ce țin de monitorizarea și controlul calității investigațiilor anatomopatologice, iar în perspectivă acreditarea secțiilor/laboratoarelor.

În acest context, ținând cont de importanța serviciului anatomopatologic în vederea stabilirii diagnosticului în baza studierii schimbărilor macroscopice și microscopice a celulelor și a țesuturilor, modificărilor structurale produse în organismul uman, necesitatea măsurilor prompte pentru ameliorarea situației în domeniul respectiv, Colegiul Ministerului Sănătății

HOTĂRĂȘTE:

1. A aprecia cu rezerve majore organizarea activității Serviciului anatomopatologic din Republica Moldova, condițiile de activitate și dotarea acestuia cu dispozitive medicale și consumabile în majoritatea instituțiilor medico-sanitare din republică nefiind în corespundere cu cerințele în vigoare.

2. Directorii Direcției Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Direcția Sănătății și Protecției Sociale UTA Găgăuzia, Șeful Secției Sănătate a Primăriei mun. Bălți, conducătorii instituțiilor medico-sanitare spitalicești republicane, municipale și raionale:

1) vor întreprinde măsuri de rigoare în vederea asigurării condițiilor de activitate pentru Serviciul anatomopatologic, asigurând efectuarea reparațiilor inclusiv capitale, la necesitate, cu reconstrucția rețelelor de apă și canalizare, asigurarea cu apă caldă, agent termic etc.

Termen: trimestrul IV 2011 – semestrul I 2012.

2) vor planifica resursele financiare necesare pentru dotarea Serviciului anatomopatologic cu camere-frigidere, dispozitive medicale și consumabilele necesare în volum deplin, inclusiv aparate de fotografiat digitale.

Termen: trimestrul IV 2011 – semestrul I 2012.

3) vor conlucra cu autoritățile administrației publice locale în vederea asigurării Serviciului anatomopatologic cu sală funerară, amenajată conform anumitor criterii estetice și religioase.

Termen: trimestrul IV 2011 – semestrul I 2012.

4) vor crea condiții atractive de activitate pentru specialiștii din Serviciul anatomopatologic, asigurând motivarea acestora prin stabilirea unui coeficient de multiplicare majorat, în

special pentru tinerii specialiști, inclusiv instruirea continuă a acestora etc.

Termen – permanent.

5) vor informa Ministerul Sănătății despre măsurile întreprinse în vederea realizării prevederilor prezentei Hotărâri în termen până la 20 iulie 2012.

3. Direcția Management personal medical, performanță și calitate a serviciilor, rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (dl Ion Ababii):

vor organiza planificarea și instruirea specialiștilor în anatomopatologie în vederea asigurării instituțiilor medico-sanitare cu specialiștii necesari, în corespundere cu normativile în vigoare.

4. Direcția management servicii medicale integrate (dna Tatiana Zatic), de comun cu specialistul principal al Ministerului Sănătății în anatomia patologică (dl Vladimir Vataman):

1) vor urgenta definitivarea ordinului de reglementare a activității Serviciului anatomopatologic, normelor de dotare în funcție de nivelul instituției medico-sanitare.

Termen – trimestrul IV.

2) vor întreprinde măsuri de intensificare a lucrului organizator-metodic și consultativ, asigurând colaborarea între instituțiile medico-sanitare raionale, municipale și spitalele republicane specializate. Termen – permanent.

5. Controlul realizării Hotărârii în cauză se atribuie dlui Gheorghe Țurcanu, viceministru.

Cu toate acestea, resursele trebuie utilizate maximal nu doar din cauza presiunilor investitorilor. O atitudine corectă și rațională ne permite să cerem noi implementări și raționalizări din partea organelor de control și gestionare. Urmărind aceste modificări la colegii noștri români, observăm o creștere evidentă a calității lucrului, ceea ce ne dorim să obținem și la noi în țară [5].

Probleme-cheie în livrarea serviciilor:

- Importanța integrării lucrului patologilor cu alte discipline clinice din spitale. Aceste interfețe pot fi gestionate dacă serviciile sunt furnizate la fața locului.
- Necesitatea definirii calitative și cantitative a diversității serviciilor nu se reduce doar la o analiză, dar include și servicii de consultare, interpretare, caracteristici suplimentare cum ar fi: controlul infecțiilor, autopsii, audit clinic, cercetare, educație și formare profesională.
- Necesitatea asigurării standardelor de calitate.
- Rolul-cheie în monitorizarea contractelor, inclusiv evitarea stimulentele ilegale pentru utilizarea necorespunzătoare a serviciului.
- Necesitatea asigurării rapoartelor de laborator pentru serviciul epidemiologic.

Standardele serviciului anatomopatologic în RM sunt foarte joase, insuficiente în stabilirea unui diagnostic de excelență, spre regret este considerat inutil chiar și de medicii cliniciști. Secțiile anatomopatologice sunt acreditate de Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate, indiferent de condițiile deplorabile în care există.

Nu sunt deloc atractive și de perspectivă pentru cadrele medicale tinere. Actualmente, în RM nu este nevoie de progresul tehnico-științific în domeniu deoarece nu poate fi

aplicat practic. Colaboratorii departamentului de patologie sunt angajați în traininguri, perfecționări, programe științifice de colaborare internațională în vederea ridicării nivelului profesional, dar spre regret toate aceste eforturi sunt inutile pentru RM.

Sectorul biotehologic, care activează timp de jumătate de secol, este incapabil să respecte normele și cerințele actuale, spre exemplu, în domeniul chirurgiei și neurochirurgiei unde stabilirea diagnosticului extemporaneu are un rol decisiv în conduita intra- și postoperatorie. Doar o evoluție sinergică a sectoarelor susnumite ar putea asigura un viitor inovativ, ar putea crește performanțele medicilor practicieni și reduce considerabil rata iatrogeniilor medicale.

În genere, oamenii de știință și medicii practici nu sunt familiarizați cu drepturile de proprietate intelectuală și aspectele exploatarea noilor tehnologii și protecția drepturilor de proprietate intelectuală sunt vitale pentru continuarea cercetărilor de bază cu/fără cooperarea intereselor biotehnologice externe. În laboratoare moderne este inacceptabilă testarea neoficială a reactivelor sau kiturilor.

Este general acceptat, că cererile de servicii sunt în creștere de la an la an, cu puține investiții strategice ale resurselor și proiectanților în departamentele de patologie. În prezent, este insuficient timp pentru gândire strategică. Este necesar să punem accentul pe productivitate, reflectată în noi aranjamente contractuale pentru medicii patologi. Cel mai mulți dintre noi se lamentează de creșterea volumului de muncă, dar nu urmăresc și să prezinte rezoluția necesară în scopul de a depăși cu adevărat această dificultate. Această problemă necesită o analiză fundamentală și corectare instantanee deoarece de ea depinde corectitudinea și exactitatea diagnosticului stabilit. Examinarea și analiza a 10 cazuri este mult mai simplă decât a 40 în aceeași perioadă de timp. Este vorba nu doar de volumul de lucru, dar și de particularitățile fiziologice ale organului vizual, ale capacității mentale și atenției, care scad odată cu oboseala. Acest fapt induce apariția erorilor de diagnostic, respectiv și tratament a persoanelor în cauză. Lipsa de personal medical, în special în examenul histopatologic, au scos în evidență probleme cu recrutarea și menținerea personalului, care ar putea avea repercusiuni grave în viitor. Finanțarea inadecvată a subdiviziunilor anatomopatologice face parte din aceeași problemă – volum de lucru dublu sau triplu contra calității lucrului. Se pare că suntem percepuți ca fiind periferici, aproape de prisos în activitatea generală a spitalelor. Este clar că abilitățile noastre de avocați bugetari necesită o măiestrie semnificativă în concurența cu disciplinele clinice.

Livrarea serviciilor de către mai multe centre medicale ar induce o concurență care, de asemenea, ar spori calitatea lucrului, fapt oportun pentru beneficiari și instituțiile care oferă aceste servicii medicale [2, 3, 4].

Posibilitățile sec. XXI sunt foarte mari și pot optimiza atât stabilirea diagnosticului veridic cât și calea spre tratamentul corect și oportun pentru fiecare pacient în parte.

Separarea financiar-structurală a departamentului nu s-a încununat cu succes, în pofida faptului că structura existentă

prezintă conflict de interese dintre subdiviziunile spitalelor, administrație și beneficiari. Ca orice model financiar trebuie să aibă venit și investiții de capital nu doar pentru a-și menține activitatea, dar și pentru creștere profesională. De multe ori, o creștere strategică este sacrificată pe altarul utilității, fapt care nu ar trebui tolerat. Conceptul de promovare nu este adoptat de actuala conducere, deși noi încurajăm tinerii absolvenți să îmbrățișeze această profesie, să facă cercetări pentru a căpăta performanțe. Politica de non-recompensă progesează semnificativ și, în pofida acestui fapt, specialiștii de toate categoriile se străduie să corespundă nivelului și cerințelor europene. Suntem cu toții conștienți de tendințele migratorii ale medicilor calificați și a oamenilor de știință, care fiind subestimați, subevaluați și nefiind susținuți reprezintă o pierdere intelectuală uriașă pentru medicina contemporană în sectorul public. Programele de dezvoltare strategică trebuie promovate pentru tinerii specialiști și absolvenți ai USMF „Nicolae Testemițanu” pentru a menține și dezvolta expertiza medicală. Percepția de patologie de către publicul larg, în special în urma recenteii controversate medicale, este una foarte vagă, referitor la activitatea oamenilor de știință, patologi adevărați, la relevanța patologiei pentru medicina modernă. În prezent, nu există programe și fonduri de mobilizare a învățământului în domeniul educației, al doilea nivel, care să examineze critic structura departamentelor medicale sau să dea o evaluare reală a acestora.

Serviciul morfopatologic la nivel educațional

Modernizarea și reorganizarea serviciului morfopatologic necesită, în primul rând o raționalizare a sistemului educațional medical. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” este unica organizație care este responsabilă pentru instruirea medicală superioară în Republica Moldova. Este vorba despre integrarea în comunitatea europeană pentru a avea acces la rețeaua internațională a instituțiilor medicale. USMF trebuie să pregătească 300-400 de cadre medicale anual, oferind tehnologii moderne, inclusiv telemedicină virtuală, nanomedicină și cursuri de medicină moleculară.

Una din consecințele marginalizării actuale a patologiei academice va fi incapacitatea noastră de a atrage absolvenți calificați în medicina de laborator. Anticipiez că vor fi mai puțini medici stagiați calificați disponibili, în special în disciplinele de bază cum ar fi: științe celulare, genetică medico-legală, citogenetică și patologie moleculară. Aceste ramuri înguste ale patologiei vor exista, posibil, ca discipline separate odată cu dezvoltarea furtunoasă a tehnologiilor moderne.

În pofida recomandărilor de finanțare guvernamentală corespunzătoare a instituțiilor medicale, în învățământul superior a continuat scăderea subsidiilor. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a optat pentru menținerea nivelurilor de personal suficient pentru a susține schimbările majore curriculare adoptate. În special, reducerile de finanțare au un impact negativ asupra evoluției progresive a patologiei la nivel academic. Insuficiența personalului academic a creat o criză de predare a patologiei, în special în ultimii ani. Spre exemplu, disciplina Morfologie normală trebuie să fie predată de medici morfologi. Sarcina didactică la histologie prevalează mult față de cea de anatomie

patologică. Studenții trebuie să „învețe” și nu „să fie învățați” – un precept care constituie doar niște justificări pentru a reduce personalul academic la minimum. Nu există îndoială, însă, că studenții preferă să fie învățați (sau supravegheați) de către experți în subiectele pe care le învață. În același timp, numărul studenților crește, fapt care sugerează ideea, că numărul profesorilor trebuie să fie în concordanță cu cel al studenților, ceea ce nu se întâmplă. Volumul de lucru al unui profesor universitar din mediul academic este destul de înalt, fapt care influențează atât calitatea predării, cât și calitatea cercetărilor științifice. Tot în această ordine de idei, suferă diversitatea și calitatea materialului didactic. Actualmente, studenții trebuie să posedă cunoștințe teoretice și abilități practice pentru a corespunde cerințelor medicinei moderne care, apropo, se modernizează pe zi ce trece. Deci, nu doar studenții ci și profesorii trebuie să-și perfecționeze cunoștințele și dexteritățile în domeniu. Optimizarea insistenței a cadrelor didactice universitare și de cercetare este mai mare ca oricând, și fiind afectați de criza financiară, acestea obțin granturi ca să publice articole în reviste cu factor de impact. Acest lucru este valabil mai ales pentru cercetătorii tineri care, din cauza naturii necorespunzătoare a cercetărilor, de multe ori trebuie să lucreze din greu pentru a obține subvenții din granturi. Nu este de mirare, că instruirea și cercetarea nu sunt nici pe departe primele în lista de priorități. Până în prezent, universitățile nu au avut de înfruntat consecințe financiare ca urmare a evaluărilor calității de predare, dar acest lucru ar putea fi schimbat în viitor, atunci când studenții, devenind consumatori de la introducerea taxelor de școlarizare, vor înainta anumite cerințe față de calitatea predării. Dacă acest lucru se întâmplă, este posibil ca profesorii buni să aducă venit universităților, în același mod în care o fac cercetătorii buni. O astfel de politică ar permite cadrelor didactice angajate să profite de timp și resurse pentru a dezvolta nu numai cursurile lor dar, de asemenea, propria lor carieră, în speranța că în cele din urmă vor fi recunoscuți și promovați doar în baza portofoliului lor de predare. Deci, insuficiența cadrelor în domeniul anatomie patologică cu creșterea activă a normelor clinice pot avea un efect dramatic asupra serviciului morfopatologic în RM.

Problemele cu care se confruntă cadrele didactice și patologia ca disciplină oglindesc și situația celorlalte discipline, supuse de asemenea lipsei de timp și bani, precum și presiunilor concurenței. Patologia la nivel academic este în pericol de dispariție, motiv care provoacă niște întrebări, necesitând răspunsuri și soluții: cine va preda studenților disciplina patologie în viitor și care vor fi modelele de urmat pentru generațiile viitoare de patologi?

Predarea este o sarcină care necesită entuziasm și timp, și dacă este făcută calitativ, este recompensată. Dacă profesorii patologi ai viitorului pot restabili profilul, curricula disciplinei lor, există speranță, că medicii nou calificați vor înțelege logica medicală, vor utiliza corespunzător laboratoarele și vor tinde să devină medici patologi. Dacă nu, există pericolul ca tinerii medici să nu poată explica pacienților ce li se întâmplă și de ce, să fie inapți să facă recomandări, să facă abuz de laboratoare și să nu aibă rezultate. Acest dezinteres față de patologie va

duce la un declin lent și, eventual, ireversibil al patologiei ca profesie medicală.

Concluzii

Serviciul morfopatologic furnizează informații esențiale despre diagnostic pentru a permite îngrijirea pacienților în spital și în afara lui. Dacă încercăm să facem o retrospectivă, observăm că pe parcursul anilor, volumul de lucru a crescut semnificativ, în pofida faptului că finanțarea a scăzut tot semnificativ. Odată cu creșterea volumului de lucru, este binevenită automatizarea unor procese, care ar permite prelucrarea unui eșantion mai mare de teste și, respectiv, ar crește eficiența și s-ar reduce timpul util de lucru. Sigur este o provocare: nu toate serviciile anatomopatologice sunt pe deplin acreditate și structurile actuale de prestare a serviciilor este puțin probabil să fie durabile și cu venituri stabile, având în vedere cererile plasate ale serviciului medical. Serviciul anatomopatologic ar trebui să respecte toate standardele relevante, inclusiv cele de acreditare internațională.

Structura investigațiilor anatomopatologice s-a schimbat radical, ponderea cercetărilor intravitale a devenit prioritară. Diagnosticul microscopic este indispensabil în anumite domenii ale medicinei clinice. Niciun chirurg, oncolog, ginecolog nu va recurge la o intervenție chirurgicală radicală în caz de tumoare fără confirmare morfologică, niciun specialist în chimioterapie nu va prescrie tratament fără cunoașterea tipului histologic al tumorii care, din păcate, astăzi nu poate fi efectuat pe deplin din lipsă de cadre, metode, tehnologii... Șirul poate continua dar rezultatele tratamentului nu se schimbă.

Medicul anatomopatolog are privilegiul de „a vedea” boala în cadrul celular și, de multe ori, de a pune diagnosticul corect sau chiar de a determina, prin detaliile celulare pe care le identifică, tratamentul cel mai adecvat pentru pacient și boala lui. În special, aceasta se referă la determinarea profilului hormonal al tumorilor endocrine, tratamentul acestora poate fi realizat corect doar dacă determinăm exact diagnosticul.

Scopul final este un diagnostic corect și rapid în vederea stabilirii celui mai optim tratament pentru pacient și un permanent dialog între clinician și anatomopatolog. Dezvoltarea unei culturi de excelență a serviciilor morfopatologice și îmbunătățirea continuă a calității lor, este unica cale spre edificarea unei societăți sănătoase.

Referințe bibliografice

1. Boscarino JA. Inaccurate data on the quality of care may do more harm than good an alternative approach is required. *Am. J. Med. Q.* 1997;12:196-200.
2. Gabril MY, Yousef GM. Informatics for practicing anatomical pathologists: Marking a new era in pathology practice. *Mod Pathol.* 2010;23:349-58.
3. Hall R. Access and Excellence: Acute Health Services in Wales, 2000.
4. Health Information Technology for Economic and Clinical Health or HITECH Act. Available from: <http://www.waysandmeans.house.gov/media/pdf/110/hit2.pdf> [last accessed on 2010 Aug 5].
5. Narayanan S. Technology and laboratory instrumentation in the next decade. *MLO Med. Lab. Obs.* 2000;32:24-27, 30-31.
6. Юрьев ВК, Куценко ГИ. Общественное здоровье и здравоохранение. СПб., 2000;914.

Lev Tarasevici (1868-1927)

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 16 februarie 2015; acceptat pe 02 April, 2015



Fig. 1. Lev Tarasevici.

Lev Tarasevici s-a născut la 14.02.1868 la Tiraspol, într-o familie de nobili. În anii 1879-1882 își face studiile la progimnaziul din Chișinău, apoi la gimnaziul gubernial din Chișinău, pe care îl absolveste în 1886 cu medalie de aur. Alege să-și continue studiile universitare la Universitatea Imperială Novorossiisk din Odesa (astăzi Universitatea Națională I. I. Mecinikov), la secția de științe naturale a Facultății de fizică și matematică (1886–1891). Urmează doi ani de studii la Academia Medico-Militară din Petersburg, după care în 1893–1897, studiază la Facultatea de Medicină a Universității din Paris, pe care o absolveste cu titlul de doctor în medicină.

Își începe activitatea în 1899 la catedra de patologie generală, la renumitul patolog rus V. V. Podvîsoțkii la Universitatea din Kiev, iar în 1900-1902 deja activează la Institutul Pasteur din Paris împreună cu I. I. Mecinikov, fiind unul din discipolii săi favoriți și promotor al teoriei celulare a imunității.

Ulterior activează în calitate de:

- docent la Universitatea Imperială Novorossiisk din Odesa (1902-1907);
- profesor la Universitatea de Stat din Moscova (1907-1911), de unde pleacă împreună cu un grup de profesori în semn de protest față de politica ministrului educației L. Casso;
- profesor și șef al Catedrei de bacteriologie la Cursurile Superioare Medicale pentru Femei din Moscova (1908-

1918), care ulterior sunt transformate în Universitatea a 2-a din Moscova (1918-1924) (azi Universitatea de Stat de Medicină din Rusia).

- inspector militar sanitar principal al armatei ruse în timpul primului război mondial, fiind inițiatorul și organizatorul vaccinării ostașilor împotriva febrei tifoide și holerei. Sub conducerea sa a fost dezvoltat un program de măsuri antiepidemice pentru Consiliul Medical al Guvernului Provizoriu.

Din 1918, este fondator și director al Stațiunii de control al serului și vaccinului din Rusia, reorganizată ulterior în Institutul de control al serului și vaccinului (azi Institutul de Stat de Cercetări Științifice în domeniul Standardizării și Controlului Preparatelor Medicale Biologice „L. A. Tarasevici”). Din 1920 devine fondator și prim director al Institutului de Stat al Ocrotirii Sănătății în numele lui Louis Pasteur (GINZ), care includea mai multe instituții științifice de specialitate, inclusiv Institutul de control al serului și vaccinului. În acest institut a muncit până la moarte.

Lev Tarasevici a fost inițiatorul reformelor în predarea disciplinelor medicale și un susținător energic al dreptului femeilor de a studia la facultățile de medicină, de asemenea, un apreciat cercetător științific în domeniul imunologiei și microbiologiei medicale. Este cunoscută lucrarea sa de teză „Cu privire la doctrina hemolizinei: cercetare istorico-critică și experimentală”, bazată pe rezultatele obținute de autor în laboratorul lui Mecinikov, în care analizează aspectele imunologice și modalitatea de dezvoltare a răspunsului imun la eritrocitele străine. La acea vreme, activitatea profesorului Tarasevici referitor la hemolizina a fost de mare importanță pentru aplicarea a două teorii de bază în imunologie (celulară și humorală), precum și prezentarea unor dovezi că răspunsul imun depinde de o interacțiune complexă a factorilor celulari și humoral. El a descoperit că ganglionii limfatici și splina, organe bogate în macrofage, posedă calități hemolitice, în timp ce măduva osoasă este lipsită de această capacitate. Studiul hemolizinelor a avut un rol important în dezvoltarea teoriei rolului sistemului reticulo-endotelial în imunitate și a învățării despre anafilaxie.

În 1911, Lev Tarasevici a participat la expediția lui Mecinikov din stepa calmăcă cu scopul de a studia tuberculoza în regiune. El a avut o contribuție semnificativă în soluționarea problemelor epidemiologice și de prevenire a tuberculozei, holerei, febrei tifoide, tifosului exantematic, malariei, dizenteriei, sifilisului. Principalele direcții ale activității sale au fost: aprecierea morbidității, imunizarea naturală, formarea imunității colective și impactul acesteia asupra circulației

agenților infecțioși. Lucrările sale au contribuit enorm la formarea epidemiologiei ca ramură independentă a științei medicale, direct legată de practica măsurilor antiepidemice.

La începutul dezvoltării erei vaccinării, Lev Tarasevici a fost un susținător activ al imunizării în prevenirea epidemiilor bolilor infecțioase. Articolele și discursurile sale, abordarea sa echilibrată a vaccinării în masă a jucat un rol esențial în aplicarea acestei metode în prevenirea infecțiilor în Rusia. Cu efortul său a fost organizată vaccinarea militarilor și refugiaților împotriva holerei și febrei tifoide, cât și a nou-născuților împotriva tuberculozei. Lev Tarasevici a promovat dezvoltarea tendințelor moderne de vaccinare, în special, dezvoltarea metodelor de imunizare orală după Bezredke.

A fost fondator și redactor (din 1924) al publicației științifice *Журнал патологии, микробиологии и инфекционных болезней* (astăzi: *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*). Lev Tarasevici a fost membru titular al Academiei de Științe din Ucraina din 1925; membru corespondent al Societății de Patologie din Franța (1923); membru al Societății de Medicină din Berlin. Autor a peste 90 de lucrări științifice în domeniile microbiologiei, epidemiologiei, originii hemolizinelor, vaccinării contra tuberculozei.

A decedat la 12 iunie 1927, la doar 59 de ani, răpus de boală, într-un sanatoriu de sub Dresden, Germania, urna cu rămășițele lui pământești fiind adusă și înhumată la Moscova. A fost un reprezentant tipic al intelectualității de până la revoluție, erudit și educat. Cei care l-au cunoscut au vorbit despre bunătatea lui nemărginită, sensibilitatea și delicatetea cu care trata orice problemă. A fost căsătorit cu cântăreața Anna Stenbok-Fermor și a avut trei copii: Iulia, Alexandru și Chiril. Meritele sale deosebite în dezvoltarea sistemului sănătății URSS nu au împiedicat sovietele să-l deporteze pe viață, în 1938, pe soțul fiicei sale Iulia, Vladimir Stepun, artist al МНАТ-ului (Московский Художественный Академический Театр).

Astăzi numele vestitului savant Lev Tarasevici îl poartă cu onoare Institutul de Stat de Cercetări Științifice în domeniul Standardizării și Controlului Preparatelor Medicale Biologice

din Moscova și Colegiul de Medicină din Tiraspol. Deși nu a activat în Basarabia de atunci, ne putem mândri cu cel care a dus faima țării noastre departe, lăsând o amprentă profundă în știința medicală mondială și fiind un pionier în domeniul imunologiei și epidemiologiei.

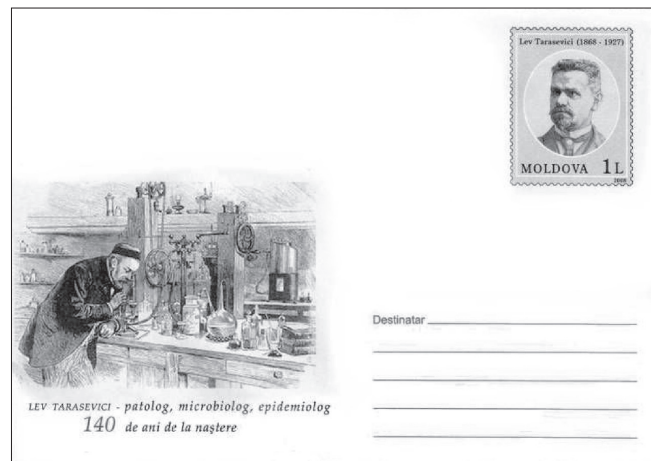


Fig. 2. La a 140-a aniversare de la nașterea vestitului savant, Poșta Moldovei a emis un plic și timbru personalizate în memoria sa.

Referințe bibliografice

1. Academicieni din Basarabia și Transnistria, 118-120.
2. Doing Medicine Together: Germany and Russia Between the Wars. University of Toronto, 2006;168.
3. Jarcuțchi, Ion. Comisia Gubernială Științifică a arhivelor din Basarabia (sf. sec. XIX - începutul sec. XX). Academia de Științe a Moldovei. Chișinău, 2011;41, 143-144.
4. Moldova Stamps Org. Catalogul de Timbre din Republica Moldova <http://www.moldovastamps.org/ro/catalogue-envelopes-issue.asp?issueid=394> accesat la 03 martie 2015.
5. ТАРАСЕВИЧ Лев Александрович. Большой Энциклопедический словарь, 2000.
6. Михаил Булгаков и Житомир. *Журнал Житомира*. <http://zhzh.info/publ/13-1-0-1988> accesat la 05 martie 2015.
7. Тарасевич, Лев Александрович. Википедия, https://ru.wikipedia.org/.../Тарасевич,_Лев_Александрович accesat la 04 martie 2015.

RECENZIE

la monografia profesorului Gheorghe Ciobanu „Resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală”
Chișinău, 2014, Vol. I – 772 p.; Vol. II – 1036 p.



După monografia „Șocul”, înalt apreciată de opinia medicală din Republică, iată că a apărut o nouă publicație de elită „Resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală”, vol 1, 2, editată la tipografia „Nova Prim”, la recomandarea Consiliului Metodic Central al USMF „Nicolae Testemițanu”, avându-i drept referenți pe Gh. Ghidirim, academician al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef catedră Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”, St. Groppa, academician al AȘM, coordonator al secției Științe medicale, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef catedră Neurologie și neurochirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu” și V. Cojocar, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef catedră Anesteziologie și reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”.

În preambula monografiei, autorul constată că asistența medicală urgentă este una *polisilogistă, polipractică și multidisciplinară*. Începând de la teantropul Asclepios, urmat de Rudolf Virchow, perioada industrializării și cea contemporană, caracterizată prin creșterea incidenței aterosclerozei cu consecințe cardiace și cerebrale, acesta este parcursul scurt al cunoașterii patologiei cardiovasculare, pulmonare și cerebrale. Creșterea populației până la 7 mlrd de locuitori cu 10% - oameni vârstnici și cu o perspectivă de 21% către 2050 fac problemele abordate extrem de importante pentru medicina de urgență. Aceasta, conform autorului, necesită reorganizarea și fortificarea capacităților de intervenție, stabilizare și tratament, monografia venind în întâmpinarea interesului justificat al medicilor de urgență și terapie intensivă.

Capitolul I Fiziopatologia morții și principiile reanimării cuprinde 10 subcapitole consacrate stărilor terminale, modificărilor cadaverice precoce și tardive, mecanismelor biochimice, care au loc în creierul și miocardul, care moare,

cauzelor stopului cardiac, morții rapide. Tabelele și figurile completează bogatul material teoretic.

Capitolul II Moartea subită cardiacă include: definiția, epidemiologia, etiologia, schimbările morfo-patologice proprii acestei patologii, tratamentul acesteia. Deosebit de utilă este informația preconizată practicii medicului de urgență, consacrată cauzelor frecvente ale morții subite cardiace. Algoritmii suportului vital bazal în moartea subită cât și cel al Suportului Vital Avansat Cardiac sunt utile și clare pentru acțiune în situațiile de maximă urgență. Importantă este și terapia postresuscitare propusă, cunoscută mai recent.

Capitolul III Insuficiența respiratorie acută și cronică în acutizare. În cele 8 subcapitole, pe lângă fiziopatologia respirației, sunt prezentate și particularitățile aparatului respirator la copii. Celelalte forme de insuficiență respiratorie acută, astmul bronșic acut, sunt ilustrate cu tabele și figuri foarte sugestive și ușor de analizat. Fiecare din subcapitole se finalizează cu concluzii și bibliografie de ultimă oră. Este prezentată terapia patologiilor pulmonare, inclusiv antibioterapia contemporană. Algoritmii de tratament sunt cele, care în mod succint și foarte concret, prezintă atitudinea terapeutică în diverse sindroame respiratorii. Trebuie de menționat subcapitolul 3,8 – medicația de bază, dispozitive și manopere utilizate în tratamentul insuficienței respiratorii acute și cronice. Se caracterizează preparatele necesare medicației cu doze începând cu nou-născuții și finalizând cu adulții cu cord pulmonar sau insuficiență cardiacă congestivă. Este subliniat rolul oxigenoterapiei în hipoxie, racordarea la dispozitive și aparate de administrare (măști, baloane portabile, intubație oro-traheală). Important ni se pare și algoritmul managementului căilor aeriene dificile, foarte necesar în practica cotidiană.

Capitolul IV Resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală cuprinde 19 subcapitole. Istoricul resuscitării cardiorespiratorii și cerebrale descrie etapele dezvoltării metodelor moderne de resuscitare, încadrată între anii 1966 și 2010, finalizând cu lanțul de supraviețuire propus de Consiliul European de Resuscitare și adoptat în 2010. Capitolul este încărcat cu recomandări și explicații practice, necesare serviciului de reanimare și terapie intensivă și serviciului de urgență (*deschiderea căilor aeriene, „tripla manevră Safar”, intubația naso-faringiană, metodele de dezobstrucție a căilor respiratorii superioare, cricotirotomia și cricotirotomia pe ac, metodele de ventilație, utilizarea defibrilatoarelor*). Sunt prezentate minuțios medicamentele utilizate în resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală. Cu lux de amănunte sunt expuse defibrilatoarele în evoluția lor istorică.

Capitolul V Managementul sindroamelor coronariene acute include 5 subcapitole, care cuprind fiziologia și anatomia sistemului cardiovascular, angina pectorală, infarctul

miocardic acut și șocul cardiogen, modificările în ghidurile 2010 ale Consiliului European de Resuscitare.

Capitolul VI *Tulburări de ritm și de conducere peristop* încorporează 5 subcapitole ce descriu ECG-grafia cu scurt istoric de apariție și evoluție, fiziopatologia tulburărilor de ritm și conducere, principiile terapeutice precum și medicamentele utilizate în tratamentul tahiaritmiilor și bradicardiei.

Capitolul VII *Managementul tromboembolismului pulmonar* este compus din 4 subcapitole: terminologie, etiopatogenie și fiziopatologie, clasificare, manifestări clinice ale TEP și, desigur, tratamentul prespital, spital și profilaxia TEP. Acest capitol este un reper în practica cotidiană a chirurgilor, anesteziologilor, medicilor de urgență, care sunt mereu în preajma acestor pacienți gravi.

Capitolul VIII *Managementul accidentelor vasculare cerebrale* include definiția, epidemiologia și anatomofiziologia accidentelor vasculare, clasificarea, manifestarea clinică, profilaxia primară și secundară, precum și managementul terapeutic al pacientului cu AVC.

Capitolul IX. *Stopul cardiac în situații specifice: tulburări electrolitice, intoxicații, înec, hipotermie, hipertermie, astm, anafilaxie, traumatism, sarcină și electrocutare.*

În cele 12 subcapitole, situațiile clinice sunt prezentate cu lux de amănunte, la un nivel contemporan european și mondial.

Capitolele X și XI sunt consacrate *Suportului vital bazal și avansat pediatric și resuscitarea neonatală*. Specificul stărilor de urgență la copil și nuanțele evoluției copilului critic cuprind informația necesară medicilor neonatologi și pediatriilor.

Capitolul XII *Etica în resuscitarea cardiorespiratorie și cerebrală și deciziile luate, vizând sfârșitul vieții*. Pentru prima dată este tratată responsabilitatea etică și juridică a personalului medico-sanitar în legislația Republicii Moldova.

Fiecare capitol este dotat cu referințe bibliografice importante și actuale. Anexele, indexul alfabetic încheie cele 2 volume ale monografiei. Monografia are o ținută poligrafică de excepție, limbajul textual este impecabil, iar iconografia ce cuprinde tabele, figuri, scheme, poze completează câmpul informațional al monografiei, care ar putea deveni „manualul de căpătâi” al anesteziologilor și al specialiștilor în terapia intensivă, al echipelor de urgență, rezidenților, medicilor de familie, cardiologilor, pulmonologilor și al celorlalți medici interesați. Monografia deja a fost menționată cu premiul Mare și Medalia de Aur la expoziții internaționale de carte.

Am propune ca această monografie să fie înaintată pentru Premiul de Stat al Republicii Moldova. Suntem în așteptarea altor lucrări la fel de valoroase ale autorului.

Romeo Șerbina, dr. șt. med., conferențiar
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”
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, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ and Ь 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 NE. 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 colegii 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. **Foia 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, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA; Ъ și Ь se omit. Immediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. 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 ДЛІЯ 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.

Статью подают 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 несет автор. 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 приводятся 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 transliteriruyut на латиницу следующим образом: A-A, B-B, B-V, G-G, D-D, E-E, E-E, Ж-ZH, 3-Z, И-I, Й-Y, К-K, Л-L, М-M, Н-N, О-O, П-P, P-R, C-S, T-T, Y-U, Ф-F, X-KH, Ц-TS, Ч-CH, Ш-SH, Щ-SCH, Ы-Y, Э-E, Ю-YU, Я-YA, Ъ и Ь опускают. Сразу же после transliteratsii приводят в квадратных скобках перевод на английском языке. Например: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NE. 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
Кишинёв, MD-2004
Республика Молдова
Телефон: +37322244751
Факс: +37322295384
www.curierulmedical.org
editor@curierulmedical.org
secretary@curierulmedical.org

 **L-Cet**[®]
Levocetirizinum

**Remediu eficient
pentru alergii**



-  Medicamentul de nouă generație
-  Este extrem de eficient pentru toate tipurile de alergii
-  Ușor de utilizat - 1 comprimată pe timp de noapte
-  Începutul acțiunii - în 15 minute
-  Fără prescripție medicală



Kusum Healthcare