

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

4(55)/2014

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

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 30.10.2013, revista este inclusă în categoria **B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct
Dumitru Tintiuc – redactor-șef adjunct
Mihai Pâslă, Mihai Magdei,
Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu
Secretar Secretary
Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Igor Denisov (Moscova)
Eugen Diug
Emil Anton (Iași)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiuță
Ștefan Gheorghiuță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Oleg Lozan
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Natalia Polunina (Moscova)
Mihai Popovici
Viorel Prisacari

Editorial council

Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbârnă
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavschi
Victor Vove

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

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

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresele: **www.public-health.md, www.cnspp.md**

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15. Fax: 24-23-44
E-mail: economiemanagement@yahoo.com

CUPRINS

SĂNĂTATE PUBLICĂ

LIUBA COREȚCHI, IRINA PLĂVAN
Interacțiunea microorganismelor cu radionuclizii 4

V.A. БОЛОТНИКОВА, К.М. ЯВОРСКИЙ, Н.Н. НАЛИВАЙКО,
О.С. ЕМЕЛЬЯНОВ, А.Г. БРУМАРУ, С.М. АЛЕКСАНДРУ
Туберкулез легких: аспекты эпидемиологии
и значимость ассоциированных с ней факторов 15

MANAGEMENT ÎN SĂNĂTATE

VERONICA BULAT, ALEXANDRU GRIBINCEA
Marketingul promovării și logistica distribuției
produselor stomatologice pe piața internațională 20

STUDII CLINICO - ȘTIINȚIFICE

GABRIELA ȘORIC
Particularități de debut al artritei reactive
urogenitale 28

A. MOSCOVCIUC, M. LUCHIAN, C. MARTÎNIUC, IU. SIMIONICĂ,
V. SCALEȚCHI, O. CARAIANI, T. COLUN, L. NEPOLIUC
Dizabilitatea îndelungată la pacienții cu astm bronșic
cu evoluție severă 32

EVELINA LESNIC, SERGHEI GHINDA, AURELIA USTIAN
Factorii clinici și imunologici predictivi ai eșecului
tratamentului tuberculozei pulmonare 36

GABRIELA ȘORIC, LILIANA GROPPA, VALERIU CUȘNIR
Rolul infecțiilor-trigger în evoluția afecțiunilor oculare
în cadrul spondilitei anchilozante 41

LUDMILA EȚCO, MIHAI BOTEZ
Valoarea de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau
în depistarea timpurie a afecțiunilor inflamatorii cronice
ale colului uterin 46

VICTOR GHICAVÎI, VADIM GAVRILUȚA, LILIA PODGURSCHI
Uleiurile vegetale și proprietățile lor curative 54

REVISTA LITERATURII

T. CUCU, V. PÂNTEA, G. PLĂCINTĂ, L. COJUHARI,
V. CEBOTARESCU, C. CUCU, T. MURAVCA
Tratamentul modern al hepatitei cronice virale B 59

VITALIE MAMALIGA
Statutul sistemului imun la bolnavele
cu maladii inflamatorii ale anexelor uterine 65

И.В.ЦЫБЫРНЭ, В.Н.АНДРЕЕВ
Экспертная оценка определения ограничения
возможностей и трудоспособности при болезнях почек... 72

JUBILEE

Gheorghe Sprânceanu – specialist marcant în
igiена muncii 77

Profesorul universitar Victor Ghicavii 79

Victor Băbălău – excelent specialist în sănătatea publică 81

IN MEMORIAM

Eugen Gladun – personalitate remarcabilă în medicină 81

CONTENTS

PUBLIC HEALTH

LIUBA COREȚCHI, IRINA PLAVAN
The interaction of microorganisms with radionuclides 4

V.A. BOLOTNIKOVA, K.M. IAVORSKI, N.N. NALIVAICO,
O.S. EMELIANOV, A.G. BRUMARU, S.M. ALEXANDRU
Pulmonary tuberculosis: epidemiological aspects and the
importance of its associated factors 15

MANAGEMENT ÎN HEALTH

VERONICA BULAT, ALEXANDRU GRIBINCEA
Promotion marketing and supply-chain logistics of dental
products in global market 20

CLINICAL AND SCIENTIFIC STUDIES

GABRIELA SORIC
The clinical features of the onset
of urogenital reactive arthritis 28

A. MOSCOVCIUC, M. LUCHIAN, C. MARTINIUC, IU. SIMIONICA,
V. SCALEȚCHI, O. CARAIANI, T. COLUN, L. NEPOLIUC,
Prolonged disability in patients with severe bronchial
asthma 32

EVELINA LESNIC, SERGHEI GHINDA, AURELIA USTIAN
Clinical and immunological predictive factors
for antituberculosis pulmonary treatment failure 36

GABRIELA SORIC, LILIANA GROPPA, VALERIU CUSNIR
The role of trigger infections in evolution of eye
Disturbances in the ankylosing spondylitis 41

LUDMILA ETCO, MIHAI BOTEZ
The diagnostic value of smear test Babeș-Papanicolau
in early detection of chronic inflammatory
disease of the cervix 46

VICTOR GHICAVII, VADIM GAVRILUTA, LILIA PODGURSCHI
Vegetable oils and their curative effects 54

REVIEW OF LITERATURE

T. CUCU, V. PANTEA, G. PLACINTA, L. COJUHARI,
V. CEBOTARESCU, C. CUCU, T. MURAVCA
Modern treatment of chronic viral hepatitis B 59

VITALIE MAMALIGA
Immune system status in inflammatory
diseases of anexa of uterus 65

I.V. TIBIRNA, V.N. ANDREEV
Expert assessment of determining limited potentialities
and working capacities in renal diseases 72

ANNIVERSARIES

Gheorghe Spranceanu – outstanding specialist in
occupational hygiene 77

Professor academic Victor Ghicavii 79

Victor Babalau – excellent specialist in public health 81

IN MEMORIAM

Eugen Gladun – outstanding personality in medicine 81

INTERACȚIUNEA MICROORGANISMELOR CU RADIONUCLIZII

Liuba COREȚCHI, Irina PLĂVAN,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

The interaction of microorganisms with radionuclides

The paper presents a bibliographic analysis of the recent results study of environmental pollution by radioactive substances, their influence on human health and their bioremediation technologies. Most radioactive wastes are generated by nuclear power plants, which contribution constitutes 95% of all sources that generates radioactive pollution. Even a low concentration of radionuclides can have a negative impact on human health and on the environment for a long time. It is presented the key role of microorganisms introduced in biogeochemical cycles and their ability in maintaining the quality of the environment by their enormous physiological variety and huge potential to catabolic degradation of many organic molecules such as radioactive compounds, due to the adaptability to different environmental conditions.

Keywords: *microorganisms, radioactive substances, human health*

Резюме

Взаимодействие микроорганизмов с радионуклидами

В работе представлены последние результаты изучения загрязнения окружающей среды радиоактивными веществами, их влияние на здоровье человека и технологий их биоремедиации. Самое большое количество радиоактивных отходов образуется на АЭС, вклад которых составляет 95% всех генерируемых источников радиоактивности. Даже низкие концентрации радионуклидов может иметь негативное воздействие на здоровье человека и окружающую среду в течение длительного времени. Показана ключевая роль микроорганизмов, введенных в биогеохимические циклы для обеспечения постоянного качества среды, благодаря огромному разнообразию физиологической и огромному потенциалу для катаболической деградации многих органических молекул, таких как радиоактивные соединения, в связи с их приспособляемостью к различным условиям окружающей среды.

Ключевые слова: *микроорганизмы, радиоактивные вещества, здоровье человека*

Introducere

Studierea radioactivității mediului reprezintă o preocupare majoră în monitorizarea sănătății umane și a mediului. De exemplu, accidentul nuclear de la Cernobîl (1986) și dezastrul nuclear de la Fukushima Daiichi (2011) au provocat poluarea mediului: o can-

titate mare de deșeuri radioactive a fost dispersată în mediul ambiant, provocând expunerea populației cu dereglări grave ale sănătății. Bioremedierea este considerată o alternativă ecologică pentru înlăturarea consecințelor dezastrelor distructive pentru mediu. Microorganismele posedă proprietăți genetice, biochimice și fiziologice endogene, ideale pentru remedierea agenților poluanți din sol și din apele subterane. Au fost încercări de a dezvolta microorganisme native cu ajutorul ingineriei genice pentru remedierea poluanților din mediu, inclusiv a radionuclizilor. Bioremedierea, mediată de către microorganisme, are efect asupra solubilității, biodisponibilității și mobilității radionuclizilor [12].

Generarea energiei nucleare, precum și unele cercetări din medicină care implică radiațiile ionizante deseori se soldează cu producerea de compuși organici radioactivi, ce conțin metale grele. Acești produși, formați în rezultatul activităților industriei nonnucleare, sunt recalcitranți și reprezintă un risc semnificativ pentru mediul ambiant. De aceea, este strict necesară elaborarea diverselor biotehnologii de tratare a deșeurilor organice radioactive, cu scopul de a le transforma într-o formă mai puțin periculoasă. Tehnologiile actuale prezintă tratamente fizice și chimice, în rezultatul cărora se formează deșeuri de ordin secundar, care, de asemenea, necesită un tratament înainte de a fi eliberate în mediul înconjurător [23].

Rezultate și discuții

Cele mai multe deșeuri radioactive sunt generate de centralele nucleare, contribuția cărora constituie 95% din ponderea radioactivității generate a tuturor surselor [1; 59]. Conform acestor autori, radionuclizii specifici din bazinele acvatice, care rezultă din surse naturale și artificiale, includ ^3H , ^{14}C , ^{90}Sr , ^{129}I , de ^{131}I , ^{137}Cs , ^{222}Rn , ^{226}Ra , ^{235}U , ^{238}U , ^{239}Pu și ^{241}Am . Cea mai mare contribuție la expunerea totală de radiații este radiația de fond natural, care oferă o doză medie de aproximativ 2,6 mSv/an pentru toate viețuitoarele bazinelor. Precipitațiile radioactive globale, rezultate în urma testării atmosferice a armelor nucleare efectuate în anul 1963, au contribuit la cea mai mare scurgere a compușilor radioactivi în lacuri, datorită factorului antropic.

Un impact tot mai mare îl are radioactivitatea generată de diverse componente ale ciclului combustibilului nuclear. În ciuda reglementărilor stricte privind proiectarea și exploatarea instalațiilor nucleare, există un potențial mare pentru un accident grav, ca urmare a stocurilor mari de radionuclizi conținuți în miezurile reactoarelor. Implicit acestea pot avea o incidență negativă asupra sănătății populațiilor, având capacitatea să provoace diferite tipuri de cancer nonfatal sau ponderat fatal și defecte ereditare.

Chiar și o concentrație mică de radionuclizi poate avea un impact negativ atât asupra sănătății populației, cât și asupra mediului pentru o perioadă de timp îndelungată. Ca urmare, impactul negativ al poluanților radioactivi crește cu timpul. Cei mai frecvenți radionuclizi întâlniți sunt: cobaltul-60 (^{60}Co), plutoniul-239 (^{239}Pu), radiul-226 (^{226}Ra), radonul-222 (^{222}Rn), tehneciul-99 (^{99}Tc), toriul-232 (^{232}Th) și uraniul-238 (^{238}U). Radionuclizii tipici, produși în reactoare nucleare prin dezintegrarea atomilor, sunt: taliul-201 (^{201}Tl), iridiumul-192 (^{192}Ir), cesiul-137 (^{137}Cs) și stronțiul-90 (^{90}Sr) – cu o perioadă de dezintegrare mai mare.

Expunerea la radionuclizi sau radiații provoacă efecte acute de disconfort, care încep cu greață, vărsături și dureri de cap. La o expunere prelungită, o persoană poate prezenta oboseală, slăbiciune, febră, cădere a părului, amețeli, dezorientare, diaree, sânge în scaun, scăderea tensiunii arteriale, șoc, în cele din urmă survenind decesul. Fetusii sunt deosebit de vulnerabili la efectele radiațiilor ionizante la nivel celular, care pot duce la declanșarea malformațiilor congenitale de genurile: cap mai mic, ochi slab formați, creștere anormală și retard mintal [47]. Studiile efectuate au demonstrat că expunerea cronică la radiații ionizante contribuie la un risc crescut de leucemie, leucopenie, leziuni renale și malformații genetice, care pot fi transmise următoarelor generații [44].

Industria nucleară nu a prezentat o soluție favorabilă pentru distrugerea sau îndepărtarea acestor compuși radioactivi. În acest scop biodegradarea, care reprezintă descompunerea sau îndepărtarea compușilor radioactivi prin mineralizarea lor, este bine-venită. A fost demonstrat că tratamentul biologic al deșeurilor radioactive este o alternativă ecologică pentru tratamentul fizic sau chimic, deoarece nu se produc deșeuri de ordin secundar [58]. Acest studiu a fost efectuat pentru a investiga posibilitatea de a aplica biodegradarea microbială ca o tehnologie de tratare a deșeurilor radioactive și solvenților organici (deșeuri mixte). Astfel, savanții și-au concentrat eforturile pe tratarea deșeurilor generate de cercetarea biomedicală, în rezultatul metodei de purificare prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). Aceste deșeuri sunt compuse, de obicei, din 80% de apă și 20% de acetonitril sau metanol, sau dintr-un amestec din ambele componente sus-numite. Obiectivul studiului a fost determinarea potențialului de utilizare a biodegradării pentru tratarea deșeurilor mixte la o concentrație sub nivelul-standard (1 mg/l de acetonitril). Când valorile ating nivelul-standard, deșeurile radioactive nu mai sunt clasificate ca deșeuri mixte și pot fi apoi solidificate și plasate într-un depozit sigur. Această investigație s-a axat pe tratarea

soluției de acetonitril de 10%, care a fost folosită ca o probă nonradioactivă, într-un bioreactor. Rezultatele au demonstrat că procesul de biodegradare poate diminua radioactivitatea acestei soluții mai puțin de 1 mg/l, care este nivelul de restricție standard.

Phumza V. Tikilili și Evans M. N. (2009) au efectuat cercetări în domeniul biodegradării. În acest studiu au fost colectate deșeuri radioactive de la o fabrică din Cape Town, ce produce radioizotopi cu radioactivitatea de 0,677 Bq. În probele investigate s-au detectat 16 tipuri de compuși organici radioactivi, rata concentrației acestora variind între 0,001 și 25 mg/l. Rezultatele finale au demonstrat că, într-un interval de 15 ore de incubare, a avut loc biodegradarea totală a substanțelor radioactive [52].

Cercetări ale solurilor poluate din Fukushima, cu utilizarea bacteriei fotosintetice *Rhodobacter sphaeroides* SSI, imobilizată în picături algale, au fost efectuate de către Sasaki K. și Morikawa H. (2012). Solul poluat a fost umectat cu această soluție (la 5 kg de sol/10 l de soluție ce conținea alge). Radioactivitatea compoziției a scăzut cu 31% după 15 zile de tratament aerob, ceea ce înseamnă că materia organică radioactivă a fost descompusă prin digestie anaerobică și fermentație acido-lactică. Astfel, atât utilizarea combinată a tratamentului de digestie anaerobă și fermentație acido-lactică, cât și a tratamentului aerob adițional a dus la o diminuare a radioactivității cu 66% (3,52 μSv/h), în comparație cu cea inițială (10,56 μSv/h). Acest fapt demonstrează posibilitatea micșorării radioactivității prin intermediul tratamentului cu microorganisme [56].

De obicei, radionuclizii și metalele toxice se găsesc în soluri și deșeuri sub diverse forme: atât ca elemente, oxizi, coprecipitate, minerale naturale, complexe cu carbon, cât și sub formă de compuși organici solubili și insolubili. Aceste metale toxice nu pot fi distruse, ci pot fi doar transformate în alte forme sau pot fi îndepărtate. Microorganismele catalizează oxidoreducerea elementelor, având capacitatea de a bioacumula metale și radionuclizi și de a biodegrada compușii radionuclizilor. În acest studiu au fost folosite mostre de sol contaminat cu uraniu din Fernald, Ohio (SUA). În urma tratării solului cu bacteria *Clostridium* spp., s-a observat o stabilitate a uraniului în sol. Acest biotratament poate fi aplicat cu scopul de a forma o variantă stabilă, mai ușor degradabilă, a radionuclizilor și a metalelor toxice. Transformarea radionuclizilor și a metalelor toxice în forme mai stabile permite prelucrarea chimică a solului la suprafață sau în adâncime, în urma transformărilor geologice. Stabilitatea uraniului și a metalelor grele în deșeuri este obținută prin exploatarea capacităților metabolice unice ale bacteriei *Clostridium* spp. Radionuclizii sunt solubilizați de către această

bacterie direct, prin dizolvare enzimatic-reductivă, sau indirect, prin producerea metaboliților organici și acizi [16].

Microorganismele joacă un rol important nu numai în ciclurile biogeochimice, ci și în menținerea calității mediului ambiant. De fapt, culturile dispun de o enormă varietate fiziologică și de un potențial catabolic imens în vederea degradării atât a numeroaselor molecule organice, cât și a compușilor radioactivi, datorită adaptabilității lor la diferite condiții de mediu. Cercetări similare au fost efectuate de către savanții Hassan Brim și colab. în anul 2003. Ei au studiat capacitatea bacteriei *Deinococcus geothermalis* de a reduce sau de a degrada deșeurile radioactive la temperaturi înalte. În acest experiment au fost cercetate deșeurile contaminate cu Cr (VI) și U (VI). Astfel, cultura *Deinococcus geothermalis* a fost incubată la 40°C pe substratul Emben-Meyerhof-Parnas, în absența aminoacizilor esențiali. A fost demonstrată capacitatea acestei culturi de a crește pe mediu iradiat cu substanțe radioactive: crom și uraniu. De aici rezultă că *D. geothermalis* posedă un metabolism substanțial în ceea ce privește reducerea deșeurilor radioactive [21].

A fost relevată și capacitatea de biodegradare a microorganismului *Deinococcus radiodurans*. Astfel, această tulpină a fost testată la precipitarea sau degradarea compușilor poluați cu uraniu. Cercetările au constatat în reconstrucția tulpinii *Deinococcus radiodurans* R1, prin introducerea în genomul ei a unei gene *phoN*, ce poate codifica o fosfatază acidă, nonspecifică, extrasă din genomul microbului *Salmonella enterica* serovar Typhi. În calitate de vector pentru producerea multiplelor copii de gene *phoN* a servit bacteria *E. coli*. Multiplele clone de *Deinococcus* au fost iradiate utilizând diferite doze de gama iradiere cu ⁶⁰Co, activitatea variind de la 1 până la 6 kGy, în prezența precipitatului de uraniu, din diluția de uranil nitrat. În aceste condiții, *Deinococcus phoN* a fost capabilă de a precipita, timp de 6 ore, uraniul din soluția de uranil nitrat în proporție de 90%. În urma acestui studiu s-a dovedit că tulpina recombinată de *Deinococcus phoN* are capacitatea de a bioprecipita uraniul din deșeurile radioactive. Radiorezistența acestui microorganism oferă o metodă efectivă și ecologică de recuperare a uraniului și a metalelor grele din deșeurile contaminate radioactiv [10].

Pentru elucidarea mecanismului de bioreducere a uraniului (VI) de către microorganisme a fost investigată o comunitate de microorganisme din genurile *Geobacter*, *Tolomonas*, *Clostridium*, *Arthrobacter*, *Dechloromonas* și *Pseudomonas* pe medii contaminate cu radionuclizi și nitrați, suplimentate cu etanol și glucoză, compuși folosiți ca donori

suplimentari de electroni în procesul de reducere a metalelor grele.

Studiul a fost efectuat la Centrul de Cercetare Oak Ridge Field, în Departamentul de Remediere a Mediului Ambiant, adiacent unui complex industrial de colectare și depozitare a deșeurilor radioactive. Pentru experiențele de laborator au fost colectate probe de sediment din fiecare secțiune, după care au fost omogenizate și depozitate, în condiții aseptice, în pungi pline cu N₂. Au fost construite microcosmosuri din 60 g de sediment omogenizat, încărcat radioactiv cu 10 μM uraniu și nitrați cu concentrația de 15 mM.

Rezultatele au demonstrat că în probele lotului-martor activitatea microbiană nu s-a manifestat, însă s-a depistat că nitrații au fost reduși în probele tratate cu etanol și glucoză, începând cu ziua a doua, fiind complet degradați în ziua a patra și a șasea. În proba tratată cu etanol, compușii de uraniu și sulfatii au început să se degradeze în ziua a patra și au fost complet degradați până în ziua a douăsprezecea, iar în probele tratate cu glucoză compușii de uraniu nu au fost degradați complet nici până la sfârșitul tratamentului. Studiul în cauză a demonstrat că microorganismele au capacitatea de a degrada sau de a reduce substanțele radioactive. A mai fost stabilit faptul că în prezența etanolului și a glucozei, reducerea deșeurilor radioactive poate fi realizată cu succes [11].

Rezultate impunătoare în domeniul biomineralizării compușilor radioactivi de către microorganisme au fost obținute prin testarea bacteriei *Pseudomonas aeruginosa*. A fost biomineralizat uraniul dintr-o mină radiocontaminată. În rezultatul acestui studiu a fost determinată rezistența tulpinii *P. aeruginosa* la ionii grei de uraniu și natura chimică a interacțiunii bacteriei cu compușii de uraniu. Tulpina selectată a prezentat rezistență la uraniu și a realizat acumularea lui maximă de 275 mgU/la 1 g de biomasă bacteriană, pe parcursul a 6 ore.

Prin microscopia transmisiei de electroni și a difracției cu raze X s-a stabilit că uraniul a fost acumulat și depozitat în interiorul învelișului celular sub forma unui compus de uran-fosfat, ce realizează cristalizarea celulelor la pH-ul 4,0. De asemenea, a fost efectuată și analiza FTIR, care a evidențiat deprotonarea fosfatazei și facilitarea bioprecipitării uraniului în celulele tulpinii studiate. În baza acestor rezultate s-a dedus că bioprecipitarea uraniului nu are efect distructiv asupra microorganismului în cauză. S-a confirmat că această tulpină este capabilă de a acumula uraniul solubil în proporție de 99% și de a-l depozita în formă de oxid de uraniu și fosfat de uraniu în învelișul celular, în același timp menținându-și viabilitatea. Acest fapt joacă un rol important în bioremedierea uraniului în natură [7].

Cercetări asemănătoare au fost efectuate și în Rusia, prin studierea atât a florei microbiene din apele unui lac adiacent depozitului de deșeuri radioactive Tomsk-7 din Siberia (Rusia), cât și prin interacțiunile lor cu deșeurile de uraniu. În rezultatul acestor experimente au fost depistate trei tulpini bacteriene din genul *Microbacterium*. Două dintre aceste tulpini sunt aproape identice în ceea ce privește secvența de 16S ARNr, iar cea de-a treia posedă secvența de 16S ARNr, identică cu celelalte două în proporție de 99,8%. Cele trei tulpini posedă toleranță față de metalele grele – uraniu, plumb, cupru, argint și crom, dar s-au comportat diferit conform toleranței față de nichel și cadmiu. Celulele celor trei tulpini studiate au acumulat mari cantități de uraniu (până la 240 mg de uraniu la 1 g de biomasă uscată). Astfel, studiul în cauză demonstrează că microorganismele sunt capabile de a bioprecipita substanțele radioactive [46].

Au mai fost cercetate și proprietățile de biodegradare a compușilor radioactivi ale *Kineococcus radiotolerans*. Microorganismul în cauză reprezintă o bacterie aerobă, de culoare portocalie și aparține filumului *Actinobacteria*, cu capacități enorme de supraviețuire la concentrații înalte de radiații. Astfel, *K. radiotolerans* a fost izolată din zona Savannah River Site, caracterizată prin radioactivitate înaltă. În laborator, cultura a fost menținută și crescută pe un mediu suplimentat cu glucoză, extract de drojdie și agar, la temperatura 28°C, agitată la 150 rpm.

Pentru a observa particularitățile fiziologice ale acestei tulpini vizând rezistența la radiații ionizante, a fost secvențiat genomul, sugerând existența a trei repliconi, iar hibridizarea *Southern blott* a confirmat liniaritatea cromozomului. S-a stabilit ca *K. radiotolerans* are în genom o boxă unică, care îi conferă rezistență la radiațiile ionizante. În acest experiment, cultura a fost iradiată cu raze *gamma*, care, în general, cauzează distrugerea ADN-ului, prin penetrarea directă a membranei celulare și a țesuturilor interioare. În acest caz, distrugerea ADN-ului a fost reparată instant de către boxa reglatoare din genomul bacteriei. Pentru a-i studia proprietatea de degradare, tulpina a fost cultivată pe substraturi cu mai mulți poluanți prioritari: benzen, toluen, hidrocarburi polinucleare aromatice, cetone, fenoli. Dintre toți poluanții doar câțiva compuși au fost degradați, fiind folosite ca surse de carbon oxalații și formații [8].

Deșeurile radioactive stabile pot fi transformate în compuși mobili prin activitatea metabolică a microorganismelor. Studiarea nămolurilor radioactive din două mine de uraniu din Canada, Rio Algom (Elliot Lake, Ontario) și Amok (Cluff Lake, Saskatchewan), contaminate cu BaSO_4 și RaSO_4 din cele două mine de uraniu, arată că la adăugarea de substraturi exogene de carbon, activitatea microbiană crește,

astfel biodegradând sulfații de radium și bariu, cu eliberarea cantităților substanțiale de particule de $^{226}\text{Ra}^{2+}$. Populațiile microbiene din aceste nămoluri contaminate includ numeroase bacterii aerobe, anaerobe și bacterii denitrificatoare. Prin suplimentarea mediului de creștere a florei microbiene cu sursa de carbon, în condiții anaerobe, ionii SO_4^{2-} au fost reduși până la S^{2-} cu o eliberare concomitentă de $^{226}\text{Ra}^{2+}$, Ba^{2+} și Ca^{2+} . Nivelul de radium dizolvat a constituit circa 400 Bq/l după 10 săptămâni de incubare. Această eliberare nu a fost dependentă de adaosul de surse exogene de N și P [51].

Microorganismele: o încercare de eliminare a radionuclizilor. Bioremedierea solului și a sedimentelor din apă contaminate cu radionuclizi se poate realiza prin schimbări codificate biologic în starea de oxidare. Modificările în speciație, precum detoxifierea mercurului prin metilare [$\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$], pot afecta solubilitatea, proprietățile de transportare și toxicitatea radionuclizilor [65]. Strategiile de bioremediere a radionuclizilor depind de capacitățile microorganismelor de metabolizare activă. Radionuclizii pot fi solubilizați prin reducere enzimatică directă sau indirectă, prin oxidoreducere, modificarea pH-ului și Eh (activitatea electronilor), bioabsorpția per masă, biodegradarea complexurilor radionuclid-organice sau bioabsorpția per biomasă [22; 32]. În timpul biotransformării radionuclizilor, activitatea microbiană este mult influențată de donorii și acceptorii de electroni, de nutrienți și de factorii de mediu.

Reducerea enzimatică directă a radionuclizilor. Formele oxidate ale radionuclizilor sunt foarte solubile în mediu apos, ceea ce le face mobile în apele subterane, în timp ce formele reduse sunt foarte insolubile și adesea formează precipitate în soluție. A fost raportată reducerea enzimatică a U (VI) pe suprafața microorganismului *Shewanella putrefaciens*. Un citocrom de tip *c* cu masa de 9.6 kDa, necesar pentru reducerea U (VI), a fost observat în periplasma acestui microorganism. Studiile au arătat că a avut loc o reducere *in vitro* a uraniului [66]. De asemenea, a fost observat că și citocromul *c3*, în stare purificată, extras din *Desulfovibrio vulgaris*, are capacități de reducere a U (VI) *in vitro*, utilizând U(VI)-reductaza, în asociere cu o hidrogenază, ca donor fiziologic de electroni [38]. Studiile *in vivo* au demonstrat că un omolog al lui *Desulfovibrio desulfuricans* (G20) a confirmat rolul citocromului *c3* în reducerea dependentă de hidrogen a U (VI). În mod similar, Lloyd et al. (2003) au identificat un citocrom omolog (PpcA), *c7*, ce aparține bacteriei reducătoare de Fe (III) – *Geobacter sulfurreducens*, care avea un rol important în reducerea *in vitro* a uraniului.

Un alt radionuclid, ^{99}Tc , cu durată relativ lungă de viață (timpul de înjumătățire de $2,13 \times 10^5$ ani),

care apare mai ales în deșeurile nucleare, a constituit un obiect de studiu în acest sens [59]. Ionii de Tc (VII) au capacități diminuate de legare în diferiți compuși și este dificil de îndepărtat din soluție prin metode chimice convenționale. Microorganismele cu capacități de reducere a metalelor pot reduce Tc (VII) și precipita radionuclizii într-un oxid cu o valență mai mică – Tc (IV). Cu toate acestea, reducerea enzimatică microbială directă a Tc (VII) a fost stabilită primar de către Lloyd J. R. și Macaskie L. E. (1996), folosind microorganismele *S. putrefaciens* și *Geobacter metallireducens* și fosforilarea [36]. Într-un alt studiu, spectroscopia cu raze Röntgen a constatat că Tc (IV) este forma finală oxidată și insolubilă după Tc (VII), care a fost redus de către *G. sulfurreducens* și *S. putrefaciens* [66].

Ulterior suportul biochimic de reducere a Tc (VII) a fost studiat în baza utilizării *Escherichia coli*. Studiile inițiale au demonstrat că culturile anaerobe de *E. coli* au realizat reducerea Tc (VII), soldându-se cu un precipitat redus de radionuclizi în interiorul celulei. Rezultatele obținute pe tipurile sălbatice și mutanți în transferul de electroni au fost utilizate pentru a construi un model de reducere a Tc (VII) cu ajutorul *E. coli*. Modelul demonstrează că trei componente majore ale format-hidrogenliazei catalizează transferul de electroni de la dihidrogen la Tc (VII). Cu toate acestea, potrivit acestui model, format-dehidrogenaza este necesară numai dacă formatul este folosit ca un donor de electroni pentru reducerea Tc (VII), în locul hidrogenului. Modelul a fost autentificat de o tulpină mutantă, incapabilă de a sintetiza toate cele trei componente ale hidrogenazei, pentru a reduce Tc (VII) atunci când hidrogenul sau formatul au fost utilizați ca donori de electroni [35].

Identificarea a trei componente ale format-hidrogenliazei și Tc (VII) – reductaza la *E. coli* – a deschis o nouă cale de testare a microorganismelor cu o capacitate naturală sporită de a reacționa împotriva Tc (VII).

O serie de alte organisme sunt cunoscute de a avea o activitate înaltă a format-hidrogenliazei. *Desulfovibrio desulfuricans* și alte organisme înrudite utilizează formatul ca donor de electroni, eficient pentru reducerea Tc (VII) [34]. Aceste studii au fost confirmate și de rolul proteinei periplasmice Ni-Fe hidrogenază în reducerea Tc (VII) de o rudă din subclasa N – *Desulfovibrio fructosovorans* [9].

Studiile ulterioare asupra dezvoltării unui bioprocedeu pentru decontaminarea apei poluate cu Tc (VII) s-au axat pe utilizarea celulelor imobilizate ale bacteriei *D. desulfuricans* reducătoare de sulfat, care este rezistentă la concentrații scăzute de Tc (VII) în prezența unei concentrații mari de ioni de nitrați, frecvent găsit în deșeurile nucleare [34]. Autorii Fuji-

moto și Morita (2006) au raportat o nouă tulpină de *Halomonas* (Tc-202), izolată dintr-un mediu marin, care, în condiții aerobe, a fost capabilă să îndepărteze Tc (VII) din fazele solidă și lichidă ale materialului studiat. Totuși, U și Tc rămân cei mai periculoși radionuclizi în cele mai multe deșeuri radioactive de nivele scăzut și mediu, de asemenea și alte actinide, inclusiv Th, Np, Pu și Am, ce se conțin în deșeurile contaminate [33; 59].

Bacteriile reducătoare de fier, cum ar fi *Geobacter spp.* și *Rhodoferrax ferrireducens*, au potențial de reducere metabolică pe cale enzimatică a radionuclizilor [30]. Aceste constatări sunt semnificative, deoarece majoritatea actinidelor tetravalente sunt supuse bioremedierii, datorită abilităților lor ridicate de legare cu diferiți compuși organici, și pot fi imobilizate în sedimente ce conțin biomasă activă [50].

Deși este posibil ca bacteriile reducătoare de Fe (III) să reducă și să precipiteze actinidele într-un singur pas (de exemplu, U (VI) solubil în U (IV) insolubil), puține studii susțin formarea directă a unei etape mineral-insolubile, rar se indică formarea unui cation predispus la bioprecipitare [33].

Reducerea enzimatică indirectă a radionuclizilor. Bioreducerea enzimatică a radionuclizilor poate fi declanșată și prin reducerea indirectă a contaminanților solubili, răspândiți în medii sedimentare și subterane, de microorganismele reducătoare de sulfați și metale. Unul dintre mecanismele care explică acest fenomen ar fi cuplarea compușilor organici în rezultatul reducerii fierului Fe (III) sau sulfului S (IV) sub formă de sulfat. Fierul Fe (III) poate fi bioredux în Fe (II) și, respectiv, S (VI) în S (II) (hidrogen sulfurat, H₂S). Produsul poate fi redus chimic în continuare, pentru a obține compuși insolubili separați sau multicomponenți [63].

Formele reduse ale acestor metale sunt insolubile și se pot precipita ca oxizi reduși sau ca minerale hidroxide. În mod similar, bacteriile ce reduc sulfații pot fi stimulate pentru a produce hidrogen sulfurat. Unele microorganisme, de exemplu *Microbacterium flavescens*, se pot dezvolta în prezența radionuclizilor U, Th, Pu, producând acizi organici și metaboliții extracelulari, capabili să dizolve și să mobilizeze radionuclizii din sol. Acești compuși pot contribui și la transportarea radionuclizilor în celule [27]. Reducerea enzimatică directă și mobilizarea indirectă a radionuclizilor de microorganismele reducătoare de metale au loc prin captarea electronilor derivați din compușii organici (lactat sau acetat).

Radionuclizii Pu (IV), Th (IV), U (VI) și Fe (III) prezintă similitudini chimice și biochimice în ceea ce privește mecanismul de reducere al microorganismelor. Autorul Premuzic E. T. și col. (1985) au raportat prezența agenților chelatici extracelulari în celulele

Pseudomonas aeruginosa, care pot bioacumula uraniul. A fost demonstrat că dezvoltarea microbilor în prezența metalelor contribuie la formarea mai multor agenți de chelare, ce acumulează toriul și uraniul [53].

Savantul Brainard și col. (1992), în rezultatul cercetărilor, a solubilizat PuO₂ hidric, utilizând *Enterobactin siderophores*, desferrioxamina, carboxilatul amino-policarboxilat și liganzii cateholic. Totodată, s-a relevat că printre alte microorganisme testate, *Enterobactin siderophores* au fost extrem de eficiente în solubilizarea actinidelor, cum ar fi oxizii de plutoniu. Mai multe microorganisme testate au produs complexe extracelulare în prezența Pu și Th, contribuind la creșterea concentrației acestora în comparație cu lotul-martor [4].

Mobilitatea crescută a Pu și Th în sol rezultă din formarea complexelor de Pu și Th, neutre și încărcate negativ. În prezența metaboliților microbieni cunoscuți – liganzii sintetici (EDTA) și acidul citric, Pu (VI) și Th (IV) au fost reduși la Pu (IV) și Th (IV), respectiv, înainte de formarea complexului, sugerând că staturul valenței acesteia din urmă ar fi dominant în asociere cu complexe organice din sol [49].

Bioabsorbția și bioacumularea. Bioabsorbția reprezintă absorbția ionilor metalici cu sarcină pozitivă de membranele celulare, încărcate negativ. Absorbția metalelor de celulele intacte este realizată printr-o multitudine de mecanisme și interacțiuni care nu sunt încă pe deplin înțelese. Langley S. și Beveridge T. J. (1999) au descris rolul grupurilor carboxile în legarea cationilor metalici la catenele laterale ale lipopolizaharidelor (LPZ) și au concluzionat că metalul, cel mai probabil, a aderat la grupări fosforice în miezul lipidic – 'A' din LPZ, iar catenele laterale, încărcate negativ, afectează hidrofobia celulară a bacteriilor gramnegative [31].

A fost descrisă absorbția efectivă a radionuclidului U (VI) de o algă marină maro, *Cystoseira indica*, observându-se că pretratamentul algelor cu calciu ar putea spori absorbția eficientă a mai multor radionuclizi [29].

Mai multe microorganisme, inclusiv *Citrobacter freudii* și *Firmicutes*, au fost raportate ca bioabsorbânți de radionuclizi [20].

Absorbția de metale are un rol-cheie în interacțiunile microbilor cu radionuclizii. Precipitarea fosfatului de uranil de *Citrobacter* este inițiată de interacțiunea (electrostatică) cu grupările fosfat în LPZ. Această interacțiune oferă situsuri nucleare pentru legarea minerală și protejează o fosfatază de pe membrana exterioară [40].

Examinarea sorbției Pu (VI) de celule bacteriene în stare de repaus a demonstrat că interacțiunea cu aceste bacterii a cauzat schimbări în starea de

oxidare a Pu (V), datorită respirației endogene. Analiza EXAFS (absorbția extinsă a razelor Röntgen cu structură fină) a Pu, asociat cu celulele bacteriene, a arătat că Pu (VI) a fost legat în primul rând de grupările fosfat de pe suprafața celulei, iar eficiența bioabsorbției a fost în funcție de temperatură și ar putea avea loc în câteva ore. Acest proces este mult mai rapid decât bioreducerea directă. Cu toate acestea, solul contaminat cu radionuclizi este sărac, în mod normal, în concentrație de biomasă, din cauza toxicității mari a radionuclizilor. Prin urmare, numai bioabsorbția poate să nu fie suficientă pentru bioremedierea radionuclizilor, dar aceasta se poate realiza doar dacă conținutul de biomasă din sol este crescut. Pentru a îmbunătăți eficiența bioabsorbției, sunt utilizate strategii moderne – tehnologia ADN-ului recombinant și stimularea creșterii microbilor din solul contaminat, pentru a spori acțiunea de remediere a radionuclizilor [49].

Biostimularea. Biostimularea prin folosirea anumitor comunități de microorganisme este un alt mecanism de sporire a bioremedierii radionuclizilor. O metodă de remediere *in situ* a fost dezvoltată pentru a reduce biodisponibilitatea și pentru a preveni răspândirea în continuare a uraniului în apele subterane, prin promovarea activității organismelor reducătoare de sulfat și de fier [64]. În procesul de biostimulare, azotatul servește ca un acceptor de electroni cu energie favorabilă pentru bacteriile reducătoare de metale în sedimentele contaminate cu acid azotic [13].

O lipsă de reducere microbiană a U (VI) a fost raportată în cazul în care sedimentul este co-contaminat cu nitrați [15]. Sakadevan K. și Bavor H. J. (1999) au raportat că reducerea nitraților a fost inhibată de prezența mai multor metale grele. Prin urmare, s-a încercat rezolvarea acestei probleme prin tratamentul *ex situ* și eliminarea metalelor grele și a nitraților anteriori, pentru biostimularea *in situ* de a reduce U (VI) [55; 67].

La site-urile co-contaminate cu ioni metalici cu o toxicitate înaltă, rezistența microbiană a populațiilor microbiene endogene este critică, în scopul biostimulării *in situ*. A fost evidențiat un număr de microbi ce efectuează precipitarea reductivă a radionuclizilor (de exemplu, *Desulfovibrio spp.*, *Geobacter spp.* și *Shewanella spp.*), dar rezistența acestor organisme la metale grele nereductibile ar putea limita eventual activitatea lor *in situ*. Martinez et al. (2006) au raportat prezența genelor ce conferă rezistență la metalele grele în cadrul comunităților microbiene endogene din Centrul de Cercetare din Oak Ridge. În prezența metalelor grele, potențialul de biostimulare a fost îmbunătățit prin utilizarea etanolului, pentru bioreducerea nitraților, urmată de reducerea cu succes și

imobilizarea *in situ* a U (VI) [42; 25; 48]. Prin urmare, a fost recomandată adăugarea unei surse adecvate de carbon la site-uri co-contaminate, pentru a stimula bioreducerea radionuclizilor.

O altă metodă a fost elaborată pentru a bioremedia zone contaminate cu concentrații mari de uraniu la pH scăzut și concentrații mari de acid azotic [67]. Metoda se bazează pe creșterea pH-ului, cu adăugarea de carbon (etanol), pentru a stimula creșterea bacteriilor denitrificatoare și reducătoare de radionuclizi, folosind un sistem de recirculare hidraulic compus dintr-o buclă exterioară și una interioară. A mai fost dezvoltat și un sistem *ex-situ* pentru a preveni deconectarea sistemului de recirculare hidraulic cu azot, aluminiu, calciu precipitat și biomasă, datorită denitrificării. În timp de un an, în condiții optime, concentrațiile de U (VI) și nitrat au fost reduse până la 5 μm și, respectiv, 0,5 μm . După doi ani de condiționare, nivelul de U (VI) a fost redus până la 0,126 μm – sub nivelul recomandat de Agenția de Protecție a Mediului. Aceste studii au sugerat că alternanța parametrilor geochimici și hidrologici pot să biostimuleze eficient activitatea bacteriilor reducătoare de radionuclizi *in situ*. Remedierea U (VI) cu concentrații mari de etanol, ca biostimulator, este o abordare alternativă, care poate reduce în mod eficient 87% din U (VI) [41].

Biominerizarea radionuclizilor. Microorganismele pot interacționa cu ioni metalici, imobilizându-le transformarea. Unele microorganisme generează biofilme, pentru a lega cantități semnificative de ioni metalici, care pot servi ca o platformă pentru precipitarea mineralelor insolubile. Microorganismul *Citrobacter spp.* prezintă capacitatea de producere a depozitelor de fosfat metalic pe cale enzimatică. Policristalinul NaUO_2Po_4 este acumulat atât în interiorul, cât și în jurul peretelui celular al microorganismului *Citrobacter*, prin sorbția lui la LPZ și prin activitatea unei fosfataze acide de pe membrana exterioară. Biominerizarea este condiționată de două gradiente din membranele exterioare: un complex de intrare, UO_4 , și unul de ieșire, PO_4 , astfel rezultând îndepărtarea totală a U din soluție și legarea de 1 mg NaUO_2Po_4 la 1 mg de masă celulară. Keasling J. D. și col. (2000) au pregătit o versiune recombinată a acestui mecanism prin clonarea genei care codifică polifosfat-kinaza în microorganismul *P. aeruginosa*, rezultată din precipitarea unui complex care conține atât fosfor, cât și uraniu pe suprafața celulei [28].

Biominerizarea prin liganzi generați de microbi. Chelații sunt prezenți în deșeuri, deoarece aceștia sunt utilizați pe scară largă pentru decontaminarea reactoarelor și a echipamentelor, în operațiunile de curățare și de separare a radionuclizilor. Câțiva compuși organici – acidul citric, acidul hidroxil-acetic,

acidul oxalic, acidul tartric, EDTA, acidul dietilentrîamină pentaacetic (DTPA), acidul nitrilotriacetic (NTA) și acidul N-triacetic hidroxyethylenediamin (HEDTA) – au fost folosiți pentru a forma complexe cu radionuclizii. Acești agenți chelatici metalici sunt supuși la biodegradare aerobă sau anaerobă și provoacă precipitarea ionilor, eliberați ca hidroxizi sau oxizi insolubili în apă, cauzând migrarea lor în apele subterane. Citratul a fost găsit ca un agent de chelare util în decontaminare, deoarece formează complecși metal-citrat cu solubilitate mare, care pot fi degradați de microorganisme. Complexe stabile – bidentat, tridentat și complexe polinucleare – pot fi formate cu citrați și radionuclizi. Francis A. J. (1998) a raportat că uraniul bidentat asociat cu acid citric a fost ușor biodegradabil, în timp ce tridentat a fost recalcitant [17; 18].

Biotransformările anaerobă și aerobă a uranil-citratului. Microorganismul *D. desulfuricans*, reducător de sulfați, și *Schwanella alga*, facultativ reducătoare de fier, au redus cu citrat compușii de U (VI) în U (IV) în condiții anaerobe, însă o cantitate mică de uraniu a fost precipitată [19]. În mod similar, *Clostridium spp.* (ATCC 53464) a metabolizat glucoza, dar nu și citratul, și a redus U (VI)-citrat în U (IV)-citrat numai în prezența glucozei. Un alt microorganism, *Clostridium sphenoides* (ATCC 19403), a redus Fe (III) în Fe (II) și concomitent a metabolizat acidul citric. Din contra, U (VI)-citrat a fost redus la U (IV)-citrat de această bacterie în prezența glucozei, ca donor de electroni, sau a acidului citric. Prin urmare, aceste rezultate indică faptul că complexul de uraniu cu acid citric este ușor disponibil pentru organisme ca acceptor de electroni, în pofida incapacității lor de a metaboliza liganzii organici ai radionuclizilor.

Unele organisme metabolizează acidul citric în condiții aerobe, folosind enzimele aconitaza și citratliaza. Cu toate acestea, citrat-liaza este responsabilă de metabolismul anaerob al acidului citric. Testarea capacității microorganismelor *Acinetobacter*, *Citrobacter* și *Pseudomonas*, extrase din deșeuri cu radioactivitate scăzută, conform metabolizării acidului citric într-un complex de uranil-citrat, a demonstrat că aceste culturi nu au realizat niciun complex stabil binuclear de uranil-citrat, deoarece complexul citrat de uranil nu a fost transportat în interiorul celulelor, după cum reiese din analiza cu ^{14}C . Mai mult decât atât, un extract lipsit de celule a organismului testat a demonstrat că complexul binuclear U-citrat a fost complet degradat [17]. Francis A. J. și col. (2002) au testat speciația uraniului și a acidului citric în funcție de pH și au concluzionat că particulele de U-citrat au fost degradate rapid la valorile pH-ului peste 6,0, în timp ce acidul citric nu a fost biodegradat și nici transportat.

În mod similar, acidul citric poate forma complexe mixte cu un număr de metale, iar complexul format afectează biodegradarea și mobilitatea complexelor metal-citrat. De exemplu, biotransformarea complexului de Fe–U-citrat a fost recalitrantă. Când excesul de acid citric a fost adăugat în proporție de 1:1:2 la complexul de Fe – U-citrat, excesul de acid citric a fost complet degradat. Cu toate acestea, cu adăugarea cantității duble a acidului citric, (1:1:1), complexul Fe – U-acid citric rămâne în soluție după ce excesul de acid citric este biodegradat. Prin urmare, acest studiu a sugerat că complexe Fe – U-mixt-metalice de acid citric rezistă la biodegradare și pot persista în mediu, ceea ce denotă o limitare a tehnologiilor actuale și o provocare pentru bioremedierea mediată de microorganisme a radionuclizilor [14].

Microorganismele modificate genetic. Ingineria genetică (IG) și tehnologia ADN-ului recombinat au fost folosite la generarea microorganismelor cu caractere specifice pentru îndepărtarea eficientă a metalelor prin absorbție. Au fost generate diferite microorganisme modificate genetic, suprafața celulei bacteriene a cărora este echipată cu polipeptide ce leagă metalele la domenii de legare: metalotioninele [61], polipeptidele generate aleatoriu, polihistidinele și fitochelatinele sintetice [2]. Aceste proteine modificate genetic au realizat o creștere în legarea de metale. Metalotioninele, de asemenea, au fost testate în studiul microcosmosurilor [62]. La o altă tulpină recombinată de *E. coli* a sporit de cinci ori capacitatea de absorbție a U (VI) prin combinarea genei transporter *nixA* (*Helicobacter pylori*) și, respectiv, *merTP* (*Serratia marcescens*) [3]. Prin urmare, atât expresia ambelor proteine de transportare a metalelor, cât și peptidele de legare a metalelor pot spori capacitatea unei tulpini de a acumula ioni metalici.

Microorganismul *Deinococcus radiodurans* a fost studiat pentru capacitatea sa de a detoxifica Cr (VI), U (VI) și Tc (VII) din sol [26]. A fost modificată prin IG o tulpină de *D. radiodurans*, prin clonarea genei *merA* din *E. coli*, care oferă posibilitatea de a utiliza carbonul și energia din catabolismul toluenului și a mercurului (contaminanți radioactivi). Au fost înregistrate progrese în construirea tulpinii de *D. radiodurans* pentru remedierea radionuclizilor. Cu toate acestea, o strategie *in situ* de bioremediere rămâne a fi descoperită. Microorganismele *Deinococcus murrayi* și *Deinococcus geothermalis* au fost caracterizate ca termorezistente la o temperatură mai ridicată (55°C) și care prezintă rezistență înaltă împotriva iradierii cronice (50 Gy h⁻¹) [21].

Un potențial majorat de reducere a activității radiațiilor ionizante a demonstrat și familia microbiiană *Geobacteriaceae* [37]. Gena *dcuB*, extrasă de la *G. sulfurreducens*, care codifică o proteină transportoare

de fumarat, a fost încorporată în *G. metallireducens*, cu scopul de a transforma fumaratul într-un acceptor de electroni [6]. Indubitabil, microbii genetic modificați relevă promisiuni considerabile, dar aplicarea lor *in situ*, cu scopul bioremedierii, necesită elaborarea unor metode sigure de îndepărtare a radionuclizilor din mediu.

Conceptul genetic, implementat în bioremedierea radionuclizilor. Genomul unui organism cuprinde un set întreg de informații ereditare, care este transformat în ARNm (transcriptomul) pentru translația proteinelor. Proteomica unui organism este întregul set de proteine, inclusiv enzimele, exprimate în organism în funcție de condițiile specifice de mediu. Pentru a identifica genele, proteinele și enzimele implicate în bioremedierea radionuclizilor, este important de a studia interacțiunile structurale și funcționale dintre proteine și alți metaboliți. Genele potențiale și proteinele implicate în metabolizarea radionuclizilor pot fi identificate și studiate prin tehnici avansate din genomică și proteomică [45; 57]. Descoperirile recente din genomică și proteomică permit expresarea unei proteine sau a unei enzime de interes în organisme rezistente la radionuclizi, cu scopul bioremedierii. Concomitent, analizarea transcriptomului genomic ne poate oferi o mai bună înțelegere a căilor metabolice și fiziologia microorganismelor.

Actualmente sunt disponibile secvențele genice ale mai multor microorganisme și pot fi utilizate pentru organizarea genomului, inclusiv comparațiile prin razele Röntgen [24]. Printre numeroasele studii ale genomului la nivel de gene și proteine, implicate în căile de reducere a radionuclizilor, Methe B. A. și colegii (2003) au raportat că *G. sulfurreducens* are mai mult de 100 de gene citocrom de tip *c*, care codifică regiuni din genomul propriu și multe dintre proteinele sale, ce sunt implicate în căile de reducere a radionuclizilor [43]. Analiza ADN mediată prin raze Röntgen a relevat 121 de gene în genomul microorganismului *Shewanella oneidensis* ce stimulează reducerea U (VI), în comparație cu reducerea Cr (VI), în cazul în care au fost relevate numai 83 de gene [3]. Într-un studiu genomic comparativ a fost observat că organismul *Thermococcus gammatolerans* este radiorezistent, în comparație cu *Archaea* spp. Ultimul expresează reductaza thioredoxin (*tgo180*), o proteină – glutaredoxin (*tg1302*), două peroxiredoxine (*tg1253* și *tg1220*), ceea ce a permis organismului să suporte stresul provocat de radionuclizi [68]. S-a constatat că expresia genei *NiCoT* în *Rhodospseudomonas palustris* CGA009 și *Novosphingobium aromaticivorans* F-199 a fost extrem de înaltă atunci când organismele au fost crescute în prezența cobaltului radioactiv [54].

Tehnologiile proteomice sunt foarte eficiente în studierea proteinelor implicate în bioremedierea radionuclizilor. Astfel, au fost identificate 552 de proteine reglatoare diferențiate, inclusiv un citocrom *bd* ubiquinol oxidaza, pe membrana microorganismului *D. geothermalis*, care sunt implicate în formarea radiorozistenței organismului. Multe dintre aceste proteine îndeplinesc funcții în grup, inclusiv transportarea nutrienților, producerea de energie, și biogeneza peretelui celular [60]. La o bacterie radiorezistentă, *D. radiodurans*, 2DE și MALDI-TOF MS, studiată detaliat, a fost stabilit că 31 de proteine, sensibile la radiații, au fost stimulate semnificativ, inclusiv RecA și PprA, care sunt cunoscute suficient pentru replicarea și repararea ADN-ului [39].

Studierea genelor specifice și a proteinelor codificate este esențială în vederea depistării mecanismelor implicate în bioremedierea radionuclizilor.

Provocări. În pofida progreselor din domeniul bioremedierii radionuclizilor folosind microorganismele, încă multe alte provocări își așteaptă rezolvarea. O preocupare de bază este optimizarea condițiilor și a procedurilor eficiente de bioremediere în prezența anionilor concurenți, metalelor toxice, compușilor organici și agenților de chelare. Un alt aspect de interes major este reoxidarea și remobilizarea radionuclizilor reduși prin intermediul metabolismului microbial și a mecanismelor abiotice. O atenție deosebită trebuie să fie acordată biostimulării *in situ*, în care diverși aditivi (microbi sau ingrediente chimice) sunt folosiți pentru a spori activitatea microbială, care pot fi și destructivi pentru microbiota naturală.

Mai există o problemă: de a spori activitatea metabolică prin menținerea condițiilor de creștere necesare – pH-ul, temperatura și nivelurile de contaminanți și de substanțe nutritive, inclusiv parametrii chimici diverși ai populațiilor microbiene selectate pentru bioremedierea *in situ*. În plus, este necesar de a se cunoaște natura eterogenă a contaminanților în locuri ce pot forma un flux neuniform de lichid sau gaz care conține microbi.

Având în vedere viteza lentă de atingere a unor niveluri acceptabile de decontaminare la diverse site-uri, este dificil de a prezice performanța de bioremediere efectuată de microorganismele. Microorganismele modificate genetic sunt folosite cu succes în bioremediere, dar eliminarea acestora nu este o sarcină ușoară. Imobilizarea directă a enzimelor pe materiale de suport ar putea fi utilă pentru bioremediere, dar sunt necesare optimizări adiționale ale substraturilor specifice.

Descoperirile recente din genomică, ca transcriptomica și proteomica, sunt domenii care pot revoluționa științele biologice. Un profil întreg de transcriere din genomul *E. coli* a dezvăluit deja stra-

tegiile potențiale pentru detoxificarea radionuclizilor [5]. Datorită disponibilității actuale a secvențelor complete ale genomului multor microorganismele radiorezistente, pot fi determinate mecanismele exacte, relevante interacțiunii radionuclid – microbi. Cu toate acestea, descoperirile din domeniul științelor naturii sunt într-un substadiu de dezvoltat și nu a fost încă demonstrată utilitatea lor în bioremedierea mediului. În viitor sunt necesare multe eforturi coordonate multidisciplinar, pentru a descifra procesul global prin care microorganismele degradează radionuclizii, precum și pentru punerea în aplicare a condițiilor în care radionuclizii sunt degradați cel mai eficient.

Concluzii

1. Transformările microbiene ale radionuclizilor, metalelor grele și ale mineralelor sunt o parte vitală a proceselor naturale ale biosferei și pot avea consecințe benefice pentru comunitatea umană.

2. Interacțiunile dintre microorganismele și radionuclizi nu sunt simple, nefiind ușor înțeleasă gama largă de medii în care aceste componente interacționează.

Bibliografie

- Ahier Brian A., Tracy Bliss L. *Radionuclides in the Great Lakes basin*. In: Environmental Health Perspectives Supplements, 1995, vol. 103, nr. 9, p. 89-101.
- Bae W. et al. *Enhanced bioaccumulation of heavy metals by bacterial cells displaying synthetic phytochelatin*. In: Biotechnol Bioeng, 2000, vol. 70, p. 518-524.
- Bencheikh-Latmani R. et al. *Global transcriptional profiling of Shewanella oneidensis MR-1 during Cr(VI) and U(VI) reduction*. In: Applied Environmental Microbiology, 2005, vol. 71, nr. 11, p. 7453-7460.
- Brainard J.R. et al. *Actinide binding and solubilization by microbial siderophores*. In: Radiochimica Acta, 1992, vol. 58, nr. 59, p. 357-363.
- Brocklehurst Kathryn R. et al. *Metal-ion tolerance in Escherichia coli: analysis of transcriptional profiles by gene-array technology*. In: Microbiology, 2000, vol. 146, nr. 9, p. 2277-2282.
- Butler J.E. et al. *Genetic characterization of a single bifunctional enzyme for fumarate reduction and succinate oxidation in Geobacter sulfurreducens and engineering of fumarate reduction in Geobacter metallireducens*. In: Journal of Bacteriology, 2006, vol. 188, p. 450-455.
- Choudhary S., Sar P. *Uranium biomineralization by a metal resistant Pseudomonas aeruginosa strain isolated from contaminated mine waste*. In: Journal of Hazardous Materials, 2011, vol. 186, nr. 1, p. 336-343.
- Cristopher E. et al. *Survival in nuclear waste, extreme resistance, and potential applications gleaned from the genome sequence of Kineococcus radiotolerans*. <http://www.plosone.org/> 2008, vol. 3, nr. 12, p. 3878.
- De Luca Gilles et al. *Desulfovibrio fructosovorans is mediated reduction of Technetium (VII) by the nickel-iron hydrogenase*. In: Applied Environmental Microbiology, 2001, vol. 67, nr. 10, p. 4583-4587.

10. Deepti Appukuttan et al. *Engineering of Deinococcus Radiodurans R1 for Bioprecipitation of Uranium from Dilute Nuclear Waste*. In: Applied Environmental Microbiology, 2006, vol. 72, nr. 12, p. 7873-7878.
11. Denise M. Akob et al. *Functional diversity and electron donor dependence of microbial populations capables of U (VI) reduction in radionuclide-contaminated subsurface sediments*. In: Applied Environmental Microbiology, 2008, vol. 74, nr. 10, p. 3159-3170.
12. Dhan Prakash et al. *Bioremediation: a genuine technology to remediate radionuclides from the environment*. In: Microbial Biotechnology, 2013, vol. 6, p. 349-360.
13. DiChristina Thomas J. *Effects of nitrate and nitrite on dissimilatory iron reduction by Shewanella putrefaciens 200*. In: Journal of Bacteriology, 1992, vol. 174, nr. 6, p. 1891-1896.
14. Dodge C. J. et al. *Association of uranium with iron oxides typically formed on corroding steel surfaces*. In: Environmental Science and Technology, 2002, vol. 36, nr. 16, p. 3504-3511.
15. Finneran K.T. *Multiple influences of nitrate on uranium solubility during bioremediation of uranium-contaminated subsurface sediments*. In: Environmental Microbiology, 2002, vol. 4, p. 510-516.
16. Francis A. J. *Bioremediation of uranium contaminated soils and wastes*. In: Department of Applied Science, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York, 1973, USA.
17. Francis A. J. *Biotransformation of uranium and other actinides in radioactive wastes*. In: J. Alloys Comp., 1998, vol. 271, nr. 273, p. 78-84.
18. Francis A.J. et al. *Biotransformation of uranium and transition metal citrate complexes by Clostridia*. In: Journal Nuclear Science Technology, vol. 3, 2002, p. 935-938.
19. Ganesh Rajagopalan et al. *Reduction of hexavalent uranium from organic complexes by sulfate- and iron-reducing bacteria*. In: Applied and Environmental Microbiology, 1997, vol. 63, nr. 11, p. 4385-4391.
20. Haferburg G. et al. *Biosorption of metal and salt tolerant microbial isolates from a former uranium mining area. Their impact on changes in rare earth element patterns in acid mine drainage*. In: Journal of Basic Microbiology, 2007, vol. 47, p. 474-484.
21. Hassan Brim, Amudhan Venkateswaran, Heather M. Kostandarithes. *Engeneering Deinococcus geothermali for Bioremediation of High-Temperature Radioactive Waste*. In: Environment 10.1128/AEM., 2003, vol. 69, nr. 8, p. 4575-4582.
22. Hegazy A. K., Emam M. H. *Accumulation and soil-to-plant transfer of radionuclides in the Nile Delta Coastal Black Sand Habitats*. In: International Journal of Phytoremediation, 2011, vol. 13, nr. 2, p. 140-155.
23. International Atomic Energy Agency. *Predisposal Management of Organic Radioactive waste*. In: Technical Report Series No. 427, IAEA, Vienna, 2004.
24. Ishii N. et al. *Multiple high-throughput analyses monitor the response of E. coli to perturbations*. In: Science, 2007, vol. 316, nr. 5824, p. 593-597.
25. Istok J.D. *In situ bioreduction of technetium and uranium in a nitrate-contaminated aquifer*. In: Environmental Science Technology, 2004, vol. 38, nr. 2, p. 468-475.
26. James K. Fredrickson. *Geomicrobiology of high-level nuclear waste-contaminated vadose sediments at the Hanford Site, Washington State*. In: AEM, 2004, vol.70, nr. 7, p. 4230-4241.
27. John Seth G. et al. *Siderophore Mediated Plutonium Accumulation by Microbacterium flavescens (JG-9)*. In: Environmental Science and Technology, 2001, vol. 35, nr. 14, p. 2942-2948.
28. Keasling J. D. *Application of polyphosphate metabolism to environmental and biotechnological problems*. In: Biochemistry, 2000, vol. 65, nr. 3, p. 324-331.
29. Khani Mohammad Hassan. *Biosorption of uranium from aqueous solutions by nonliving biomass of marine algae Cystoseira indica*. In: Electronic Journal of Biotechnology, 2005, vol. 9, nr. 2.
30. Kim So-Jeong. *Molecular analysis of spatial variation of iron-reducing bacteria in riverine alluvial aquifers of the Mankyeong River*. In: Journal of Microbiology, 2012, vol. 50, nr. 2, p. 207-217.
31. Langley S., Beveridge T. J. *Effect of O-side-chain-lipopolysaccharide chemistry on metal binding*. In: Applied Environmental Microbiology, 1999, vol. 65, nr. 2, p. 489-498.
32. Law Gareth T. W. *Geomicrobiological redox cycling of the transuranic element neptunium*. In: Environmental Science & Technology, 2010, vol. 4, nr. 23, p. 8924-8929.
33. Lloyd J. R. et al. *Direct and Fe (II)-mediated reduction of technetium by Fe (III)-reducing bacteria*. In: Applied and Environmental Microbiology, 2000, <http://aem.asm.org>
34. Lloyd J. R. et al. *Reduction of technetium by Desulfovibrio desulfuricans: biocatalyst characterization and use in a flow through bioreactor*. In: Applied and Environmental Microbiology, 1999, vol. 65, nr. 6, p. 2691-2696.
35. Lloyd J. R., Cole J. A., Macaskie L. E. *Reduction and removal of heptavalent technetium from solution by Escherichia coli*. In: Journal of Bacteriology, 1997, vol. 179, nr. 6, p. 2014-2021.
36. Lloyd J. R., Macaskie L. E. *A novel Phosphor Imager-based technique for monitoring the microbial reduction of technetium*. In: Applied and Environmental Microbiology, 1996, vol. 62, nr. 2, p. 578-582.
37. Lloyd Jon R. et al. *Biochemical and genetic characterization of PpcA, a periplasmic c-type cytochrome in Geobacter sulfurreducens*. In: Biochemical Journal, 2003, vol. 369, nr. 1, p. 153-161.
38. Lovley D. R., Phillips E. J. *Reduction of chromate by Desulfovibrio vulgaris and its c(3) cytochrome*. In: Applied Environmental Microbiology, 1994, vol. 60, p. 726-728.
39. Lu H. et al. *Deinococcus radiodurans Pprl switches on DNA damage response and cellular survival networks after radiation damage*. In: Moleculuar & Cellular Proteomics, 2009, vol. 8, nr. 3, p. 481-494.
40. Macaskie Lynne E. et al. *Enzymically mediated bioprecipitation of uranium by a Citrobacter sp.: a concerted role for exocellular lipopolysaccharide and associated phosphatase in biomineral formation*. In: Microbiology, 2000, vol. 146, nr. 8, p. 1855-1867.
41. Marsili E. et al. *Uranium immobilization by sulfate-reducing biofilms grown on hematite, dolomite, and calcite*. In: Environmental Science Technology, 2007, vol. 41, nr. 24, p. 8349-8354.

42. Martinez Robert J. *Horizontal gene transfer of P_{IB} -type ATPases among bacteria isolated from radionuclide- and metal-contaminated Subsurface Soils*. In: Applied Environmental Microbiology, 2006, vol. 72, nr. 5, p. 3111–3118.
43. Methé B. A. et al. *Genome of Geobacter sulfurreducens: metal reduction in subsurface environments*. In: Science, 2003, vol. 302, nr. 5652, p. 1967–1969.
44. Mohner M. et al. *Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners*. In: American Journal of Industrial Medicine, 2006, vol. 49, nr. 4, p. 238–248.
45. Nagaraj Nagathihalli S., Singh Om V. *Using genomics to develop novel antibacterial therapeutics*. In: Critical Reviews in Microbiology, 2010, vol. 36, nr. 4, p. 340–348.
46. Nedelkova M. et al. *Microbacterium isolated from the vicinity of a radioactive waste depository and their interaction with uranium*. In: Microbiology Ecology, 2007, vol. 59, nr. 3, p. 694–705.
47. Nussbaum Rudi H. *The Chernobyl nuclear catastrophe: unacknowledged health detriment*. In: Environmental Health Perspectives, 2007, vol. 115, nr. 5, p. 238–239.
48. Nyman J. L. et al. *Heterogeneous response to biostimulation for U(VI) reduction in replicated sediment microcosms*. In: Biodegradation, 2006, vol. 17, nr. 4, p. 303–316.
49. Panak P. J. et al. *X-ray absorption fine structure spectroscopy of plutonium complexes with Bacillus sphaericus*. In: Radiochimica Acta, 2002, vol. 90, nr. 6, p. 315–321.
50. Peretrukhin V. F. et al. *Biosorption of technetium-99 and some actinides by bottom sediments of Lake Beloe Kosino of the Moscow region*. In: Radiochemistry, 1996, vol. 38, nr. 5, p. 440–443.
51. Philip M., Fedorak I., Donald W. S. *Microbial release of $^{226}\text{Ra}^{2+}$ from (Ba, Ra)SO₄ sludges from uranium mine wastes*. In: American Society for Microbiology, 1986, p. 262–268.
52. Phumza V. Tikilili, Evans M. N. Chirwa. *Microbial degradation of recalcitrant organics from radioactive waste using indigenous cultures of naphthalene degrading bacteria*. In: Chemical Engineering Transaction, 2009, vol. 18, p. 845–850.
53. Premuzic E. T. et al. *Induced formation of chelating agents by Pseudomonas aeruginosa grown in presence of thorium and uranium*. In: Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 1985, vol. 14, nr. 6, p. 759–768.
54. Raghu G. et al. *Bioremediation of trace cobalt from simulated spent decontamination solutions of nuclear power reactors using E. coli expressing NiCoT genes*. In: Applied Microbiology Biotechnology, 2008, vol. 81, nr. 3, p. 571–578.
55. Sakadevan K., Bavor H. J. *Nutrient removal mechanisms in constructed wetlands and sustainable water management*. In: Water Science and Technology, 1999, vol. 40, nr. 2, p. 121–128.
56. Sasaki K. et al. *Practical removal of radioactivity from soil in Fukushima using immobilized photosynthetic bacteria combined with anaerobic digestion and lactic acid fermentation as pre-treatment*. In: Bioscience Biotechnology Biochemistry, 2012, vol. 76, nr. 9, p. 1809–1814.
57. Singh O.V., Nagaraj N.S., Gabani P. *Systems biology: integrating ‘-omics’ oriented approaches to determine food borne microbial toxins*. In: Handbook of Systems Toxicology: From Omics Technology to Nanotechnology, 2011, p. 469–488.
58. Strinfellow W. T. et al. *Biological treatment of concentrated hazardous and radionuclide mixed waste without dilution*. In: Lawrence Berkley national Laboratory, California.
59. Tamponnet C., Declerck S. *Radionuclide (RN) pollution is a worldwide problem that arises from human activities*. In: Journal Environmental Radioactivity, 2008, vol. 99, p. 773–774.
60. Tian Bing. *Proteomic analysis of membrane proteins from a radioresistant and moderate thermophilic bacterium Deinococcus geothermalis*. In: Molecular BioSystems, 2010, vol. 6, nr. 10, p. 2068–2077.
61. Valls M. et al. *Engineering a mouse metallothionein on the cell surface of Ralstonia eutropha CH34 for immobilization of heavy metals in soil*. In: Nature Biotechnology, 2000, vol. 18, nr. 6, p. 661–665.
62. Valls M. et al. *Engineering outer-membrane proteins in Pseudomonas putida for enhanced heavy-metal bioadsorption*. In: Journal of Inorganic Biochemistry, 2000, vol. 79, nr. 1–4, p. 219–223.
63. van Hullebusch E. D. et al. *Sorption of cobalt and nickel on anaerobic granular sludges: isotherms and sequential extraction*. In: Chemosphere, 2005, vol. 58, nr. 4, p. 493–505.
64. Vrionis H. A. et al. *Microbiological and geochemical heterogeneity in an in situ uranium bioremediation field site*. In: Applied Environmental Microbiology, 2005, vol. 71, nr. 10, p. 6308–6318.
65. Wang Jianxu. *Remediation of mercury contaminated sites – a review*. In: Journal of Hazardous Materials, 2012, p. 221–222.
66. Wildung R. E. *Effect of electron donor and solution chemistry on products of dissimilatory reduction of technetium by Shewanella putrefaciens*. In: Applied Environmental Microbiology, 2000, vol. 66, nr. 6, p. 2451–2460.
67. Wu W. M. et al. *Pilot-scale in situ bioremediation of uranium in a highly contaminated aquifer. Conditioning of a treatment zone*. In: Environmental Science Technology, 2006, vol. 40, nr. 12, p. 3978–3985.
68. Zivanovic Yvan et al. *Genome analysis and genome-wide proteomics of Thermococcus gammatolerans, the most radioresistant organism known amongst the Archaea*. In: Genome Biology, 2009, vol. 10, nr. 6, R70 URL: <http://genomebiology.com/>

Prezentat la 05.06.2014

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЗНАЧИМОСТЬ АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙ ФАКТОРОВ

В.А. БОЛОТНИКОВА, К.М. ЯВОРСКИЙ, Н.Н. НАЛИВАЙКО, О.С. ЕМЕЛЬЯНОВ, А.Г. БРУМАРУ, С.М. АЛЕКСАНДРУ,
ОМСУ Институт фтизиопульмонологии
Кирилл Драганюк

Summary

Pulmonary tuberculosis: epidemiological aspects and the importance of its associated factors

The article shows nowadays epidemiological situation of tuberculosis in the Republic of Moldova and its dynamic within the years 2009-2013 and the appreciation of the territorial differences. It is demonstrated that pulmonary tuberculosis, as one of the most dangerous and spread forms is not only a medical-biological problem, but also a social one.

There were determined the basic epidemiological surveillance indices in the analytical literature review and on the basis of personal surveillance that is important to be taken into consideration for monitoring, analyzing and controlling of tuberculosis epidemiological situation.

Keywords: *pulmonary tuberculosis, epidemiology, factors and risk groups*

Rezumat

Tuberculoza pulmonară: aspectele epidemiologiei și importanța factorilor asociați cu ea

În articol este arătată situația actuală epidemiologică privind tuberculoza în Republica Moldova, dinamica ei în anii 2009-2013 și aprecierea diferențelor teritoriale. Este arătat că tuberculoza pulmonară, ca forma cea mai răspândită și mai periculoasă, reprezintă nu numai o problemă medico-biologică, ci și o problemă socială.

În literatura analizată și în baza observațiilor proprii au fost determinați indicii de bază ai supravegheșilor epidemiologice, care trebuie luați în vedere la efectuarea monitoringului, analizei și controlului situației epidemiologice privind tuberculoza.

Cuvinte-cheie: *tuberculoză pulmonară, epidemiologie, factori și grupe de risc*

Введение

Современную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу (ТБ) в Республике Молдова определяет главным образом туберкулез легких. И это обусловлено и связано с возрастающей проблемой лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ), ростом ВИЧ/СПИД-ассоциированного ТБ, особенностями современного течения заболевания (частое развитие

остропрогрессирующих и генерализованных форм), нередко поздним выявлением и неблагоприятными исходами [4, 5, 10, 15, 21]. Поэтому особо важными с эпидемиологической точки зрения являются такие показатели, как регистрируемая заболеваемость, смертность и распространенность ТБ, доля бактериовыделителей.

Двойственность природы ТБ (его инфекционный, медико-биологический и социальный фактор), влияние на развитие эпидемиологического процесса социально-экономических и других изменений в жизни общества определяют важные проблемы в борьбе с этим заболеванием. Кроме того, особенностью современного мира является тот факт, что ТБ и в XXI веке остается одной из глобальных и приоритетных проблем органов здравоохранения не только в развивающихся, но и в экономически развитых странах.

Согласно докладом Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируются 9 млн. новых случаев заболевания ТБ и около 3 млн. смертей от данной инфекции. Важно отметить, что больные ТБ легких представляют весьма сложный контингент для решения эпидемиологических, диагностических, лечебных и социальных проблем. Бремя этой формы ТБ связано не только с огромными нагрузками на систему здравоохранения при выявлении и лечении больных, но и с потерями в экономике страны, поскольку в основном ТБ легких поражает трудоспособное население [3, 6, 7, 16, 23]. При этом, в соответствии с концепцией о туберкулезной инфекции несвоевременно выявленный ТБ легких является наиболее опасным и трудно излечимым. После десятилетий устойчивого снижения, заболеваемость ТБ возрастает также и в промышленно развитых странах, в основном в результате вспышек среди особо уязвимых групп населения [19, 20].

К сожалению, до настоящего времени остается еще много нерешенных вопросов, требующих объективного рассмотрения. В частности, следует заметить, что анализ и оценка эпидемиологической ситуации по ТБ является одним из важнейших компонентов международных рекомендаций и национальных руководств по борьбе с ТБ, поскольку это имеет большое значение в реализации стратегии Глобального Плана *Stop TB* для наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2006-2015 гг. В этой связи все вопросы, касающиеся ТБ легких и его эпидемиологии, и сегодня по-прежнему остаются актуальными и важными и требуют соответствующих научных разработок в области мониторинга, анализа и контроля за эпидситуацией.

Цель исследования – изучить территориальные особенности эпидемиологии впервые зарегистрированного ТБ в Республике Молдова по показателю заболеваемости; обозначить основные индикаторы эпидемиологического неблагополучия по этому заболеванию.

Материал и методы

В работе использованы статистические показатели, относящиеся к характеристике эпидемиологической ситуации по ТБ легких, взятые из государственных отчетных форм. Для оценки эпидемиологии был проведен ретроспективный (за последние 5 лет) сравнительный анализ интенсивных и экстенсивных показателей, характеризующих эпидемиологическую обстановку в различных административных территориях страны. При этом мы руководствовались рекомендациями ВОЗ по оценке интенсивности эпидемиологического процесса. Изучены показатели в территориях со стабильно высоким уровнем заболеваемости (100 и более новых случаев на 100 тыс. населения) и со стабильно низким уровнем заболеваемости (менее 50 на 100 тыс. населения), а также в территориях, где показатель заболеваемости ТБ легких больше средней по стране и меньше, чем средняя. Кроме того, оценка заболеваемости проводилась с учетом структуры клинических форм ТБ, удельного веса деструктивных и бациллярных форм, в том числе лекарственно-устойчивого ТБ, удельного веса умерших от ТБ, диагноз у которых установлен посмертно. В связи с тем, что на эпидемиологию ТБ и его развитие оказывают влияние многие причинные факторы, мы приводим в статье краткий обзор литературы по этой проблеме и ее актуальности.

Учитывая, что ТБ легких остается самой распространенной локализацией поражения и эта форма ТБ представляет наибольшую опасность в эпидемиологическом плане, объектом исследования явились больные туберкулезом легких.

Результаты и обсуждение

Согласно оценке ВОЗ, Республика Молдова входит в число 18 стран с высоким бременем ТБ в Европейском регионе. Наличие в стране большого числа очагов туберкулезной инфекции и выраженность «бациллярного ядра» создают достаточно высокую вероятность заражения, заболевания и, к сожалению, смертности от ТБ. И хотя эпидемиологическая ситуация продолжает оставаться напряженной, в последние годы она несколько улучшилась – остановлен рост основных эпидемиологических показателей по ТБ. Безусловно, этому способствовали издание ряда

законодательных актов, принятые Правительством и Министерством Здравоохранения меры в рамках Национальных Целевых Программ по контролю ТБ, внедрение в клиническую практику стратегий DOTS и DOTS Plus, международное сотрудничество, в частности, присоединение к Плану *Stop TB*. В то же время, с ростом множественной лекарственной устойчивости микобактерий (МЛУ – МБТ) к противотуберкулезным препаратам, до 26,3% среди новых случаев, снижающим результаты лечения и все возрастающим влиянием ВИЧ-инфекции, стабилизация основных эпидпоказателей не носит устойчивого характера. В условиях комплексной системы отчетности по ТБ, действующей в республике Молдова, нами приведены наиболее часто используемые и важные показатели, отражающие не только тяжесть эпидемиологической ситуации, но и организационную составляющую по выявлению, диагностике и лечению больных ТБ легких.

Сравнительный анализ заболеваемости ТБ и частоты встречаемости деструктивных и бациллярных форм ТБ легких по данным статистической отчетности в период 2009-2013 гг. в республике Молдова представлен в таблице.

Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу

№	Показатели	Годы				
		2009	2010	2011	2012	2013
на 100 000 населения						
1.	Заболеваемость (все формы)	93,0	91,6	93,9	93,3	87,9
2.	Заболеваемость ТБ легких	93,0	81,7	83,5	83,3	80,1
3.	Заболеваемость деструктивным ТБ легких	36,0	32,9	31,7	31,3	29,8
4.	Заболеваемость бациллярным ТБ легких	32,2	31,1	31,2	32,8	28,5
5.	Смертность (все формы ТБ)	18,0	17,8	16,1	14,4	11,1
6.	Доля (%) больных с деструкцией легких	44,2	40,3	38,0	34,7	33,6
7.	Доля (%) больных с БК+ по микроскопии	39,5	38,1	37,4	39,3	35,6

Анализ территориальных статистических данных показал, что при напряженной эпидемиологической обстановке по ТБ в целом по стране, имеет место большой диапазон колебаний эпидпоказателей между различными административными территориями, что, естественно, указывает на необходимость дифференцированного подхода к проведению противотуберкулезных мероприя-

тий. Различия в социально-экономической, демографической, культурной обстановке, в уровнях оказания противотуберкулезной помощи населению ставят в неординарные условия проведение борьбы с ТБ и ее результаты. Установлено, что самый высокий уровень заболеваемости ТБ (новые случаи) среди муниципальных городов в эти годы регистрировался в городе Бельцы. Особенно сложная обстановка сохраняется в городах районного значения: Флорешты, Резина, Унгены, Рыбница. Из 45 территорий страны в 40 территориях показатель заболеваемости впервые выявленным ТБ превышает эпидемиологический порог (по данным ВОЗ – это 50 случаев на 100 тыс. населения). Было также установлено, что за указанный временной период на территории республики имеются районы с традиционно высоким и относительно низким уровнем заболеваемости. Заболеваемость ТБ легких больше средней по стране зарегистрирована в 19 районах. В то же время, в 9 районах, таких как Вулканештский, Шолданештский, Штефан-Водэ, Дрокиевский, Тараклийский, Леовский, Дондюшанский, Глодянский, Окницкий заболеваемость ТБ легких значительно меньше, чем средняя по стране.

Снижение показателя заболеваемости туберкулезом легких, рассчитанного на 100 тыс. населения, наблюдалось за истекший период в 15 территориях: в городах – Кишинэу, Тирасполь, Бендеры, Рыбница, Кагул; и в районах – Бричанский, Каушанский, Дрокиевский, Глодянский, Яловенский, Оргеевский, Сорокский, Штефан-Водэ, Тараклийский, Вулканештский.

Для успешного противодействия распространению ТБ и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения наряду с профилактикой, системой мониторинга важное значение имеют также организация выявления и диагностики заболевания. В этом контексте, в предыдущих наших исследованиях, касающихся выявления ТБ легких и исходов заболевания, и проведенных в одном из столичных (АМТ Ботаника) и трех сельских районах (Яловенский, Каларашский, Оргеевский) Республики Молдова, было показано, что большая частота больных с распространенными и запущенными формами ТБ легких среди впервые заболевших – это показатель, характеризующий систему организации и качества мероприятий по выявлению этого заболевания. Данные о 206 впервые выявленных больных ТБ легких, зарегистрированных в 2011 г. в указанных территориях, являлись отражением сложной эпидемической обстановки и проблем выявления, диагностики и лечения. Из этого числа больных, лиц с посмертно установленным

диагнозом (крайне несвоевременное выявление) было 17, с несвоеременно выявленным ТБ – 189. У 11 (5,3%) больных диагностирован фиброзно-кавернозный ТБ легких, у 49 (23,8%) – диссеминированный и у 146 (70,9%) – инфильтративный ТБ легких с распадом. У подавляющего большинства пациентов (85,3%) выявление заболевания было пассивным (самообращаемость в лечебные учреждения). При этом следует подчеркнуть, что имелся ряд факторов, существенно влияющих на сроки обращения к врачу, верификацию диагноза и прогнозирование риска формирования неблагоприятного исхода. По нашим данным, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с поздним выявлением и неблагоприятными исходами (смертность в течение 1 года наблюдения) ТБ легких, являлись пол (мужчины составляли 78%), возраст 30-50 лет (85%), низкий образовательный уровень (39%), проживание в неудовлетворительных материально-бытовых условиях (65%), одиночество больных (58,5%), хронический алкоголизм и другие сопутствующие заболевания, а также позднее обращение больных к врачу и в ряде случаев неадекватное отношение к болезни и низкая комплаентность больных. Из групп населения следует выделить лиц БОМЖ, мигрантов, бывших заключенных, не работающих, не имеющих полиса обязательного медицинского страхования. Более того, причинно-следственные связи между такими социальными явлениями, как безработица, бездомность и заболеваемость ТБ легких имеют наибольшую эпидемиологическую значимость. О значительной роли этой категории населения в формировании резервуара туберкулезной инфекции свидетельствует тот факт, что бездомные, составляют 18-20% среди умерших от ТБ в первый год наблюдения, а среди группы с посмертно установленным ТБ – 30%.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой уязвимости разных групп населения в отношении туберкулеза и являются отражением сложной эпидемиологической обстановки в стране. Проблема заключается еще и в том, что на эпидемиологию ТБ легких оказывают влияние многие другие причины и факторы. В связи с этим интересны данные литературы, которые приводим в кратком обзоре.

Как уже было отмечено, в настоящее время по существующим оценкам, эпидемиология ТБ – это важный раздел фтизиатрии, задачами которой являются исследование причин возникновения и распространения ТБ в обществе и применения полученных данных для предупреждения этого заболевания путем разработки противоэпидемических мероприятий, направленных в итоге на его

ликвидацию [8, 9, 18, 16]. Наличие ряда тревожных прогностических факторов, таких как ухудшение демографической и социальной характеристик заболевших ТБ, клинической структуры и др. обуславливают необходимость рассмотрения наряду с эпидемиологическими показателями и индикаторов ТБ.

По данным литературы [2, 17, 22, 27] на показатели заболеваемости и смертности от ТБ легких, на ухудшение его клинической структуры значительное влияние оказывают многие факторы, в том числе эпидемиологические, демографические, социально-экономические и др. Для характеристики эпидемиологической обстановки ряд авторов [23] использовали данные возрастного-гендерного анализа, другие исследователи учитывали географическое расположение территорий и плотность населения, условия проживания в городской и сельской местности, уровень оттока здоровых и социально-благополучных граждан, экологию обитания. Во всем мире ТБ в больших городах – это особая проблема.

В публикациях, отражающих состояние противотуберкулезной помощи населению и проведение эпидемиологического мониторинга, подчеркивается, что в городах происходит сосредоточение больших людских потоков, включая приезжих из других регионов. Вокзалы и рынки притягивают социально-дезадаптированные группы людей (лица БОМЖ, освобожденные из мест лишения свободы, алкоголики, наркоманы и др.). Распространение туберкулезной инфекции усиливает также наличие большого числа общежитий, коммунальных квартир, мигрантов. В городах более отчетливо проявляется влияние экологических факторов: загрязнение окружающей среды, загазованность воздуха промышленными выбросами, повышенный радиоактивный фон [23, 24, 28]. Важно отметить, что в последние годы все большее внимание исследователей привлекают особенности эпидемиологии и эпидемиологического надзора и в сельской местности – на районном и поселковом уровнях.

Бесспорно, и это показано во многих работах, среди медицинских факторов, поддерживающих эпидемиологическое неблагополучие по ТБ, особое положение занимает распространение лекарственной устойчивости МБТ и возрастание числа больных с ВИЧ-инфекцией, вызывающих серьезную озабоченность. В борьбе с ТБ это становится насущной проблемой, которая с каждым годом становится все более значительной [5, 14].

Как следует из литературы, современный ТБ легких весьма изменчив и заставляет внимательно анализировать и оперативно реагировать на

возникающие проблемы. Но абсолютно очевидным является то, что напряженность эпидемиологической обстановки по ТБ определяется в основном числом не выявленных и поздно выявленных больных и неизлеченных, которые составляют резервуар туберкулезной инфекции [1, 11].

Концептуальный подход к современной эпидемиологии и выявлению ТБ подвел исследователей к необходимости изучать причинные факторы и группы риска по заболеванию, значимость диспансерного наблюдения контингентов, соблюдение межведомственного взаимодействия при выполнении противотуберкулезных мероприятий [12, 13]. Большинство исследователей сходится во мнении, что каждый из причинных факторов ТБ легких неоднозначен и дискуссионен, но в комплексе они достаточно информативны. Даже такой фактор риска как сам факт контакта с больным ТБ легких еще ничего не значит, если неизвестны его продолжительность и характер.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что ТБ легких представляет собой одну из наиболее серьезных, но управляемых проблем системы здравоохранения и медицинского страхования. Современные представления о патогенезе и патокинезе ТБ легких, его эпидемиологии требуют принятия новых превентивных стратегий по ТБ. Снижение бремени ТБ в стране в определенной степени лежит в области решения перечисленных в статье медико-социальных проблем. При этом, взаимодействие служб по борьбе с ТБ является необходимым звеном в организации выявления, лечения больных и предупреждения распространения туберкулезной инфекции. Важно отметить (и цитируемые в литобзоре научные работы доказывают это), что приведенные в статье данные могут быть учтены при:

- разработке селективного подхода к организации выявления ТБ легких, скрининговых обследованиях различных групп населения и контроля за распространением туберкулезной инфекции;
- прогнозировании эпидемиологических показателей;
- оптимизации защиты населения от ТБ и оказания противотуберкулезной помощи.

Bibliografie

1. V. Bolotnicova, C. Iavorschi, O. Emelianov, A. Brumaru, E. Axenti. *Posibilitățile moderne și particularitățile de organizare a depistării și diagnosticării tuberculozei organelor respiratorii în R. Moldova și peste hotare*. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, 2013, nr. 2 (47), p. 10-16.

2. A. Cattmanchi, A. Katamba, P.C. Hopewell et al. *Gender differences in adherence to guidelines for evaluation of TB suspects*. In: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Abstract BOOK, 41 st World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Berlin, 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 326.
3. D. Chemtrod, L. Blanc. *Tuberculosis infection control: from global policy to country implementation*. In: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Abstract BOOK. 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 20.
4. V. Crudu. *Supravegherea rezistenței antituberculoase*. Republica Moldova – anul 2006, Studiu național. Chișinău, 2009, 141 p.
5. O. Emelianov, C. Iavorschi et al. *Structura drogrezistenței în focare de tuberculoză în localitățile rurale și urbane din Republica Moldova*. În: Epidemiologie și microbiologie. Materialele Congresului VI al igieniștilor și microbiologilor din Republica Moldova, 23-28 octombrie, Chișinău, 2008, vol. 11, p. 196-197.
6. C. Didilescu. *Tuberculoza în România. Lungul drum al eradicării versus eliminării TB, de la utopie spre realitate*. În: Pneumologie, 2011, vol. 60, nr. 2, p. 70-73.
7. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report 2008. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2008.393).
8. E. Huitric, C. Kodmon, V. Hollo et al. *Epidemiologic trend analysis: tool for monitoring tuberculosis, elimination in low-incidence setting*. In: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 82.
9. Iakubowiak W.M., Borisov S.E., Bogorodskaia E.M. *Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in Russian regions*. In: Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 2007, vol. 11, nr. 1, p. 46-53.
10. Iavorschi C., Nalivaico N., Sain D. et al. *Situația epidemiologică a tuberculozei și sarcinile serviciului de ftizio-pneumologie în realizarea Programului național de control și profilaxie al tuberculozei în Republica Moldova*. În: Al IV-lea Congres Național de ftizio-pneumologie din Republica Moldova, Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2009, p. 4.
11. C. Iavorschi, O. Emelianov, A. Brumaru, V. Bolotnicova et al. *Depistarea tuberculozei pulmonare în grupele de risc fizic sporit printre populația urbană*. În: Anale științifice, Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2013, ediția a XIV-a, vol. 3, p. 367-370.
12. C. Kodmon, D. Manissero, V. Hollo et al. *Risk factors for death in TB patients in the European Union: analysis of case-based data*. In: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Abstract BOOK, 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 59.
13. V. Kuruc, M. Ilic, S. Pavlovic. *The influence of social and economic factors of incidence of tuberculosis*. In: Europ. Resp. J., 2005, suppl. 40, vol. 26, p. 1230.
14. E. Romancenco, E. Stratan, N. Turcan. *Supravegherea rezistenței antituberculoase în Republica Moldova*. Anul 2011. Studiu național. Studiu operațional. Chișinău, 2013, 59 p.
15. Sain D., Iavorschi C., Cula E. et al. *TB MDR realizări și probleme*. În: Al IV-lea Congres Național de ftizio-pneumologie din Republica Moldova, Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2009, p.7.
16. Sharma S.K., Lin I.I. *Progress of DOTS in global tuberculosis control*. In: Lancet, 2006, vol. 367, p. 950-952.
17. V. Soltan, N. Nalivaico, C. Iavorschi, D. Sain et al. *Situația epidemiologică și realizarea Programului Național de control și profilaxie a tuberculozei pentru anii 2006-2010 în Republica Moldova*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chișinău, nr. 4 (32), 2011, p. 10-15.
18. Sotgiu G., Ferrara G., Matteelli A. et al. *Epidemiology and Clinical management of XDR-TB: a systematized review by TB NET*. In: Eur. Respir. J., 2009, nr. 33, p. 871-881.
19. S. Svensson, I. Millet, N. Rastogi et al. *Impact of immigration on tuberculosis epidemiology in a low-burden country*. In: The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Abstract BOOK. 2010, vol. 14, nr. 11, suppl. 2, p. 82.
20. *World Health Organization: Stop TB Strategy*. World Health Organization. Geneva, 2006, 24 p. (WHO/HTM/TB/2006).
21. Ботнару В.И., Писаренко С.В., Доменте Л.И. *Основные итоги и перспективы борьбы с туберкулезом в Республике Молдова*. В: Туберкулез и болезни легких, 2011, № 4, с. 67-68.
22. Глазкова И.В., Волкова Е.Н., Молчанова Л.Ф. *Факторы риска развития туберкулеза у женщин репродуктивного возраста*. В: Туберкулез и болезни легких, 2010, № 4, с. 14-17.
23. Корецкая Н.М., Наркевич А.А., Наркевич А.Н. *Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких*. В: Пульмонология, 2014, № 1, с. 77-80.
24. Кочеткова Е.Я. *Совершенствование системы противотуберкулезной помощи взрослому населению города Москвы*. В: Автореферат дисс. докт. мед. наук, 48 с.
25. Нуратинов Р.А., Месрбян Н.Х. *Экологические аспекты существования популяций микобактерий*. В: Туберкулез и болезни легких, 2014, № 2, с. 3-9.
26. Ридер Г.Л. *Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом*. Пер. с англ. М., 2001, 192 с.
27. Скачкова Е.И., Шестакова М.Г., Темирджанова С.Ю. *Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни*. В: Туберкулез и болезни легких, 2009, № 7, с. 4-8.
28. Хауадамова Г.Т., Кумисбаева Б.Т. *Влияние химических факторов окружающей среды на риск заболеваемости различными формами туберкулеза легких*. В: Проблемы туберкулеза, 1997, № 5, с. 19-21.

Prezentat la 21.07.2014

Constantin Iavorschi, dr. hab. med., profesor director adjunct pe știință, IFP Chiril Draganiuc, șef Catedră Pneumoftiziologie, USMF Nicolae Testemițanu
Tel. serv.: 02257-22-04; mob.: 079131073
e-mail: ciavorschi@gmail.com

MARKETINGUL PROMOVĂRII ȘI LOGISTICA DISTRIBUȚIEI PRODUSELOR STOMATOLOGICE PE PIAȚA INTERNAȚIONALĂ

Veronica BULAT, Alexandru GRIBINCEA,
Universitatea de Stat din Moldova

Summary

Promotion marketing and supply-chain logistics of dental products in global market

The study exposed in present paper reveal the concept aplicated in promotion and distribution process of dental products on global dental market. For promotion utility identification has been reflected marketing strategies, methods and technics and main components of logistic of supply-chain system.

Keywords: dental products, logistic system, promotion marketing

Резюме

Маркетинг продвижения и логистика распределения стоматологической продукции на международном рынке

В данной работе представлены понятия, применяемые в процессе продвижения и распределения стоматологической продукции на международном рынке. Для определения полезности продвижения стоматологической продукции были отражены маркетинговые стратегии, методы и техники, а также основные компоненты логистической системы их распределения.

Ключевые слова: стоматологическая продукция, логистическая система, маркетинг продвижения

Introducere

În orice activitate economică, marketingul trebuie să se concentreze asupra obiectivelor din domeniul satisfacerii cerințelor potențiale ale consumatorilor, în condiții de profitabilitate, prin adaptarea produselor, distribuției, prețurilor, ambalajelor, metodelor de vânzare și promovare la cererea de consum [2]. Un domeniu mai puțin cunoscut este industria produselor stomatologice. În acest domeniu, pe lângă operațiuni și procese economice tradiționale, elemente ale cărora sunt: cercetarea pieței, testarea acceptabilității produselor și serviciilor, activitățile promoționale, serviciile post-vânzare, urmărirea comportării produselor în consum, se aplică și un șir de metode și tehnici științifice de acțiune, utilizate pentru cunoașterea în dinamică a cererii medicilor-stomatologi, ca principali consumatori, respectarea dimensiunilor, structurii și tendințelor pieței produselor stomatologice, optimizarea acțiunilor firmelor, dar și pentru fundamentarea științifică a deciziilor de marketing și asigurarea condițiilor necesare pentru transpunerea lor în practică cu profit maxim.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat în baza informațiilor selectate din literatura de specialitate și a presupus utilizarea diferitor aspecte ale teoriei economice, metodelor și analizelor, pentru a prezenta rezultatele într-un mod coerent, logic, accesibil și util.

Rezultate și discuții

„...Industria stomatologică mondială va obține, în următorii 20 de ani, performanțe, estimate în timp, la cele obținute în cca 50 de ani deja consumați” – aceasta a fost afirmația sociologului american John Schaar, care a analizat dinamica de dezvoltare a efectului industrial provocat de debranșarea ramurii stomatologice de la ramura medicinei generale. Dacă acum 50 de ani producătorii de produse stomatologice erau de ordinul zecilor, aceștia prestându-și activitatea în colaborare cu alte ramuri medicale, în anul 2012, conform anuarului *World Dental Industry*, activitatea de producție a produselor stomatologice se exercită în 97 de state ale lumii, formând o infrastructură de 5723 de producători unici, exclusiv filialele de producție [13, p. 813].

În scopul identificării principalelor mijloace de promovare și distribuție a produselor stomatologice, în continuare vom prezenta o caracteristică scurtă a celor mai importanți producători mondiali de produse stomatologice din diferite categorii.

Corporația **Danaher Int.** și-a început activitatea în industria stomatologică în anul 1980, având drept predecesor Concernul *Diversified Mortgage Investors*, lansat în anul 1969 în statul Montana, SUA. Denumirea *Danaher* provine de la rădăcina cuvântului celtic „dana”, care înseamnă „apă curgătoare de munte”, iar sloganul Companiei este: „Inovația definește viitorul nostru”. Sectorul industriei stomatologice ocupat de *Danaher* include prezența în 125 de state prin intermediul a 68000 asociații, producători și distribuitori, dintre care cca 26000 sunt angajați în America de Nord. Segmentul de produs este reprezentat de 10 branduri internaționale (*DEXIS, Gendex, i-CAT, Instrumentarium Dental, Kerr, Ormco, Pelton&Crane, SOREDEX, Total Care*) și alte 36 de branduri regionale, în care se regăsesc echipamente, instrumente, materiale consumabile, tehnologii digitale 2D și 3D, precum și servicii aferente de instruire, asistență tehnică, perfecționare ș.a. [6, p. 73].

Vânzările de 2,3 miliarde dolari, înregistrate în anul 2012, au fost distribuite pe regiuni în felul următor: America de Nord – 51%, Europa – 32%, Asia și Australia – 10% și alte regiuni – 7%.

Penetrarea pieței europene și celei asiatice a început în anul 2004, odată cu achiziția brandului *Gendex* (Germania), și în anul 2006, odată cu achiziția *Sybron Dental Specialities* (Japonia), iar în anul 2009 – prin achiziția *PaloDex Group Oy* (Finlanda).

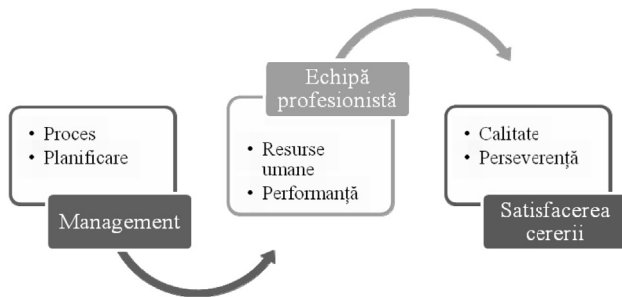


Figura 1. Sistemul de gestiune al industriei stomatologice aplicate de Danaher

Sursa: Danaher [6]

Cu toate că produsele *Danaher* sunt relativ scumpe față de alte produse de aceeași categorie, volumul vânzărilor nu s-a contractat niciodată, deoarece asul Companiei este calitatea ireproșabilă și omogenitatea absolută cu fiecare piață de desfacere (figura 1).

În planul de dezvoltare al Companiei pot fi regăsite elementele-cheie care au dus la lansarea acesteia pe plan internațional și sistemul de gestiune al afacerii lansate.

Compania **Nobel Biocare Holding AG** a fost fondată în anul 2002 în Zurich, Elveția, având ca predecesor Compania suedeză *NobelPharma*, creată de inventatorul implanturilor de titan, profesorul Per-Ingvar Branemark. Avantajul maxim obținut de *Nobel Biocare* a fost întotdeauna știința și inovația, ei fiind cei care au lansat pe piață primele tehnologii CAD/CAM, oferind, astfel, posibilitatea dezvoltării implantologiei și proteticii dentare. Sloganul Companiei este: „Împărtășiți-vă gândurile, iar noi le vom realiza” [9, p. 3].

Strategia de dezvoltare a Companiei este una foarte minuțioasă și are la bază scopul satisfacerii necesităților pacienților în timp cât mai scurt, cu efecte adverse cât mai reduse. Având o istorie de gestiune în domeniul stomatologic de 40 de ani, iar în domeniul implantologiei orale de puțin peste 10 ani, totuși Compania înregistrează tendințe modeste de creștere a veniturilor obținute, pe motivul penetrării slabe a domeniului implantologiei orale.

Caracterul fix al executării lucrărilor efectuate, precum și calitatea ireproșabilă oferită de producător îl susține în menținerea poziției de lider pe piață. Pe segmentul de produs, însă, sunt alți competitori care, oferind o diversitate mare de implanturi dentare la prețuri mai avantajoase, se dovedesc a fi mai competitive pe piața internațională, mai ales în condiții de criză financiară.

În pofida situației dificile din Europa, producătorul nu renunță la strategiile sale de lungă durată, astfel investind în continuare în inovații stomatologice, tradiția științifică rămânând, astfel, fidelă. Conform raportului de activitate al Companiei pe anul 2012,

sunt finanțate 50 de proiecte inovatoare pe noi produse revoluționare, începând de la tradiționalele implanturi regenerabile cu maxilarul uman până la crearea implanturilor dentare utilizând nanotehnologiile și genetica moleculară.

Raportul financiar al Companiei pentru anul 2012 indică vânzări în valoare de 580,3 milioane dolari, ceea ce constituie o creștere medie anuală de 7,9% față de anul 2011. Referitor la segmentarea regională, se menționează că penetrarea pieței nord-americane a trecut de la etapa de lansare la cea de avânt. Piața europeană fiind principala piață de desfacere a Companiei, a rămas stabilă, iar creșterea prognozată încă în anul 2011 nu s-a realizat, pe când piața de desfacere dezvoltată în Japonia a suferit o contracție de cca 15,4%. Unica piață de desfacere care s-a bucurat de un avânt de 10% este Uniunea Economică BRIC (Brazilia, Rusia, India și China) [9, p. 117].

Conform datelor oferite pentru anul 2011, Compania deține un număr de 2472 de angajați, dintre care 46% sunt angajați în Europa, 40% – în regiunea Americii de Nord, 16% – în regiunea Asia-Pacific, iar 8% constituie staff-ul administrativ din cele 38 filiale ale Companiei *Nobel Biocare*.

Compania **Sirona Dental System** este un brand lansat de Concernul *SIEMENS* în anul 1958, în Germania și era specializat în producția echipamentelor de radiografie.

În prezent, Compania *Sirona* este specializată în producția următoarelor segmente de produs: sisteme de imagistică dentară (35%), sisteme CAD/CAM (34%), servicii de distribuție și promovare (20%) și instrumente stomatologice (11%). Pentru anul financiar 2012, Compania a declarat venituri în valoare de 979 mil. dolari, ceea ce constituie o creștere de cca 11% față de anul 2011, obținute în proporție de 29% de pe piața Americii de Nord, 16% – de pe piața Germaniei și 55% – din alte piețe de desfacere. Filialele oficiale de producție și distribuție sunt prezente în 134 de state ale lumii, în cadrul cărora, în anul 2012, erau angajați cca 2979 de persoane [11, p. 110].

Specific Companiei *Sirona* este stabilitatea strategiilor de dezvoltare, astfel încât, în perioada 2006-2012, veniturile Companiei au fost dublate. În mod tradițional pentru marii producători mondiali, pe prim-plan sunt promovate cercetările inovatoare, pentru care anual se acordă cca 20% din venitul anual brut.

La începutul anilor 2000, Compania a investit masiv în dezvoltarea infrastructurii de producție, iar din 2011 a fost lansat un program amplu de extindere a sferei serviciilor de distribuție și promovare a produselor Companiei. Astfel, cea mai mare investiție a fost alocată pieței Japoniei, însă aceasta s-a dovedit

a fi mai puțin profitabilă, în schimb investițiile de producție aplicate în astfel de state ca China, Rusia, Brazilia și Korea de Sud au depășit prognozele Companiei, atenuând astfel eșecul suferit pe piața Japoniei. Practic în toate reprezentanțele Companiei sunt centre de asamblare a echipamentelor produse, iar filiale de producere sunt în asemenea state ca Germania, SUA, Austria, Olanda, Danemarca, Marea Britanie, Italia, Coreea de Sud și China.

Rețeaua de distribuție a Companiei deține 1550 de centre de distribuție, dintre care 120 reprezintă noduri-cheie. O altă strategie radicală aplicată de Compania *Sirona* a fost renunțarea la canalul propriu de distribuție pe piața Americii de Nord în favoarea contractării celor mai mari distribuitori de produse stomatologice – *Patterson Companies* și *Henry Schein*, deținând, în anul 2012, o pondere de 29% și, respectiv, 15% din canalele date [11, p. 58].

În afară de nivelul înalt al calității produselor oferite, Compania este cunoscută pentru strategiile sale logistice de distribuție, acestea fiind considerate cele mai optimizate dintre toate companiile concurente. În acest scop, la Frankfurt, Germania, activează Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Inovării și Optimizării Industriei Stomatologice *Bensheim*, care este finanțat anual cu cca 50 mil. dolari.

Compania ***Straumann Holding AG*** a fost fondată în Basel, Elveția, în anul 1998 de către cercetătorul Reinhard Straumann, cofondatorul Institutului de Cercetare a Aliajelor de Metale Tolerante Organismului Uman, fondat în 1954, având drept fondator Compania *Straumann Group*. La nivel mondial, Compania este prezentă în 70 de state ale lumii, având aproximativ 2700 de angajați [12, p. 11].

Sloganul Companiei este: „Produse, servicii și soluții”, fiind specializată pe produse pentru laboratoarele dentare, implantologie estetică, produse regenerative ș. a. Succesul Companiei este asigurat de principiul: simplitate, versabilitate, predictabilitate și calitate drept pilon în deservirea medicilor-stomatologi, laboratoarelor dentare și a pacienților.

Pentru anul financiar 2012, Compania a declarat un venit din vânzări de 686 mil. dolari, ceea ce constituie o creștere de 1,6% față de anul 2011. Cea mai profitabilă piață de desfacere s-a dovedit a fi cea Nord-Americană, unde s-a constatat o creștere de 6% în anul 2011 și 12% în anul 2012, fiind urmată de piața Asia-Pacific, cu o creștere de 3%. Din păcate, pe celelalte piețe s-a înregistrat o contracție de 7% în Europa și 7,2% în Orientul Mijlociu și Brazilia, unde a fost lansată cu succes în anul 2006 [12, p. 168].

Creșterea pe piața Americii de Nord a fost avantajată de politica de prețuri promovată de Companie, obținând astfel numeroase proiecte de aprovizionare a facultăților și clinicilor dentare

publice de stat. În regiunea Asia-Pacific, produsele Companiei au înregistrat un nivel înalt de penetrare a pieței japoneze și celei chineze.

Contractia veniturilor obținute pe piețele din Brazilia și Orientul Mijlociu au apărut în urma dereglării canalelor de distribuție, cauzate de conflicte armate și sociale din aceste țări.

În programul de dezvoltare al Companiei, pentru anul 2013 se prevăd măsuri de austeritate pentru reducerea cheltuielilor: reducerea locurilor de muncă până la 2230, reducerea personalului administrative din Basel cu 110 locuri de muncă, micșorarea cheltuielilor de distribuție pentru Marea Britanie, Italia și Franța și consolidarea poziției firmei pe piața Australiei. Au fost înăsprite de asemenea condițiile pentru obținerea finanțării proiectelor de cercetare și inovare.

Compania ***Dentsply Int.*** A fost fondată în anul 1899 în York, Pennsylvania, SUA, iar în prezent a devenit unul dintre principalii actori pe piața produselor stomatologice, oferind o gamă largă de produse, începând cu materiale consumabile și terminând cu produse implantologice, echipamente, utilaje de imagistică ș.a. *Dentsply* își desfășoară activitatea în diverse ramuri, iar industria stomatologică cuprinde cca 63%, fiind formată din ramura de producție (52%) și activitatea de distribuție (11%) a produselor stomatologice. Compania este prezentă în 120 de state ale lumii, dintre care în 40 deține centre de producție, în cadrul cărora sunt angajați cca 12000 persoane. Cele mai longevive piețe de desfacere sunt cele ale Canadei și Europei (Germania, Elveția, Suedia, Franța, Italia și Marea Britanie). În prezent, Compania promovează 46 de branduri internaționale și câteva sute – regionale [7, p. 28].

Succesul este susținut de sloganul: „Pentru un serviciu stomatologic mai bun”, oferind produse din următoarele categorii: profilaxie dentară, endodonție, farmacologie dentară, instrumente, accesorii X-Ray, produse de sterilizare, produse pentru înălbire. În total, produsele consumabile constituie 35%, iar echipamentele stomatologice – 17%.

Spre deosebire de alți concurenți, strategia de dezvoltare a concernului utilizează drept elemente cheie achiziționarea brandurilor deja formate, aflate în dificultate financiară. Ultimul exemplu este achiziția Companiei *Astra Tech AB*, care a permis extinderea semnificativă a segmentului de instrumente medicale, în particular, și a celor stomatologice. În prezent, *Dentsply* este printre puținele companii cu o diversitate imensă de produse și cu un diapazon foarte larg de prețuri, astfel obținând avantaj pe diverse nișe ale pieței. Principalul dezavantaj al Companiei este că, în mod automat, este exclusă din lista companiilor de prestigiu care oferă întotdeauna avantaj inovativ.

O altă particularitate a întreprinderii este strategia de promovare a cercetărilor și inovațiilor, care se practică în diverse puncte geografice, în special prin intermediul facultăților de stomatologie și al școlilor dentare. O altă modalitate prevede finanțarea diferitor proiecte sociale de susținere a sănătății orale în rândul populației din țările în curs de dezvoltare.

Pentru anul financiar 2012, Compania a declarat vânzări nete estimate la 753,3 mil. dolari, ceea ce constituie o creștere de cca 3,8% față de anul 2011. Creșterea înregistrată a fost întreținută primordial de piețele în curs de dezvoltare, volumul fiind distribuit geografic, în următoarele regiuni: Europa (37%), America de Nord (25%), Asia-Pacific (21%) și în alte regiuni (14%) [7, p. 87].

Produsele Companiei *Dentsply* sunt distribuite în rețeaua de consum internațională în proporție de 56% prin canalele proprii de distribuție, restul fiind preluate de alte canale. În mod tradițional, Compania creează rețele regionale, organizând diferite servicii suplimentare, în funcție de specificul regiunii de distribuție. În ultimii 10 ani, însă, practica internațională a comerțului a demonstrat rolul tot mai diminuat al rețelelor regionale, astfel, acest tip de distribuție este în fază de declin.

Compania **Planmeca Oy Group** a fost fondată în anul 1971 de către Heikki Kyöstilä, în Helsinki, Finlanda, începându-și activitatea de producție a instrumentelor stomatologice foarte modest, în cadrul unei școli dentare. Foarte curând, însă, și-a diversificat activitatea prin implementarea producției de instrumente stomatologice, primul consumator extern fiind Germania care, prin perseverență, a călît producătorul finlandez, astfel încât nici până în prezent nu s-a găsit un concurent pe măsură în domeniul instalațiilor stomatologice.

Grupul *Planmeca* deține șase corporații specializate în diverse acțiuni: *Planmeca Oy*, *Planmed Oy*, *Plandent Oy*, *LM-Instruments Oy*, *Opus Systemer AS* și *Triangle Furniture Systems Inc.*, în cadrul cărora sunt angajate cca 2500 de persoane, acumulând vânzări în valoare de 760 mil. dolari. Sloganul Companiei este: „De la viziune – la excelență” [14].

Planmeca Oy este considerat al treilea mare producător mondial de echipamente stomatologice și deținătorul celui mai mare segment privat din industria stomatologică.

Planmed Oy este specializat în producția de tehnică imagistică în diferite specializări medicale, segmentul stomatologic ocupând doar 5%.

Plandent Oy este un producător specializat în producerea și distribuția instrumentelor și echipamentelor stomatologice, precum și în organizarea cursurilor de instruire, asistență tehnică, consiliere juridică, servicii de merceologie etc. Această filială

deservește piața țărilor scandinave, Olanda, Germania, Belgia, Marea Britanie, Japonia și țările baltice.

LM-Instruments Oy este specializat în producerea instrumentelor de dimensiuni mici și durată scurtă de utilitate. Capacitatea de producție este una relativ mică față de alți producători, cu toate acestea, este lider pe piața țărilor scandinave care-i asigură o cerere fidelă și consum stabil.

Opus Systemer AS este o companie achiziționată în anul 2000, amplasată în Oslo, Norvegia, specializată în producția programelor soft de gestiune a activității stomatologice. În nomenclatorul de servicii sunt incluse atât programe-produs licențiate pentru echipamentele stomatologice ale Companiei *Planmeca Oy*, cât și programe personalizate pentru diverse școli dentare, clinici, spitale ș.a. Această companie este lider în șapte țări europene (Islanda, Norvegia, Suedia, Finlanda, Olanda, Marea Britanie și Spania), iar planul de dezvoltare al Companiei pentru anul 2013 nu prevedea extinderea pieței de desfacere.

Triangle Furniture Systems Inc. este o companie fondată de *Planmeca Group* în Montreal, Canada, în anul 2005, care este specializată în producția mobilierului pentru clinicile stomatologice – tehnică și echipament de sterilizare și dezinfectare. În acest domeniu, producătorul deține secrete comerciale asupra unor formule unice de prelucrare a lemnului și altor materiale utilizate, astfel încât capacitatea de absorbție a bacteriilor și a virusilor să fie minimă.

Grupul *Planmeca* este renumit pentru programele sale de recrutare și instruire profesională a angajaților, organizând diverse programe de cercetare și inovare în domeniul medicinei stomatologice, oferind burse pentru studenți și tineri specialiști în scopul obținerii noilor idei tehnologice.

Compania **Zimmer Dental** a fost fondată în 1997 la San Diego, California, SUA, ca fiind o filială a Concernului *Zimmer Holdings Inc.*, fondat în 1927, specializat în producerea mărfurilor ortopedice și traumatologice. Pe piața internațională, *Zimmer Dental* a intrat cu produse implantologice și protetice destinate segmentului de mijloc, adică țărilor în curs de dezvoltare, iar sloganul Companiei este: „De la noi poți afla mai multe”. Valoarea vânzărilor înregistrate de *Zimmer Holdings* este de 2897 mil. dolari, iar *Zimmer Dental* deține doar 12% din acestea [15].

Piața de desfacere *Zimmer Dental* include 9 filiale oficiale în SUA, Australia, Canada, China, Franța, Germania, Israel, Italia, Spania și o rețea globală de distribuitori exclusivi în 60 de state ale lumii.

Cu toate că produsele stomatologice oferite de *Zimmer Dental* nu prezintă niciun avantaj major față de ofertele concurenților la capitolele calitate, preț, inovație, marketing promoțional, ele asigură o creștere constantă a vânzărilor înregistrate datorită

rețelei de distribuție construite de *Zimmer Holdings Inc.* de-a lungul activității sale în comerțul internațional cu produse medicale. Astfel, pentru anul 2012, Compania a declarat vânzări în valoare de 356 mil. dolari, dintre care 46% au fost asigurate de regiunea Americii de Nord, 39% – de Europa și restul de alte regiuni ale lumii [15].

Segmentul de produs oferit de *Zimmer* se referă la implantologia dentară și include implanturi reconstructive, produse restaurative și produse implantologice regenerative, comercializate în cadrul a 28 branduri internaționale.

GC Dental Corporation este o companie fondată în 1921 în Kasugai-Aichi, Japonia, specializată în producția și comercializarea produselor stomatologice de toate tipurile, produse consumabile, echipamente și instrumente înregistrând o nomenclatură de 600 denumiri. Activitatea corporației este asigurată de o infrastructură de 10 filiale naționale, 44 de centre regionale externe și 183 de distribuitori unici în toată lumea, în cadrul cărora activează cca 9000 de angajați, iar succesul Companiei este vegheat de sloganul: „Nu lăsa iluzia să-ți conducă mintea”.

Pe lângă faptul că concernul este un impunător producător în industria stomatologică, declarând doar venit net, pentru anul 2012, de 880 mlrd. yeni, mai deține și un rol important în activitatea de distribuție națională. Astfel, mulți producători mondiali utilizează rețeaua GC de distribuție, nefiind capabili să suporte cheltuielile pieței japoneze. Principalele centre de producție sunt amplasate în filialele din China, India, Indonezia, Myanmar, Philippine, Vietnam, Taiwan și Shanghai, pe când principalele piețe de distribuție sunt, în mod tradițional, Europa (Germania, Italia, Franța, Marea Britanie, Elveția, Suedia, Belgia etc.) și America de Nord [8, p. 7].

Pentru această companie este specifică ponderea mare a consumului intern (35%), fenomen datorat mai multor circumstanțe, cum ar fi statutul de cofondator al Asociației Naționale pentru Comerț cu produse stomatologice și fondator al Asociației Japoneze a Medicilor-Stomatologi. În activitatea sa promoțională organizează numeroase activități științifico-practice, orientate spre utilizarea produselor autohtone. În plus, pârghiile politice și economice interne sunt orientate mai ales spre susținerea producției și consumului intern.

Avantajele produselor oferite de *GC Corporation* sunt calitatea și siguranța produselor. În Japonia taxele pentru poluarea mediului sunt foarte mari, astfel toate produsele stomatologice sunt clasificate în funcție de nivelul de nocivitate, fiind luate toate măsurile de securizare a substanțelor utilizate atât în procesul de producție, cât și în cel de transport.

KYOCERA Medical Corporation reprezintă o companie fondată în 2004 în Osaka, Japonia, fiind specializată în fabricarea de produse medicale (ortopedice și cradiovasculare) și stomatologice (bioimplanturi).

Kyocera deține dreptul de proprietate intelectuală asupra mai multor invenții din domeniul implantologiei orale, astfel ei au dezvoltat o ramură nouă bazată pe alte aliaje de titan și zirconiu, care nu se mai utilizează de niciun producător mondial, folosind pentru aceasta nanotehnologii avansate și genetica moleculară. Cele 6 centre de producție sunt amplasate doar pe teritoriul țării, în cadrul cărora, în anul 2011, activau cca 698 de angajați, înregistrând un venit anual de 2400 mil. dolari [10, p. 82].

Această companie este la etapa de lansare pe piața internațională, având doar câțiva distribuitori exclusivi în exterior, însă specialiștii în domeniu prognozează un succes uimitor în avansarea metodelor de tratament implantologic.

Studiile efectuate, tot de japonezi, prezintă avantajul maxim prin faptul că aliajele obținute au o toleranță mai mare cu osul uman, sunt mai ușoare și, în timp, nu cauzează fisuri osoase.

Concernul **3M-ESPE** a fost fondat în 1902, la Delaware, SUA de către 5 prieteni, însă sectorul produselor stomatologice a fost abordat abia în 1990 și a vizat segmentul proteticii dentare.

În prezent, Compania este organizată în 40 de filiale distribuite pe șase segmente de produs, cele mai importante fiind produse pentru îngrijirea sănătății și logistica transporturilor internaționale. Sectorul industriei stomatologice include materiale stomatologice consumabile și produse ortodontice în proporție de 17% din capacitatea Companiei și se realizează în 176 centre de distribuție din 65 țări și 28 state ale SUA, în cadrul cărora activează aproximativ 18000 de angajați. Compania deține 3 institute de cercetări științifice și inovaționale, în care sunt antrenați 7900 cercetători, 3800 fiind din SUA. Piața de desfacere este foarte extinsă și în anul 2012 a asigurat vânzări totale de 2,8 mlrd. dolari [5, p. 59-67].

Marketingul în industria produselor stomatologice reprezintă o funcțiune a întreprinderii, care dobândește un conținut concret în raport cu alte funcțiuni, cum ar fi: funcțiunea de cercetare-dezvoltare, de producție, comercială, financiar-contabilă și funcțiunea de personal. Exercițarea funcțiunii de marketing creează oportunități pentru marii producători de a cunoaște cerințele pieței pe care operează aceasta, de a produce și a desface acele categorii de mărfuri, care sunt cel mai bine adaptate necesităților și preferințelor medicilor-stomatologi din diferite regiuni geografice, condiționate fiind de starea de sănătate orală a pacienților [2, p. 202].

Produsele stomatologice sunt indispensabile în activitatea medicilor-stomatologi, iar distribuitorii nu au ezitat în aplicarea celor mai noi tehnici de marketing pentru dezvoltarea acestui segment. Politică de promovare a produselor stomatologice constă în transmiterea unor mesaje, pe diverse căi, către medicii-stomatologi și tehnicienii dentari, utilizând diverse metode.

La baza promovării produselor stomatologice se află valorificarea în activitatea promoțională a unor cerințe ale sistemului de creare și livrare a serviciilor. În acest sens, apar elemente exterioare cadrului fizic de desfășurare a activităților de prestație (poziție geografică, puncte de distribuție), elemente interioare (ambianță, decor, personal de contact, clienți), marca și simbolurile, relații cu consumatorii.

Locul și rolul politicii promoționale în cadrul mixului de marketing este reliefat și de percepția pe care o are consumatorul, atât asupra serviciilor, cât și asupra sistemului de comunicație. Activitatea promoțională în sănătate este determinată de diversitatea mijloacelor de comunicare [4, p. 211]. Pe lângă mediile tradiționale, sunt utilizate ca mijloace promoționale și elementele prin care se asigură tangibilizarea serviciului, și anume: personalul de contact, elementele fizice ale sistemului de prestație și consumatorul. Aceste suporturi pot fi regrupate în două mari canale de comunicație: unul constituit din comunicații media și altul constituit din medii umane, alcătuind comunicațiile interpersonal [2, p. 152].

Cea mai simplă metodă de promovare utilizată este publicitatea realizată în anuare, ziare, reviste, pliante, broșuri, introducând, în prim-plan, numele distribuitorului. Pe piața internațională de produse stomatologice, cele mai populare publicații de acest gen sunt: anuarul *Annual Survey on the World Dental Trade* (accesibil în publicație anuală și anuar statistic electronic); ziarul *Dental Tribune* (editat în 25 de limbi, inclusiv în limba română, fiind clasificat în următoarele departamente: Internațional, Europa, America de Nord și de Sud, Asia-Pacific, Orientul Mijlociu & Africa, totalizând un tiraj de cca 650000 exemplare); revista periodică trimestrială *INFODENT* (înregistrând un tiraj unic de 20000-25000 exemplare); pliante și broșuri ce însoțesc principalele evenimente din mediul stomatologic internațional (figura 2).



Figura 2. Publicații internaționale de promovare a produselor stomatologice

Sursa: [1]

Prezentarea inovațiilor în domeniul stomatologic la diverse manifestări științifice (simpozioane, congrese, târguri, expoziții ș.a.) reprezintă o altă metodă de promovare, iar cele mai importante evenimente de acest gen, la nivel internațional, sunt: congresul

anual FDI World Dental Congress; expoziția anuală International Dental Show etc.

Cu toate acestea, însă, cea mai răspândită metodă o reprezintă promovarea vânzărilor în rândul medicilor-stomatologi și tehnicienilor dentari prin diverse oferte de produse noi sau complementare.

Prin combinarea tehnicilor generale de promovare menționate, industria produselor stomatologice obține o bună informare în rândul medicilor-stomatologi, ceea ce implică o creștere a cererii pe piață și, respectiv, amplificarea profiturilor distribuitorilor.

Pentru captarea atenției consumatorului, distribuitorii utilizează publicitatea de tip special, care constă în obiecte ieftine, dar utile, cum ar fi: pixuri, carnete, dosare, calendare, agende, mulaje în formă de dinte, felicitări cu ocazia diferitor sărbători etc., pe care sunt inscripționate numele firmei, adresa, iar uneori și un mesaj publicitar care face referire la specialitatea produselor distribuite (ortodonție, implantologie ș.a.).

Pentru stabilirea relațiilor de parteneriat între distribuitor și consumator, cea mai eficientă modalitate de promovare este publicitatea directă între distribuitor și medicul-stomatolog. Reprezentantul distribuitorului trebuie să dețină studii în domeniul medical, astfel încât comunicarea de la medic la medic să decurgă constructiv și util într-un timp minim, cu avantaje maxime. Pe lângă acest aspect important, reprezentantul distribuitorului trebuie să mai dețină așa aptitudini ca: aspect fizic plăcut, mai ales la nivelul danturii, punctualitate, comunicabilitate, să fie bine informat în domeniul tehnic al produselor respective.

Pentru întreținerea relațiilor de parteneriat de lungă durată, cel mai eficient instrument de promovare, aplicat cu regularitate de către distribuitorii de produse stomatologice, sunt evenimentele master-class și cursurile de perfecționare profesională, susținute de către personalități notorii ale medicinei stomatologice internaționale (profesori, academicieni, președinți de

asociații stomatologice internaționale etc.). De regulă, aceste evenimente sunt extrem de costisitoare, însă cererea sporită pentru aceste servicii este pe deplin justificată de avantajul competitiv oferit de către solicitanți în rezultatul aplicării tehnicilor inovatoare de tratament dentar.

Distribuția este unul dintre factorii decisivi pentru succesul unui producător de produse stomatologice, distribuitorii de profil intermediind accesul produselor în centrele de distribuție și, implicit, către medicii-stomatologi. Disponibilitatea unui produs la un cost admisibil într-un centru specializat de distribuție este dependentă, în mare parte, de disponibilitatea produsului în interiorul infrastructurii logistice atât a distribuitorului, cât și a producătorului [3, p. 97].

Sistemul logistic al distribuției produselor stomatologice presupune optimizarea deplasării acestora de la producător la consumator, în vederea planificării, analizei, controlului și gestiunii vânzării prin intermediul rețelelor de distribuție, realizând două funcții de bază:

- *Sistemul logistic de achiziție*, ce presupune monitorizarea canalelor de distribuție, respectiv structura relațiilor juridice, economice, informaționale și sociale dintre membrii sistemelor de transfer al produselor stomatologice. Acest sistem se referă la partea de desfacere asigurată de lanțul format din compartimentele proprii de vânzare ale întreprinderii producătoare și intermediarii de distribuție, care intervin în lanțul de distribuție. În centrul acestui sistem se situează transferul de proprietate asupra bunurilor respective, cunoscut sub numele de *funcție de tranzacție a distribuției*.
- *Sistemul logistic de distribuție fizică*, care este orientat spre a pune în concordanță spațiul și timpul ce separă producția de consum, prin transport și depozitare. Scopul acestei funcții constă în asigurarea livrării produselor necesare la destinația solicitată, în termenul stabilit, utilizând cheltuieli minime.

Sarcinile logisticii distribuției produselor stomatologice se realizează la două nivele:

- la nivel macrologistic are loc selectarea rețelei de distribuție a fluxurilor materiale, formarea canalelor noi de distribuție, amplasarea noilor centre de distribuție ș.a.;

- la nivel micrologistic are loc planificarea procesului de distribuție, selectarea tipurilor de ambalare și reambalare, organizarea activităților de manipulare a fluxului fizic și organizarea serviciului post-vânzare (specific produselor din categoria echipamentelor stomatologice).

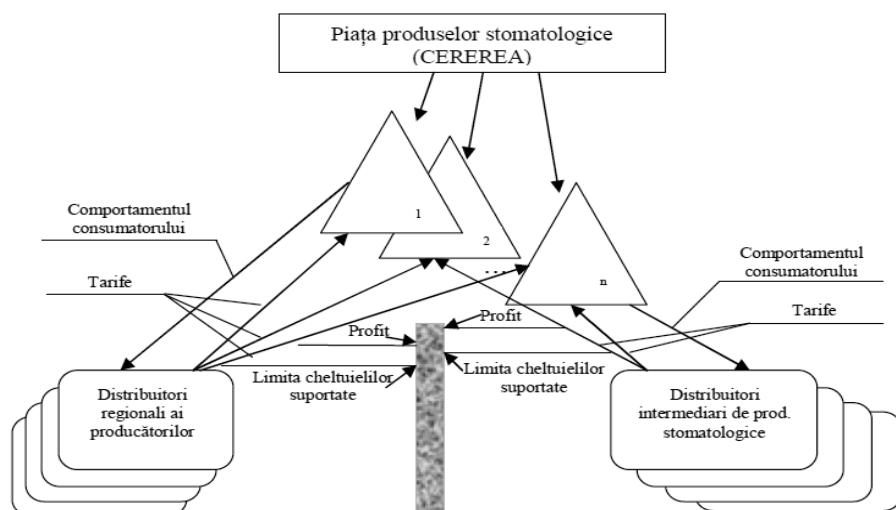


Figura 3. Sistemul logistic de distribuție a produselor stomatologice
Sursa: Elaborat de autori

Modul în care mărfurile parcurg un traseu economic pentru a ajunge la consumatorii finali prezintă importanță nu numai pentru buna funcționare a mecanismului economic în general, ci și pentru poziția producătorului pe piață la un anumit moment. Stabilirea și funcționarea canalelor de distribuție, a circulației pe care o au mărfurile în funcție de specificul acestor canale reprezintă un factor important care presupune latura tehnică a procesului (figura 3). Acest proces are în vedere identificarea modului în care se realizează actele de vânzare – cumpărare, prin intermediul cărora, odată cu mișcarea efectivă a produselor stomatologice, are loc și schimbarea proprietății asupra lor, respectiv transferarea succesivă a dreptului de proprietar de la producător la consumator.

În țările dezvoltate, distribuția produselor stomatologice poate depăși chiar jumătate din prețul de desfacere, semnalând astfel că vânzarea mărfurilor a devenit mai problematică decât producerea lor. Este semnificativ faptul că, în ansamblu, are loc o accentuare a tendinței de scumpire a distribuției, marcată prin creșterea părții pe care o deține distribuția în prețul final al mărfurilor. Explicațiile acestui fenomen sunt numeroase: devansarea de către distribuție a ritmurilor înregistrate de producție, creșterea distanțelor dintre locurile de producție și cele de consum, sporirea gradului de complexitate a procesului comercializării produselor, permeabilitatea relativ mai redusă a progresului tehnico-științific în sfera distribuției ș.a.

Concluzii

Marketingul promovării produselor stomatologice îndeplinește rolul percepției și interpretării mesajului emis de producător asupra produselor respective pentru prestarea serviciilor stomatologice către pacienți.

Distribuția produselor stomatologice este unul dintre factorii decisivi pentru succesul unui producător pe piață, distribuitorii de profil intermediind accesul produselor în centrele de distribuție și, implicit, medicilor-stomatologi. Printre cele mai vizibile tendințe cu impact evident asupra evoluției distributive se numără și cererea pentru servicii complexe de logistică.

Îndeplinirea activității de distribuție este strâns legată de activitatea de marketing, astfel pe piață are loc delimitarea activităților logistice de cele de marketing aferente procesului de distribuție.

Bibliografie

1. ADDE (Association of Dental Dealers in Europe) and FIDE (Federation of the European Dental Industry). *2010 Survey on the European Dental Trade (Market*

Trends). http://www.fide-online.org/market_survey.htm (accesat: 22.01.2014).

2. Albaum G., Duerr E. *International Marketing and Export Management*. Sixth Edition, 2008, 845 p.
3. Bulat V., Barcari I. *Logistica: teorie și aplicații*. Chișinău, USM, 2012, 108 p.
4. Kotler P., Armstrong G. *Principles of Marketing*. Thirteenth Edition: 2010, 457 p.
5. 3M ESPE. *Annual Report*, 2012, 132 p.
6. Danaher. *Annual Report*, 2012, 89 p.
7. Dentsply. *Annual Report*, 2012, 120 p.
8. GlobalTrade. *Dental Industry in Japan, Commercial Service Japan*. Press release, 2012, 8 p.
9. Nobel Biocare. *Annual Report*, 2012, 136 p.
10. Research and Markets. *Global Dental Industry: An analysis*, 2012, 132 p.
11. Sirona. *Annual Report*, 2012, 122 p.
12. Straumman. *Annual Report*, 2012, 246 p.
13. *World Dental Yearbook*, 2012, 843 p.
14. <http://www.planmeca.com> (accesat: 12.02.2014).
15. <http://www.zimmer.com/reports.html> (accesat: 15.02.2014).

Prezentat la 15.04.2014

Veronica Bulat,

Tel.: 068120207

E-mail: bulat.veronica@gmail.com

PARTICULARITĂȚI DE DEBUT AL ARTRITEI REACTIVE UROGENITALE

Gabriela ȘORIC,
Universitatea de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

The clinical features of the onset of urogenital reactive arthritis

The aim of the study was to determine the clinical features of the onset of urogenital reactive arthritis involving ocular manifestations. The study group consisted of 72 patients with the certain diagnosis of urogenital reactive arthritis. Study was carried inside the Municipal Hospital "Holy Trinity" Chisinau (SUMP "Nicolae Testemițanu", Department of Internal Medicine, Faculty of Residency, Department of Rheumatology) during the years 2006-2009. The symptomatic picture of the onset of the disease was the arthralgia (96.1% group 1 vs group 2 90%), enthesitis (75% group 1 vs group 2 35%, $p > 0.05$), dysuria (group 1 57.6% vs. group 2 30%), just as morning stiffness (55.76% group 1 vs group 2 35%) ($p > 0.05$), pain or discomfort in the lumbar-sacral region – 57.6% of patients with urogenital ReA involving ocular manifestations and 50% of patients in group 2 of the study without conclusive statistical differences ($p > 0.05$). The ocular affection at the beginning of the disease was recorded in 30.7% of patients with urogenital ReA.

Keywords: urogenital reactive arthritis, clinical features, ocular manifestations

Резюме

Клинические особенности дебюта урогенного реактивного артрита

Цель исследования – определить особенности клинических проявлений дебюта урогенного реактивного артрита (ReA) с поражением глаз. Были исследованы 72 больных, из которых 52 с диагнозом урогенного реактивного артрита с поражением глаз и 20 – с ReA без поражения глаз. Исследование было проведено в отделение ревматологии городской больницы «Святой Троицы» г. Кишинэу (Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николае Тестемицану), в течение 2006-2009 гг. В результате исследования было установлено симптоматика дебюта: артралгии (96,1% группа 1 сравнительно 2-й группе 90%), энтезит (75% группа 1 сравнительно 2-й группе 35%, ($p > 0,05$), дизурия (57,6% группа 1 сравнительно 2-й группе 30%), а также скованность (группа 1 55,76% сравнительно 2-й группе 35% ($p > 0,05$), боль или дискомфорт в пояснично-крестцовой области – 57,6% группа 1 сравнительно 2-й группе 50% ($p > 0,05$). Поражение глаз в начале заболевания было зарегистрировано у 30,7% больных с урогенным ReA.

Ключевые слова: урогенный реактивный артрит, клинические проявления, поражение глаз

Introducere

Artrita reactivă (ARe), cunoscută și sub denumirea de *sindromul Reiter* (cu triada clasică de uretrită, conjunctivită și artrită), este o patologie articulară inflamatorie nesupurativă, cu un component autoimun minimal, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică [1-4, 9].

Artrita reactivă este asociată infecțiilor gastrointestinale cu speciile *Sigella*, *Salmonella* și *Campylobacter*, precum și microorganismelor cu poartă de intrare urogenitală – *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* [1, 2, 5, 6, 8].

Printre pacienții de sex masculin cu uretrită negonococică, artrita reactivă se întâlnește în circa 1-4 % cazuri [9-11].

Etiologia ARe urogenitale implică factorii genetici și infecțioși [6, 7, 13].

Artrita reactivă se dezvoltă, de obicei, la 1-6 săptămâni după o infecție gastrointestinală (raportul bărbați/femei este de 1:1) sau urogenitală (raportul bărbați/femei – 9:1). La 10% din pacienți boala nu este precedată de o infecție simptomatică [11, 14, 16].

Sunt descrise multiple forme de expresie a interesării articulare în cadrul ARe, simptomatologia premonitorie constă în redoare articulară și mialgii [10-12]. Debutul ARe este de obicei acut și se caracterizează prin alterarea stării generale, fatigabilitate și febră. Simptomul patognomic, după datele literaturii de specialitate, este oligoartrita asimetrică preponderent la membrele inferioare, afectarea prevalentă a genunchilor și articulațiilor talocrurale [15-18].

Artrita reactivă are un debut acut și se manifestă prin alterarea stării generale, fatigabilitate și febră [16]. O importanță clinică deosebită prezintă evoluția bolii. Unii autori susțin că în 50% din cazuri se instalează forma cronică sau recurentă a ARe, cu implicarea în proces a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale, în special la pacienții cu anamneză agravată sau la purtătorii antigenului HLA-B27 [20-22].

Scopul studiului este stabilirea particularităților clinice de debut al artritei reactive urogenitale cu manifestări oculare

Material și metode

Studiul a fost desfășurat în baza Spitalului Clinic Municipal *Sfânta Treime*, mun. Chișinău (USMF *Nicolae Testemițanu*, Catedra *Medicină Internă*, Facultatea de Rezidențiat, secția *Reumatologie*), în perioada 2006-2009. Lotul de studiu a fost compus din 72 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă urogenitală, dintre care 52 de pacienți (lotul 1) au fost cu diagnosticul de ARe urogenitală și manifestări oculare, iar lotul de control (lotul 2) – 20 de pacienți cu ARe urogenitală, dar fără alterări oftalmologice.

Criteriile de includere în studiu: diagnosticul cert de Artrită Reactivă urogenitală conform Criteriilor Sieper și Braun pentru artrite reactive. Vârsta 18-65 ani. Prezența afectării oculare. Absența bolilor severe organice și a formațiunilor maligne.

Criteriile de excludere: vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 65 de ani. Maladii concomitente (diabetul zaharat, hepatită cronică decompensată, ciroză hepatică), patologii autoimune altele decât SpA. Maladii cardiovasculare sub- și decompensate. Uveite de altă etiologie. Maladii renale cu influență asupra hemodinamicii. Maladii oncologice. Refuzul pacientului de a participa la studiu.

Pentru stabilirea particularităților clinice de debut al artritei reactive urogenitale cu manifestări oculare am comparat datele obținute în baza evaluării clinice și paraclinice complexe a pacienților din lotul de studiu.

Evaluarea sindromului articular și a activității maladei: numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), indicii SVA, MASES, DAREA.

Explorări paraclinice: examenul general al sângelui și al urinei, proteina C reactivă, factorul reumatoid, transaminazele, ureea, creatinina.

Explorări imuno-genetice: clasele imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG; CIC, antigenul HLA-B27.

Investigații instrumentale: radiografia și tomografia computerizată a articulațiilor afectate, scintigrafia scheletică, la necesitate.

Rezultate și discuții

Conform datelor din *tabelul* ce urmează, în ambele loturi de studiu a predominat sexul masculin, astfel raportul numărului de femei/bărbați în lotul 1 a fost de 19/33, în cadrul lotului 2 – de 5/15. Vârsta medie a pacienților cu ARe urogenitală ce implică afectări oculare a fost de 40,4±1,49 ani, iar vârsta medie a celor cu ARe urogenitală fără afectări oculare a fost de 41,65±2,47 ani ($p>0,05$).

Datele generale ale pacienților din studiu

Date generale		Lotul 1 n=52	Lotul 2 n=20
Sexul, n (%)	Feminin	19 (36,5)	5 (25)
	Masculin	33 (63,4)	15 (75)
Vârsta, ani (M±ES)		40,44±1,59	41,65±2,47($p>0,05$)
Grupuri de vârstă, ani, n (%)			
18-30		12 (23)	4 (20)
31-40		18 (34,6)	6 (30)
41-50		8 (15,5)	5 (25)
>51		14 (26,9)	4 (20)
Vârsta la debutul ARe, ani, (M±ES)		30,8±1,05	31±1,63($p>0,05$)
Vârsta la debut articular, ani, (M±ES)		30,7±1,04	30,9±1,62($p>0,05$)
Vârsta la debut ocular, ani, (M±ES)		35,6±1,21	-
Durata bolii, luni, (M±ES)		126,1±27,7	115,09±14,7($p>0,05$)
Grupuri de vârstă la debutul ARe, ani, n (%)			
18-30		29 (55,7)	8 (40)
31-40		20 (38,4)	12 (60)
>41		3 (5,7)	0
Grupuri de durată a bolii, luni, n (%)			
1-3		6 (11,5)	3 (15)
4-6		3 (5,7)	4(20)
7-12		6 (11,5)	4 (20)
13-120		19 (36,5)	3 (15)
>121		18 (34,6)	6 (30)

Vârsta de debut nu a prezentat diferențe statistic semnificative ($p>0,05$), astfel în lotul 1 a fost înregistrat un debut al artritei reactive urogenitale la o medie de vârstă de 30,8±1,05 ani și de 31,0±1,63 ani la pacienții din lotul 2 ($p>0,05$).

Repartizând pacienții pe grupe de vârstă la debutul maladei, a fost constatat faptul că la 55,7% din cei cu ARe urogenitală cu manifestări oculare maladia a debutat în limitele de vârstă între 18 și 30 de ani, iar la pacienții cu ARe urogenitală fără manifestări oculare a stabilit debutul maladei în aceleași limite de vârstă la 40% din aceștia. O frecvență mai înaltă a debutului maladei a fost determinată în limitele de vârstă între 31 și 40 de ani; astfel, în această perioadă, simptomele bolii au debutat la 38,4% de bolnavi din lotul 1 și la 60% din lotul 2. De asemenea, am înregistrat 5,7% de pacienți din lotul 1 de studiu cu debutul maladei după vârsta de 41 de ani.

Vârsta medie a bolnavilor la debutul maladei nu diferă semnificativ între cele două grupuri, totuși la pacienții cu ARe urogenitală ce implică manifestări oculare s-a înregistrat un procent mai mare (55,7%) al debutului bolii în limitele de vârstă între 18 și 30 de ani. Durata medie a maladei a fost de 126,1±27,7 luni la pacienții cu ARe urogenitală cu manifestări oculare și de 115,09±14,7 luni la cei cu ARe urogenitală fără alterări oculare, fără diferențe statistic semnificative ($p>0,05$).

Repartizând pacienții pe grupuri de durată, am determinat că la momentul examinării lor, ARe urogenitală a avut evoluție acută în 11,5% din cazuri (lotul 1) și, respectiv, 15% (lotul 2); evoluție trenantă – 5,7% de cazuri în lotul 1 și 20% din pacienții lotului 2. O evoluție cronică s-a stabilit la 82,6% de pacienții cu ARe urogenitală ce implică manifestări

oculare și 65% de pacienți cu ARE urogenitală fără alterări oculare. Astfel, evoluția cronică a maladiei prevalează (82,6%) în grupul pacienților cu artrită reactivă urogenitală cu afectări oculare, probabil din cauza perturbărilor imunologice declanșate de microorganismele patogene persistente în organism care, la rândul lor, duc și la cronicizarea afectărilor oculare.

Este important de remarcat faptul că Ag HLA-B27 a fost stabilit în serul pacienților cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare (la 86,6%) și cu o diferență statistic semnificativă (60%; ($p > 0,05$)) la cei din lotul-martor.

Analiza corelațională simplă Pearson a relevat o corelație semnificativă între valorile medii ale vârstei pacienților din lotul 1 cu vârsta de debut ($r=0,81$), cu vârsta de debut articular ($r=0,81$) și cu vârsta de debut ocular ($r=0,87$) între vârsta de debut al maladiei cu vârsta de debut articular ($r=0,99$). La fel a fost constatată o corelație medie a vârstei cu durata bolii ($r=0,66$), cu afectarea regiunii lombare a coloanei vertebrale la debut ($r=0,57$) și a regiunii cervicale ($r=0,49$).

La pacienții din lotul-martor la fel a fost stabilită o corelație semnificativă între valorile medii ale vârstei cu durata bolii ($r=0,78$) și o corelație medie între vârstă cu vârsta de debut al manifestărilor articulare ($r=0,37$).

Conform datelor analizei acuzelor (vezi figura), în perioada de debut al artritei reactive urogenitale artralgiile au prezentat 96,1% de pacienți din lotul 1, iar cei cu ARE urogenitală fără afectări oculare au prezentat artralgiile în 90% cazuri. Analiza topografică a artralgiilor a constat predominarea afectării articulațiilor genunchilor în ambele loturi de studiu (lotul 1 vs lotul 2 – 36,1% vs 12,5%). De asemenea, au fost stabilite dureri la nivelul articulațiilor tibiotarsiene (lotul 1 – 20,83% vs lotul 2 – 8,33%, $p > 0,05$), metacarpofalangiene – 4,17% vs 1,39% și metatarsofalangiene – 11,1% vs 1,39%.

O altă manifestare în perioada de debut al artritei reactive a fost entezita, care a fost prezentă la 27,78% pacienți din lotul 1 și la 5,56% în lotul 2.

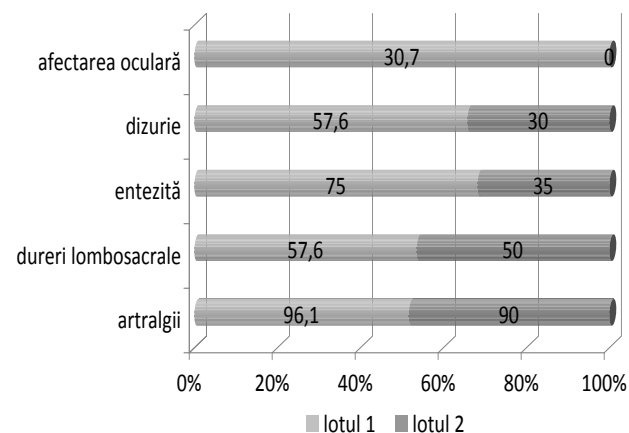
În conformitate cu aceste date, se conturează tabloul de predominare a afectărilor articulațiilor membrelor inferioare: deși fără date statistic concludente, un procent mai înalt de afectări articulare și enteze a fost constat la pacienții cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare.

Redoare matinală mai mult de 30 de minute au acuzat 55,76% din pacienți cu ARE urogenitală și manifestări oculare și 35% de pacienți din lotul-martor. La fel, în perioada de debut au fost înregistrate dureri sau disconfort în regiunea lombosacrală, această acuză fiind semnalată de 57,6% din cei cu ARE uro-

genitală cu manifestări oculare și 50% din pacienții din lotul 2 de studiu. Dizurie au acuzat 57,6% bolnavi din lotul 1 și, respectiv, 30% pacienți din lotul 2.

Afectarea oculară la debutul artritei reactive urogenitale a fost înregistrată la 30,7% din pacienții cu ARE urogenitală.

Repartizarea manifestărilor clinice la debutul ARE urogenitale



Analiza corelațională Pearson a stabilit o corelație medie pozitivă între durerile lombare la debutul maladiei și prezența Ag HLA-B27 ($r=0,44$). Lombalgiiile la fel au avut o corelație medie cu cervicalgiile la debut ($r=0,46$). Prezența dizuriei la debutul bolii a corelat cu sexul masculin ($r=0,65$) și cu afectarea oculară ($r=0,52$). De asemenea, a fost stabilită o corelație indirectă între afectarea articulațiilor sacroiliace cu vârsta ($r= -0,58$), cu vârsta de debut al maladiei ($r= -0,61$), cu vârsta de debut articular ($r= -0,61$) și cu vârsta de debut ocular ($r= -0,50$). Afectarea entezelor la debutul maladiei a corelat cu vârsta de debut ($r=0,53$) și cu vârsta de debut articular ($r=0,53$). O corelație indirectă a fost stabilită între afectarea entezelor la debut și Ag HLA-B27 ($r= -0,45$).

Conform analizei corelaționale Spearman a manifestărilor clinice, la debut s-au constatat dependențe statistic semnificative între durata bolii și durerea lombosacrală ($Rr=0,73$). De asemenea, a fost stabilită o corelație medie a redorii matinale cu durerea SVA ($Rr=0,38$), cu durata maladiei ($Rr=0,33$) și cu afectarea lombosacrală ($Rr=0,31$). La fel, s-a constatat o dependență între afectarea oculară și entezopatii la debutul maladiei ($Rr=0,38$), între afectarea articulațiilor periferice și prezența antigenului HLA-B27 ($Rr=0,47$). Remarcăm coeficientul de corelație medie dintre prezența Ag HLA-B27 în serul bolnavilor și afectarea regiunii lombosacrale ($Rr=0,44$). La pacienții din lotul-martor, analiza corelațională Spearman a stabilit o corelație semnificativă a valorilor redorii matinale cu durerea SVA ($Rr=0,75$) și o corelație medie cu durerea lombosacrală ($Rr=0,50$). Prezența entezitelor la debut a avut o corelație medie indirectă cu durerea lombosacrală ($Rr= -0,45$).

Concluzii

1. Analiza datelor pacienților cu artrită reactivă urogenitală a stabilit predominarea sexului masculin în ambele loturi de studiu (femei/bărbați lotul 1 – 19/33 vs lotul 2 – 5/15). În lotul 1 s-a înregistrat un debut al artritei reactive urogenitale la o medie de vârstă de 30,8±1,05 ani și de 31,0±1,63 ani la pacienții din lotul 2. În ambele loturi de studiu maladia a debutat în limetele de vârstă 18-30 de ani. Însă durata medie a maladiei a fost mai îndelungată la cei din lotul 1 – 126,1±27,7 luni. Majoritatea pacienților au avut o evoluție cronică a artritei reactive urogenitale (lotul 1 – 82,6% vs lotul 2 – 65%).

2. Ag HLA-B 27 a fost stabilit în serul pacienților cu artrită reactivă urogenitală și afectări oculare (la 86,6%) și cu o diferență statistic semnificativă (de 60%; p >0,05) la pacienții din lotul-martor.

3. Tabloul simptomatic la debutul maladiei a fost reprezentat de artralgiile (lotul 1 – 96,1% vs lotul 2 – 90%), entezite (lotul 1 – 75% vs lotul 2 – 35%), dizurie (lotul 1 – 57,6% vs lotul 2 – 30%), la fel și de redoarea matinală (lotul 1 – 55,76% vs lotul 2 – 35%), dureri sau disconfort în regiunea lombosacrală – 57,6% din pacienți cu ARe urogenitală ce implică manifestări oculare și 50% din bolnavii lotului 2 de studiu.

4. Afectarea oculară la debutul maladiei a fost înregistrată la 30,7% de pacienți cu ARe urogenitală.

Bibliografie

- Bardin T. *Les arthrites chlamydiennes. L'actualité rhumatologique*. 1999, p. 21-31.
- Bas S., Muzzin P., Ninet B., Bornand J.E., Scieux C., and Vischer T.L. *Chlamydial serology: comparative diagnostic value of immunoblotting, microimmunofluorescence test, and immunoassays using different recombinant proteins as antigens*. In: J. Clin. Microbiol., 2001, nr. 39, p. 1368-1377.
- Boloșiu H. *10 teme alese de reumatologie*. Cluj-Napoca, 2003, p. 133.
- Boyle L.H., and Gaston J.S.H. *Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies*. In: Rheumatology, 2003, nr. 42, p. 404-412.
- Doroshenko Iu. A., Nikonova E.N. *Reactive arthritis: current characteristics and the role of Chlamydia infections in development of a clinical picture*. In: Ter. Arkh., 2001, nr. 73, p. 40-43.
- Eapen B.R. *A new insight into the pathogenesis of Reiter's syndrome using informatic tools*. In: Int. J. Dermatol., 2003, nr. 42, p. 242-243.
- Fendler C., Laiko S., Sörensen H., Gripenberg-Lerche C., Groh A., Uksila J. et al. *Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the test used of diagnosis*. In: Ann. Rheum. Dis., 2001; nr. 60, p. 337-343.
- Granfors K., Merlahti-Palo R., Luukkainen R., Mottonen T., Lahesmaa R., Probst P. et al. *Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica 0:3 infection with or without reactive arthritis*. In: Arthritis Rheum., 1999; nr. 41, p. 855-862.
- Groppa L. *Actualități în medicina internă*. Chișinău, 2006, p.49.
- Groppa L. *Compendiu de reumatologie*. Chișinău, 2009, p. 69.
- Lu D.W., Katz K.A. *Declining use of the eponym "Reiter's syndrome" in the medical literature, 1998-2003*. In: J. Am. Acad. Dermatol., Oct. 2005; nr. 53 (4), p. 720-723.
- Michet C., Machado E., Ballard D., Mc Kenna C. *Epidemiology of Reiter syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980*. In: Arthritis Rheum., 1988; nr. 31, p. 428-431.
- Ionescu R. *Esențialul în reumatologie*. București, 2006, p. 293-299.
- Pertuiset E., Bardin T. *Arthrites réactionnelles: le point*. In: L'actualité rhumatologique. 2003, p. 73-90.
- Petersel D.L., Sigal L.H. *Reactive arthritis*. In: Infect. Dis. Clin. North. Am., Dec. 2005, nr. 19 (4), p. 863-883.
- Resnik D. *Reiter's syndrome*. In: Diagnosis of Bone and Joint Disorders, vol. 2, 2002, 1110 p.
- Reveille J.D., Arnett F.C. *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. In: Am. J. Med., Jun. 2005, nr. 18 (6), p. 592-603.
- Schneider J.M., Matthews J.H., Graham B.S. *Reiter's syndrome*. In: Cutis, 2003, nr. 7, p. 198-200.
- Roșu A. *Spondiloartropatii seronegative*. Craiova, 2004, p. 111-125.
- Sieper J., Braun J. *Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity or both?* In: Arthritis Rheum., 1995, nr. 38, p. 1547-1554.
- Taylor-Robinson D., Gilroy C., Tholas B., Keat A. *Detection of Chlamydia trachomatis DNA in the joint of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction*. In: Lancet, 1992, nr. 340, p. 81-82.
- Zeidler H., Kuipers J., Kohler L. *Chlamydia-induced arthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol., 2004, nr. 16, p. 380-392.
- Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M. et al. *Interleukin-22 mediates early host defence against attaching and effacing bacterial pathogens*. In: Nat. Med., 2008, nr. 14, p. 282-289.

Prezentat la 12.05.2014

Gabriela Șoric, cercetător științific,
Laboratorul Științific de Gerontologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079753616
e-mail: gSORIC@yahoo.fr

DIZABILITATEA ÎNDELUNGATĂ LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC CU EVOLUȚIE SEVERĂ

Ana MOSCOVCIUC¹, M. LUCHIAN², C. MARTÎNIUC¹,
Iu. SIMIONICĂ¹, Valentina SCALEȚCHI¹, Olga
CARAIANI¹, Tatiana COLUN¹, Lubovi NEPOLIUC²,

¹ IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc,

² Consiliul Național pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă

Summary

Prolonged disability in patients with severe bronchial asthma

In 28 patients with severe forms of bronchial asthma cardio-respiratory disorders led to serious limitations in capacity to work. In 53% (15) of patients capacity to work was kept in 25-35%; in 47% (13) of patients – 0-20%. These people had severe limitation of daily activities, 13 people were dependent on supervision and permanent care from another person, their established severe degree of disability.

Keywords: disability, bronchial asthma, vital skills

Резюме

Медико-социальная экспертиза бронхиальной астмы тяжелого течения

У 28 больных бронхиальной астмой тяжелого течения кардиореспираторные нарушения привели к выраженному и тяжелому ограничению трудоспособности с ее сохранением у 53% (15) больных до 25-35%, у 47% (13) – до 0-20%. У этих лиц ограничение повседневной деятельности было выраженным, тяжелым и тотальным, из них 13 пациентов нуждались в наблюдении и постороннем уходе, им определена тяжелая степень недуга.

Ключевые слова: инвалидность, бронхиальная астма, жизнедеятельность

Introducere

Importanța medicală și socială a astmului bronșic (AB) este foarte înaltă, deoarece răspândirea lui considerabilă duce la scăderea calității vieții, la incapacitate temporară de muncă, la dizabilitate sau chiar moarte timpurie [5, 6]. Particularitățile evoluției AB sunt un stimul pentru studiul științific consacrat diagnosticului, clasificării, clinicii acestei maladii. Sunt elaborate standardele pentru terapia medicamentoasă în acutizare și de susținere de lungă durată, ce permite monitorizarea bolii [1, 4]. În același timp, în pofida succeselor obținute în studierea clinicii, particularităților evoluției AB, expertiza medico-socială în această patologie este studiată insuficient. Dar în activitatea medicilor de familie deseori apar mari dificultăți anume în aprecierea

gradului de limitare a capacității de muncă și de viață a bolnavilor cu AB, a semnelor de dizabilitate.

Scopul studiului a fost cercetarea particularităților clinico-funcționale prezente la pacienții cu astm bronșic, evoluție severă, pentru efectuarea expertizei medico-sociale.

Materiale și metode

Cercetarea a fost efectuată în clinica IMSP IFP Chiril Draganiuc. În studiu au fost incluși 28 de bolnavi cu astm bronșic și evoluție severă, cu vârsta medie de 50,7±1,7 ani. Din numărul total de bolnavi care au fost examinați, 60,5% au fost femei, vechimea bolii – 14,7± 1,2 ani, frecvența acutizărilor anuale – 3,1.

Printre bolnavii investigați predominau (91%) persoane profesia cărora este legată de îndeplinirea unor munci grele.

În studiu au fost incluși bolnavi cu AB evoluție severă cu următoarele criterii de includere: vârsta: femei – 18-57 ani, bărbați – 18-62 ani; diagnosticul de AB evoluție severă a fost evaluat în corespundere cu criteriile GINA (crize permanente, activitate fizică limitată, frecvența acceselor nocturne, VEMS < 60%, variabilitate a PEF > 30%). Criteriile de excludere din studiu au fost: vârsta persoanelor sub 18 ani, femei peste 57 de ani, bărbați peste 62 de ani; dischinezia traheii și bronșiilor; alte boli pulmonare: pneumonie, patologie gravă a sistemului cardiovascular, a tractului digestiv, a sistemelor urinar și nervos; diabet zaharat; patologie oncologică.

Toți bolnavii au fost investigați după următoarea schemă: anamneză, evaluarea simptomelor clinice, examinarea hemogramei, sputograma, radiografia cutiei toracice. Permeabilitatea bronșiilor a fost evaluată prin metoda spirometrică, efectuată la aparatul Spirolap.

Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale au fost studiate prin metoda ecocardiografiei cu Doppler la aparatul Ultramark-8. Au fost înregistrați: diametrul telesistolic (DTS) al ventricolului stâng (VS), diametrul telediastolic (DTDvs), volumul telediastolic (VTD), volumul de ejeție (VE), diametrul telediastolic (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), presiunea sistolică, cea diastolică și cea medie în artera pulmonară (PSAP, PDAP și PmAP), timpul de accelerare (AcT) și de decelerare (DT) a fluxului pulmonar. Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejeție al VD, în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se eșantionarea de curgere turbulentă).

Fibrobronhosopia a fost una dintre metodele de cercetare în AB și a fost efectuată cu scopul evalu-

ării stării mucoasei bronșice în AB. Pentru elaborarea criteriilor determinării dizabilității în AB, pe lângă caracteristica tabloului clinic, a indicilor funcționali, au fost stabilite prezența și gradul severității, limitărilor abilităților vitale ale organismului.

Componenta de bază a determinării dizabilității este restricția activității și a participării, ce se caracterizează prin diminuarea abilităților vitale, ceea ce ar reduce activitățile cotidiene, ar limita posibilitățile de participare la activitatea socioprofesională. La evaluarea criteriilor de expertiză medico-socială în AB, în caracteristica tabloului clinic, a indicilor funcționali s-a luat în considerație și gradul severității limitării abilităților vitale: de autoservire, locomotorie, de a presta activitatea de muncă – activități de producție și intelectuale.

Dizabilitatea la persoanele adulte cu AB se determină în funcție de gravitatea deficiențelor funcționale cardiorespiratorii, care conduc la limitări de activitate, de participare exprimate în raport cu solicitarea socioprofesională și este de patru grade: severă, accentuată, medie, ușoară.

a) *dizabilitatea severă* se caracterizează prin deficiențe funcționale grave, care conduc la limitări de activitate și restricții de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 0-20%;

b) *dizabilitatea accentuată* se caracterizează prin deficiențe funcționale accentuate, care duc la limitări de activitate și restricții de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 25-40%;

c) *dizabilitatea medie* se caracterizează prin deficiențe funcționale medii, provocate de acțiuni care conduc la limitarea activității și restricții de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 45-60%;

d) *dizabilitatea ușoară* se caracterizează prin deficiențe funcționale mici, provocate de afecțiuni, capacitatea de muncă fiind păstrată într-un interval procentual de 65-100%. Persoanele sunt considerate apte de muncă [2, 3].

Se disting 4 categorii de limitare a participării. Ele se stabilesc în conformitate cu gradul de deviere.

Rezultatele explorărilor au fost prelucrate statistic, utilizând metode clasice de estimare a mediei aritmetice (M) și a marjei ei de eroare (m): criteriile Student, Pearson (X^2); analiza dispersională și procedura Anava de analiză a varietății (criteriul F). Diferența se consideră statistic semnificativă la $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

La bolnavii cu evoluție severă a AB, accesele de sufocare erau cu mult mai frecvente și se repetau de 3-5 ori pe săptămână la numai 3,7% din bolnavi, iar

zilnic – la 96,7%. Accesele nocturne frecvente erau prezente la majoritatea bolnavilor (96,3%). La toți pacienții era prezentă dispneea în repaus. Frecvența respirației era de 24-26 pe minut, wheezingul răsunător putea fi auzit de la distanță.

La pacienții cu AB sever în acutizare, până la tratament permeabilitatea bronhiilor este redusă sever: $FVC=58,16\pm 3,93\%$; $FEV_1=38,60\pm 2,57\%$; $IT=56,98\pm 2,49\%$; $PEF=28,39\pm 1,99\%$; $V_{25-75}=22,64\pm 1,76\%$; $V_{25}=20,07\pm 1,70\%$; $V_{50}=18,5\pm 1,71\%$; $V_{75}=17,5\pm 2,05\%$; $ERV=45,10\pm 2,70\%$; $IC=94,46\pm 5,06\%$. În AB sever s-a observat obstrucție persistentă generalizată (la nivelul bronhiilor de calibru mare și calibru mic), cu o reducere a tuturor indicatorilor dinamici.

După tratament, la pacienții cu AB sever reducerea obstrucției bronșice a fost însoțită de ameliorarea debitelor ventilatorii: $PEF=38,75\pm 3,24\%$; $V_{25-75}=36,21\pm 4,54\%$; $V_{25}=32,17\pm 3,99\%$; $V_{50}=30,92\pm 4,42\%$; $V_{75}=31,42\pm 4,60\%$ și a volumelor pulmonare: $FVC=69,17\pm 3,37\%$; $FEV_1=52,78\pm 4,16\%$; $IT=71,32\pm 2,94\%$. Variabilitatea obstrucției bronșice la pacienții cu astm bronșic sever a fost pozitivă și constituie $21,5\pm 5,31\%$. La bolnavii cu AB sever, până la tratament rezultatele spirometrice arătau un sindrom obstructiv sever cu hiperinflație pulmonară pronunțată. Inhalarea aerosolilor bronhodilatatori provoacă modificări semnificative în parametrii spirometrice. Ameliorarea funcțională după tratament este însoțită de ameliorarea clinică: reducerea dispneei, dispariția acceselor etc.

Analiza modificărilor electrocardiogramelor-standard (ECG) la 28 pacienți cu forme grave de evoluție a astmului bronșic a relevat că cele mai răspândite modificări ale ECG au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată). Cercetarea modificărilor ECG a demonstrat că răspândirea aspectului de P-pulmonar mai mult de două ori era mai mare la pacienții cu forme grave ale astmului bronșic, în comparație cu formele ușoare și cele moderate (25,9% vs. 9,1 și 10,1%, $p < 0,05$). Tendințe similare s-au observat și la analiza amplitudei $R > S$ și amplitudei $R > S$ în V_1 , cu micșorarea R/S spre stânga de la V_1 (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă): practic jumătate din pacienți (46,2%) au avut semne de hipertrofie ventriculară dreaptă la ECG, ulterior însă nu s-au confirmat prin metoda ecocardiografică.

Analiza parametrilor hemodinamicii centrale și celei pulmonare (utilizând ecocardiografie cu Doppler) a demonstrat că, concomitent cu dimensiunile normale ale ventriculului stâng ($46,97 \pm 0,36/37,22 \pm 0,40$ mm), la pacienții cu evoluție gravă a astmului bronșic se observa tendința spre dilatarea atrului

stâng ($40,4 \pm 0,51$ mm) și dilatarea ușoară a ventriculului drept ($27,06 \pm 0,67$ mm). Paralel cu aceste tendințe, s-au observat parametri normali ai grosimii miocardului VD ($5,12 \pm 0,18$ mm, cu variații între 4,0 și 8,0 mm).

Datele medii ale presiunii sistolice în artera pulmonară în lotul cercetat depășeau valorile normale ($41,04 \pm 3,309$ mm Hg), variind pe larg – între 36,0 și 60,0 mm Hg.

Bronhoscopia a fost efectuată la 12 bolnavi cu astm bronșic și evoluție gravă. Endobronșita mucopurulentă a fost determinată la 9 persoane, endobronșita catarală – la 3 pacienți. Semnele caracteristice pentru această categorie de bolnavi au fost: bronhospasmul (88,9% cazuri), edemul mucosal (83% cazuri), mucostaza (84,3% cazuri), hiperemia (91% cazuri). În toate cazurile studiate a predominat secrețiile cu viscozitate înaltă.

Conform Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății CIF (adoptată la Sesiunea a 54-a a OMS în 2011, Geneva), la determinarea dizabilității, în particular în ABOC, se pune accentul pe participare și pe funcția păstrată, pe componentele sănătății, caracterizând sănătatea omului în condiții individuale de viață, și nu în baza incapacității și restricțiilor. Fenomenele legate de succesiunea BOALĂ → CONSECINȚELE BOLII, conform aprecierii OMS, pot fi repartizate prin schema:

**BOALĂ → DEFICIENȚĂ FUNCȚIONALĂ
→ DIZABILITATE → LIMITAREA PARTICIPĂRII**

Consecințele bolii sunt, în primul rând, **deficiența funcțională** (la nivel de organ ori sistem de organe, precum și la nivelul organismului în întregime), **dizabilitatea**, după care pot urma problemele de participare la activitatea socioprofesională.

În conformitate cu concepția OMS, dizabilitatea persoanelor, în particular a celor care suferă de afecțiuni bronhoobstructive cronice, este bazată pe obiectivizarea dereglărilor funcționale ale organismului: a severității deficiențelor funcțional-structurale și stabilirea gradului de reducere a funcțiilor generale ale organismului, de limitare a activității zilnice și, corespunzător, **stabilirea procentuală a capacității de muncă**.

Cinsprezece pacienți cu AB evoluție severă au fost incluși în lotul cu gradul de deficiență funcțională accentuată – lotul III (b și c). Acești pacienți au menținut capacitatea de muncă la nivele de 25-35%. În funcție de manifestările clinice, de caracterul și gradul de manifestare a dereglărilor funcționale, pacienții au fost împărțiți în 2 sub loturi: „b” – capacitatea de muncă 35%, „c” – 25%-30%.

La expertizarea persoanelor se prevede determinarea a 5 grade de deficiențe funcțional-structurale în raport cu severitatea:

1. Fără deficiență;
2. Deficiență funcțională ușoară;
3. Deficiență funcțională moderată (medie);
4. Deficiență funcțională accentuată;
5. Deficiență funcțională severă, inclusiv absolută.

La prelucrarea datelor lotului de bolnavi din Republica Moldova, a fost făcută repartizarea pe 4 grade de deficiențe funcțional-structurale (cu excepția „fără deficiență”). În lotul III, subplotul „b” au fost incluși 8 bolnavi de AB cu evoluție severă, la care păstrarea capacității de muncă a constituit 35%. Accesele de sufocare zilnice au fost mai frecvente, accesele nocturne s-au menționat până la 3-5 ori pe săptămână, indicii funcționali au scăzut (VEMS a constituit 60-50%). Dispneea la toți bolnavii a fost declanșată de efortul fizic obișnuit, ce se asocia cu acrocianoza difuză, însoțită de hipoxemie.

Toate acestea au contribuit la dezvoltarea insuficienței respiratorii de gradul II. Conform datelor ECO (cardiografia cu Doppler), s-a observat hipertensiune pulmonară stabilă – $36,7 \pm 0,09$ mm Hg. Acești pacienți au manifestat semne de cord pulmonar cronic compensat: dilatarea VD (diametru telediastolic ≥ 26 mm) și prezența hipertrofiei ventriculare drepte (grosimea peretelui anterior a VD 6 mm). Dereglările funcționale la toți pacienții au declanșat limitări ale capacității de deplasare de gradul 2, autodeservire 2, a capacității socioprofesionale de gradul 2, ce au cauzat de restricția participării, la 4 pacienți era stabilit gradul II de dizabilitate, iar 4 necesitau îndreptare la CEMV.

În subplotul „c” al lotului III au fost incluși 7 bolnavi cu AB evoluție severă, la care rata păstrării capacității de muncă a constituit 30-25%. Accesele de sufocare erau menționate de toți pacienții, erau diurne și nocturne, mai frecvente și mai îndelungate, nu întotdeauna se jugulau după administrarea β_2 agonistilor de scurtă durată. Dispneea a fost severă, apărea la mers în ritm obișnuit, (MRS 3) hipoxemia în repaus. Presiunea sistolică în artera pulmonară a fost până la $40,1 \pm 0,24$ mm Hg. La toți bolnavii au fost observate semne de cord pulmonar cronic: dilatarea VD (diametrul telediastolic >26 mm), prezența hipertrofiei ventriculare drepte (grosimea peretelui anterior a VD > 5 mm).

Dereglările funcționale pronunțate au declanșat la toți pacienții limitări semnificative de deplasare, de autoservire, de activitate socioprofesională, ce impun măsuri de restricție a participării: la 4 pacienți a fost stabilit gradul accentuat de dizabilitate, 3 au fost îndreptați la CEMV.

În lotul III bolnavii au fost cercetați endoscopic. De rând cu endobronșita catarală difuză (66,7%), în 33,6% cazuri a fost depistată endobronșită purulen-

tă, cu un tablou difuz inflamator și secreții vâscoase în bronhiul lobar, segmentare. Dintre semnele endoscopice specifice AB, hiperemia a fost vizualizată la 7 pacienți, bronhospasmul – la 8. Rezultatele endoscopice confirmă accentuarea proceselor inflamatorii difuze în bronhiile lobare și segmentare la acest grup de bolnavi.

În lotul IV au fost incluși cei mai gravi bolnavi cu AB, la care procentul restant al capacității de muncă era de 0-20% – grad de deficiență funcțională severă.

Sublotul „a” consta din 11 bolnavi cu AB persistent sever. Evoluția procesului la toți bolnavii era neîntrerupt recidivantă, cu accese de sufocare frecvente, care deseori progresau spre „mal astmatic”.

Toți bolnavii aveau cianoză, dispneea în acest sublot era marcată, pentru a putea părăsi casa, sau apărea când se îmbrăcau sau se dezbrăcau (MRS-3-4).

Dereglările funcționale vădite, VEMS constituia 40-30%, la 5 bolnavi din 11 n-a putut fi efectuată spirometria; hipoxemia în repaus a fost înregistrată la toți pacienții.

Presiunea în artera pulmonară era mărită până la $41,04 \pm 0,39$ mm Hg. În acest stadiu al bolii, la toți bolnavii s-a instalat cord pulmonar decompensat (cianoză periferică, turgescența venelor jugulare, galop protodiastolic, zgomotul 2 accentuat în spațiul II subclavicular stâng, suflu sistolic recurditar tricuspidal, hepatomegalie, reflux hepatojugular, edeme periferice la membrele inferioare). Pe fundalul tratamentului nu s-a reușit controlul suficient al simptomelor bolii. Dereglările funcționale grave ale aparatului respirator, cordul pulmonar cronic decompensat cu insuficiență cardiacă cronică au condus la limitarea socioprofesională și locomotorie severă.

Prognosticul clinic și de reabilitare a fost rezervat, nefavorabil; activitatea în viața zilnică – cu limitări grave; bolnavii frecvent ocupau poziție forțată, semiculcată. Acești bolnavi sunt dependenți de ajutor și îngrijiri din partea altor persoane, de aceea lor li s-a stabilit gradul sever și accentuat.

În sublotul „b” au fost incluși 2 bolnavi cu AB persistent sever, cu deficiență funcțională absolută. Lor li s-a determinat gradul I de dizabilitate – 0-10% de păstrare a capacității de muncă de bază. La acești bolnavi evoluția AB era neîntrerupt recidivantă, cu accese de sufocare frecvente cu trecere în „mal” astmatic, ce necesitau măsuri de reanimare. Exacerbările severe, frecvente se manifestau cu cianoza și dispnee gravă; IR gradul III și IC gradele III-IV (NYHA). Hipertensiunea pulmonară era severă – $41,04 \pm 0,39$ mm Hg.

Prognostic clinic nefavorabil: acești pacienți aveau dereglări grave ale aparatului respirator cu IR gradul III, cord pulmonar cronic și insuficiența cardiacă cronică grad IV NYHA, care au dus la limitarea severă a activității socioprofesionale, de autoservire și de deplasare.

Acești pacienți aveau limitări totale în viața zilnică. Poziția forțată semiculcată practic i-a ținut la pat. Ei au devenit dependenți de supraveghere și îngrijire permanentă din partea altei persoane, de aceea lor li s-a stabilit gradul sever de dizabilitate.

În lotul IV, riscul înalt de complicații n-a permis efectuarea cercetărilor endoscopice.

Concluzii

Dintre 28 de pacienți cu AB evoluție severă, manifestările clinice cu dereglări cardiorespiratorii, prezentând deficiențe funcționale accentuate sau grave, au redus capacitatea de muncă la 53% (15) de bolnavi respectiv cu 25-35%; la 47% (13) – cu 0-20%. Aceste persoane aveau o activitate zilnică cu limitări accentuate, severe sau totale. 13 pacienți erau total dependenți de supraveghere și îngrijire din partea altei persoane, astfel lor li s-a stabilit gradul sever de dizabilitate.

Bibliografie

1. V. Botnaru, D. Rusu, L. Procașin, O. Munteanu. *Protocol Clinic Național "Astmul bronșic la adulți"*. Chișinău, 2008. 48 p.
2. *Clasificarea Internațională a funcționării, dezabilității și sănătății (CIF) OMS*. Geneva – București, 2004, p. 3-9.
3. C. Ețco, I. Puiu, G. Bivol, L. Ciocan. *Noi abordări în determinarea dizabilității cu utilizarea instrumentarului Clasificării Internaționale a Funcționării Dizabilității și Sănătății*. În: *Curierul medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 166-173.
4. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention*. 2013, 82 p.
5. A. Moscovciuc, M. Luchian. *Analiza invalidității primare cauzate de bolile aparatului respirator în Republica Moldova*. În: *Curierul medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 257.
6. A. Чучалин, А. Цой, В. Архипов. *Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования больных бронхиальной астмой*. В: *Пульмонология*. 2006, № 6, с. 94-102.

Prezentat la 21.07.2014

Ana Moscovciuc,
doctor în medicină,
cercetător științific coordonator,
IFP Chiril Draganiuc
Tel. 022 57-23-54, mob. 069192829

FACTORII CLINICI ȘI IMUNOLOGICI PREDICTIVI AI EȘECULUI TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI PULMONARE

Evelina LESNIC¹, Serghei GHINDA², Aurelia USTIAN¹,

¹ Catedra Pneumoftiziologie, IP USMF
Nicolae Testemițanu,

² Laboratorul de Imunologie și Alergologie,
IMSP IFP Chiril Draganiuc

Summary

Clinical and immunological predictive factors for anti-tuberculosis pulmonary treatment failure

Moldova reports the biggest incidence of tuberculosis and the lowest success treatment rate among European region countries. The most of patients, 90%, the anti-tuberculosis treatment failure, is correlated with social risk factors (social, economical low status, social-epidemiological category of the population) and biological factors (young age, male sex, some physiological conditions, associated diseases). Clinical factors (extensive clinical radiological forms, chronic evolution, multiple immune disturbances), therapeutical factors (empiric treatment of multidrug-resistant tuberculosis, treatment interruptions, individualised treatment) and administrative factors (interrupted supply, suboptimal treatment quality) prevails in regions with deficiencies in health care delivery. Sthereotip, non-adherent to treatment behaviour of patients is associated with all related factors. Risk factors association values more evident than the severity of an one risk factor. Assessment of clinical and immunological risk factors for anti-tuberculosis treatment failure is important before initiation of the anti-tuberculosis treatment, for establishing of risk reduction measures and increasing success rate.

Keywords: tuberculosis, immune reactivity, treatment failure, risk factors

Резюме

Клинические и иммунологические предиктивные факторы риска неудачного лечения туберкулеза легких

Молдова подтверждает самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом (114,3/100.000), самый низкий уровень эффективности результата лечения (52,3%) и самый высокий уровень неудачного лечения туберкулеза легких (2009-6,2%, 2010-19,6%, 2011-3,6%) в Европейском Регионе. У 90% процентов больных неудачное лечение коррелируется с социальными факторами (низкий социально-экономический статус, отягощенные соц-эпидемиологические группы населения) и с биологическими факторами (молодой возраст, мужской пол и некоторые физиологические кондиции репродуктивного возраста, ассоциированные болезни). Клинические факторы риска (тяжелые формы с хроническим течением), терапевтические факторы риска (эмпирическая терапия больных с резистентным туберкулезом, прерывание лечения, индивидуализация стандартного лечения) и административные фак-

торы риска (субоптимальное качество и истекший срок препаратов, некачественные меры сохранения) преобладают в регионах с плохим административным руководством. Ассоциация факторов риска приобретает большие значимости, чем интенсивность одного фактора риска. Оценка клинических и иммунологических факторов риска до начала лечения необходима для управления мерами по улучшению качества лечения.

Ключевые слова: туберкулез, иммунная реактивность, факторы риска, неудачное лечение

Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice al oricărui stat. Conform raportului OMS pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de TB, corespunzător unei prevalențe de 178/100.000 populație, și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese, 455.000 fiind HIV pozitive [4]. Creșterea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii '90, odată cu debutul crizei socioeconomice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice în rândurile populației. În 2001 a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT), care a demarat printr-un proiect-pilot în mun. Chișinău și a fost extins în întreaga țară în 2005 [2]. La baza PNCT stau 2 principii: depistarea a cel puțin 70% din cazurile noi prin microscopia sputei și atingerea ratei de 85% a succesului terapeutic.

În pofida tuturor intervențiilor realizate de Guvern și de Ministerul Sănătății, niciunul din obiective nu a fost atins [4]. Astfel, o treime din cazurile depistate revin celor mai contagioase forme, și anume: cota-parte de 37,4% revine cazurilor cu microscopia sputei pozitivă, iar cota de 38,0% – cazurilor cu forme distructive ale parenchimului pulmonar (înregistrate în 2011), iar ratele succesului terapeutic se mențin constant la cele mai mici valori înregistrate în Regiunea Europeană (rata maximă în 2006 – 62%, de atunci având o tendiță de scădere: 57,8% în 2008, 57,3% în 2009, 52,3% în 2010, 53,4% în 2011). Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,4% și abandonului: 2011 – 7,7% [1]. Cauzele ratelor crescute ale eșecului terapeutic includ mai mulți factori: biologici și clinici; imunogenetici; terapeutici și farmacologici; administrativi; social-epidemiologici [2].

Factorii biologici și clinici sunt: vârsta cu risc fiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, bolile asociate procesului specific [5]. S-a raportat că vârsta tânără conferă un risc mare de eșec din cauza particularităților socioeconomice agravante la 90% din bolnavii tineri: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă

din penitenciare. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, precum sarcina, lactația, sunt factori de risc pentru eșec la gravida bolnavă de TB. Studiile de complianță terapeutică relatează despre frecvențele întreruperi ale tratamentului de către gravidă, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [2]. Anumite comorbidități ca: sindromul imunodeficienței dobândite prin infecția HIV și patologiiile sistemului limfoganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin) sau sindromul secundar tratatamentului cronic cu corticosteroizi și imunomodulatoare (blocații TNF-alfa), bolile respiratorii nespecifice cronice, maladiile aparatului digestiv, patologiiile infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tipurile I, II), bolile renale cronice, patologiiile sistemului nervos central și cele psihiatrice sunt factori ce contribuie la eșec. Aceste patologii scad reactivitatea imună și rezistența nespecifică, reduc concentrația și bioavailabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea tratamentului, predispun spre aderență redusă și, ca urmare, conferă un risc crescut de eșec terapeutic [6].

Factorii clinici țin de particularitățile clinico-radiologice ale bolii: formele clinice extinse, cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, diseminarea extinsă sau generalizată a infecției, asocierea complicațiilor cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax).

Imunitatea mediată celular, definită ca hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției bolii [6]. S-a determinat ca evoluția acut progresivă a TB, cu distrucții parenchimoase extinse și multiple focare de diseminare, duce la rezultate scăzute ale tratamentului și în majoritatea cazurilor e determinată de tulburările sistemului imun: deficitul răspunsului imun celular prin limfopenia limfocitelor T, deficitul subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper/limfocitelor T supresor, creșterea numărului monocitelor, hiperactivitatea limfocitelor B, eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresarea procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimoase și eșecul terapeutic [7]. Asocierea factorilor de risc conferă risc mai mare decât severitatea unui singur factor. Studiul factorilor predictivi ai eșecului este important înaintea inițierii tratamentului fiecărui pacient cu TB, pentru aplicarea măsurilor de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

Scopul studiului a fost evaluarea factorilor clinici și imunologici predictivi ai eșecului în tratamentul tuberculozei pulmonare. Obiectivele: 1) studierea

caracteristicilor generale, particularităților de depistare, manifestărilor clinice și aspectelor radiologice ale bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic; 2) evaluarea statutului imun al bolnavilor de TB pulmonară cu eșec terapeutic în funcție de administrarea tratamentului antituberculos; 3) stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic.

Material și metode

Lucrarea a fost compartimentată într-un studiu clinic și un studiu imunologic. Studiul clinic a fost selectiv, descriptiv și retrospectiv, de tip caz – control, efectuat în baza a 201 cazuri noi de TB pulmonară cu eșec terapeutic și 105 cazuri noi de TB pulmonară care au finalizat cu succes tratamentul antituberculos, înregistrate și tratate în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Fteziopneumologie. Cazurile au fost investigate conform Protocolului Clinic Național-123 *Tuberculoza la adult*. Studiul imunologic a inclus 88 de cazuri noi de TB pulmonară, distribuiți în eșantionul de studiu (ES), format din 54 de bolnavi, care în cursul terapiei antituberculoase au dezvoltat eșec terapeutic, și eșantionul de control (EC), format din 34 de bolnavi care au finalizat cu succes tratamentul. Pentru comparație, a fost utilizat un eșantion-martor, format din 50 de persoane sănătoase. Investigațiile imunologice au fost efectuate înaintea inițierii tratamentului antituberculos și la finele fazei intensive de tratament, conform procedurilor adoptate în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie al IFP *Chiril Draganiuc*.

Rezultate și discuții

Particularitățile generale, clinice și radiologice ale bolnavilor cu eșec terapeutic

Cercetând distribuția pacienților conform tipului de personal medical implicat cu rol major în depistarea cazului nou de TB, am determinat că majoritatea covârșitoare (193 sau 96,02% bolnavi din ES au fost depistați de către medicul de familie, iar 8 (3,98%) bolnavi – de către specialiști. În EC 94 (89,52%) pacienți au fost depistați de către medicul de familie, iar 11 (10,48%) – de către specialiști. Comparând datele obținute la analiza celor două eșantioane, am stabilit că depistarea cazului nou de TB de către medicul de familie a predominat semnificativ în ES – 193 (96,02%) versus 94 (89,52%, $p < 0,05$). Durata trenantă a simptomatologiei mai mult de 3 luni până la adresarea la medic a caracterizat concludent bolnavii eșantionului care au evoluat spre eșec – 113 (56,21%) vs. 34 (32,38%), $p < 0,01$, și demonstrează adresabilitatea întârziată la serviciile specializate.

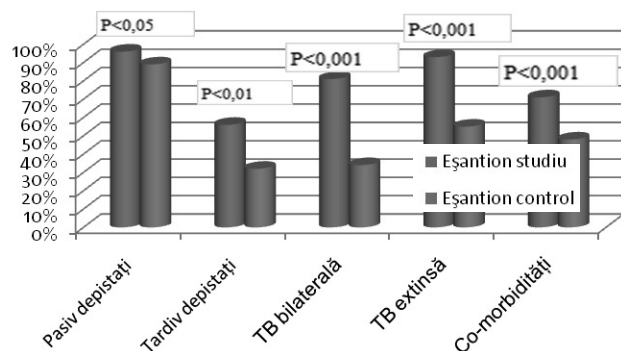
Analizând datele anamnestice și ale examenului clinic, am constatat că toate componentele clinice ale sindromului de intoxicație au predominat concludent la bolnavii evoluți cu eșec: astenia la 199 (99%) vs. 97 (92,38%) pacienți ($p < 0,05$); scăderea

în greutate la 193 (96,02%) vs. 81 (77,14%) bolnavi ($p < 0,001$); inapetența la 194 (96,51%) vs. 82 (78,09%) pacienți ($p < 0,001$); transpirațiile nocturne la 189 (94,03%) vs. 66 (62,86%) pacienți ($p < 0,001$); febra vesperală la 109 (54,23%) vs. 34 (32,38%) ($p < 0,001$). Câteva semne clinice ale sindromului bronhopulmonar au predominat în eșantionul evoluat spre eșec: tusea la 199 (99,0%) vs. 95 (90,47%) pacienți ($p < 0,01$); expectorațiile la 196 (97,51%) vs. 87 (82,86%) bolnavi ($p < 0,001$); durerea toracică la 43 (21,39%) vs. 10 (9,52%) pacienți ($p < 0,01$). Deci, bolnavii în stare generală alterată cu numeroase acuze vor evolua mai frecvent cu eșec, ceea ce demonstrează ținta măsurilor pentru optimizarea rezultatului terapeutic.

Bolile concomitente au fost diagnosticate mai frecvent la bolnavii ES – 143 (71,14%) vs. 51 (48,57%) ($p < 0,001$). Totuși, evaluând diagnozele, nu am constatat vreo veridicitate statistică la repartizarea bolilor asociate între eșantioane.

Examinările radiologice au permis stabilirea următoarelor diagnostice clinico-radiologice: majoritatea bolnavilor ambelor eșantioane au fost diagnosticați cu TB infiltrativă – 179 (88,05%) vs. 85 (80,95%), particularitate specifică epidemiologiei actuale, totuși TB fibrocavitară s-a diagnosticat doar la bolnavii care au evoluat cu eșec – 6 (2,99%) cazuri, iar TB nodulară a predominat semnificativ în eșantionul vindecat – 8 (7,61%) vs. 1 (0,95%) ($p < 0,01$). Localizarea în ambii plămâni și procesele extinse au predominat semnificativ în eșantionul ce a evoluat spre eșec – 163 (81,10%) vs. 36 (34,29%) ($p < 0,01$), respectiv 187 (93,03%) vs. 58 (55,24%) ($p = 0$). Toate fazele evolutive care conferă gravitate – distrucțiile și diseminarea pulmonară – au predominat semnificativ la bolnavii care au evoluat spre eșec – 144 (71,64%) vs. 49 (47,14%) ($p < 0,001$) și, respectiv, 135 (67,16%) vs. 34 (32,31%) ($p < 0,001$). Concomitent, distrucții masive și pneumonie cazeoasă s-au identificat doar în acest ES: 7 (3,48%) și, respectiv, 20 (9,95%) pacienți. Rezultatele sunt oglindite în figura ce urmează.

Particularitățile clinice predictive ale eșecului tratamentului tuberculozei



Studiul clinic a confirmat că bolnavii cu eșec terapeutic au fost depistați de către medicul de familie, pe cale pasivă, tardiv, prin examenul suspectului

simptomatic, cu simptomatologia sindromului de intoxicație tuberculoasă și a sindromului bronhopulmonar bine exprimată, evoluând mai mult de 3 luni cu boli concomitente. Particularitățile radiologice au conturat frecvența mai înaltă a bolnavilor cu TB severă, bilaterală și extinsă, în faza evolutivă cu distrucții și diseminare bronhopulmonară.

Studiul răspunsului imun în funcție de administrarea tratamentului antituberculos

Imunitatea celulară a fost apreciată prin prisma ponderii procentuale a populațiilor limfocitare. Cantitatea limfocitelor T până la tratament, la bolnavii EC, a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($t = 2,1$; $p < 0,05$), iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic decât la cei sănătoși ($t = 6,65$; $p < 0,001$). După tratament, cantitatea limfocitelor T în ambele eșantioane a crescut, însă semnificativ mai important la pacienții EC ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,68$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament, cantitatea limfocitelor T în ES a fost mai redusă decât în EC ($t = 6,97$; $p < 0,001$).

Cantitatea limfocitelor T helper până la tratament la bolnavii EC a fost aproximativ similară cu cea din eșantionul celor sănătoși, iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mic comparativ cu cei sănătoși ($t = 8,18$; $p < 0,001$). După terapie, cantitatea limfocitelor T helper în EC nu s-a modificat semnificativ, însă la bolnavii ES a crescut cu mult ($t = 2,39$; $p < 0,01$). Totuși, chiar și după tratament, cantitatea limfocitelor T helper în ES a rămas mai redusă decât la bolnavii EC ($t = 4,71$; $p < 0,001$).

Până la tratament, cantitatea limfocitelor T supresoare la bolnavii EC a fost semnificativ mai mare decât la sănătoși ($t = 3,9$; $p < 0,001$) și semnificativ mai mare decât la bolnavii ES ($t = 2,72$; $p < 0,01$). Cantitatea limfocitelor T supresoare la sănătoși comparativ cu bolnavii ES nu s-a diferențiat. După terapie, cantitatea limfocitelor T supresoare în ambele eșantioane a crescut semnificativ, însă mai mult la bolnavii EC ($t = 2,33$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 2,07$; $p < 0,01$ pentru ES). Dar și după tratament cantitatea limfocitelor T supresoare în ES a fost semnificativ mai redusă decât la cei din EC ($t = 3,37$; $p < 0,01$).

Tabelul 1

Caracteristica imunității celulare și celei umorale ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Până	După	Până	După
Limfocite T%	60,2±0,75	63,3±1,24 *	68,5±1,52♦	52,2±0,94 *	56,6±0,78♦
Limfocite Th%	43,7±0,85	42,3 ± 1,20	44,1 ± 1,39	34,1±0,81 *	36,7±0,73♦
Limfocite Ts%	16,6±0,72	20,9±0,83 *	24,4±1,23♦	18,1 ± 0,64	19,8± 0,55♦
Limfocite B%	24,9±0,70	26,8±0,34 *	23,5±0,51♦	28,8±0,71 *	26,1± 0,58♦

Notă: * – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase; ♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament

Aceste rezultate au demonstrat un deficit mai sever al reactivității limfocitelor T în ES și o reducere mai puțin importantă a reactivității și cantității limfocitelor T la bolnavii EC.

Cantitatea limfocitelor B până la tratament în ambele eșantioane a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ($t = 2,4$; $p < 0,05$ pentru EC și $t = 3,9$; $p < 0,01$ pentru ES). După terapie, cantitatea limfocitelor B s-a redus mai ales în EC ($t = 5,4$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,96$; $p < 0,01$ pentru ES). Concomitent, cantitatea limfocitelor B la bolnavii EC a fost semnificativ mai mică decât la cei din ES, atât până la tratament, cât și după acesta ($t = 2,51$; $p < 0,05$ până și $t = 3,36$; $p < 0,01$ după tratament). Aceste rezultate demonstrează activarea mai importantă a imunității limfocitelor B la bolnavii ES.

Nivelul seric al IgG în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la sănătoși, corespunzător s-a constatat mai mare la bolnavii ES, comparativ cu EC ($t = 11,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 14,0$; $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, s-a determinat reducerea semnificativă în ambele eșantioane a cantității IgG ($t = 2,48$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru ES). Totuși, chiar și după terapie, nivelul seric al IgG în ES s-a constatat a fi mai mare decât la bolnavii EC ($t = 2,48$; $p < 0,05$).

Nivelul seric al IgA în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase. Am constatat valoarea mai mare la pacienții ES, comparativ cu EC ($t = 4,0$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 5,8$; $p < 0,001$ pentru ES). După tratament, în ambele eșantioane am determinat reducerea semnificativă a IgA ($t = 3,58$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,41$; $p < 0,01$ pentru ES). Însă chiar și după terapie, nivelul seric al IgA în ES a rămas semnificativ mai mare decât în EC ($t = 3,55$; $p < 0,001$).

Cantitatea IgM în EC până la tratament nu s-a deosebit de același indicator la persoanele sănătoase, iar la bolnavii ES nivelul IgM a fost semnificativ mai mare comparativ cu al sănătoșilor ($t = 6,4$; $p < 0,001$ pentru ES). După terapie, în ambele eșantioane s-a observat reducerea semnificativă a IgM ($t = 3,19$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,11$; $p < 0,05$ pentru ES). Depotrivă, cantitatea IgM la bolnavii EC a fost semnificativ mai redusă decât la bolnavii ES, atât până, cât și după terapie ($t = 3,96$; $p < 0,001$ până la tratament și $t = 5,11$; $p < 0,001$ după tratament) (tabelul 2).

Cantitatea IgE-total în ambele eșantioane până la tratament a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei sănătoși ($t = 3,3$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 7,4$ și $p < 0,001$ pentru EC). După terapie, am determinat reducerea IgE total la bolnavii ambelor eșantioane ($t = 3,67$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,68$ și $p < 0,01$ pentru ES), mai ales la bolnavii EC. Datele expuse demonstrează o activare mai importantă a imunității limfocitelor B în eșantionul evoluat spre eșec.

Tabelul 2

Caracteristica imunității umorale și a rezistenței nespecifice ($M \pm m$)

Indicatori	Sănătoși	Eșantion control		Eșantion studiu	
		Până	După	Până	După
IgG g/l	12,3±0,27	17,2±0,33*	15,7±0,40♦	18,2±0,31*	17,1±0,31♦
IgA g/l	2,6 ± 0,10	3,2± 0,11*	2,6±0,13♦	3,6 ± 0,14*	3,2±0,11♦
IgM g/l	1,4 ± 0,06	1,6 ± 0,09	1,2±0,07♦	2,2 ± 0,11*	1,9 ± 0,10♦
IgE total IU/ml	17,4±1,28	98±11,0*	51±6,9♦	118±13,6*	74±9,6♦
CIC %	49,3±2,38	52,2±4,53	33,8±3,10♦	97,3±5,5*	76,8±4,23♦
Nr F%	76,9±0,86	77,9±1,08	85,2±1,31♦	73,9±1,25*	81,6±1,17♦
IF u.c.	4,61±0,17	5,1±0,23	6,2±0,21♦	4,4±0,16	5,0±0,13♦

Notă: * – diferență statistic semnificativă în comparație cu eșantionul persoanelor sănătoase; ♦ – diferență statistic semnificativă între subeșantioane înainte și după tratament

Intoxicația organismului a fost apreciată prin cantitatea complexelor imune circulante (CIC) în ser, care până la tratament în EC nu s-a diferențiat de indicatorul analog al eșantionului celor sănătoși, iar la bolnavii ES a fost semnificativ mai mare ($t = 7,9$; $p < 0,001$). După terapie, am determinat reducerea cantității complexelor imune circulante în ambele eșantioane ($t = 3,35$; $p < 0,01$ pentru EC și $t = 2,94$; $p < 0,01$ pentru ES). Totuși, CIC după tratament la pacienții ES a rămas mai mare decât la persoanele sănătoase ($t = 8,2$; $p < 0,001$), ceea ce demonstrează prezența unei intoxicații mai severe la bolnavii ES, atât până, cât și după tratament.

Rezistența nespecifică a fost apreciată calculându-se numărul și indicele fagocitar. Indicele fagocitar (IF) până la tratament, la bolnavii ambelor eșantioane, nu s-a diferențiat semnificativ de cel al sănătoșilor. Dar s-a evidențiat tendința de reducere a IF la bolnavii ES și de creștere a IF la bolnavii EC. După tratament, la pacienții din ambele eșantioane a crescut IF ($t = 3,5$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 2,86$; $p < 0,01$ pentru ES). Însă la bolnavii ES, atât până la tratament, cât și după, IF a fost semnificativ mai redus ($t = 2,41$; $p < 0,05$ până și $t = 4,93$; $p < 0,001$ după tratament). Datele obținute au demonstrat că la bolnavii EC activitatea fagocitară a fost practic nemodificată înaintea începerii tratamentului, iar după aplicarea acestuia a crescut semnificativ în comparație cu cei din ES.

Cantitatea neutrofilelor capabile să fagociteze (numărul fagocitar – Nr. F%) a fost semnificativ mai redusă la bolnavii ambelor eșantioane, comparativ cu același indicator al eșantionului persoanelor sănătoase. După tratament, la pacienții ambelor eșantioane s-a demonstrat Nr. F ($t = 4,24$; $p < 0,001$ pentru EC și $t = 4,48$; $p < 0,05$ pentru ES). Însă la bolnavii ES, atât până, cât și după tratament, Nr. F a fost semnificativ mai redus ($t = 2,4$; $p < 0,05$ până și $t = 2,01$; $p < 0,05$

după tratament). Astfel am demonstrat că la bolnavii EC rezistența preimună a fost nemodificată înainte de tratament, iar după aplicarea acestuia, s-a activat mai eficient, pe când la bolnavii ES activarea acesteia a decurs mai lent.

Stabilirea factorilor predictivi ai dezvoltării eșecului terapeutic

Rezultatul analizei logistice regresive ne-a demonstrat că calea pasivă a fost evaluată ca factor predictiv cu risc redus pentru eșec, apreciată cu $RP=1,302$ (ÎI 95% 0,774–2,189). Depistarea tardivă, strâns corelată cu durata mare a simptomatologiei până la adresarea la medic, a fost evaluată în calitate de factor predictiv cu risc mare pentru eșec, $RP=2,681$ (ÎI 95%: 1,635 – 4,398). Evaluând particularitățile radiologice ale procesului tuberculos la depistare, am determinat că localizarea bilaterală a fost un factor predictiv major, $RP = 8,221$ (ÎI 95%: 4,811 – 14,048). TB extinsă pe mai mult de 3 segmente pulmonare s-a stabilit ca factor predictiv major, apreciat cu $RP = 10,823$ (ÎI 95%: 5,564 – 21,058). Complicațiile asociate evoluției tuberculozei au fost apreciate ca factori de risc mediu, $RP = 2,090$ (ÎI 95%: 1,362 - 6,212).

Așadar, depistarea tardivă a formelor severe de TB pulmonară, cu localizare în ambii plămâni și extinse, agravate de boli asociate, sunt factorii cu o însemnătate majoră în dezvoltarea eșecului.

Pentru a elucida căror indicatori imunologici le revine calitatea de factor predictiv al eșecului tratamentului tuberculozei, am calculat coeficientul raportului probabilităților doar a acelor indicatori care au arătat o diferență statistic semnificativă între eșantioanele de bolnavi. Deci, conținutul redus al limfocitelor T a fost considerat cu risc major, $RP = 62,5$ (ÎI 95%:14,231 – 274,49). Conținutul redus al limfocitelor T helper a fost apreciat ca risc major, $RP = 12,5$ (ÎI 95%:3,42 – 45,04). Conținutul crescut al limfocitelor T supresoare a avut o valoare de risc mediu, $RP = 2,10$ (ÎI 95%:0,62 – 7,14).

Conținutul crescut al limfocitelor B a fost apreciat ca factor neutru, $RP = 1,158$ (ÎI 95%:0,348-3,847). Cantitatea crescută a IgA a fost considerată factor de risc mic, $RP = 1,545$ (ÎI 95%:0,241 – 9,905). Cantitatea mare de IgE total a fost estimată prin $RP = 1,131$ (ÎI 95%:0,098 – 13,114) – valoare neutră pentru eșec. Cantitatea crescută a complexelor imune circulante a fost dovedită ca factor de risc major, $RP = 9,801$ (ÎI 95%:2,895 – 33,175). Cantitatea redusă a neutrofilelor capabile să fagociteze, estimată prin indicele fagocitar, a fost dovedită drept factor de risc mare, $RP = 2,875$ (ÎI 95%:0,926 – 8,928). Viteza înaltă a sedimentării hematiilor a fost estimată prin $RP = 5,213$ (ÎI 95%:1,626 – 30,131) – valoare cu risc mare pentru eșec (tabelul 3).

Tabelul 3

Factorii de risc majori ai eșecului terapeutic

Factorul de risc	RP (ÎI 95%)
Tuberculoză extinsă	10,823 (ÎI 95%: 5,564-21,058)
Localizare bilaterală	8,221 (ÎI 95%: 4,811-14,048)
Depistare tardivă	2,681 (ÎI 95%: 1,635-4,398)
Comorbidități	2,611 (ÎI 95%: 1,611-4,259)
Conținut redus limfocite T	62,5 (ÎI 95%: 14,231-274,49)
Conținut redus limfocite T helper	12,5 (ÎI 95%: 3,42-45,04)
Cantitate crescută a CIC	9,801 (ÎI 95%: 2,895-33,175)
Viteză crescută a VSH	5,213 (ÎI 95%: 1,626-30,131)
Reducerea indicelui fagocitar	2,875 (ÎI 95%: 0,926-8,928)

Notă: ÎI – intervalul de încredere

Așadar, indicatorii clinici și imunologici cu valoare prognostică majoră pentru eșec sunt: depistarea tardivă, tuberculoza extinsă, localizată bilaterală, imunitatea celulară deficitară (conținutul redus al limfocitelor T și al subpopulației T helper), indicatorii majorați ai intoxicației, conținutul crescut al complexelor imune circulante, indicatorii reduși ai rezistenței preimune și viteza crescută de sedimentare a hematiilor.

Concluzii

1. Calea pasivă de depistare realizată tardiv de către medicul de familie a formelor severe, extinse, cu localizare bilaterală, cu componente distructive și diseminare, agravate de comorbidități au reprezentat cauzele eșecului terapeutic. Factorii clinici predictivi cu risc mare au fost: tuberculoza extinsă, $RP = 10,823$; localizarea bilaterală, $RP = 8,221$; depistarea tardivă, $RP = 2,681$; comorbiditățile, $RP = 2,611$.

2. Modificările imune predictive eșecului terapeutic au fost: perturbări semnificative și rigide ale tuturor parametrilor reactivității imune (imunității celulare, umorale și imunității specifice), ale rezistenței preimune (indicele fagocitozei, complementul și proteinele de fază acută) și indicatorii înalți ai intoxicației endogene. Indicatori imunologici cu valoare prognostică majoră au fost: conținutul redus al limfocitelor T ($RP = 62,5$) și T helper ($RP = 12,5$), conținutul crescut al complexelor imune circulante ($RP = 9,801$), indicele fagocitar redus ($RP = 2,875$), viteza de sedimentare a hematiilor crescută ($RP = 5,213$).

Recomandări practice

1. Măsurile de reducere a probabilității dezvoltării eșecului terapeutic se cer a fi inițiate bolnavilor de tuberculoză pulmonară depistați pasiv, tardiv, cu forme severe, extinse, cu localizare bilaterală, cu componentele evolutive distructive și diseminare, agravate de comorbidități.

2. Pentru optimizarea rezultatului terapeutic, se recomandă efectuarea investigațiilor de identifi-

care a perturbărilor rezistenței imune celulare (conținutul limfocitelor T și al subpopulației T helper), a indicatorului intoxicației (conținutul complexelor imune circulante), a indicatorului reactivității preimune (indicele fagocitar), a vitezei de sedimentare a hematiilor.

Bibliografie

1. Bivol S., Scutelnicu O., Soltan V. Raport de studiu: *Factorii de risc asociați cu situațiile de abandon și eșec al tratamentului strict supravegheat al tuberculozei în Republica Moldova*. Chișinău, 2009, 37 p.
2. Capcelea L. *Tuberculoza și factorii ce influențează rata de succes*. În: *Curier Medical*, nr. 3 (327), 2012, p. 85-87.
3. Ciobanu A. ș.a. Raport de studiu: *Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratamentul pacienților cu TB multidrorezistentă înrolați în tratamentul DOTS PLUS*. Chișinău, 2010, 78 p.
4. Ciobanu S., Kavtaradze M. Raport de studiu: *Analiza comună a Programului Național de Profilaxie și Combatere a Tuberculozei din Republica Moldova*. Chișinău, 2010, 46 p.
5. Ețco C., Moroșanu M., Capcelea L. *Medicina Socială. Îndrumări metodice*. Chișinău: Medicina, 2010, 302 p.
6. Drannik G.H. *Clinicskaia imunologia i alergologia*. Kiev, 2010; 552 p.
7. Shovcun L., Romanteva E. *Characteristics of the immune response among patients with newly detected disseminated tuberculosis and relapse*. In: *Bull. Acad. Science Moldova. Medical and Biological Sciences*, 2011; nr. 4(32), p. 66-69.

Evelina Lesnic, Catedra
Pneumoftiziologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
E-mail: evelinalesnic@yahoo.com;
Tel.: 069883302

ROLUL INFECȚIILOR-TRIGGER ÎN EVOLUȚIA AFECȚIUNILOR OCULARE ÎN CADRUL SPONDILITEI ANCHILOZANTE

Gabriela ȘORIC, Liliana GROPPA, Valeriu CUȘNIR,
Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

The role of trigger infections in evolution of eye disturbances in the ankylosing spondylitis

In the study is revealed the role of trigger infections in evolution of uveitis in the ankylosing spondylitis and some correlations between microbial and viral antibodies and Ag HLA B-27 ocular disturbances types. Among antibodies more frequently diagnosed in patients in this study have been anti-Chlamydia trachomatis IgG – 57.6%, anti-CMV IgG – 40.3%, anti-EBD IgG – 46.15%, anti-HSV IgG type I – 86.5%. Chronic uveal immune process has been determined by the presence of serological microbial and viral antibodies IgG but and the presense of Ag HLA B-27 that had a predictive value in patients lot A of $\beta=9,3 (93\%)\pm 0,092$; $p2 0,05$.

Keywords: trigger infections, uveitis, ankylosing spondylitis

Резюме

Роль микробных и вирусных антител в эволюции увеита при анкилозирующем спондилите

В статье представлены данные, которые подтверждают роль микробных и вирусных антител в эволюции увеита при анкилозирующем спондилите. Наиболее частыми были антитела anti-Chlamydia trachomatis IgG – 57,6%, anti-CMV IgG – 40,3%, anti-EBV IgG – 46,15%, anti-HSV mun I IgG – 86,5%. Также были выявлены корреляции специфических антител и HLA B-27 антигена с формами увеита, что объясняет хронизацию воспалительного увеального процесса у больных с поражением глаз при анкилозирующем спондилите.

Ключевые слова: триггерная инфекция, увеит, анкилозирующий спондилит

Introducere

Spondilita anchilozantă (SA) este o afecțiune inflamatorie cronică de etiologie incomplet cunoscută, definită prin afectarea continuă a țesuturilor coloanei vertebrale, articulațiilor sacroiliace, uneori cu o importantă implicare a articulațiilor periferice, a entezelor și cu manifestări extrascheletice (implicare oculară, cardiacă, pulmonară, nurologică și renală) [4, 9, 18, 20].

Uveita este cea mai frecventă afectare extraarticulară în cadrul spondilitei anchilozante, riscul căreia constituie, după părerea diferitor autori, 20-40% de cazuri [2, 4, 7, 8, 11]. Ca formă de debut al SA, uveita poate preceda sindromul articular de la câteva luni la câțiva ani în 2-6% de cazuri, fiind unicul simptom al maladiei, sau poate debuta pe fundalul SA puțin simptomatice [1, 3, 9, 10].

Etiologia spondilitei anchilozante, la momentul actual, nu este încă elucidată complet. După părerea mai multor savanți, par a fi implicate mecanismele mediate imun, dovada fiind puternica asociere a statusurilor imunopatologice limfocitare, nivelul seric crescut de IgA și al reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, fibrinogenul, acizii sialici etc., precum și tabloul histopatologic inflamator al afecțiunii [5, 6, 14, 21].

Factorii infecțioși în etiologia SA nu sunt de neglijat. Unii autori atribuie un rol major unui șir divers de antigeni, atât virali, cât și bacterieni [15, 16, 17].

Unii cercetători susțin ipoteza peptidelor artritigene ca factori-trigger în patologia spondilitei anchilozante, în care s-a constatat prezența ADN, ARN și a proteinelor bacteriene la nivelul articulațiilor afectate [18, 19].

Numeroase studii au stabilit corelații între SA și formele subclinice ale bolilor inflamatorii intestinale, precum și intervenția florei rezidente intestinale reprezentate de enterobacterii, specii de *Bacteriodes* și chiar bifidobacterii [5, 13, 14].

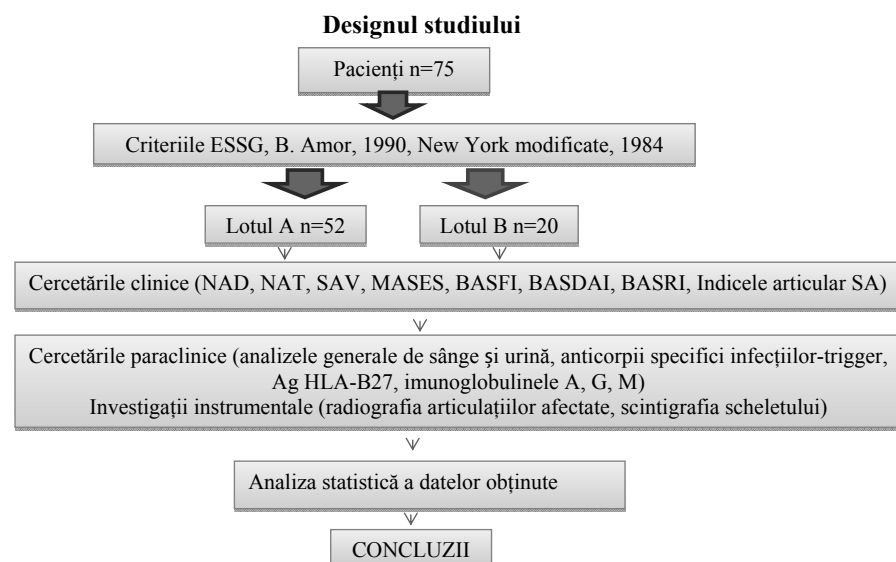
Actualmente este susținută ipoteza implicării *Chlamidia trachomatis* în declanșarea SA, dar în studiile efectuate acest agent patogen a fost depistat rar [5, 6].

Mai multe studii au prezentat implicarea *Klebsiella pneumoniae* în etiologia SA, având ca dovadă existența nivelurilor serice crescute ale anticorpilor IgG și IgA antipolizaharide aparținând *Klebsiella pneumoniae* la pacienții cu SA. Aceste opinii sunt controversate, întrucât există cercetări care nu au relevat nicio prevalență a *Klebsiella pneumoniae* la bolnavii cu SA în raport cu cei suferinzi de alte maladii reumatice sau cu indivizii sănătoși [14, 15].

Material și metode

Caracteristica clinică a lotului de studiu. Pentru realizarea scopului studiului, a fost selectat un lot de 72 de pacienți, dintre care 52 cu diagnosticul de spondilită anchilozantă cu afectări oculare (lotul A). Ca lot-martor au fost selectați 20 de pacienți cu spondilită anchilozantă fără alterări oculare (lotul B). Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza criteriilor comune grupului de spondiloartropatii seronegative (Criteriile ESSG și Criteriile Amor). Ulterior, diagnosticul clinic de spondilită anchilozantă a fost stabilit în baza Criteriilor New York modificate (1984).

Studiul s-a desfășurat în baza Spitalului Clinic Municipal *Sfânta Treime*, mun. Chișinău (USMF *Nicolae Testemițanu*, Catedra *Medicină Internă*, FR, Secția *Reumatologie*) în perioada 2006-2009. Examenul oftalmologic a fost efectuat de către medicul oftalmolog, Catedra *Oftalmologie SCM Sfânta Treime*. Toți pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică prezentat mai jos, elaborat de noi pentru a determina infecțiile-trigger și rolul lor în declanșarea și evoluția spondilitei anchilozante cu manifestări oculare.



Au fost determinați anticorpii specifici formați în procesul răspunsului imun la microorganismele patogene (reacția de legare a complementului, reacția de imunofluorescență indirectă, reacția de microimunofluorescență, r-ELISA). Anticorpii reprezentau trei clase de imunoglobuline – M, G și

A. Apariția anticorpilor din aceste trei clase avea loc în perioade diferite de la declanșarea răspunsului imun și depindea de modalitatea de infectare – primară sau reinfectare. În cazul infectării primare, apăreau anticorpii clasei M, ulterior – G și în ultimul rând – A. În cazul extincției răspunsului imun, scăderea titrelor de anticorpi avea loc în aceeași succesivitate. Răspunsul imun, în caz de reinfectare, se caracteriza prin formarea anticorpilor claselor G și A și practic prin lipsa anticorpilor de tip M. Astfel, în cazul infecției acute la pacienți se determinau anticorpii clasei M sau creșterea/scăderea rapidă a titrelor de anticorpi ai claselor G și A. Dimpotrivă, în cazul infecțiilor cronice se determină anticorpii claselor G și A, titrele cărora nu se schimbau o perioadă de timp îndelungată. La pacienții cu evoluție asimptomatică a maladiei, se determinau anticorpii clasei A în titre joase, exprimând persistența microorganismului. Pentru infecția cronică au fost caracteristice titre joase ale anticorpilor G pe parcursul mai multor săptămâni.

Criteriile de includere în studiu:

- Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform Criteriilor Amor, Criteriilor New York modificate.
- Vârsta 18-65 ani.
- Prezența afectării oculare.
- Absența bolilor severe organice și a formațiunilor maligne.

Criteriile de excludere:

- Vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 65 ani.

- Patologii concomitente:
 - diabet zaharat,
 - hepatită cronică decompensată,
 - ciroză hepatică.
- Patologii autoimune altele decât SpA
- Patologii cardiovasculare sub- și decompensate.
- Uveite de altă etiologie.
- Patologii renale cu influență asupra hemodinamicii.
- Maladii oncologice.

Rezultate și discuții

Caracteristicile generale ale pacienților din loturile de studiu sunt redată în *tabelul 1*. Vârsta medie a bolnavilor cu manifestări oculare în cadrul SA a constituit $44,2 \pm 1,43$ ani, comparativ cu cei fără manifestări oculare – $43,20 \pm 1,85$ ani, neexistând diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$).

Conform datelor din tabel, în ambele loturi de studiu s-a observat o predominare a sexului masculin ($p < 0,05$), astfel raportul numărului de femei/bărbați în lotul A a fost de 13/39, iar în lotul B – de 4/16, ceea ce corespunde cu rezultatele recentelor studii efectuate în cadrul altor etnii [1, 8, 12].

Analizând durata bolii, s-a constatat că în lotul A 44,23% au o durată a bolii de peste 241 de luni, 28,85% – o durată cuprinsă între 121 și 240 de luni și doar 17,31% – între 13 și 60 de luni. Respectiv, în lotul B – 30% de pacienți au avut o durată a bolii > 241 , 35% – 121-240 și 25% – 13-60 de luni. Pacienții cu SA în asociere cu manifestări oculare au avut o durată a bolii mai mare, media fiind de $198,69 \pm 16,46$ luni, comparativ cu cea a bolnavilor din grupul B de studiu – $168,6 \pm 22,59$ luni, având o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$). Pe lângă aceasta, menționăm că în grupul A a predominat numărul persoanelor încadrate în grupele cu durata maladiei mai mare de 241 luni: 23 (44,23%) versus 6 30% în lotul-martor B ($p < 0,05$).

Rezultatele examenului oftalmologic au demonstrat, că la pacienții cu SA și manifestări oculare uveita

anterioară a fost diagnosticată la 78,8% de pacienți, iar uveita posterioară – la 11,5%, într-o pondere mai mică de 3,8% a fost înregistrată panuveita. Uveita acută unilaterală a fost stabilită la 50% de bolnavi, iar uveita acută bilaterală – la 7,6%. Evoluția cronică a uveitei a fost stabilită la 26,9% de pacienți cu afectarea unui singur ochi, iar afectare bilaterală a fost înregistrată la 17,3% de bolnavi. De asemenea, la pacienții din lotul de studiu a fost diagnosticate așa complicații ca scăderea acuității vizuale – 48%, cataracta – 7,69% și sinehii – 26,9% de cazuri.

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților din lotul de studiu

Date generale		Lotul A n=52	Lotul B n=20	P
Sexul, n (%)	Feminin	13 (25)	4 (20)	<0,05
	Masculin	39 (75)	16 (80)	
Vârsta, ani (M±m)		44,26±1,43	43,20±1,85	>0,05
Grupuri de vârstă, ani, n (%)				
18-30		6 (11,54)	2 (10)	>0,05
31-40		10 (19,23)	4 (20)	>0,05
41-50		19 (36,54)	10 (50)	<0,01
>51		17 (32,69)	4 (20)	<0,05
Vârsta la debutul SA, ani, (M±m)		27,76±0,94	29,25±1,39	>0,05
Vârsta la debut articular, ani, (M±m)		28,09±0,94	29,25±1,39	>0,05
Vârsta la debut ocular, ani, (M±m)		35,67±1,13	-	-
Durata bolii, luni, (M±m)		198,69±16,46	168,6±22,59*	<0,01
Grupuri de vârstă a debutului SA, ani, n (%)				
18-30		36 (69,23)	11 (55)	<0,05
31-40		16 (30,77)	9 (45)	<0,05
41-50		0	0	-
>51		0	0	-
Grupuri de durată a bolii, luni, n (%)				
<12		0	0	-
13-60		9 (17,31)	5 (25)	>0,05
61-120		5 (9,62)	2 (10)	>0,05
121-240		15 (28,85)	7 (35)	>0,05
>241		23 (44,23)	6 (30)	<0,05

Prin analiza datelor anamnestice a pacienților cu SA cu manifestări oculare am determinat un debut al maladiei la o medie de vârstă de $27,76 \pm 0,94$ ani și de $29,25 \pm 1,39$ ani ($> 0,05$) la pacienții cu SA fără manifestări oculare.

Repartizarea pacienților pe grupuri de vârstă a debutului SA a demonstrat că maladia mai frecvent a debutat în limitele de vârstă 18 și 30 de ani în ambele grupuri de studiu.

Este necesar de menționat că debutul maladiei în această perioadă de vârstă a predominat la pacienții grupului A, fiind de 69,23%, pe când la pacienții grupului B boala a debutat în această perioadă numai la 55% ($p < 0,05$). O altă situație s-a creat pentru limitele de vârstă 31 și 40 de ani – boala a debutat la 30,77% din pacienții grupului A și la 45% din grupul B de studiu, având o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri rare de debut tardiv al maladiei după 50 de ani [2, 3], însă, în studiul nostru nu au fost înregistrate date de debut după vârstă de 41 de ani (*tabelul 1*).

Cercetările din ultimii ani în domeniile geneticii, biologiei moleculare au înregistrat un progres substanțial în elucidarea etio-

patogeniei SA [5]. Factorii care ar iniția și ar menține procesul inflamator din cadrul SA au fost studiați de savanți pe parcursul anilor, dar până în prezent nu sunt încă clarificați definitiv. Actualmente, spondilita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială, ce implică factori genetici, imunologici și infecțioși.

Conform datelor obținute în studiul nostru, factori ca etnia, starea socială, studiile, locul de trai (zona rurală sau urbană) nu au impact semnificativ asupra evoluției bolii.

Analizând datele anamnestice ale condițiilor sociale ale subiecților din studiul nostru, am determinat prezența a 12 (23,08%) pacienți cu grad de invaliditate în grupul A de studiu și într-o pondere mai mică – de 3 (15%) – a pacienților cu grad de invaliditate în grupul B.

Evaluarea anamnezei ereditare a evidențiat date comparative fără diferențe statistic semnificative în cadrul loturilor de studiu. Remarcăm faptul că 61,54% din pacienții grupului A și 65% din grupul B au o anamneză eredocolaterală necunoscută. Conform datelor din *tabelul 2*, 11 pacienți din grupul A și unul din grupul B au menționat prezența unei maladii din grupa spondiloartropatiilor seronegative (SpA) la rudele de gradul unu, și 2 pacienți din grupul A au semnalat prezența bolii la rudele de gradul doi.

Tabelul 2

Anamneza factorilor declanșatori ai spondilitei anchilozante

Caracteristicile	Lotul A n=52		Lotul B n=20	
	N	%	n	%
Ereditate neagravată	7	13,46	6	30,0*
Ereditate necunoscută	32	61,54	13	65,0
Ereditate agravată (SpA la rudele gr. I)	11	61,11	1	5,0
Ereditate agravată (SpA la rudele gr. II)	2	11,11	0	0
Factori posttraumatici	4	7,69	1	5,0
Stres fizic	10	19,23	4	20,0
IRVA	11	21,15	3	15,0
Expuneri îndelungate la frig și suprarăceală	17	32,69	5	25,0

Notă: * – $p < 0,05$

Studiind factorii declanșatori cu rol mai important în loturile de studiu, noi am relevat: factorul genetic – prezența antigenului HLA B-27 la 93,3% de pacienți cu manifestări oculare în cadrul SA și la 85% fără afectări oculare ($p < 0,05$), însă valoarea predictivă a antigenului HLA-B27 în cadrul afectării oculare este de $\beta = 9,3$ ($93\% \pm 0,092$; $p < 0,05$). Astfel, importanța antigenului HLA-B27 în calitate de predictor al afectării oculare este mare, ceea ce permite stabilirea prognosticului pentru pacienții cu SA în debut,

pentru a elabora o strategie corectă de tratament și o tactică de conduită ulterioară.

Expunerea îndelungată la frig și suprarăceala au fost constatate la 32,69% de pacienți cu SA și manifestări oculare și la 25% din bolnavii grupului B de studiu, urmate de IRVA – 21,15% în grupul A și 15% în grupul B. Stresul fizic a fost înregistrat în proporții aproximativ egale în ambele grupuri și a constituit 20%. O rată mai mică ocupă factorii posttraumatici înregistrați în numai 7,69% de cazuri în grupul A și 5% în grupul B, fără diferențe statistic semnificative.

Pentru a elucida condițiile care influențează cronicizarea și răspândirea procesului inflamator uveal, a fost evaluat rolul și corelarea factorilor infecțiilor virale și/sau bacteriene cu indicii de activitate și severitate a spondilitei anchilozante cu manifestări oculare.

Studierea infecțiilor ca factori-trigger care ar putea influența evoluția uveitei a stabilit diferențe statistic semnificative la pacienții cu spondilită anchilozantă și uveită.

Analiza datelor serologice ale pacienților din loturile de studiu a relevat o frecvență mai înaltă a prezenței anticorpilor microbieni IgG la subiecții din lotul A de studiu versus lotul B (anti-Chl.trh. IgG – 57,6% vs 7,6%, ($p < 0,0$), anti-CMV IgG – 40,3% vs 5,7% ($p < 0,05$), anti-EBV IgG – 46,15% vs 5,7% ($p < 0,05$), anti-HSV tip I IgG – 86,5% vs 26,9% ($p > 0,05$), anti-HSV tip II IgG – 38,4% vs 3,8% ($p < 0,05$). Au fost stabiliți și anticorpii IgM, dar într-o pondere mai mică. Astfel, în lotul A de studiu anti-Chl.trh.IgM au fost înregistrați la 19,2% de pacienți, anti-HSV tip I IgM – 25% vs 7,6% ($p > 0,05$) și anti-HSV tip II IgM – 3,8%.

Rezultatul analizei corelaționale simple după metoda Pearson a arătat că uveita acută unilaterală a corelat pozitiv cu anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgM ($r = 0,56$) și negativ cu IgG ($r = -0,67$), anti-EBV ($r = -0,40$), anti-HSV tip I IgG ($r = -0,040$). Concomitent a fost determinată corelația pozitivă a uveitei acute bilaterale cu anticorpii anti-Chl.trh. IgG ($r = 0,60$) și cu Ag HLA-B 27 ($r = 0,69$). Uveita cronică bilaterală a avut o corelație directă medie cu anticorpii anti-Chl.trh. IgG ($r = 0,60$), anti-CMV IgG ($r = 0,35$), anti-EBV IgG ($r = 0,39$) și anti-HSV tip II IgG ($r = 0,39$). A fost stabilită, de asemenea, o corelație medie între uveita cronică bilaterală și valorile înalte ale VSH ($r = 0,40$), leucocitelor ($r = 0,45$) și proteinei C reactive ($r = 0,41$).

Analiza corelațională Spearman a stabilit o corelație medie pozitivă între uveita acută unilaterală și anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgM ($r = 0,48$), între uveita cronică unilaterală și prezența anticorpilor anti-*Chlamidia trachomatis* IgG în serul pacienților ($r = 0,51$). La fel, o corelație medie pozitivă a fost stabilită între uveita cronică bilaterală și anticorpii anti-EBV IgG ($R = 0,39$) și o corelație slabă

cu anticorpii anti-*Chlamidia trachomatis* IgG ($r=0,28$) (figura 2). Panuveita a avut un coeficient de corelație mediu cu anticorpii anti-HSV IgM tip II ($r=0,48$).

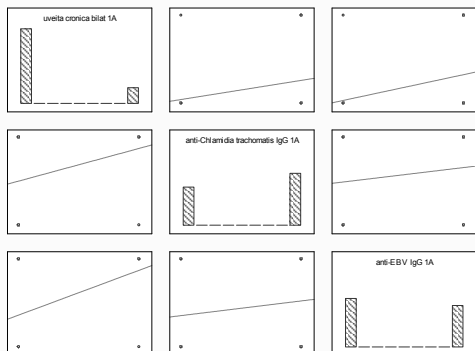


Figura 2. Corelația Spearman a UCB cu anticorpii anti EBV IgG și anti-Chl. Trch. IgG la pacienții lotului A

Este necesar de remarcat faptul că uveita acută nu a corelat cu indicii de activitate a spondilitei anchilozante: BASDAI ($R=-0,05$), BASRI ($R=-0,01$) și indicele articular SA ($R=-0,02$).

Rezultatele obținute confirmă faptul că pacienții cu spondilită anchilozantă și afectări oculare au suportat, pe parcursul evoluției maladiei, una dintre infecțiile depistate în studiul nostru, care probabil a declanșat debutul maladiei și a influențat evoluția acesteia spre răspândirea procesului inflamator bilateral ocular, ducând totodată la cronicizarea sindromului inflamator uveal și celui articular.

Concluzii

1. Printre anticorpii mai frecvent depistați la pacienții cu spondilită anchilozantă și manifestări oculare au fost: anti-*Chlamidia trachomatis* IgG – 57,6%; anti-CMV IgG – 40,3%; anti-EBV IgG – 46,15%; anti-HSV tip I IgG – 86,5%; anti-HSV tip II IgG – 38,4%. La fel, au fost constatați și anticorpi IgM, dar într-o pondere mai mică. Astfel, în lotul A de studiu anti-Chl.trh.IgM au fost înregistrați la 19,2% de pacienți, anti-HSV tip I IgM – la 25% și anti-HSV tip II IgM – la 3,8%.

2. Datele analizelor corelaționale Pearson și Spearman ne permit să afirmăm că cronicizarea procesului imun inflamator uveal la pacienții cu SA și afectări oculare este influențată de prezența anticorpilor IgG microbieni, virali, dar și de prezența Ag HLA-B27, care a avut o valoare predictivă de $\beta=9,3$ (93%) la pacienții lotului A.

3. De asemenea, noi am stabilit că activitatea procesului inflamator uveal nu a corelat cu activitatea spondilitei anchilozante, fapt confirmat prin lipsa corelației dintre uveita acută și indicii de activitate a maladiei BASDAI, agresivitatea afectărilor coloanei vertebrale BASRI și articulațiilor periferice – indicii articular SA. Însă au fost stabilite corelații ale uveitei cronice bilaterale cu markerii fazei acute de

inflamație VSH, cu leucocitele și valorile proteinei C reactive.

Bibliografie

- Anderson J.J., Baron G., van der Heijde D., Felson D.T., Dougados M. *Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis*. In: Arthritis Rheum., 2001, nr. 44, p. 1876–1886.
- Chang J.H., McCluskey P.J., Wakefield D. *Acute anterior uveitis and HLA-B27*. In: Surv. Ophthalmol., 2005, Jul-Aug; nr. 50(4), p. 364-388.
- Monnet D. *Uvéites liées à l'HLA B 27+ : du fondamental à la clinique*. In: Réalités ophtalmologiques, N°105, octobre 2003, p. 19-22.
- El Maghraoui A., Bahiri R., Bezza A., Guedira N. *Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis*. In: Clin. Rheum., 2003; nr. 22, p. 94-98.
- Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Carter J.D., Hudson A.P. *The pathogenic role of Chlamydia in spondyloarthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol., 2010 Jul; nr. 22 (4), p. 363-367. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833952cb.
- Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Carter J.D., Hudson A.P. *Molecular biology of infectious agents in chronic arthritis*. In: Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2009 Feb; nr. 35 (1), p. 1-19.
- Inman R.D., Whittum-Hudson J.A., Schumacher H.R., Hudson A.P. *Chlamydia and associated arthritis*. In: Curr. Opin. Rheumatol., 2000 Jul; nr. 12(4), p. 254-262.
- Joel D. Taurog. *The Role of HLA-B27 in Spondyloarthritis*. In: J. Rheumatol., December 2010, nr. 37(12), p. 2606-2616.
- J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit, A. Boonen, A. Zink, John D. Reveille, Frank C. Arnett. *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*. In: The American Journal of Medicine, 2005, nr. 118, p. 592–603.
- Khan M.A. *Update on spondyloarthropathies*. In: Ann. Intern. Med., 2002, Jun. 18; nr. 136 (12), p. 896-907.
- Linssen A., Meenken C. *Outcomes of HLA B27-positive and HLA B27-negative acute anterior uveitis*. In: Am. J. Ophthalmol., 1995 Sep; nr. 120(3), p. 351-361.
- Monnet D., Breban M., Hudry C., Dougados M., Brezin A.P. *Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases*. Ophthalmology. 2004, Apr; nr. 111(4), p. 802-809., Ann. Rheum. Dis., 2002 November; 61 (Suppl 3): iii8–iii18. doi:10.1136/ard.61.suppl_3.iii8
- M.A. Brown, B.P. Wordsworth, J.D. Reveille. *Genetics of ankylosing spondylitis*. In: Clin. Exp. Rheumatol., 2002, nr. 20 (Suppl. 28), p. S43-S49.
- M. A. Stone., U. Payne C. et al. *Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for Klebsiella pneumonia in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis*. In: Rheumatology, 2004; nr. 43, p. 148–155.
- Onal S., Kazokoglu H., Incili B., Demiralp E.E., Yavuz S. *Prevalence and levels of serum antibodies to gram negative microorganisms in Turkish patients with HLA-B27 positive acute anterior uveitis and controls*. In: Ocul. Immunol. Inflamm., 2006 Oct; nr. 14(5), p. 293-299.
- P.L. Schwimbeck, M. B. A. Oldstone. *Klebsiella Pneumoniae and HLA B27-Associated Diseases of Reiter's Syndrome and Ankylosing Spondylitis*. Current Topics

- in: Microbiology and Immunology, volume 145, 1989, p. 45-56.
17. Rothova A., Suttorp-van Schulten M.S., Frits T.W., Kijlstra A. *Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease*. In: Br. J. Ophthalmol., 1996, Apr; nr. 80 (4), p. 332-336.
 18. S. Stebbings, K. Munro M. *Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis*. In: Rheumatology, 2002; nr. 41, p. 1395-1401.
 19. Румянцева О.А. *Методы объективизации основных проявлений анкилозирующего спондилита (АС)*. В: Материалы к Научно-практическому семинару «Современные методы оценки суставного синдрома и эффективности противоревматической терапии», 2003, с. 49-51.
 20. С.В. Шубин, М.М. Урумова, Э.Р. Агабабова, В.Р. Мартынова, Н.И. Колкова, Е.Ю. Моргунова. *Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях*. В: Научно-практическая ревматология, №1, 2008.
 21. С.А. Сергиенко, Ю.А. Олюнин, С.И. Солдатова, van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. *Radio-graphic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. In: Arthritis Rheum., 2008; nr. 58, p. 1324.
 22. van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years*. In: Arthritis Res. Ther., 2009; p. 11.

Prezentat la 16.03.2014

Gabriela Șoric, cercetător științific, Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF Nicolae Testemițanu
 telefon: 079753616
 e-mail: gsorice@yahoo.fr

VALOAREA DE DIAGNOSTIC A CITOTESTULUI BABEȘ-PAPANICOLAU ÎN DEPISTAREA TIMPURIE A AFECȚIUNILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN

Ludmila EȚCO, Mihai BOTEZ,
 IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

The diagnostic value of smear test Babeș-Papanicolaou in early detection of chronic inflammatory disease of the cervix

The article contains results of scientific research, which characterize the diagnostic value of smear test in early detection of chronic inflammatory disease of the cervix and preventing cervical cancer.

Cytological Pap-test is effective and internationally recognized diagnostic method that allows the doctor to identify early-stage cervical pathology, the background which can develop future oncology disease.

The smear test is used with prophylactic and diagnostic purpose for oncological screening in different periods of women life that ensure choosing a timely and correct treatment.

Keywords: *cervix, chronic nonspecific inflammatory diseases, diagnosis, test Babeș-Papanicolaou, cervical cancer*

Резюме

Диагностическая ценность цитологического теста Бабеш-Папаниколау в раннем выявлении хронических воспалительных заболеваний шейки матки

Статья включает результаты научных исследований, которые характеризуют диагностическую ценность теста Бабеш-Папаниколау в раннем выявлении хронических воспалительных заболеваний и предупреждении рака шейки матки.

Цитологический тест Бабеш-Папаниколау (ПАП-тест) является эффективной и признанной на международном уровне диагностической методикой, позволяющей врачу выявить патологию шейки матки на начальной стадии, на фоне которой может сформироваться онкологическое заболевание в будущем.

В целях профилактики и ранней диагностики предрака и рака шейки матки наиболее целесообразно использовать цитологический скрининг по методу Бабеш-Папаниколау при профилактических онкологических исследованиях в различные периоды жизни женщин, что обеспечит выбор правильного и своевременного лечения.

Ключевые слова: *шейка матки, хронические неспецифические воспалительные заболевания, диагностика, цитологический тест Бабеш-Папаниколау (ПАП-тест), рак шейки матки*

Introducere

În ultimii ani, atât în Republica Moldova, cât și în România, în structura incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic pe locul I se plasează cancerul de col uterin cu 46,3% și 40,2% corespondent [3, 27].

Importanța depistării timpurii prin citotestul Babeș-Papanicolaou a proceselor inflamatorii uterine, în mod special a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU), este dată și de prevalența deosebită în lume a evoluției etiopatogenetice a cancerului de col uterin (CCU), ce reprezintă prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă și care

are în antecedente, de regulă (și proporțional), un proces de tip AICCU. Cervicitele sunt prima cauză de morbiditate, iar CCU este prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă din România, asemănătoare cu cea din Republica Moldova, după cum rezultă din prelucrarea datelor oficiale OMS pentru anul 2008/2009 [1].

Potrivit datelor OMS, rata mortalității din cauza cancerului de col uterin, în România, este de 2,7 ori mai mare decât în majoritatea țărilor Europei Centrale și de Est și de 6,3 ori mai mare decât media țărilor UE (Ordin nr. 614 din 29.08.2008 privind aprobarea comisiilor de expert la nivelul CNAS, pentru implementarea unor programe naționale, respectiv subprograme de sănătate, cu scop curativ, finanțate din bugetul Fondului Național Unic de Asigurări Sociale de Sănătate, precum și pentru anumite boli cronice prevăzute de HG nr. 720/2008), iar CCU se menține ca prima cauza de mortalitate și la decadelor de vârstă 25-34 ani și, respectiv, 35-44 ani [4]. Aceste observații evidențiază atât prevalența deosebită, cât și arealul populației afectate: persoanele de sex feminin aflate în plin potențial fertil (viitoare mame) și economic (cu mult timp înainte de pensionare).

Cu toate că, actualmente, se discută pe larg problema diagnosticului timpuriu al maladiilor colului uterin, în special al AICCU, algoritmul tradițional al examinării clinice, conduitei și tratamentului acestor paciente necesită reînnoiri permanente. Deseori se practică o abordare (atitudine) chiar agresivă în diagnosticarea și tratamentul acestei patologii, utilizându-se de nenumerate ori biopsia colului uterin, ceea ce constituie o abordare greșită. Biopsia neînțemeiată a colului uterin complică supravegherea în continuare și ridică simțitor costul diagnosticului.

În prezent, cea mai eficace modalitate de prevenire a CCU este screeningul prin citologie Babeș-Papanicolau [18, 19] cervicovaginală, urmat de tratamentul eficient al cervicitelor cronice.

Metoda citologică Babeș-Papanicolau, datorită preciziei sale înalte, se consideră una dintre metodele fundamentale de diagnostic al proceselor maligne și de fond ale organelor genitale feminine. Corespunderea concluziilor citologice cu rezultatele morfologice ale investigațiilor părții vaginale ale colului uterin constituie 79,2-93,4% [20].

Printre avantajele citotestului Babeș-Papanicolau menționăm:

- colectarea materialului fără durere și în siguranță;
- posibilitatea investigației focarului patologic în dinamică: până și după tratament;
- posibilitatea de diagnosticare a procesului malign chiar la debut;
- investigație necostisitoare [2, 11].

Materiale și metode

Au fost studiate 81 de surse de literatură, autohtone și internaționale, în legătură cu valoarea de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau în depistarea timpurie a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) și prevenirea proceselor de malignizare.

Au fost analizate rezultatele obținute de mai mulți autori la tema dată, publicate în metaanalize, monografii, ghiduri, articole și discutate pe larg la simpozioane și foruri științifice. O atenție majoră a fost acordată principiilor care stau la baza supravegherii și urmăririi continue a ginecopatelor cu leziuni cronice inflamatorii și maladii de fond ale colului uterin în prevenirea malignizării procesului patologic.

Rezultate și discuții

Denumirea completă a testului propus în articolul de față pentru determinarea și verificarea ginecopatei care suferă de AICCU este *Babeș-Papanicolau* și se numește astfel după numele medicilor care, prin cercetările lor, au definitivat tehnica dată: dr. Aurel Babeș și dr. Georgios Papanicolau [5, 21, 29]. Dr. Aurel Babeș a efectuat primul citotest în 1926, iar dr. Georgios Papanicolau a standardizat rezultatele acestui test în 5 clase în 1928. Testul Babeș-Papanicolau, sau altfel spus – examenul frotiului citovaginal (BP), poate fi parte a unui examen ginecologic complet sau poate fi o analiză singulară. Acest test BP constă în analiza unei probe de celule (frotiul) recoltate de pe suprafața colului uterin (cervix) și se folosește pentru a detecta celulele cervicale anormale sau neobișnuite (celule numite și *atipice*), sau pentru a descoperi unele semne de inflamație din această zonă (AICCU). În cazul unui test-standard, medicul recoltează câteva celule de pe mucoasa colului uterin cu ajutorul unei spatule sau a unei periute, apoi celulele sunt depuse pe o lamă de sticlă și sunt examinate la microscop.

Metodele de diagnostic al stărilor patologice ale colului uterin sunt bine cunoscute și sunt clasate ca screening, însă până în prezent în practică ele sunt utilizate insuficient, inconsecvent și interpretarea lor deseori este confuză, de multe ori chiar greșită [3, 24].

În lipsa unui mod unitar de clasificare și determinare clinică a stărilor patologice ale colului uterin, dar și în consecința tacticii conduitei pacienților, apar un șir de dificultăți și diverse interpretări de către medicii practicieni, care uneori sunt prea radicali sau adoptă o conduită de lungă durată, sau din contra [18, 28].

Testul Babeș-Papanicolau se recomandă a fi efectuat anual după vârsta de 21 de ani (sau 3 ani de

la începutul vieții sexuale), deoarece se consideră că infectarea cu HPV are loc în primii ani de la debutul vieții sexuale (18-25 ani). După vârsta de 30 de ani, mai frecvent se consideră că riscul de cancer de col uterin este mai mare. De aceea citotestul Babeș-Papanicolau trebuie efectuat tuturor femeilor cu vârsta cuprinsă între 21 și 65 de ani. În cazul a trei rezultate BP negative, testul se repetă doar la 3 ani [6, 16].

Actualmente, în România, prin efectul legii, există programe de screening al cancerului de col uterin ce cuprind investigațiile citologice după citotestul Babeș-Papanicolau (numit și PAP-test pe filiera anglofonă), și astfel, numai în cazul rezultatelor greu interpretabile, ca urmare a examenului cu valve și prin citotestul BP se efectuează suplimentar colposcopia, biopsia și investigații histologice în cazuri selecționate. Efectuarea screeningului se recomandă femeilor între 25 și 50 de ani, cu interval de 3 ani, și la fiecare 5 ani femeilor cu vârsta de 50-64 ani, dacă au avut ultimul BP-test negativ sau alte semne subiective/obiective absente.

Implementarea pe larg a screeningului permite depistarea la timp util a proceselor patologice benigne ale colului uterin, determinarea factorilor etiologici și efectuarea tratamentului adecvat.

În investigația citologică după Babeș-Papanicolau a frotiului, mai întâi se determină caracterul procesului patologic-inflamator, reactiv, malign; se clarifică apartenența celulelor țesutului dat.

După componența elementelor celulare ale frotiului citologic se efectuează diagnosticul diferențial al proceselor benigne sau maligne. Determinarea gradului exprimării semnelor celulelor atipice este primordial în determinarea procesului benign sau malign.

În Finlanda, datorită implementării screeningului la nivel național, incidența morbidității AICCU și mortalitatea în urma cancerului colului uterin s-a micșorat cu 75-85% [23].

Fiind recunoscut ca cel mai fidel, citotestul BP/PAP s-a impus internațional ca deosebit de eficient pentru evaluarea și depistarea unei AICCU sau a unei forme de CCU. Testul BP, de fapt un screening-test fidel, prezintă următoarele proprietăți ce l-au impus: sensibilitatea este de aproximativ 80%, ceea ce înseamnă că din 10 paciente cu transformări maligne, testul dă valori pozitive doar pentru 8, rămânând deci doar 2 rezultate fals-negative, iar sensibilitatea este influențată de:

- calitatea frotiului (atenție la recoltare) trebuie să fie deosebită;
- experiența medicului de laborator, dotarea tehnică de care dispune (tehnicile computerizate) ameliorează semnificativ această caracteristică;
- pentru a crește sensibilitatea, protocoalele din

SUA și din UE recomandă retestarea pacientelor în timp scurt, adică la interval de 1 și respectiv 2 ani (3 teste PAP la 3 ani, pe cazuri selecționate), obținându-se astfel o sensibilitate de peste 99,5% [19].

Specificitatea este de numai 70%, ceea ce înseamnă că din 10 frotiuri patologice pentru procese inflamatorii (AICCU) de diferite grade, doar 7 sunt cu adevărat cazuri de transformare malignă, celelalte 3 fiind rezultate fals-pozitive, dar, de regulă, procese inflamatorii grave, care oricum trebuie tratate urgent. Frotiurile modificate sunt urmate eventual de investigații suplimentare de mare specificitate (precum colposcopia, biopsie, examen histopatologic), astfel nu se pune problema unor intervenții terapeutice nejustificate, imediate în cazul unor situații-limită. Eficacitatea este dovedită de scăderea mortalității, obținută prin implementarea screeningului în masă, în SUA și UE, această scădere atingând 60-75% [9].

Eficiența dovedită de evaluarea rezultatelor screeningului în ariile unde acesta este implementat pe scară largă de mai mulți ani (UE), a evidențiat următoarele:

- Numărul mediu de zile câștigate pentru viața/persoana testată poate ajunge și chiar depăși 30, ceea ce înseamnă ani buni de viață câștigați pentru fiecare caz depistat, chiar în cazurile 11/111 reconvertibile de la inflamații grave, când tratamentul se poate efectua fără risc și prin intermediul laserului LLLT [7].
- Costul screeningului este cu mult mai mic decât costurile socioeconomice ale tratamentului medical/chirurgical pentru cazurile ce dezvoltă o AICCU sau un CCU.
- Testarea pentru depistarea unei posibile afecțiuni de col uterin reprezintă un veritabil stres psihic, iar decelarea unui frotiu modificat poate fi o adevărată traumă pentru persoana testată. În acest sens, trebuie avizate pacientele că există un număr important de rezultate fals-pozitive: nu orice frotiu modificat înseamnă cancer, iar rostul screeningului este tocmai depistarea timpurie a cancerului de col sau a altor leziuni precanceroase, AICCU, în faze ce asigură un prognostic bun și permit un tratament local deosebit de eficient (conizație, electroresecție diatermocoagulare, laserterapie invazivă [8].
- Retestarea reprezintă un dublu dezavantaj, deoarece amplifică stresul provocat de prima testare și dublează costurile testării. Există criterii de calitate pentru laboratoarele de citopatologie, în funcție de procentul de frotiuri declarate ca modificate – depășirea procentului de 5% [14].

Prelevarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau (BP), de regulă la consultația ginecologică

de rutină, reprezintă un obiectiv important pentru orice medic de specialitate, în primul rând pentru a putea depista la timp un proces inflamator cervical, pentru stabilirea gravității acestuia și a unei atitudini terapeutice adecvate cât mai devreme, metoda fiind deosebit de eficientă în acest stadiu („in situ”) al unui eventual CCU. Obiectivul screeningului pentru AICCU este depistarea timpurie, în faza preclinică și eventual a unei neoplazii cervicale intraepiteliale (tip III/IV), prin intervenție activă (testarea în masă) a populației feminine cu risc, iar recoltarea în scop de diagnostic se face de la pacientele asimptomatice, fără leziuni macroscopice ale colului uterin, în acest caz doar existența leziunilor obligând la biopsie.

Materialul ce trebuie prelevat pentru examinarea citopatologică este reprezentat de celulele epiteliale de la nivelul exo- și endocolului, inclusiv de la nivelul joncțiunii scuamocilindrice. Eșantioanele de celule sunt prelevate cu diverse dispozitive (spatule), ulterior fixate sau transportate în mediu lichid (Thin Prep), pentru a fi examinate după colorarea specifică (Babeș-Papanicolau). Acuratețea rezultatelor este influențată atât de tehnica de prelevare și de transport folosită (alternativele enumerate anterior), cât și de condițiile locale cervico-vaginale (perioada menstruală, contactul sexual recent, o inflamație locală coexistentă).

Etapile screeningului presupun și o manevră de recoltare, dar nu este identică screeningului, iar acesta devine astfel un proces ce se desfășoară etapizat, urmând anumiți pași (similar metodologiei vaccinărilor):

- stabilirea metodologiei (presupune organizarea procesului, identificarea populației-țintă);
- catagrafierea (registru și identificarea persoanelor eligibile);
- mobilizarea activă (presupune contactarea și programarea pacientei);
- recoltarea BP;
- completarea fișei;
- trimiterea probelor și preluarea rezultatelor la laborator;
- comunicarea rezultatelor și stabilirea conduitei ulterioare (poate presupune o nouă consultare, în colaborare cu medicul-specialist).

Este necesară elaborarea unei metodologii de screening, ce să cuprindă și să integreze toate segmentele-cheie: medici de familie; medici-ginecologi; medici-citopatologi.

Screeningul de depistare timpurie a AICCU și, implicit, a cancerului de col uterin presupune localizarea superficială a unei AICCU, ulterior a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, care este examenul citologic, și fac posibilă depistarea timpurie, inclusiv a cancerului de col uterin.

În România, cu toate că testele-screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămân în afara acestor explorări, deși rețeaua de ginecologie dispune de centre de cercetare și de depistare timpurie a cancerului de col uterin. Este mai degrabă vorba de deficiențe organizatorice și funcționale. Rezultatele unui studiu național realizat în 2005/2007 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta de la 0,5% până la 17%), ceea ce semnifică o totală insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic [6].

Aprecierea testului BP (PAP-smear) începe cu determinarea calității prelevării – suficient/insuficient pentru interpretare. Actualmente, analiza citotestului se face în mediu lichid (Thin Prep), ceea ce crește acuratețea interpretării și fiabilitatea BP (frotiului). Astăzi, citologia este împărțită în 5 tipuri/clase citologice după Babeș-Papanicolau [22]:

I normal – tabloul citologic cu conținut celular normal, celule atipice lipsesc;

II inflamator – prezența celulelor epiteliale cu schimbări morfologice neînsemnate (nuclee mărite și celule cu epiteliu metaplazat) și a unor leucocite polimorfonucleare și limfocite, ce denotă dezvoltarea unei infecții;

III suspect displazic (prealign) – prezența celulelor cu schimbări morfologice a nucleelor monstruoase/multiple) indicate ca „discarios”. Pentru stabilirea diagnozei finale este necesar de repetat investigațiile citologice și/sau histologice.

IV tipic neoplazic – prezența celulelor normale și celule cu semne maligne evidente: majorarea masei nucleelor, anomalia citoplasmei, aberații cromozomiale;

V malign – prezența unui număr mare de celule atipice, canceroase.

Frotiul după Babeș-Papanicolau se consideră normal atunci când toate celulele au dimensiuni și formă normale. Frotiul cu devieri (pozitiv) se socoate atunci când sunt depistate celule de formă sau dimensiuni diverse. Pentru determinarea gradului anormal este utilizată terminologia: *proces inflamator, deteriorarea între epiteliu minoră sau majoră*. În prezența infecției, celulele colului uterin au semne de inflamație și sunt anormale. După tratamentul infecției, de obicei frotiul după BP revine la normalitate. Anume după rezultatul testului PAP este determinat contingentul femeilor care necesită o investigație mai profundă: citotestul Babeș-Papanicolau triază eficient pacientele cu AICCU care vor efectua investigații suplimentare (colposcopie), în vederea stabilirii de către medicul-clinician a conduitei terapeutice. Frotiul după Babeș-Papanicolau permite de a depista

schimbările precanceroase primare și efectuarea unui tratament mai simplu în stadiile timpurii. În țările dezvoltate, unde fiecare femeie are posibilitatea de a face o asemenea investigație, mortalitatea de cancer al colului uterin scade semnificativ.

Incidența cea mai mare, în 27 de țări dezvoltate ale Uniunii Europene, este estimată la 34,9 cazuri, iar cea mai scăzută – la 4,2 cazuri (Elveția) [13].

Datoria clinicistului constă în depistarea maldiei nu în perioada sa clinică, dar în cea preclinică, astfel tratamentul aplicat la timpul cuvenit are efect deplin.

În funcție de deosebirile componente celulare a frotiurilor (luându-se în considerație diagnoza clinică), citologic pot fi recomandate următoarele concluzii:

1. **În frotiu nu se depistează patologie** (I clasă după Babeș-Papanicolau). Elementele epiteliale ale frotiului sunt reprezentate prin celulele epiteliiului multiform și epiteliiului cilindric, fără semne atipice.

2. **Tabloul etiologic conține:**

- Proces inflamator nespecific (clasa II după Babeș-Papanicolau). Frotiul conține elemente celulare ale infiltrației inflamatorii (leucocite cu nuclee segmentare, limfocite, gistiocite), dar și celule ale straturilor superficiale ale epiteliiului multiform, simple sau cu semne ale displaziei: ușor mărite în dimensiuni și cu nuclee, contururile cărora sunt deformate, multinucleate, cu citoplasma neuniform vopsită. Schimbările morfologice indicate se depistează nu în toate celulele, ceea ce dovedește starea reactivă a epiteliiului.

- Proces inflamator specific (clasa II după Babeș-Papanicolau). Depistarea în frotiuri, alături de celulele epiteliale obișnuite sau cu semne de displazie, schimbări caracteristice procesului specific.

- Maladii de fond ale colului uterin (clasa II după Babeș-Papanicolau). Pentru cervicite sunt caracteristice în frotiuri celule ale epiteliiului prismatic, de aceea este obligatoriu de a indica în trimitere diagnoza. Numai în funcție de diagnoza clinică citologic pot fi identificate particularitățile procesului. Prezența celulelor infiltrației inflamatorii indică prezența procesului inflamator.

Particularitățile citologice ale frotiurilor în cazurile inflamațiilor colului uterin depind de agentul și de durata procesului inflamator. Tabloul citologic al inflamației nespecifice este foarte caracteristic pentru acest proces. În frotiu sunt depistate histocite și o mulțime de leucocite polimorfe. În caz de proces inflamator cronic pot fi prezente celule plasmatic și limfocite. Schimbările inflamatorii se extind și asupra celulelor epiteliale, de aceea uneori poate fi determinat produsul de descompunere a lor.

Pentru stabilirea diagnosticului procesului inflamator, este necesară prezența în frotiu a următoarelor semne:

- ✓ leucocitoză majoră (leucocitoza slabă sau moderată este un fenomen fiziologic);
- ✓ celulele epiteliale sunt acoperite complet cu leucocite sau e prezent fenomenul leucofagocitozei;
- ✓ prezența celulelor plasmatic și/sau a limfocitelor.

Particularitățile inflamatorii în epiteliiu multistratificat, de tip pavimentos constă în următoarele: în citoplasma celulelor glandulare pot fi descoperite vacuoli mici sau mari, care deplasează nucleul spre membrană. Se observă nuclee de diferite dimensiuni, nuclee multiple, dar și cariopicnoză și cariorexis. Spre deosebire de schimbările inflamatorii, la displazie se observă hotarul neuniform al nucleelor (polimorfism) și majorarea, dar și forma neregulată a nucleelor mici. Particularitățile inflamației în epiteliiu cilindric cervical sunt următoarele: citoplasma celulelor glandulare ale epiteliiului cervical nu se determină, este amplasată în grămezi împrejurul nucleului. Nucleele pot fi diferite după dimensiuni, însă forma lor întotdeauna este rotundă.

Numai lipsa atipiei clinice pronunțate în procesele inflamatorii sau de fond îi permite clinicistului să aplice un tratament conservativ corespunzător. Prezența celulelor epiteliale cu atipie pronunțată, care se evidențiază în unele foarte mari, apariția nucleelor hipertrofice permit de a clasa citograma la clasa III după Babeș-Papanicolau. În aceste cazuri trebuie de repetat analiza citologică după tratamentul antiinflamator corespunzător.

3. **Tabloul citologic corespunde stării precanceroase a colului uterin** (displazia epiteliiului colului uterin pronunțată; clasa III după Babeș-Papanicolau). La un grad ușor al displaziei, când histologic este confirmată numai hiperplazia stratului bazal, citologic se depistează celule ale straturilor superficiale și celui interimar ale epiteliiului plat. Dacă procesul e însoțit de inflamație, atunci în celulele descrise apare atipism. La displazia pronunțată, când hiperplazia bazală a celulelor cuprinde tot stratul epitelial, în frotiurile citologice se depistează celule ale straturilor bazale și parabazale ale epiteliiului plat, cu atipism pronunțat (mărirea dimensiunilor nucleelor, în suprafața tumorală, multinucleare, hipertrofia nucleelor mici) – în aceste cazuri este necesară investigația histologică.

4. **Conform tabloului citologic, se suspectează la cancerul** (clasele III-IV după Babeș-Papanicolau). Pentru aceste citograme este caracteristică prezența în cantitate diversă a celulelor straturilor bazal și parabazal ale epiteliiului plat, cu semne de

displazie pronunțată, dar și a celulelor atipice, cu semne incomplete de malignizare. Este obligatorie investigația histologică.

5. **Tabloul citologic corespunde cancerului colului uterin** (clasa V după Babeș-Papanicolau). În frotiuri este depistată o cantitate majoră de celule epiteliale atipice, cu diverse semne de malignizare.

În anul 1988, la Institutul Național pentru Studiarea Cancerului din SUA [16] a fost propus un nou sistem citologic în evaluarea testului Babeș-Papanicolau – sistemul Bethesda (TBS – Terminology Bethesda System). Clasificarea citologică Bethesda este bazată pe termenul SIL (squamous intraepithelial lesion / *afectarea intraepitelială a celulelor plate*), cu trei tipuri de preparate histologice:

1. Frotiuri fără schimbări citologice, cu celule negative, în afectarea intraepitelială sau de malignizare (NILM – negative for intraepithelial lesion or malignancy).

2. Frotiuri „neînțelese”, ce nu permit citologului să determine cu precizie caracterul afectării, însă în același timp nu corespunde normei (ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance / *atipia celulelor plate de importanță nedeterminată*).

3. Precancer (SIL – squamous intraepithelial lesions/*afecțiuni intraepiteliale ale celulelor plate*) cu exprimare joasă (LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions) și exprimare înaltă (HSIL – High grade squamous intraepithelial lesions).

Citopatologii actualmente descriu în diverse moduri anomaliile prezente pe lamă, cel mai recomandat fiind sistemul Bethesda. Acest sistem diferențiază frotiuri cu grad de malignitate scăzut (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) sau crescut (High-grade SIL), precum și frotiuri cu modificări semnificative ale celulelor scuamoase sau glandulare, dar cu semnificație de proces inflamator cronic, evident de etiologie necunoscută (Atypical Squamous/Glandular Cells of Unknown Significance: ASCUS/AGUS). În funcție de încadrarea în aceste categorii, se alege tipul de explorare ulterioară, intervenția terapeutică sau intervalul de retestare.

Pentru reducerea morbidității și a mortalității prin AICCU sau a proceselor inflamatorii secundare, se consideră decisive:

- consultarea sistematică citologică și clinică a tuturor femeilor care au viață sexuală, indiferent de vârstă, cu înregistrarea rezultatelor în carnetul de sănătate;
- efectuarea citotestului Babeș-Papanicolau (BP) de rutină, recunoscut de toți ginecologii de pe toate meridianele, și reașezarea acestei activități de comparație periodic „bine codificate” într-un cadru organizatoric corespunzător, precum și instituirea în masă a unui tratament sistematizat ambulatoriu cât mai bine codificat

și ușor de aplicat, cum ar fi cel prin laser roșu neinvaziv [7].

Din numeroasele statistici rezultate din analiza citotestelor patologice rezultă că leziunile suspecte apar la 10,5% dintre cazuri, față de 86,5% în situația leziunilor benigne și 3% leziuni suspecte de a fi maligne [3]. Iar implicarea agenților microbieni, parazitari și virali în etiologia colului lezional (AICCU), având ca urmare modificări epiteliale cervicale patologice benigne sau atipice, este exprimată și de aspectele citologice, care diferă în funcție de tipul agentului etiologic. Au fost efectuate studii prospective în cazurile clinice de col lezional, recoltându-se produse biologice pentru depistarea agenților patogeni aerobi și anaerobi, paraziților (*Candida*, *Trichomonas*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* și virusurile hepatice tipurile I și II, HPV etc.).

Este semnificativ procentajul crescut de frotiuri suspecte în prezența candidozei, trichomoniazei, chlamydiilor și a mycoplasmelor. Nu a fost observată o legătură între tipul II de inflamație nespecifică și virusurile herpetice, dar cazuri cu frotiu tip IV au prezentat VMS de tip II, iar conduita de depistare a formelor preclinice și patente de cervicită cronică a dus la impunerea unor etape stricte de evaluare (utilizate și pentru studiul actual):

- interogatoriul dirijat de un chestionar tipizat;
- examenul clinic ginecologic;
- citologia exfoliativă de rutină efectuată tuturor pacientelor implicate în studiu;
- asocierea examenului citologic repetat și a examenului prin biopsie, în cazul unor semne de inflamație ce au persistat în ciuda unui tratament antiseptic/antibiotic adaptat (spălături vaginale, ovule, antibiogramă etc.).

După datele multor autori [11], în investigațiile etiologice frotiuri ale clasei II după Babeș-Papanicolau (cu schimbări morfologice ale elementelor celulare) au fost depistate la 60% paciente, frotiuri ale clasei I (cu morfologie normală a celulelor) au fost determinate la 21,6% femei, frotiuri ale clasei III nu au fost depistate.

D. Nanu și coaut. [20], investigând citologic și interpretând rezultatele obținute pe baza sistemului Bethesda pentru 4000 cazuri, au individualizat următoarele categorii citologice: frotiu inflamator – 49%; ACCUS – 3%, L.SIL – 6%; HSIL – 1,6%; AGCUS – 0,6%; suspiciune la invazie sau carcinom invaziv – 0,4%.

Localizarea superficială a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, care este examenul citologic, fac posibilă depistarea timpurie a cancerului de col uterin. În România, deși testele screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămân în afara acestor explorări. Deși rețeaua de ginecologie dispune de centre de cercetare și depistare timpurie

a cancerului de col uterin. Este mai degrabă vorba de deficiențe organizatorice și funcționale. Rezultatele unui studiu național realizat în 1997 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta de la 0,5% până la 17%), ceea ce semnifică o totală insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic.

Rolul citotestului Babeș-Papanicolau în profilaxia și tratamentul afecțiunilor cronice (AICCU) ale colului uterin:

1. **Valoarea de screening.** A fost utilizat BP-testul, pentru că tratamentul este cu atât mai eficace, cu cât afecțiunea cronică sau neoplazia sunt depistate în stadii timpurii. Având un rol de semnalizator al unei stări patologice de tip inflamator cronic, determinarea curentă se va efectua la un număr mare de persoane sănătoase și/sau la persoane cu risc crescut, în încercarea de a detecta procesul inflamator cronic aflat într-un stadiu cât mai timpuriu (II). Această metodologie se înscrie în rândul altor teste nontumorale, cum ar fi mamografia pentru cancerul mamar sau colonoscopia pentru cancerul colorectal.

Introducerea în 100% cazuri a screeningului citologic, ca o condiție principală pentru depistarea timpurie a cancerului colului uterin, poate duce la micșorarea morbidității și a mortalității. În practică, însă, acestor investigații-screening sunt supuse numai 60-65% din populația feminină.

Colectarea frotiului după Babeș-Papanicolau ca test de diagnostic al patologiei colului uterin, într-adevăr a diminuat nivelul mortalității de cancer al colului uterin, însă 50-70% din femei n-au fost totuși vindecate.

Motivele neeficacității screeningului actualmente sunt:

- cuprinsul insuficient în screening al populației;
- greșelile serioase în tehnica colectării frotiului din canalul cervical – lungimea părții instrumentului cu care se colectează frotiul din canalul cervical trebuie să fie de 2,0-2,5 cm, ca să treacă de partea epiteliului multistratificat de tip pavimentos până la cel cilindric, unde de obicei se află displaziile.

Importanța examinării populației cu risc de cancer de col uterin nu mai constituie actualmente un subiect de discuții. F. Colțescu și coaut. [10] au comparat 2 perioade: anii 1972-1988, când s-a efectuat un citoscreening sistematic la 3 ani al populației cu risc (155.998 examinări și reexaminări), și anii 1998-2002, când examenul citotumoral a fost efectuat sporadic, surprinzând doar ginecopatele din ambulatoriu și internate în staționar (21.554 examinări și reexaminări). Cercetătorii au constatat că în I perioadă peste 90% din neoplasme cervicale au fost depistate în faza intraepitelială. În perioada

în care citoscreeningul a fost abandonat, a crescut semnificativ numărul carcinoamelor (14,2% pe an, comparativ cu prima perioadă – 5,6% pe an). Astfel, s-a concluzionat că renunțarea la un citoscreening sistematic anulează în 10 ani efectul protectiv al depistării leziunilor preinvazive, deoarece în acest interval se produce conversiunea spre invazie.

2. **Valoarea de diagnostic.** BP, alături de alte date culese de clinician, cum ar fi aspectul, anumite manifestări, anumite teste de laborator alterate, poate să ajute la diagnosticul pozitiv al anumitor afecțiuni ale colului uterin, arătând prin eliminare dacă procesul cronic este tumoral sau benign.

În practica clinică este necesar de a utiliza metoda de 2 etape ale diagnosticului maladiilor colului uterin. La I etapă este oportun de a utiliza 100% screeningul citologic (PAP-test) la examinările ginecologice ale femeilor de toate vârstele, deoarece la fiecare a 4-a femeie se depistează o patologie a colului uterin [13]. Pacientelor cu procese benigne li se administrează o terapie corespunzătoare. La aceste bolnave nu este necesar de a lua biopsia și de a efectua examinarea histologică a țesuturilor colului uterin.

Etapele a II-a prevede examinarea suplimentară a femeilor la care au fost depistate celule atipice, cu utilizarea colpocervicoscopiei, biopsiei locale cu investigația de țintire histologică a țesuturilor colului uterin.

După datele literaturii [3, 14], examinarea ginecopatelor în 2 etape permite de a diagnostica – la 80% din femeile cu schimbări patologice benigne deja depistate – procesele de fond, inclusiv cervicitele; la 18% – displazii de diferit grad; la 1-2% – focare suspecte la malignizare.

3. **Valoarea prognostică.** BP poate fi uneori folosit (alături de alte investigații generale, ca VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă în cazul afecțiunilor colului uterin) ca marker nespecific de prognostic în aprecierea evoluției unui proces inflamator cronic spre cancer și/sau a răspunsului la tratament și poate ajuta terapeuții în stadializarea bolii și în elaborarea planului terapeutic adecvat persoanei și tipului de afecțiune. S-a constatat că tipurile III-IV determinate preterapeutic au fost asociate cu recidive locale sau cu evoluție insidioasă spre un proces neoplazic (CCU), față de cazurile cu niveluri moderate, când se indică mai degrabă o profilactică (tip II), iar postterapeutic frecvent impun persistența prin pozitivitate a unor niveluri crescute, atunci au semnificația unui risc major, ce a fost luat în calcul de timpuriu.

4. **Rolul în monitorizarea terapeutică.** Nivelul frotiului BP poate ajuta la monitorizarea tratamentului, indiferent pentru ce conduită terapeutică se indică, în sensul că un nivel scăzut al valorii citotes-

tului Babeș-Papanicolau poate semnifica un tratament eficient, inclusiv pentru un proces inflamator considerat inițial ca fiind grav (la limită), iar o valoare crescută indică un tratament ineficient, deci o extindere a unui eventual proces neoplazic. Acest rol al BP nu trebuie nici absolutizat, nici negat, ci trebuie interpretat în context clinic și coordonat cu alte date clinice și unele paraclinice (precizate).

5. **Valoarea predictivă a BP** ce se asociază cu anumite tipuri de celule inflamatorii, inclusiv tumorale, cum ar fi receptorii hormonal și HER-2/Neu, pot să indice că un anumit tip de inflamație cronică, displazică sau neoplazică, va răspunde mai bine la un anumit tip de tratament. În cazul unui frotiu de citodiagnostic fals-negativ/fals-positiv (de interpretat în context clinic/paraclinic), abordarea profilactică a unui proces inflamator cronic (AICCU) poate fi monitorizată eficient printr-o astfel de metodă mai puțin agresivă și scumpă, în comparație cu biopsiile, puncțiile, conizația, celiotomia exploratorie etc. De asemenea, se poate trece de la un tratament cu laser neinvaziv (LLLT) la un tratament imediat cu laser invaziv, diatermocoagulare, conizație ori intervenții pe cale înaltă [26].

6. **Indice de supraveghere.** După terminarea aplicării schemelor terapeutice, pacientele pot primi în continuare îngrijiri medicale sau pot fi supravegheate, cu scopul detectării timpurii a recidivelor. Iar BP ne poate oferi informații utile privind posibilitatea unei recidive inflamatorii ori tumorale, dacă valorile acestora au o creștere semnificativă, ca urmare a unui tratament considerat oportun.

Principiile care stau la baza supravegherii pentru cei responsabili de depistarea, diagnosticul, tratamentul și urmărirea continuă a ginecopatelor cu leziuni (AICCU și maladii de fond) ale colului uterin, recomandate în anul 2003 [3] de C. Anton, rămân actuale și în prezent:

- ✓ evidența controlabilă cu un sistem de lucru în echipă completă (medic de familie, ginecolog, citolog, bacteriolog, patomorfolog);
- ✓ tratament individualizat pentru fiecare caz, cu aprecierea factorilor de risc de dezvoltare a patologiei colului uterin;
- ✓ instruirea continuă și echilibrată a cadrelor medicale;
- ✓ asimilarea datelor noi, obținute în știință și în practică;
- ✓ oferirea pentru pacientă a unor informații clare, pentru a o cointeresa activ în tratament;
- ✓ conduita recomandată cu insistență de OMS (2003) – combaterea tabagismului, schimbarea stilului de viață și a dietei femeilor, în general, și a celor cu AICCU, în special.

Importanța citotestului Babeș-Papanicolau constă în faptul că este singurul recunoscut pe plan in-

ternațional pentru depistarea leziunilor inflamatorii și precoplazice (displaziilor), ce nu au o simptomatologie evidentă ca să fie posibil de standardizat. Cu 8-10 ani înainte de declanșarea unei posibile evoluții maligne, există posibilitatea de tratament al unei leziuni inflamatorii cronice (AICCU sau precoplazice, deci și posibilitatea profilaxiei din timp a unei leziuni neoplazice cu o mortalitate (CCU) de 98% [25].

Concluzii

Cu scop de preîntâmpinare a proceselor de malignizare și de diagnostic timpuriu al maladiilor patologice ale colului uterin, inclusiv AICCU, este util de a efectua screeningul citologic după Babeș-Papanicolau la examinările ginecologice, în diferite perioade ale vieții femeilor, ceea ce va permite aplicarea tratamentului corect și vindecarea completă.

Bibliografie

1. American Cancer Society Guideline for early detection in cervical neoplasia and cancer. In: C.A. Cancer Clin., 2002, vol. 52, p. 342-362.
2. Anderson P.S., Runowicz C.D. Beyond the Pap-test new techniques for cervical cancer screening minimizing false negative results. In: Women's Health in Primary care, 2001, vol. 4, p. 753-758.
3. Anton C. Conduita în leziunile interepiteliale cervicale uterine. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 10.
4. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et. al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – summary document. In: Ann. Oncol., 2010, nr. 21, p. 448-458.
5. Babes A. Diagnostic du cancer du col uterin par les frotis. In: A Presse Med., 1928, nr. 29, p. 451-454.
6. Botez M. Patologia inflamatorie cronică a colului uterin și societatea umană contemporană. În: Buletinul Medicina Familiei (BMF), 2012, vol. 13, nr. 20, p. 5-6.
7. Botez M., Anton C., Mircea R., Anton E. Noninvazive laser therapy for out patients with chronic inflammatory disorders of cervix. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., 2012, vol. 116, nr. 4, p. 1131-1135.
8. Castle P.E., Stoler M.H., Solomon D. et. al. The relation-ship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. In: Am. J. Clin. Pathol., 2007, nr. 127, p. 805-815.
9. Chogovadze N., Jugeli M., Gachechiladze M. et. al. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women. In: Georgian Med. News, 2011; nr. 11, p. 121-124.
10. Colțescu F., Rădulescu C. et. al. Impactul asupra morbidității și mortalității prin cancer de col uterin după abandonarea unui citoscreening cervical sistematic. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 15.
11. Cornitescu Fl., Cernea N., Tudorache Șt. et. al. Erori de diagnostic citologic corectate colposcopic. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 16.

12. Davey E., Barratt A., Irwig L. *Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review*. In: Lancet. 2006; nr. 376(9505), p. 122-132.
13. *European STD Guidelines*. Eds. K Radcliffe. In: AIDS, 2001, vol. 12, suppl. 3.
14. Guducu N., Sidar G., Bassullu N. et. al. *Threestep approach versus see and treat approach in patients with cytological abnormalities*. In: Int. J. Clin. Exp. Med., 2013, nr. 6, p. 372-376.
15. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*. CDC reports 2006-2008. In: MMWR, 2006, nr. 55, p. 62-67 <http://www.cdc.gov/std>.
16. IARC WHO PressRelease 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25-65 in reducing mortality. 03 May 2004.
17. Lusk M., Konecny P. *Cervicitis: a review*. In: Current Opinion in Infections Diseases, 2008, vol. 1, p. 49-65.
18. Marazzo S.M., Martin D.H. *Management of women with cervicitis*. In: Clinical Infections Diseases, 2007, vol. 44 (suppl.3), p. 102-121.
19. Massad L.S., Einstein M.N., Huh W.K. et. al. *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors*. In: Obstetr. Gynecol., 2013, nr. 121, p. 829-846.
20. Nanu D., Sandu F., Pakas R. et. al. *De la sistemul Bethesda la diagnosticul histopatologic al neoplaziei cervicale intraepiteliiale*. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 19-20.
21. Naylor B., Tașca L., Bartizioda E. et. al. *România it is the Method Babes-Papanicolaou*. In: Acta Cytol., 2002, nr. 46, p. 1-12.
22. Nuovo L., Melnikow S., Howell L.P. *New tests for cervical cancer screening*. In: Am. Fam. Physician., 2001, nr. 64, p. L780-786.
23. Parkin D., Whelau S., Ferlay S. et. al. *Cancer incidence in Five Continents*. In: Lyon IARS. SCI. Publ., 2009, p. 160.
24. Prilepskaya V.N., Kogan E.A., Trofimov D. Iu. *Posibilities of the diagnosis and treatment of the cervix uteri*. In: Obstetrics and Gynecology, 2013; nr. 9, p. 30-96.
25. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. In: CA Cancer S. Clin., 2012, nr. 62(1), p. 10-29.
26. Simionescu C. et. al. *Patologia colului uterin*. Craiova, România, 2009, 430 p.
27. Sofroni D. et. al. *Dinamica incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic în Republica Moldova*. În: Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Chișinău, 2008, p. 17-142.
28. Surcel I.V., Surcel M. *Neoplazia intraepitelială cervicală*. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 3-9.
29. Wied G.I. *Pap-test or Babes method*. In: Acta Cytol., 1964, nr. 8, p. 173-174.

Prezentat la 13.05.2014

Ludmila Ețco,

dr. hab. med., profesor-cercetător,
IMSP IMC
Tel.: 060345601

ULEIURILE VEGETALE ȘI PROPRIETĂȚILE LOR CURATIVE

Victor GHICAVÎI, Vadim GAVRILUȚA,
Lilia PODGURSCHI,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Farmacologie și Farmacologie Clinică

Summary

Vegetable oils and their curative effects

The oils, from grape seeds – “Regesan”, pumpkin seeds – “Dovisan” and nut kernel – “Nucosan”, are received by method of cool pressing from local raw material. They are a valuable source of vegetable active material (fat acids, tocoferols, vitamins and minerals), absolutely necessary for human organism, with regenerative, cytoprotective and antioxidative properties.

Keywords: vegetable oils, cool pressing, active materials

Резюме

Растительные масла и их лечебные свойства

Растительные масла, виноградное – “Regesan”, тыквенное – “Dovisan” и ореховое – “Nucosan” получены путем холодного прессования из местного первичного сырья. Они являются ценным источником растительных активных веществ (основные жирные кислоты, токоферолы, витамины и минералы), абсолютно незаменимые для человеческого организма, с регенерирующими, цитопротекторными и антиокислительными свойствами.

Ключевые слова: растительные масла, холодное прессование, активные вещества

Introducere

Uleiurile vegetale sunt substanțe lipidice obținute din materie primă oleaginoasă de diversă origine, care constau în proporție de 95-97% din acizi grași. Valoarea lor biologică constă în conținutul majorat de acizi grași polinesaturați. Organismul uman are necesitate stringentă de asemenea acizi, deoarece nu este capabil să-i sintetizeze independent. De asemenea, uleiurile vegetale asigură organismul cu substanțe biologice active indispensabile (provitamine și vitamine, microelemente și minerale, tocoferoli, clorofilă, bioflavonoizi, proantocianide etc.) [1]. Substanțele active din componența uleiurilor vegetale contribuie la:

- corecția metabolismului și asigurarea organismului cu material energetic prețios (acizi grași vegetali și glucide) [2];
- protejarea organismului prin asigurarea lui cu cei mai puternici antioxidanți naturali (tocoferoli, acizi omega 3 etc.) și blocarea radicalilor liberi toxici, cu prevenirea proceselor de îmbătrânire timpurie a țesuturilor [3];

- regenerarea și repararea membranelor celulare, prin restituirea structurii fosfolipidice lezate [7, 9];
- creșterea imunității organismului (omega 3);
- asigurarea acțiunii hipolipidemiante prin ameliorarea raportului de trigliceride și colesterol, diminuarea LDL, cu protecția vaselor și ameliorarea funcțiilor sistemului cardiovascular [3];
- diminuarea proceselor inflamatoare prin substituirea substratului (acidului arahidonic) utilizat pentru sinteza mediatorilor inflamației (prostaglandinelor);
- adaptarea organismului la condiții nefavorabile ale mediului ambiant [7];
- menținerea activității funcționale a proceselor fiziologice ale organismului [2].

Efectele favorabile generale ale acestor uleiuri sunt suplinite cu asimilarea lor ușoară de către organism, toleranța înaltă și lipsa practic a efectelor adverse.

Cu toate că uleiurile respective manifestă proprietăți generale comune, fiecare ulei vegetal are efectele sale mai pronunțate. Acest fapt a stat la baza studiilor preclinice și clinice a trei uleiuri vegetale, obținute din materie primă autohtonă, și a dus la elaborarea – în baza rezultatelor obținute – a trei produse medicamentoase: Regesan, Dovisan, Nucosan.

Rezultate obținute și discuții

Toate aceste uleiuri sunt nerafinate, obținute prin metoda de presare la rece, fiind maxim menținută componența principiilor active.

Produsul **Regesan** este un ulei nerafinat, obținut din semințe de struguri. Cercetările preclinice au demonstrat un efect regenerativ marcat al uleiului dat. Studiile comparative efectuate au evidențiat regenerarea și epitelizarea timpurie a plăgilor tratate cu ulei din semințe de struguri, comparativ cu lotul tratat cu ulei de cătină. Uleiul din semințe de struguri diminuează coloniile de infecție din plăgi, astfel creând condiții

optime de epitelizare a lor. Rezultate și mai bune au fost obținute în cazul tratamentului plăgilor modelate de combustii termice. Aceste rezultate au direcționat studiile clinice ale produsului în scopul confirmării și adevărării proprietăților regenerative ale uleiului dat în tratamentul complex al bolii ulceroase a duodenului.

Rezultatele studiului clinic au demonstrat efectele regenerative (tabelul 1) și antioxidante (tabelul 2) ale produsului Regesan.

Tabelul 1

Influența tratamentului asupra dinamicii diametrelor ulcerelor și eroziunilor și asupra cicatrizării afecțiunilor gastroduodenale la pacienții incluși în studiu

Indici	Loturile de pacienți			
	Tratament-standard (n=10)		Tratament-standard asociat cu Regesan (n=10)	
	Ulcer	Eroziune	Ulcer	Eroziune
Nr. de pacienți	7	3	15	5
Diametrul inițial (cm)	1,27±0,1	0,35±0,1	1,25±0,2	0,32±0,1
Cicatrizare completă după 10±2 zile	5 (71,4%)	3 (100%)	15 (100%)	5 (100%)
Cicatrizare completă după 21±2 zile	2 (28,6%)	0	0	0

Tabelul 2

Modificarea indicilor POL-SAO la bolnavii cu afecțiuni ulcero-erozive

Indici		Lotul-martor (n=10)		Lotul de bază (n=20)	
		Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
DAM, nmol/g	eroziuni	4,12±0,13	3,84±0,11*	4,15±0,08	3,11±0,05**
	ulcer	6,22±0,15	5,81±0,14*	6,30±0,13	3,57±0,10**
SOD, uc/g	eroziuni	3,65±0,10	3,88±0,09*	3,62±0,06	4,81±0,07**
	ulcer	3,38±0,15	3,74±0,16*	3,35±0,17	4,99±0,25**
CAT, mmol/g	eroziuni	18,20±0,74	16,81±0,70*	18,40±0,68	12,34±0,31**
	ulcer	25,44±1,60	23,65±1,58	26,93±1,56	16,44±1,21**
AAT, %	eroziuni	50,03±0,24	50,29±0,23	50,05±0,20	51,20±0,16**
	ulcer	49,7±0,22	50,1±0,25	49,8±0,23	51,89±0,19**

Notă: * – p < 0,05, ** – p < 0,001 – diferența indicilor înainte și după tratament

Produsul **Dovisan** este ulei obținut din semințe de dovleac, cunoscut ca produs cu proprietăți benefice și specifice în afecțiunile de prostată la bărbați. Aceste proprietăți au stat la baza studiilor clinice de protecție a organelor bazinului mic în cazul radioterapiei acestei regiuni la pacienții oncologici.

Testările au fost efectuate pe 20 pacienți cu cancer al organelor bazinului mic (preponderent cu cancer de prostată), supuși radioterapiei. În procesul de studiu pacienții au fost repartizați în 2 grupuri. Grupul de bază a cuprins 10 pacienți la care radioterapia a fost efectuată pe fundalul utilizării metodei propuse în asociere cu ulei din semințe de dovleac. Produsul Dovisan a fost administrat pe cale rectală, sub formă de microclisme, în volum de 20 ml, cu o oră înainte de cura de radioterapie, și peroral câte o linguriță (5 ml) de 2 ori pe zi, cu 2–3 zile înainte de inițierea radioterapiei și pe tot parcursul ei.

Grupul-martor a fost format din 10 pacienți supuși radioterapiei fără utilizarea metodei în cauză.

Aprecierea eficacității utilizării metodei propuse a fost efectuată în funcție de gradul de manifestare a cistitelor postiradiante la pacienții supuși radioterapiei regiunii respective.

Nivelul de exprimare a cistitei postiradiante la pacienții cu cancer de prostată a fost apreciat conform gradelor:

- *gradul I* – dureri periodice neesențiale, cu frecvența micțiunilor de până la 5–7 în 24 de ore;
- *gradul II* – dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența lor de până la 8–10 în 24 de ore;
- *gradul III* – dureri permanente puternice, care se intensifică în cazul micțiunilor cu frecvența de peste 10 ori în 24 de ore.

De asemenea, au fost înregistrate:

- nivelul leucocitelor și VSH-ului din analiza generală a sângelui;
- conținutul de leucocite, eritrocite, proteine și epiteliul în analiza generală a urinei.

Rezultatele studiului. Utilizarea metodei propuse a demonstrat o eficacitate înaltă în profilaxia cistitei postiradiante la pacienții cu cancer de prostată supuși tratamentului radiologic. Eficacitatea utilizării ei este confirmată prin faptul că apariția cistitei, în rezultatul radioterapiei la pacienții care au asociat ulei din semințe de dovleac, se instalează cu 6–7 zile mai târziu, comparativ cu cei din lotul-martor, iar manifestările sunt mai puțin exprimate (*tabelul 3*).

Tabelul 3

Timpul apariției cistitei postiradiante și gradul de exprimare a simptomelor

<i>Indici și simptome</i>	<i>Grupul-martor (n=10)</i>	<i>Grupul de bază (n=10)</i>
Timpul apariției simptomelor (numărul curelor de radioterapie)	8±2,3	15±5,24
Frecvența apariției micțiunilor în 24 de ore	10±1	5±1
Nivelul de exprimare a durerilor	permanente puternice	periodice neesențiale

Conform rezultatelor expuse în *tabelul 3*, se atestă o frecvență înaltă a micțiunilor (aproximativ de 2 ori mai mare) la pacienții din grupul-martor. După caracterul lor, ele au fost însoțite de dureri și prevalau în timpul nopții. Suplimentar, la pacienții din acest grup a fost semnalată prezența durerilor permanente de intensitate înaltă. Aceste fapte denotă o iritare mai pronunțată a mucoasei vezicii urinare.

De asemenea, simptomele cistitei sunt mai puternic exprimate la acești pacienți, comparativ cu cei din grupul de bază (*tabelul 4*).

Tabelul 4

Gradele de manifestare a simptomelor cistitei postiradiante

<i>Gradul de exprimare a cistitei</i>	<i>Lotul-martor (n=10)</i>	<i>Lotul de bază (n=10)</i>
Gradul I (ușor)	2	8
Gradul II (mediu)	5	2
Gradul III (moderat)	3	0

Din *tabelul 4* reiese că 8 pacienți din lotul de bază au prezentat un grad ușor (I) de manifestare a cistitelor, caracterizate doar prin dureri periodice neesențiale în timpul micțiunilor cu o frecvență de până la 5–7 în 24 de ore. Alții 2 bolnavi din acest grup au prezentat un grad mediu (II), caracterizat prin dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența de până la 8–10 în 24 de ore și niciun pacient nu a fost apreciat cu gradul III de manifestare a cistitei.

Comparativ cu lotul de bază, doar 2 pacienți din lotul-martor au prezentat un grad ușor de manifestare a cistitelor, 5 – un grad mediu și 3 pacienți – un grad moderat de manifestare a cistitelor, caracterizat prin dureri permanente puternice, care se intensificau în timpul micțiunilor cu o frecvență de peste 10 ori în 24 de ore, fapt care a impus stoparea curei de radioterapie pe o anumită perioadă de timp.

Conform rezultatelor obținute, pacienții din lotul de bază au suportat mult mai ușor complicațiile radioterapiei și absolut toți au urmat cursul până la finele lui. Pe când 3 pacienți din lotul-martor, din cauza cistitelor exprimate, au fost nevoiți să suspendeze tratamentul pe o durată de două săptămâni.

Numărul de leucocite și nivelul VSH la pacienții participanți în studiu și timpul în care nivelele lor revin la normă după finalizarea curelor de radioterapie sunt prezentate în *tabelul 5*.

Tabelul 5

Gradul de exprimare a nivelului leucocitelor și VSH-ului și timpul de normalizare a lor

<i>Indici hematologici</i>	<i>Grupul-martor (n=10)</i>	<i>Grupul de bază (n=10)</i>
Nivelul leucocitelor în sângele periferic ($10^9/l$)	19 ± 1,54	11 ± 1,24
Nivelul VSH-ului (mm/oră)	28 ± 1,2	10 ± 1,22
Timpul de normalizare a leucocitelor după terapia antibacteriană (zile)	8±2,2	3±0,8

Conform rezultatelor din *tabelul 5*, se determină o diminuare esențială a numărului de leucocite și a nivelului VSH-ului la pacienții din grupul de bază, care pe perioada curei de radioterapie au utilizat metoda propusă cu folosirea suplimentară a uleiului din semințe de dovleac. Timpul de normalizare

a indicilor leucocitelor și VSH-ului după finalizarea curelor de radioterapie și utilizarea terapiei antibacteriene la pacienții din grupele de bază a avut loc aproximativ la a 3-a zi de tratament, iar la cei din grupul-martor normalizarea acestor indici a avut loc cu 5 zile mai târziu. Rezultatele analizelor generale ale urinei sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Indicii leucocitar, eritrocitar și celulelor epiteliale în analizele de urină

Indicii analizei generale a urinei	Grupul-martor (n=10)	Grupul de bază (n=10)
Numărul leucocitelor (unități în câmpul de vedere)	9 ± 1,54	5 ± 1,24
Numărul eritrocitelor (unități în câmpul de vedere)	4 ± 1,4	2 ± 1,2
Cantitatea de proteine și celule epiteliale (unități în câmpul de vedere)	Multiple	Unice

Atât indicii hematologici, cât și cei urinari confirmă gradul mai ușor de afectare a vezicii urinare postiradiante la pacienții care în perioada de radioterapie au utilizat metoda propusă.

Produsul **Nucosan** este un ulei nerafinat obținut din miez de nucă. Acest ulei fiind testat preclinic, a fost stabilit ca un produs cu proprietăți regenerative mai slabe, dar specific, a contribuit la diminuarea nivelului trigliceridelor.

Efectul hipolipemiant al produsului Nucosan a fost testat prin utilizarea lui în tratamentul complex al pacienților cu hipercolesterolemie și steatoză hepatică. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Evoluția indicilor lipidogramei la pacienții cu steatoză hepatică după o lună de tratament

Indici	Lotul de bază (tratament de bază asociat cu Nucosan)		Lotul de comparație (tratament de bază)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
Colesterol (mmol/l)	5,83±0,18	5,86±0,17**	5,87±0,17	5,83±0,17*
HDL-colesterol (mmol/l)	1,06±0,14	1,04±0,17**	1,02±0,22	1,04±0,13*
LDL-colesterol (mmol/l)	2,60±0,18	2,38±0,13**	2,59±0,16	2,62±0,15*
Trigliceride (mmol/l)	2,83±0,2	2,53±0,16**	2,93±0,27	2,88±0,11*
B-lipoproteine (UI/l)	70±3,17	67,4±2,44**	68,0±3,6	69,3±2,1*

Notă: * – p < 0,05, ** – p < 0,001 – diferența indicilor înainte și după tratament

Astfel, includerea în terapia-standard a preparatului Nucosan crește eficiența acesteia, contribuind la reducerea simptomaticeii bolii, îndeosebi a sindromului dolo. Este necesar de a menționa efectul pozitiv asupra indicilor lipidogramei. Totuși, considerăm necesară continuarea studiului cu administrarea medicamentului Nucosan pentru o perioadă mai îndelungată (3-6 luni), pentru a evidenția statistic veridic efectele benefice ale acestuia.

Concluzii

Actualmente produsul Regesan se recomandă în calitate de remediu cu proprietăți antioxidante și regeneratoare în

afecțiunile însoțite de lezarea pielii și mucoaselor: în traume, arsuri de gradele I, II și III, în esofagite erozive, ulcere duodenale etc.

Dovisanul stimulează metabolismul tisular, intensifică procesele de regenerare, posedă acțiune protectoare asupra granulării celulare, micșorează gradul de exprimare a proceselor inflamatoare. Totalitatea proprietăților farmacologice ale substanțelor biologice active din componența uleiului din semințe de dovleac îi conferă produsului Dovisan proprietăți antioxidante, regeneratoare și citoprotectoare. Dovisanul ameliorează starea funcțională a căilor și a vezicii biliare, normalizează componența chimică a bilei, micșorează riscul de dezvoltare a calculilor biliari, posedă efect hepatoprotector și slab coleretic (preîntâmpină afectarea membranelor hepatocitelor, intensifică restabilirea lor, reduce procesele inflamatoare la acest nivel). Acest preparat normalizează funcțiile sistemului urinar și ale prostatei prin ameliorarea microcirculației, diminuarea proceselor inflamatoare, inhibarea proliferării celulare în caz de hiperplazii benigne.

Nucosanul este un produs dietetic indispensabil pentru sănătate, cu conținut echilibrat de substanțe biologice active, polivitamine, cu un spectru larg de minerale rar întâlnite într-un singur preparat, inclus în componența multor diete, fiind o sursă energetică incomparabilă. Vitaminele și mineralele prezente în abundență stimulează imunitatea, tonifică și revitalizează organismul. Acest produs, datorită conținutului de tocoferol, vitamine A, C, minerale Zn și Cu, participă la procesele de oxidoreducere, fiind un antioxidant puternic, care reduce conținutul radicalilor liberi. În rezultat crește rezistența organismului la iradiere, se elimină radionuclizii, protejând organismul de acțiunea substanțelor cancerigene.

Produsele testate – Regesan, Dovisan, Nucosan – sunt niște uleiuri vegetale ușor asimilate și foarte bine tolerate de către pacienți.

Bibliografie

1. V. Gavriluța, V. Ghicavii, A. Ciocârlan. *Principiile active esențiale din uleiuri vegetale*. În: Revista științifico-practică. Buletinul Academiei de Științe al Moldovei. Științe Medicale, nr. 1 (24), 2010, p. 94–97.
2. V. Gavriluța. *Uleiurile vegetale – remedii pentru sănătate*. În: Buletinul Agenției Medicamentului, nr. 4, aprilie 2010, p. 87-90.
3. Gavriluța V., Ghicavii V., Gușuilă Gh. *Aspecte ale acțiunii hipolipemiante a preparatului doresan*. În: Anale științifice ale USMF N. Testemițanu, ediția XIV-a, 2013, vol. 1, p. 239-243. ISSN 1857-1719.
4. Kris-Etherton R. et al. *Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. New Recommendations From the American Heart Association*. In: *Atheroscler. Thromb Vasc. Biol.*, 2003, nr. 23, p. 150–152.
5. Daniel P. Hayes. *The Protective Role of Fruits and Vegetables against Radiation-Induced Cancer*. In: *Nutrition Reviews*, vol. 63, no. 9, 2005, p. 303–311.
6. Kayoko Shimoi, Shuichi Masuda, Bingrong Shen, Michiyo Furugori and Naohide Kinae. *Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice Laboratory of Food Hygiene. School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Shizuoka 422, Japan, 2 March 1999*.
7. Гикавий В.И., Гаврилуца В.В., Подгурский Л.А. *Новые отечественные цитопротекторные препараты*. В: Сборник материалов XX конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2013, с. 313-314.
8. Лобаева Т.А., Глуценко Н.Н., Богословская О.А. *Взаимосвязь содержания антиоксидантов с показателем «антиокислительная активность» в фитопрепаратах на основе жирных растительных масел*. В: Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина, 2004, № 4(28), с. 286-292.
9. Байтукалов Т.А., Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. *Новые лекарственные препараты для лечения ран*. В: Тез. докл. 6-й международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и курортологии», Москва, 2007, с. 6.
10. Богословская О.А., Лобаева Т.А., Байтукалов Т.А., Глуценко Н.Н., Шеремет А.С., Ольховская И.П., Лопатин С.А., Варламов В.П. *Сравнительное исследование ранозаживляющего действия веществ различной природы*. В: Естественные и технические науки, 2007, № 6(32), с. 91-99.
11. Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П., Лобаева Т.А. *Исследование ранозаживляющего действия и адъювантных свойств фитомасел, полученных из плодов томата и тыквы*. В: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы I Международного конгресса. Москва, 2002, с. 74-75.
12. Лобаева Т.А., Богословская О.А., Ольховская И.П., Глуценко Н.Н. *Изучение липидного состава фитопрепаратов, полученных из тыквы обыкновенной*. В: Тез. докл. 4-й Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». Москва, 2003, с. 387-388.

Prezentat la 26.05.2014

TRATAMENTUL MODERN AL HEPATITEI CRONICE VIRALE B

Tatiana CUCU¹, Victor PÂNTEA²,
Gheorghe PLĂCINTĂ², Lilia COJUHARI²,
Valentin CEBOTARESCU², Cristina CUCU²,
Tatiana MURAVCA¹

¹IMSP SCM Sfânta Treime,

² USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Modern treatment of chronic viral hepatitis B

The main treatment goal of the chronic hepatitis B is the permanent and profound suppression of the viral replication in order to prevent its complications, such as cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. The ideal aim of the antiviral therapy is the disappearance of HBsAg, which can rarely be achieved with the currently available anti-HBV agents (interferons and nucleoside/nucleotide analogues). However, it has been shown that the majority of patients with chronic hepatitis B will present clinical improvement after the treatment with nucleoside/nucleotide oral drugs and the pharmacological class used will depend on the level of the viral load and on the clinical features of the patient. Another method of treatment that also presents interest is the therapeutic vaccination with the prophylactic vaccines with HBsAg, resulting in a temporary decrease of the viral load, which is more effective when used in combination with other antiviral treatments, and requiring further studies.

Keywords: chronic viral hepatitis B, modern treatment, suppression of the viral replication, vaccination

Резюме

Современное лечение хронического вирусного гепатита В

Основной целью лечения хронического вирусного гепатита В является постоянное и глубокое подавление вирусной репликации для предотвращения его осложнений, таких как цирроз печени, печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома. Идеальной задачей противовирусной терапии является исчезновение HBsAg, которое редко можно достичь с помощью противовирусных препаратов, действительных в настоящее время (интерфероны и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов). Тем не менее, было доказано, что большинство пациентов с хроническим гепатитом В имеют клиническое улучшение после лечения оральными аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, и используемый класс препаратов будет зависеть от степени вирусной нагрузки и клинических особенностей пациента. Представляет интерес также терапевтическая вакцинация профилактическими вакцинами с HBsAg, в результате чего имеет место временное снижение вирусной нагрузки. Этот метод является более эффективным при использовании в комбинации с другими противовирусными препаратами и также требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, современное лечение, подавление вирусной репликации, вакцинация

Introducere

Infecția cu VHB reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. A fost estimat că 500 milioane persoane sunt infectate cronic cu VHB și că până la 2 milioane persoane decedază anual din cauza complicațiilor hepatitelor cronice virale B (HCVB), precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [16]. Este evident că există necesitatea unui tratament eficient și eradicarea infecției cronice cu VHB.

Se consideră că supresia permanentă și profundă a replicării virale este benefică pentru prevenirea complicațiilor HCVB, deoarece s-a demonstrat că viremia persistentă cu VHB este cel mai important indicator al progresării maladiei spre ciroză, insuficiență hepatică sau spre dezvoltare a carcinomului hepatocelular [14]. Prin urmare, scopul inițial al tratamentului constă în suprimarea replicării active virale și întreruperea ulterioară a activității hepatitei [6].

În prezent, în tratamentul HCVB sunt utilizate două grupe de medicamente: interferoni și analogi nucleotidici/nucleozidici – AN. Datorită mecanismului imunomodulator de acțiune, IFN- α/β necesită doar o perioadă limitată de tratament ce duce la un răspuns durabil chiar și după întreruperea lui, dacă răspunsul punctului final este favorabil. Suplimentar la aceasta, α -IFN pegilat (Peg-IFN), recent aprobat, arată o eficacitate ușor crescută, comparativ cu IFN- α/β standard [31].

Ca și în cazul tratamentului cu IFN, factorul cheie pentru obținerea controlului permanent asupra VHB este inducerea răspunsurilor imune virus-specifice eficiente, care sunt destul de puternice și care reglează eficient replicarea virală. Cu alte cuvinte, vaccinul terapeutic reprezintă un candidat promițător pentru tratamentul infecției cronice cu VHB [34].

În această revistă a literaturii sunt descrise tacticile actuale sau de viitor, utilizate în tratamentul HCVB, cu scopul obținerii controlului de durată sau eradicării infecției cu VHB.

Grupele de medicamente utilizate în tratamentul hepatitei cronice virale B

Obiectivele tratamentului HCVB constau în ameliorarea calității vieții pacienților, prevenirea sau stoparea progresării maladiei hepatice până la insuficiență hepatică, minimizarea riscului dezvoltării carcinomului hepatocelular și scăderea riscului de transmisie a infecției. Tratamentul de primă linie trebuie să includă un agent medicamentos cu cea mai înaltă potență și barieră la rezistență. Acest agent

trebuie să fie capabil de a reduce rapid viremia până la nivele nedetectabile și să mențină în mod continuu ADN VHB la nivele nedetectabile. Capacitatea de control al VHB cu o durată limitată de tratament va fi, de asemenea, importantă [8].

Tratamentul cu IFN. Interferonii reprezintă niște citokine cu proprietăți antivirale directe și imunomodulatoare. Datorită acestor proprietăți, IFN ar putea reprezenta un tratament ideal pentru pacienții cu HCVB; cu toate acestea, eficacitatea terapiei cu interferon la pacienții randomizați este joasă. Seroconversia HBeAg are loc la 25–40% din pacienții tratați [2, 3]. Tratamentul cu IFN este mai puțin eficient în inducerea seroconversiei HBeAg la bolnavii cu niveluri înalte de ADN VHB ($> 2 \times 10^7$ UI/ml). Ratele seroconversiei HBeAg sunt de asemenea reduse la pacienții cu niveluri joase de ALT ($> 2 \times$ limita superioară a valorii normale de laborator). Alți indicatori ai unui răspuns slab includ sexul masculin, vârsta mai mare de 40 de ani, ciroza hepatică și genotipul VHB C sau D [4]. Avantajele posibile ale tratamentului cu interferon, comparativ cu analogii nucleozidici/nucleotidici, includ durata fixă mai scurtă de tratament, absența mutațiilor de rezistență, seroconversia durabilă a HBeAg și posibilitatea seroconversiei HBsAg.

În general, terapia cu IFN nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică B cu încărcătură virală înaltă și nivel jos de ALT, din cauza ratei scăzute de răspuns. Bolnavii cu ciroză decompensată ca rezultat al hepatitei B nu trebuie tratați cu IFN, deoarece există un risc înalt de complicații severe, cum ar fi insuficiența hepatică și sepsisul. Acestor pacienți le este indicat tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici orali [8].

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ale terapiei cu IFN sunt reprezentate de un sindrom similar celui gripal, cu simptome de stare de rău general, febră, fatigabilitate, cefalee, mialgii și reacții locale la locul injectării. Aceste simptome apar de timpuriu în tratament și deseori se ameliorează în timp. Reacțiile adverse psihiatrice – schimbări de dispoziție, insomnie, depresie și iritabilitate – au o severitate variabilă și deseori se intensifică odată cu continuarea tratamentului [8].

Tratamentul HCVB HBeAg-pozitive cu IFN standard sau PEG IFN. IFN standard este administrat subcutanat în doză de 10 milioane UI, de 3 ori pe săptămână, sau de 5 milioane UI zilnic, pentru o durată de timp de la 16 până la 24 de săptămâni [2, 3]. La tratamentul cu IFN standard, rata seroconversiei de HBeAg este de aproximativ 30%. Terapia cu PEG IFN alfa-2a și alfa-2b este aprobată pentru tratamentul hepatitei cronice B și acesta, de asemenea, poate induce seroconversia HBeAg la aproximativ 30% din

pacienți [15, 21, 27]. Durata optimă a tratamentului cu PEG IFN (24 sau 48 de săptămâni) rămâne încă neclară. Adăugarea lamivudinei la terapiile pe bază de IFN nu pare să amelioreze rezultatele totale. Rolul potențial al altor analogi nucleozidici/nucleotidici, în combinație cu terapiile pe bază de IFN, sunt studiate în continuare. Scopul terapiei (menținerea răspunsului virologic) este de a obține seroconversia HBeAg, normalizarea nivelului de ALAT și menținerea nivelului de ADN VHB la < 2000 UI/ml [8].

Seroconversia HBeAg este de durată la 70-80% din pacienți, cu până la 8 ani de supraveghere după tratamentul cu IFN [20]. Clearance-ul întârziat al HBsAg poate avea loc la bolnavii tratați cu IFN; acest fapt însă poate fi observat doar la un număr mic de pacienți ($< 10\%$) [17]. Persoanele la care seroconversia HBeAg se dezvoltă după tratamentul cu IFN prezintă o supraviețuire mai bună și fără complicații [10, 22].

Analiza datelor din cadrul a două studii mari cu PEG IFN referitor la tratamentul hepatitei cronice HBeAg-pozitive a confirmat că genotipul A, încărcătura virală mică și nivelul înalt de ALT sunt indicatori ai răspunsului la tratamentul cu IFN. Pacienții cu hepatită B genotip D nu răspund la terapia cu interferon [4].

Pe parcursul tratamentului cu PEG IFN, monitorizarea scăderii HBsAg și nivelurilor de ADN VHB sunt utile pentru a selecta în continuare pacienții ce vor beneficia de cursul întreg de terapie cu interferon. În cazul în care HBsAg și nivelurile de ADN VHB nu scad semnificativ peste 24 de săptămâni de tratament cu PEG IFN, nu este posibilă menținerea răspunsului virologic și terapia poate fi întreruptă [12]. Deoarece nivelul de HBsAg nu este un test clinic de rutină, nivelul de ADN VHB trebuie verificat în săptămânile 12, 24 și 48. Un nonrăspuns virologic primar este scăderea nivelului de ADN VHB $< 1 \log_{10}$ în săptămâna 12 de tratament. Un răspuns virologic adecvat este definit ca scăderea nivelului de ADN VHB până la < 2000 UI/ml, sau o scădere mai mare de $2 \log_{10}$ a nivelului de ADN VHB în săptămâna 24 de terapie. Aceste definiții și monitorizarea pot ajuta la luarea deciziei despre continuarea tratamentului cu PEG IFN.

Tratamentul HCVB HBeAg-negativ cu IFN standard sau PEG IFN. La pacienții cu hepatită cronică HBeAg-negativă, ratele de răspuns la tratamentul cu IFN standard sunt inferioare și mai de scurtă durată decât răspunsurile obținute la cei HBeAg-pozitivi. Tratamentul cu PEG IFN și cel cu IFN standard al pacienților cu hepatită cronică HBeAg-negativă nu au fost comparate în mod direct. Cu toate acestea, un program săptămânal de injecții este de preferat injecțiilor zilnice sau de 3 ori pe săptămână, atunci când costul tratamentului este echivalent. Serocon-

versia HBeAg nu poate reprezenta un punct final al terapiei. Normalizarea nivelului de ALT și supresia virală a nivelului de ADN VHB până la < 2000 UI/ml devine punctul final al tratamentului. La administrarea PEG IFN alfa-2a timp de 48 de săptămâni, tratamentul este eficient în cazul supresiei ADN VHB până la < 20.000 copii/ml (aproximativ 4000 UI/ml) la 43% de pacienți [24].

Adăugarea lamivudinei la PEG IFN alfa-2a nu a ameliorat rata de supresie virală. Rata de răspuns de lungă durată cu ADN VHB nedetectabil în săptămâna 24 de post-tratament este $< 20\%$. Un număr mic de pacienți care au răspuns la terapie au pierdut HBsAg. Într-un studiu de supraveghere a acestor pacienți, efectuat cu 3 ani mai târziu, 28% dintre cei tratați cu PEG IFN au avut niveluri de ADN VHB < 2000 UI/ml, demonstrând că răspunsul poate fi de lungă durată [23]. Aceste date susțin utilizarea PEG IFN în terapia hepatitei cronice HBeAg-negative.

Monitorizarea HBsAg a fost propusă în calitate de instrument pentru monitorizarea răspunsului pacienților cu hepatită cronică B HBeAg-negativă la tratamentul cu PEG IFN. Absența scăderii HBsAg sau o scădere de ADN VHB de $< 2 \log_{10}$ copii/ml în săptămâna 12 de terapie par a avea o valoare predictivă negativă puternică a menținerii răspunsului virologic [26]. Pacienții fără scăderea nivelului de HBsAg sau cu o reducere mai mică de $2 \log_{10}$ a nivelului de ADN VHB în săptămâna 12 de tratament nu vor prezenta un răspuns virologic susținut și tratamentul cu interferon poate fi întrerupt.

Ținta AN este reverstranscriptaza VHB, aceștia fiind inhibitori puternici ai replicării virale. Tratamentul cu AN, de obicei, are ca rezultat o scădere rapidă a nivelurilor serice de ADN VHB, iar terapia de lungă durată duce la reducerea fibrozei și decompensării hepatice, și, în consecință, a mortalității pacienților cu boli hepatice [9]. Introducerea AN a deschis o nouă epocă în tratamentul HCVB, oferind o opțiune terapeutică sigură, eficientă și cu o bună tolerabilitate. Cu toate acestea, există și un dezavantaj al tratamentului cu AN, care nu este deloc neglijabil. Deoarece eradicarea completă a infecției VHB este rareori obținută cu acest tratament, AN trebuie administrați pentru o perioadă de timp extrem de lungă. Iar tratamentul de lungă durată este uneori asociat cu un risc sporit de dezvoltare a rezistenței virale la agenții medicamentoși, ceea ce duce eventual la recidivarea și progresarea maladiei [1].

Agenții medicamentoși orali pentru tratamentul hepatitei B și utilizarea lor

Tenofovirul. Tenofovir disoproxil fumarat este cel mai recent preparat antiviral oral, aprobat pentru tratamentul infecției cronice VHB. Tenofovirul este un inhibitor nucleotidic purinic de reverstranscriptază,

care are o eficacitate demonstrată în hepatita cronică B HBeAg-positivă și HBeAg-negativă în absența tratamentului. Acesta este autorizat pentru infecția HIV, dar are, de asemenea, o activitate puternică anti-VHB. Tenofovirul este, la fel, un medicament de elecție în terapia coinfecției VHB/HIV, ca parte a terapiei antiretrovirale înalt active (HAART) [8].

Rezistența la lamivudină. Tenofovirul, de asemenea, pare a fi eficient în tratamentul pacienților cu HCVB, rezistenți la lamivudină. Deși sunt încă în curs de desfășurare, studiile randomizate de faza 3 cu utilizarea tenofovirului sau a tenofovirului plus emtricitabină (Truvada, Gilead Sciences, SUA), studiile retrospective cu tenofovir, cu sau fără administrarea concomitentă de lamivudină, au raportat rate înalte de supresie virală la pacienții cu mutația rtL180M±rtM204V/I documentată [32]. Rămâne neclar faptul dacă administrarea concomitentă de lamivudină necesită a fi continuată la acești pacienți, dar este rezonabilă o perioadă scurtă (de 6 luni) de suprapunere cu lamivudină. Aceste studii au dus la adoptarea rapidă a tenofovirului în calitate de tratament de elecție pentru HCVB rezistentă la lamivudină [8].

Rezistența la adefovir. Lipsesc date clinice despre utilizarea tenofovirului pentru tratamentul pacienților cu HCVB rezistentă la adefovir. Tenofovirul pare a avea o eficacitate redusă la pacienții cu mutația rezistentă la adefovir documentată (rtN236T), din cauza rezistenței încrucișate parțiale [8]. În această situație, combinația dintre tenofovir și emtricitabină ar putea fi mai eficientă. La pacienții cu rtA181V, pare a fi păstrat răspunsul la tenofovir, sugerând faptul că confirmarea mutațiilor specifice, rezistente la antivirale, este importantă înaintea instituirii tratamentului.

Entecavirul este un analog guanozinic selectiv și un inhibitor puternic al replicării ADN VHB. S-a demonstrat că acesta este mai eficient decât lamivudina în ceea ce privește supresia virală la pacienții care nu primesc tratament [5]. Entecavirul a fost bine tolerat și a avut un profil de reacții adverse similar cu cel al lamivudinei în studiile clinice mari. La pacienții ce nu au primit tratament, seroconversia HBeAg peste 1 an este similară cu cea determinată la administrarea altor analogi nucleozidici (21% peste 1 an și 39% peste 3 ani) [5]. Rezistența la entecavir necesită prezența mutațiilor YMDD, care conferă rezistența la lamivudină, și, de asemenea, necesită prezența a una din două sau trei mutații suplimentare. Aceste mutații suplimentare izolate nu induc rezistența la entecavir. Prin urmare, pacienții tratați cu entecavir cu rezistență preexistentă la lamivudină prezintă un risc de dezvoltare a rezistenței la entecavir [33]. Din

acest motiv, preparatul dat nu trebuie utilizat în terapia bolnavilor de HCBV rezistentă la lamivudină.

Lamivudina este un analog nucleozidic pirimidinic, inhibitor al VHB polimerazei. În general, lamivudina este eficientă în reducerea nivelurilor de ADN VHB și posedă o siguranță stabilită de lungă durată. Cu toate acestea, principalul dezavantaj al lamivudinei este riscul extrem de înalt de dezvoltare a rezistenței antivirale, atingând 70% peste 4 ani [18]. Mai mult decât atât, dezvoltarea rezistenței la lamivudină poate duce la rezistență încrucișată la alți agenți antivirali, cum ar fi entecavirul și telbivudina, limitând astfel opțiunile viitoare de tratament. Prin urmare, lamivudina nu mai reprezintă un medicament de primă linie în terapia hepatitei B, dar mai poate avea încă un rol limitat în anumite situații, în care este indicată terapia pe o perioadă scurtă de timp, precum ar fi tratamentul femeilor gravide purtătoare de VHB imune tolerante, sau în calitate de profilaxie pentru pacienții supuși imunosupresiei de scurtă durată [8].

A fost demonstrat faptul că lamivudina reduce progresarea bolilor hepatice și, posibil, a hepatomeiilor la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B, comparativ cu placebo, conform unui studiu randomizat [28]. Beneficiul tratamentului a fost diminuat la cei ce au dezvoltat rezistență la lamivudină și rezistență antivirală primară, indicând importanța supresiei virale și evitării rezistenței.

Adefovir dipivoxilul este un analog nucleotidic. Adefovirul este un agent cu o acțiune mai puțin puternică și nu induce supresia virală completă la majoritatea pacienților pe parcursul primului an, posibil din cauza dozei zilnice aprobate joase (10 mg). Factorii de risc pentru rezistența la adefovir sunt încărcătura virală înaltă de la începutul tratamentului și supresia virală inadecvată pe parcursul lui [13]. Reacțiile adverse ale adefovirului includ nefrotoxicitatea, hipofosfatemia și, rareori, sindromul Fanconi. Prin urmare, funcția renală (rata estimată de filtrare glomerulară) trebuie monitorizată la inițierea tratamentului și o dată la fiecare 3 luni pe parcursul terapiei. Terapia cu adăugarea adefovirului este utilă la pacienții cu rezistență la lamivudină, deși, în această situație, tratamentul de elecție a devenit cel cu tenofovir [8].

Telbivudina este un analog beta-L-nucleozidic, cu o eficacitate virală relativ puternică împotriva VHB. Telbivudina a fost mai eficientă decât lamivudina la pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-positivă și HBeAg-negativă în absența tratamentului [19]. Cu toate acestea, ratele de rezistență genotipică de 5% și 11% au fost raportate după unul și după doi ani de tratament cu telbivudină, respectiv [19]. Creșterile asimptomatice ale creatininkinazei și miozitele simp-

tomatice au avut loc la aproximativ 12% pacienți. Din cauza acestor dezavantaje, telbivudina nu este considerată ca terapie de primă linie pentru hepatita cronică B în America de Nord. Cu toate acestea, ea este disponibilă în mai multe țări asiatice și există posibilitatea ca imigranții recentți să fi fost expuși la telbivudină.

Telbivudina ar putea avea un rol limitat pentru tratamentul de scurtă durată la femeile gravide purtătoare de VHB, cu o încărcătură virală înaltă, deoarece este clasificată ca clasa B FDA (Food and Drug Administration) în sarcină [8]. Într-un studiu recent ce a inclus 229 de femei gravide purtătoare de VHB, din China, telbivudina administrată în cel de-al doilea sau cel de-al treilea trimestru de sarcină a fost eficientă în suprimarea nivelurilor de ADN VHB și în reducerea riscului de transmitere perinatală a VHB (0% versus 8% HBsAg- pozitive la copiii cu telbivudină versus copiii cu placebo, la supravegherea postpartum de 7 luni) [11].

Emtricitabina (FTC) este un analog nucleozidic pirimidinic, cu un spectru de activitate și un profil de rezistență foarte asemănătoare lamivudinei (3TC). Deși este licențiată pentru utilizarea în combinație cu tenofovirul (Truvada, Gilead Sciences Inc., SUA) în Canada pentru HIV, aceasta nu este licențiată pentru utilizare în calitate de monoterapie în infecția cu VHB [8].

Terapia de combinație de novo. Deși terapia de combinație pentru hepatita B ar putea fi potrivită pentru anumite populații de pacienți, există puține date pentru susținerea utilizării de rutină a acesteia la bolnavii nesupuși tratamentului. Regimurile sugerate includ lamivudina plus tenofovir, tenofovir plus emtricitabină sau tenofovir plus entecavir. În cadrul unui studiu unicentric, în care combinația dintre lamivudină și adefovir a fost comparată cu utilizarea separată a lamivudinei, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește supresia ADN VHB, seroconversia HBeAg sau normalizarea ALAT [29]. Cu toate acestea, rezistența la lamivudină a fost semnificativ mai joasă în grupul cu tratament combinat, comparativ cu grupul cu monoterapie. Totodată, combinația dintre lamivudină plus telbivudină a fost mai puțin eficientă decât monoterapia cu telbivudină, conform tuturor punctelor finale, posibil din cauza antagonismului antiviral.

Monitorizarea tratamentului cu analogi nucleozidici/nucleotidici. Pacienții tratați cu analogi nucleozidici/nucleotidici trebuie monitorizați în privința nivelului de ADN VHB și ALAT inițial o dată la fiecare 3 luni de tratament și o dată la fiecare 6 luni odată ce este obținută aviremia. Acest fapt are scopul de a confirma o scădere inițială a nivelului de ADN VHB și, în cazul lamivudinei, telbivudinei și

adefovirului, de a determina dacă poate fi menținut tratamentul cu același medicament sau dacă trebuie adăugat sau substituit un alt medicament [8]. Nivelurile de ADN VHB trebuie monitorizate regulat, pentru a permite detectarea la timp a rezistenței antivirale primare. Pacienții tratați cu agenți nucleotidici necesită monitorizarea funcției renale și a nivelurilor de fosfat seric o dată la fiecare 3-6 luni. Pacienții ce primesc telbivudină necesită monitorizarea nivelurilor de creatininkinază. Aceștia trebuie supuși în continuare screeningului pentru carcinom hepatocelular, conform ghidurilor actuale, indiferent de răspunsul la tratamentul antiviral.

Punctul final tradițional al terapiei antivirale orale pentru pacienții HBeAg-pozitivi este seroconversia HBeAg. Probabilitatea seroconversiei HBeAg este similară la diferiți agenți (aproximativ 20% în anul 1) și crește de la 40% la 50% după 5 ani de terapie continuă. Se recomandă 12 luni suplimentare de terapie de consolidare după seroconversia HBeAg, pentru a reduce riscul recidivelor virologice după seroconversie. Durabilitatea terapiei orale este de aproximativ 75%. Continuarea tratamentului este recomandată pentru acei pacienți care nu au obținut încă seroconversia HBeAg [8].

Pentru pacienții HBeAg-negativi, durata terapiei este întrucâtva nedefinită. A fost dificil de a identifica indicatorii unui răspuns durabil în studiile clinice. Prin urmare, majoritatea acestor bolnavi vor necesita terapie de lungă durată. Punctul final definitiv, deși dificil de obținut, la această categorie de pacienți este pierderea sau seroconversia HBsAg. Pierderea HBsAg a fost raportată în 12% cazuri pacienți HBeAg-pozitivi și la < 1% HBeAg-negativi, ce primesc terapie continuă cu tenofovir [8].

Vaccinurile profilactice cu HBsAg pentru vaccinarea terapeutică

Prima serie de studii cu vaccinuri terapeutice a fost desfășurată cu vaccinurile profilactice HBsAg, disponibile comercial [34]. Un studiu-pilot inițial a demonstrat că vaccinarea cu HBsAg a indus răspunsuri de proliferare celulară și producerea de IFN- γ specific pentru HBsAg, și reducerea nivelurilor serice de ADN VHB la unii pacienți (7 din 27 pacienți au fost pozitivi pentru răspunsul proliferativ la proteina de înveliș) [7]. Studiile următoare au demonstrat, de asemenea, că vaccinarea cu HBsAg a indus răspunsuri T-celulare HBsAg-specifice, o scădere a nivelurilor de ADN VHB și o creștere semnificativă a seroconversiei HBeAg/Ac; cu toate acestea, majoritatea acestor efecte au fost temporare [30]. Totodată, doar câțiva pacienți în aceste studii au demonstrat clearance-ul HBsAg și apariția anticorpilor anti-HBsAg [30].

Deoarece scopul final al tratamentului HCVB este clearance-ul HBsAg și inducerea formării an-

ticorpilor anti-HBsAg, care ar putea neutraliza particulele virale, utilizarea HBsAg pentru tratamentul cu vaccin pare a fi o opțiune rezonabilă. Cu toate acestea, rezultatele studiilor desfășurate indică clar că vaccinurile profilactice clasice nu posedă destul potențial antiviral și că este necesară elaborarea unor noi vaccinuri sau a unei strategii mai eficiente [34].

Cercetările au arătat, de asemenea, că vaccinurile cu HBsAg sunt mai eficiente atunci când sunt utilizate la pacienții cu încărcătură virală joasă, sugerând posibilitatea că prezența antigenilor virali excesivi reduce eficacitatea vaccinării [25]. Prin urmare, combinarea cu medicamentele antivirale, ce pot suprima replicarea virală și reduce, simultan cu vaccinarea, încărcătura antigenică virală, se consideră una dintre cele mai bune tactici terapeutice [34].

Concluzii

1. Scopul tratamentului antiviral în hepatita cronică virală B este ameliorarea calității vieții și supraviețuirii prin prevenirea progresării bolii spre ciroză, ciroză decompensată, carcinom hepatocelular și deces. Acest scop poate fi obținut cu condiția supresiei continue a replicării VHB.

2. Terapia trebuie să asigure gradul de supresie virologică, care va duce la remisie biochimică, ameliorare histologică și la prevenirea complicațiilor.

3. Obiectivul ideal al tratamentului antiviral este dispariția HBsAg, ceea ce poate fi rareori obținut cu agenții anti-VHB valabili în prezent.

Bibliografie

1. Allen M.I., Deslauriers M., Andrews C.W., Tipples G.A., Walters K.A., Tyrrell D.L., Brown N., Condey L.D. *Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine*. In: Hepatology, 1998; nr. 27, p. 1670-1677.
2. Brook M.G., McDonald J.A., Karayiannis P. et al. *Randomised controlled trial of interferon alfa 2A (Roferon-A) for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection: Factors that influence response*. In: Gut, 1989; nr. 30, p. 1116-1122.
3. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P., Coco B., Ciccorossi P., Bonino F. *Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon*. In: J. Hepatol., 2003; nr. 39 (Suppl 1), p. 164-167.
4. Buster E.H., Hansen B.E., Lau G.K. et al. *Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa*. In: Gastroenterology, 2009; nr. 137, p. 2002-2009.
5. Chang T.T., Gish R.G., de Man R. et al. *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. In: N. Engl. J. Med., 2006; nr. 354, p. 1001-1010.
6. Chisari F.V., Ferrari C. *Hepatitis B virus immunopathogenesis*. In: Annu Rev. Immunol., 1995; nr. 13, p. 29-60.
7. Coullin I., Pol S., Mancini M., Driss F., Brechot C., Tiollais P., Michel M.L. *Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: induction of T cell proliferative responses specific*

- for envelope antigens. In: *J. Infect. Dis.*, 1999; nr. 180; p. 15–26.
8. C.S. Coffin, S.K. Fung, M.M. Ma. *Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver Consensus Guidelines*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2012; nr. 26(12), p. 917–938.
 9. Dienstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J., Hann H.W.L., Woessner M., Stephenson S.L., Gardner S., Gray D.F., Schiff E.R. *Histological outcome during long-term lamivudine therapy*. In: *Gastroenterology*, 2003; nr. 124, p. 105–117.
 10. Fattovich G., Giustina G., Realdi G., Corrocher R., Schalm S.W. *Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa*. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). In: *Hepatology*, 1997; nr. 26, p. 1338–1342.
 11. Han G.R., Cao M.K., Zhao W. et al. *A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection*. In: *J. Hepatol.*, 2011; nr. 55, p. 1215–1221.
 12. Hansen B.E., Buster E.H., Steyerberg E.W., Lesaffre E., Janssen H.L. *Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment*. In: *J. Med. Virol.*, 2010; nr. 82, p. 1135–1142.
 13. Hui C.K., Zhang H.Y., Bowden S. et al. *96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 48, p. 714–720.
 14. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J., the REVEAL-HBV Study Group. *Predicting cirrhosis risk based on the levels of circulating hepatitis B viral load*. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 130, p. 678–686.
 15. Janssen H.L., van Zonneveld M., Senturk H. et al. *Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial*. In: *Lancet*, 2005; nr. 365, p. 123–129.
 16. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman. *Global cancer statistics*. In: *CA Cancer J. Clin.*, 2011, nr. 61, p. 69–90.
 17. Korenman J., Baker B., Waggoner J., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H. *Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy*. In: *Ann. Intern. Med.*, 1991; nr. 114, p. 629–634.
 18. Lai C.L., Dienstag J., Schiff E. et al. *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. In: *Clin. Infect. Dis.*, 2003; nr. 36, p. 687–696.
 19. Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al. *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2007; nr. 357, p. 2576–2588.
 20. Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.E. et al. *Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa*. In: *Gastroenterology*, 1997; nr. 113, p. 1660–1667.
 21. Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X. et al. *Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2005; nr. 352, p. 2682–2695.
 22. Lin S.M., Yu M.L., Lee C.M. et al. *Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. In: *J. Hepatol.*, 2007; nr. 46, p. 45–52.
 23. Marcellin P., Bonino F., Lau G.K. et al. *Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a*. In: *Gastroenterology*, 2009; nr. 136, p. 2169–2179.
 24. Marcellin P., Lau G.K., Bonino F. et al. *Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2004; nr. 351, p. 1206–1217.
 25. Michel M.L., Deng Q., Mancini-Bourgine M. *Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges*. In: *J. Hepatol.*, 2011; nr. 54, p. 1286–1296.
 26. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O. et al. *Early serum HBsAg drop: A strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients*. In: *Hepatology*, 2009; nr. 49, p. 1151–1157.
 27. Niederau C., Heintges T., Lange S. et al. *Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1996; nr. 334, p. 1422–1427.
 28. Papatheodoridis G.V., Lampertico P., Manolakopoulos S., Lok A. *Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review*. In: *J. Hepatol.*, 2010; nr. 53, p. 348–356.
 29. Peters M.G., Hann Hw. H., Martin P. et al. *Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. In: *Gastroenterology*, 2004; nr. 126, p. 91–101.
 30. Pol S., Nalpas B., Driss F., Michel M.L., Tiollais P., Denis J., Brechot C., Multicenter study group. *Efficacy and limitations of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatol.*, 2001; nr. 34, p. 917–921.
 31. Samuel C.E. *Antiviral actions of interferons*. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001; nr. 14, p. 778–809.
 32. Snow-Lampart A., Chappell B., Curtis M. et al. *No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 53, p. 763–773.
 33. Tenney D.J., Levine S.M., Rose R.E. et al. *Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine*. In: *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; nr. 48, p. 3498–3507.
 34. Tetsuya Ishikawa. *Immunoregulation of Hepatitis B virus infection. Rationale and clinical application*. In: *Nagoya J. Med. Sci.*, 2012, nr. 74, p. 217–232.

Prezentat la 23.06.2014

Tatiana Cucu, medic- rezident Medicină Internă,
IMSP SCM Sfânta Treime,
Tel. 069751270; email: cucu_tatiana@inbox.ru

STATUTUL SISTEMULUI IMUN LA BOLNAVELE CU MALADII INFLAMATORII ALE ANEXELOR UTERINE

Vitalie MAMALIGA,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

Catedra Obstetrică și Ginecologie

Summary

Immune system status in inflammatory diseases of anexa of uterus

Studying medical literature data contained in 50 Western and Russian scientific papers, the author has concluded that the immune system failure in patients with inflammatory diseases of internal reproductive organs is reflected in features of clinical course and outcome of the treatment, which is a major cause of the process' exacerbation. Persistent changes in the immune system, ultimately, lead to the formation of immune deficiency, which is the background to the development of chronic inflammatory diseases of genital organs and their recurrence. This is particularly important at present time, given the changes in environmental situation and the associated with it reduction of women immunological reactivity.

Widespread use of new antibacterial drugs, nonspecific immunostimulants and interferon do not give positive results, as well as the projected patient's treatment outcomes. The transition of acute inflammation into protracted form is often noted, and immunological parameters remain at the initially decreased level.

Despite the fact that the issue of infectious and inflammatory diseases of pelvic organs is described in a large number of scientific studies, many of its aspects remain unresolved. In particular, the diagnostic tactics, existing in infectious and inflammatory diseases, is inadequate: the frequency of diagnostic errors is 43,5%, in 37,8% of cases the diagnosis turns out to be defective, including determination of the severity, which effects the volume of therapeutic interventions.

Based on the above mentioned, in the present conditions of conducting patients with acute exacerbation of genitals chronic inflammation, the prevention acquires great significance, as well as the division of risk groups by frequent recurrence, early diagnosis with a comprehensive assessment of the immune status, step-by-step treatment with an adequate directed immune correction with the consequent restoration of menstrual and fertility functions.

Keywords: *immune system, resistance nonspecific cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulins, cytokines, inflammatory acute phase proteins, immunodeficiency states, immunocorrection, polixydonium, uterine annexes acute diseases, pelvic inflammatory disease*

Резюме

Иммунный статус у больных воспалительными заболеваниями придатков матки

Автор, изучая данные медицинской литературы, изложенные в 52 западных и российских научных

работах, пришел к заключению, что недостаточность иммунной системы у больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов отражается на особенностях клинического течения заболевания и результатах лечения, является одной из основных причин обострения процесса. Стойкие изменения в системе иммунитета, в конечном итоге, ведут к формированию иммунодефицита, который является фоном для развития хронических воспалительных заболеваний половых органов и их рецидивов. Это особенно важно в настоящее время, с учетом изменения экологической ситуации и связанного с этим снижения иммунологической реактивности женщин.

Широкое применение новейших антибактериальных препаратов, неспецифических иммуностимуляторов и интерферонов не приносит положительных результатов, а также прогнозируемых исходов лечения больных. Часто отмечается переход острого воспаления в затяжную форму, а показатели иммунитета остаются на исходно сниженном уровне.

Многие аспекты инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза продолжают оставаться нерешенными. В частности, диагностическая тактика, существующая при инфекционно-воспалительных заболеваниях, является неадекватной: частота диагностических ошибок составляет 43,5%, ещё в 37,8% случаев диагноз оказывается неполноценным, в том числе и определение степени тяжести, что сказывается на объеме терапевтических мероприятий.

Исходя из изложенного выше, в современных условиях ведения больных с обострением хронического воспаления гениталий, приобретают большое значение профилактика, выделение групп риска по частому рецидивированию, ранняя диагностика с комплексной оценкой иммунного статуса, поэтапное лечение с проведением адекватной направленной иммунокоррекции с последующим восстановлением менструальной и детородной функций.

Ключевые слова: *иммунная система, иммунодефицит, иммунокоррекция, профилактика*

Introducere

La începutul noului mileniu, maladiile inflamatorii ale bazinului mic au în continuare un impact nefast asupra femeilor de vârstă reproductivă. În Federația Rusă, de exemplu, persoanele cu asemenea maladii constituie 60-65% din pacientele ce necesită o asistență medicală în condiții de ambulatoriu și 30% din cele internate în staționar [30].

La momentul actual se constată o răspândire a formelor cronice de salpingooforita, fapt ce a determinat interesul sporit vizavi de mecanismele ce asigură persistența agenților microbieni în macroorganism, și anume capacitatea lor de a evita factorii de apărare și supresie [32, 48].

Sistemul imun responsabil de sfera organelor genitale este o componentă a sistemului general al straturilor mucoasei și dispune de o identitate structural funcțională, dar posedă și unele denotă și unele particularități (diferențe). Una dintre ele constă în lipsa nodurilor limfatici secundari bine structurați de tipul plachetelor Pezer și al țesutului limfatic bronhoasociativ. Mucoasa organelor genitale dispune de asemenea de o particularitate destul de importantă – receptivitate la hormonii steroizi ovarieni, care au impact asupra mecanismului de răspuns imun. În consecință, mecanismul imun de apărare, orientat spre anihilarea agenților patogeni, va fi influențat de momentul infectării dependent de faza ciclului menstrual. La fel pot interveni situații imprevizibile în capacitatea reacțiilor imune la femeile cu anamneză imunologic agravată și la cele cu boli concomitente [7, 11, 23, 50]. Elaborarea și implementarea noilor metode de diagnostic și tratament pentru maladiile inflamatorii ale organelor genitale feminine se numără printre problemele actuale în ginecologie [1].

Rezistența nespecifică a pacientelor cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Rezistența nespecifică este unul dintre cele mai arhaice tipuri de autoapărare, care se instaurează anterior de imunitatea dobândită. Factorii rezistenței nespecifice există în organism de la naștere și nu necesită pentru activizarea lor un contact prealabil cu antigeni. Numeroasele investigații științifice au demonstrat că sistemul imun (reactivitatea imună) inițiază contracararea a infecției după cel puțin 7-8 zile de la momentul invaziei microbiene a organismului.

Pe durata acestui termen, microbii patogeni nu se vor multiplica nelimitat în organism. Agenții patogeni vor fi obstrucționați de mecanismele biologice ale protecției nespecifice constituite din fagocite dotate cu receptori ai rezistenței specifice, peptoantibiotice endogene, interferoni de tip 1, sistemul complementar, proteine ale fazei acute, killeri nativi (naturali) [25]. În loturile în care lipsește distrucția necrotizantă-purulentă a organelor, se constată o cantitate suficientă de α -2 macroglobulină nativă, care conjugă agenții patogeni. Agenții patogeni conjugați pătrund în interiorul lizosomilor, unde sunt dezintegrați și expuși celulelor imunocompetente, ce vor declanșa un răspuns imun în cascadă cu prevenirea dezvoltării necrozei purulente tisulare. Indicii nivelului de macroglobulină serică α -2, în opinia autorilor, pot fi utilizați în calitate de markeri ai distrucției necropurulente în organe în cazul maladiilor inflamatorii ale anexelor uterine, fapt ce permite majorarea spectrului de metode utile pentru diagnosticul diferențiat și optimizarea selectării programului curativ [28].

Inflamația dispune de un program determinat congenital cu toate mecanismele aflate în corelație coexistentă și se realizează sub ghidajul polivalent al sistemelor nervos, endocrin și imun [15].

Agresiunea bacteriană asociată cu rând cu incapacitatea organismului de a regla promptitudinea reacțiilor de răspuns, servesc drept pretext de dezvoltare (declanșare) a sindromului de recepție inflamatorie sistemică. Mecanismul determinant al sindromului de recepție inflamatorie sistemică este asigurat de sensibilizarea neutrofilelor, monocitelor, de degajare a mediatorilor inflamației, de coagularea microvasculară. În legătură cu aceasta, mediatorii de origine proteică (citochinele) sunt considerați drept cei mai de perspectivă markeri în evaluarea sindromului de recepție inflamatorie sistemică [35, 52].

În procesul testării imunologice, la femeile cu un sistem imun compromis se determină o diminuare esențială a capacității de activare fagocitară a monocitelor, majorarea conținutului de complexe imune circulante, care denotă o revitalizare imunocomplexă a reacțiilor autoimune [50].

La derularea clinică diversă a maladiilor inflamatorii-infecțioase ale organelor genitale ale bazinului mic la femeile de vârstă reproductivă se depistează devieri în concentrația de proteine a fazei acute: este caracteristică creșterea nivelului PCR (proteinei C reactive) de 5-6 ori, a neopterinei de 7,5-8 ori (clar exprimate în maladiile cu evoluție gravă).

Imunitatea umorală și cea celulară la pacientele cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Deoarece în patogeneza procesului inflamator cronic al anexelor uterine un rol important este atribuit sistemului imun, explorarea particularităților devierilor imunologice în cazul inflamației organelor bazinului mic are o importanță esențială pentru elaborarea metodelor de diagnostic și curative în salpingooforitele cronice, fiind, de asemenea, un criteriu sigur de eficacitate a procesului curativ [48].

În procesul inflamator sunt prezente oscilații specifice ale factorilor imunologici umorali, celulari și locali în 91,6% cazuri, cu constatarea redirecționării factorilor locali a reacției imunologice spre reacții de ordin general, cu o diminuare esențială a indicilor imunității celulare și ai nivelului imunoglobulinelor [27]. Scăderea rolului factorilor de rezistență locală antiinfecțioși, devierile reactivității organismului cauzează o persistență durabilă a agentului infecțios, cronicizarea și recidivarea procesului inflamator. În aceste circumstanțe apar frecvent dereglări de metabolism celular, este alterată funcția monooxidazelor, sunt dereglate procesele menite să asigure efectul bactericid și fagocitoza neutrofilelor granulate, provocând o destabilizare a sistemului imun, diminuarea nivelului de interferon, activității funcționale a neutrofilelor, suprimarea funcției celulelor-killer [9, 31].

Reacțiile imune ocupă un loc determinant în lanțul mecanismelor patogenetice ale maladiilor inflamatorii ale organelor bazinului mic, induc particularități individuale în derularea și finalizarea maladiei. În aceste circumstanțe are loc restructura-

rea homeostaziei imune, cu impact ulterior asupra tuturor etapelor de diferențiere și proliferare a celulelor imunocompetente, în urma cărora în sânge se înregistrează multiple populații funcțional incompetente, lipsite de capacitate fagocitară, indiferent de agentului patogen [27].

Maladiile inflamatorii ale organelor genitale interne cu caracter cronic în perioadele de acutizare se derulează fără simptomatologie clinică exprimată, reacție febrilă, leucocitoză (în analiza generală de sânge s-a atestat la 23,3% paciente din lotul de bază și 24% din lotul de control, cervicita acută a persistat în 73,3% în lotul de bază, 80,0% în lotul de control.

Acutizarea procesului inflamator cronic a organelor bazinului mic este însoțită de dereglări ale statutului imun ce constau în majorarea numărului de leucocite și diminuarea relativă a limfocitelor (limfopenie); mărirea relativă a celulelor CD 4+, CD20+, de asemenea a indexului imunomodulator, majorarea cantității imunoglobulinelor M și G, scăderea capacității de fagocitare activă a neutrofilelor și a valorii indexului fagocitar [46].

În procesele purulente [33] ale anexelor uterine, în 96% cazuri se constată un dezechilibru al subpopulațiilor de limfocite T, totodată pacientele care utilizează dispozitivele intrauterine anticoncepționale prezintă o imunodeficiență celulară mai accentuată comparativ cu pacientele care nu au recurs la contracepția cu dispozitive intrauterine.

Pe fundalul contracepției axate pe instalarea dispozitivelor intrauterine anticoncepționale se înregistrează dereglări esențiale de statut imun, exprimate prin reacție supresivă marcantă a sistemului imun (T-limfopenie accentuată). Pacientele cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine, care au optat pentru altă metodă de contracepție prezintă dereglări patologice de statut imun mai puțin exprimate, demonstrând procese imune intense de restructurare: în mare parte creșterea CD4+, CD20+ limfocitelor, nivelului TNF- γ . Conform unor investigații imunologice, în faza acută a procesului inflamator anexial, la 40% din ginecopate se înregistrează diminuarea activității imunității celulare, comparativ cu lotul de femei practic sănătoase aflate în aceeași fază a ciclului menstrual. La 22,2% de ginecopate s-a evidențiat creșterea indicelui de reglare imunologică (CD 4/CD 8) până la 2,5-3,6, norma valorică fiind de 1,8-2,0, din contul diminuării relative a numărului de limfocite T, citochine toxice (CD 8+) până la 17-12% [40].

Specificul evoluției procesului inflamator-purulent în mare parte este determinat de homeostazia imună, ale cărei devieri în cazul maladiilor inflamatorii purulente ale anexelor uterine sunt momente-cheie în patogeniza maladiilor respective și se manifestă prin instaurarea imunodeficienței (deficitului imun). O altă componentă importantă constă în prezența exo- sau endointoxicației [45].

Conform studiilor [30], la un număr de 69% de paciente cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine, s-au constatat dereglări imunologice, exprimate prin diminuarea producerii de anticorpi nativi S-100; MP-65; ACBP 14/18. În cazul persistenței durabile a procesului purulent, dereglările imunologice capătă un caracter grav, legat de alterațiile sistemului de receptori cu adăugarea componentului autoimun inflamator (nivelul ridicat de anticorpi la receptorii γ -interferon s-a înregistrat în 81,8% cazuri, în același timp nivelul mediu de concentrație a depășit valoarea fiziologică cu 71%, ceea ce a determinat gravitatea procesului distructiv).

Studierea indicilor imunității umorale pe un eșantion de 45 de femei cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine a depistat în 7 cazuri o scădere evidentă a nivelului de IgA serică ($1,75 \pm 0,15$ g/l) comparativ cu valorile normale ($2,1-2,9$ g/l), fapt ce demonstrează persistența de durată a procesului inflamator. Nivelul IgG la 7 paciente a depășit valoarea-normă la $17,85 \pm 3,28$ g/l ($p < 0,05$), la 7 ginecopate indicii sau menținut în limitele valorilor normale – $12,85 \pm 0,73$ g/l, la 3 bolnave nivelul IgG era diminuat – $10,3 \pm 0,78$ g/l. La un număr de 9 paciente a avut loc majorarea nivelului IgM ($3,75 \pm 1,43$ g/l), ceea ce indică dezvoltarea unui proces inflamator acut. La 4 paciente IgM s-a menținut în limitele normei ($1,45 \pm 0,07$ g/l), în 3 cazuri s-a atestat diminuarea nivelului IgM serică ($1,13 \pm 0,08$ g/l). Slăbirea imunității umorale din contul scăderii neesențiale a numărului de limfocite CD19+ pe fundalul nivelului scăzut al IgG și al creșterii nivelului IgA până la 3,7-6,5 g/l demonstrează caracterul acut al procesului inflamator anexial. Anume de imunitatea celulară și cea umorală depinde în final eliminarea agentului patogen din organism, iar preparatele antimicrobiene au ca efect anihilarea agentului microbial [39].

Rolul citochinelor în dezvoltarea maladiilor de genă inflamatorie

Citochinele sunt responsabile de evoluția mecanismelor locale de protecție tisulară în asociere cu diverse componente celulare sangvine, ale endoteliului, epitelului și a țesutului conjunctiv. La nivel local, citochinele reglează toate etapele consecutive de evoluție a inflamației și de răspuns adecvat la agresiunea agentului patogen. Pentru aceasta este necesar ca reacția inflamatorie, ca răspuns de autoapărare a organismului, să se desfășoare în tempoul și volumul adecvat, corespunzător gradului de alterație. Activarea celulelor, forțarea producției citochinelor antiinflamatorii (hemoxine, IL-1, IL-6, TNF- α , ș.a.) sunt necesare la etapele inițiale ale inflamației, însă pot fi problematice în cazul în care gradul activizării devine inadecvat, când mecanismele de protecție primordiale escaladează în procese patologice [37, 47].

Inițierea reacției inflamatorii acute are loc datorită activării macrofagelor sedentare și a citochi-

nelor inflamatorii secretate: IL-1, TNF- α , IL-6. Acești componenți servesc drept cauză declanșatoare a schimbărilor multiple locale și de sistem în cazul evoluției procesului inflamator acut [10].

Într-un studiu ce și-a propus evaluarea nivelului de concentrație a citochinelor la 45 de femei cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine [36] în serul sangvin s-a înregistrat o majorare de 2-5 ori, comparativ cu valorile normale, a nivelului citochinelor proinflamatorii TNF- α ($82,7 \pm 64,32$ mg/ml), IL-1 ($78,86 \pm 30,69$ mg/ml), IL-6 ($115,26 \pm 78,76$ mg/ml), care au rolul de mediatori în reacțiile inflamatorii locale, și ai răspunsului imun organic al fazei acute. Majorarea nivelului citochinelor demonstrează o dezvoltare nu doar locală a inflamației, dar și generală. În 20% de cazuri, la etapa fazei acute a inflamației nivelul IL-6 în serul sangvin a depășit limitele normei de 4 ori, iar elaborarea citochinelor indusă de agenții patogeni era sporită cu 50% comparativ cu cea spontană. Nivelul ridicat al IL-8 ($231,2 \pm 168,8$) se asociază cu procesele inflamatorii acute și cronice și se corelează cu infiltrarea tisulară a neutrofilelor.

În cazul inflamației producerea monocitelor crește brusc, pentru asigurarea necesității sporite de celule fagocitare. În calitate de factori ce fortifică monocitopoieza se angajează citochinele proinflamatorii, care se produc și se secretă în focarul inflamator [47].

Reieșind din cele expuse, dirijarea proceselor inflamatorii de către citochine și eoul imun sunt necesare pentru dezvoltarea adecvată a reacțiilor de apărare ale organismului la agresiunea factorilor patogeni, iar dereglarea acestui mecanism este condiționată de maladie. Respectiv, insuficiența sau producerea excesivă a citochinelor induce evoluția stărilor patologice destul de grave în organism.

Există 5 categorii de citochine: proinflamatorii, antiinflamatorii, homeopate, factori ce favorizează creșterea celulelor mezenchimale, factori ce provoacă creșterea și diferențierea limfocitelor. O particularitate caracteristică citochinelor este capacitatea activității pegiotrope, efecte de dedublare și obstrucționare, corelația acțiunii în cascadă pentru un sistem unic de dirijare. În acest mod se creează condiții în care una din citochine va induce producerea altei citochine, majorând sau diminuând receptivitatea expresivă a citochinelor. În legătură cu cele expuse, caracterul interacțiunii citochinelor poate fi dominat de antagonism sau invers – de sinergism. De echilibrul citochinelor va depinde în mare parte competența sistemului imun al organismului. Citochinele antiinflamatorii se produc la etapele inițiale ale inflamației, ele asigură și mobilizează activizarea celulelor inflamatorii și participă la declanșarea răspunsului imun specific [13, 19]. Nivelele înalte de citochine endogene sunt relevante în infecțiile acute, maladii autoimune și alergice.

Citochinele ce monitorizează modalitatea și forța eoului imun specific sunt produse de Th1 (IFN- γ și TNF- β) sau Th2 (IL-4, -5, -6, -10, -13). Prima

grupă de citochine asigură superioritatea imunității celulare asupra celei umorale, a doua – superioritatea răspunsului umoral asupra celui celular. Astfel, echilibrul citochinelor influențează eficacitatea barierei antiinflamatorii, deoarece imunitatea celulară este efectivă împotriva microorganismelor patogene intracelulare, iar împotriva microorganismelor patogene extracelulare este mai efectiv răspunsul specific imun umoral. De exemplu, produsul Th2 IL-4 va inhiba majoritatea funcțiilor macrofagelor, IFN- γ active. IL-10 inhibă manifestarea antigenului, producerea citochinelor proinflamatorii, exprimă sinergism față de IL-4. Produsul Th1 IFN- γ inhibă funcția limfocitelor B, care participă la formarea răspunsului imun umoral. În acest mod, sub influența citochinelor separate și prin asocierea lor în grup poate fi modificat caracterul răspunsului imun specific [4, 18].

În funcție de diversitatea tabloului clinic al maladiilor inflamatorii ale organelor genitale ale bazinului mic, la femeile de vârstă reproductivă se înregistrează devieri de concentrație a citochinelor: este caracteristică majorarea de 4-5 ori a nivelului TNF [26].

Utilizarea imunomodulatorilor în tratamentul complex al ginecopatelor cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Evoluția proceselor purulente (mai cu seamă a celor cu durată îndelungată) în cazul ginecopatelor este însoțită de dereglări profunde morfofuncționale (imune, autoimune, homeostazice), de alterări tisulare la nivelul rețelei de receptori uterini și ovarieni, necesitând aprecierea statutului imun și elaborarea terapiei patogenetice cu scop de corijare a dereglărilor imunologice depistate. În acest context este importantă evaluarea cantității și activității funcționale a celulelor implicate în formarea răspunsului imun [14, 30, 38, 50].

Pentru formele cronice ale maladiilor inflamatorii ale organelor bazinului mic, mai cu seamă în cazurile cu implicarea în proces a organelor adiacente, precum și pentru formele recidivante cu durată îndelungată, este caracteristică insuficiența sistemului imun în totalitate, ce se manifestă în particular prin diminuarea titrului complementar. Corijarea devierilor imunologice la aceste paciente este de regulă dificilă, influențând în mare parte rezultatul tratamentului. În categoria menționată de paciente se înregistrează o imunosupresie, confirmată prin devierea de la normal a majorității indicatorilor imunologici [27, 29].

Cele mai grave consecințe ale maladiilor inflamatorii acute a anexelor uterine (MIAAU) la ginecopate sunt: durerea pelviană cronică, sarcina ectopică, infertilitatea feminină [5]. Tratamentul bolilor inflamatorii pelviene (BIP) necesită un spectru larg de manopere, resurse materiale impunătoare pentru medicație și reabilitare, înlăturarea consecințelor ulterioare ale procesului inflamator. Spitalizarea tim-

purie și aplicarea tratamentului prin celioscopie în MIAAU favorizează redresarea rapidă a parametrilor imunologici celulari și umorali, ce se confirmă prin revenirea la valorile normale a IgA – de la $2,85 \pm 0,28$ la $2,56 \pm 0,18$, IgM – de la $1,73 \pm 0,26$ la $1,82 \pm 0,16$, IgG – de la $18,52 \pm 0,28$ la $14,26 \pm 0,26$, a conținutului de limfocite, CD4/CD8 de la 3,66 la 2,14, la fel prin diminuarea nivelului de complexe imune circulante de la 219,3 la 128.1 u.a. [49].

Tratamentul chirurgical al pacientelor cu BIP, efectuat pe fundalul stării de imunodeficiență secundară, provoacă aprofundarea dereglărilor imunologice, diminuarea reacțiilor imune, scăderea capacității de protecție antioxidantă, ca rezultat al „stresului oxidativ” celular. Utilizarea terapiei tradiționale în astfel de cazuri devine insuficientă, pentru o imunoreabilitare efectivă se impune necesitatea perfecționării complexului de corectare a statutului imunologic și a interferonului [27].

Necesitatea permanentă de căutare a remediilor eficiente de imunocorecție este condiționată de ecoul sistemului imun inadecvat la inflamație în cazul pacientelor MIAAU aflate în stare de imunodepresie, care apare la utilizarea terapiei antibacteriene. Această situație denotă o importanță deosebită includerii remediilor imunotrope în tratamentul complex a MIAAU cu scop de stimulare a forțelor de apărare ale organismului, cu readucerea la normalitate a sistemului imun deviat [42].

Procedeele curative în cazul pacientelor cu MIAAU care nu folosesc dispozitive anticoncepționale intrauterine trebuie orientate primordial spre corijarea statutului imun celular și a sintezei proteice. În cazul acestor paciente se prevede administrarea din start a remediilor combinate: imunofan + reamberin. Din ziua a 6-a (la necesitate), tratamentul se suplimentează cu preparate care redresează funcția sistemului imun umoral (imunovenin), starea membranelor plasmatică (esențiale) și funcția fagocitelor (galavit, glutoxim) [40].

Printre preparatele de imunocorecție se numără și polyoxidonium – un preparat macromolecular activ, fiziologic cu acțiune imunomodulatoare pronunțată. Primordial acțiunea sa este orientată asupra factorilor firești de rezistență: celulelor sistemului endotelial, neutrofilelor și celulelor NK, declanșând activitatea lor funcțională pe fundalul indicatorilor inițial diminuați. Sub acțiunea lui are loc fortificarea producției IL-1 β , IL-6, TNF- α și IFN- α , în esență a citochinelor elaborate preponderent de celulele sistemului endotelial. Este important de menționat că polyoxidoniumul activează sinteza citochinelor menționate, doar în cazul nivelurilor lor inițial scăzute sau medii. În cazul în care nivelele inițiale sunt sporite, numărul citochinelor rămâne neschimbat sau se diminuează [44].

De asemenea, este necesar de menționat avantajul oferit de polyoxidonium în comparație cu alți imunomodulatori, constatând dintr-o gamă largă de acțiuni benefice asupra organismului uman și

posibilitatea utilizării lui în fazele acute ale maladiei. După cum s-a menționat deja, pe lângă efectul imunomodulator, polyoxidonium posedă capacități de detoxifiere, proprietăți antioxidante și de protecție a membranelor, care oferă preparatului dreptul de a fi utilizat în primul rând în tratamentul maladiilor însoțite de dereglări ale sistemului imun.

Polyoxidoniumul a demonstrat o eficiență clinică înaltă în tratamentul complex al cervicitelor, salpingooforitelor, herpesului genital. Aplicarea lui s-a soldat cu vindecarea și dispariția agentului patogen în 95% cazuri la pacientele din lotul experimental; în lotul de control, indicatorii respectivi constituie 70-75 %. În afară de aceasta, durata tratamentului a scăzut de două ori, s-au redus esențial dozele de antibiotic utilizate, s-a diminuat frecvența recidivelor ulterioare [39, 44].

Drept urmare a activizării spectrului de celule endoteliale, a killerilor nativi și a majorării nivelului de citochine produse, se fortifică activitatea funcțională, atât a imunității celulare, cât și a celei umorale. În final, sub influența polyoxidoniumului are loc activizarea întregului sistem imun. Acest tip de modificări ale sistemului imun, ce se realizează datorită influenței preparatelor imunomodulatoare, au fost denumite convențional *modificări central diferende*, adică de la centru spre periferie [8].

Eliminarea oricărui agent patogen infecțios survine ca rezultat al interacțiunii sinergice dintre mecanismele de apărare ale macroorganismului și ale agenților antimicrobieni. Antibioticele, remediile antivirale și antimicotice vor fi ineficiente în cazul imunității antiinfecțioase diminuate. Prin aceasta se explică eficacitatea lor redusă în cazul tratamentului proceselor infecțioase cronice, mai cu seamă când microbiile au o antibioretistență esențială. Rezultă deci că utilizarea preparatelor imunotrope, adică a celor ce dispun de o coacțiune electivă asupra imunității, este justificată în tratamentul complex al maladiilor infecțioase cronice [2, 3, 17, 21, 24, 44].

Concomitent cu efectele imunomodulatoare, preparatul polyoxidonium dispune de efecte pronunțate de detoxifiere, antioxidante, sporește capacitatea de rezistență a membranelor celulare la impactul citotoxic al preparatelor medicamentoase și substanțelor chimice [41, 43].

Includerea probioticului lichid din lactobacterii în terapia complexă a pacientelor cu BIP restabilește echilibrul citochimic, fapt confirmat prin normalizarea nivelurilor IL-1p, IL-6, mărite inițial și scăderea veridică a γ -interferonului [34].

Experiența clinică demonstrează eficacitatea și inofensivitatea utilizării polyoxidoniumului în infecțiile acute și cronice, îndeosebi la indivizii imunocompromiși, adică la persoanele cu semne de imunodeficiență secundară. Aceste avantaje, cum a fost deja menționat, sunt determinate de capacitățile imunomodulatorii, detoxifiante și antioxidante ale preparatului în cauză.

Concluzii

1. Insuficiența sistemului imun la pacientele cu maladii inflamatorii ale organelor genitale interne se reflectă asupra particularităților derulării clinice și a rezultatului curativ și servește drept cauză esențială de acutizare a procesului patologic. Devierile persistente în sistemul imun duc în final la instaurarea imunodeficienței, constituind un fundal de evoluare a maladiilor inflamatorii cronice ale organelor genitale interne și a recidivelor. Acest aspect actualmente este deosebit de important, luând în calcul modificările ecologice care impun diminuarea reactivității imunologice la ginecopate.

2. Utilizarea pe larg a preparatelor antibacteriene, imunostimulatoare nespecifice și a interferonilor nu s-a soldat cu rezultate pozitive și prognosticuri favorabile în tratamentul final al pacientelor. Frecvent se înregistrează trecerea procesului inflamator acut în forma latentă, iar indicatorii imunității stagnează la nivelul inițial.

3. Cu toate că problemele BIP au fost obiectul unui număr impunător de studii științifice, multe probleme continuă să rămână nesoluționate. În particular, problemele ce țin de dificultatea diagnosticului, de preexistența maladiilor inflamator-infecțioase ce induc erori de diagnostic în 43,5% cazuri, suplimentar, în 37,8% cazuri diagnosticul este incomplet, de determinarea gradului de severitate al maladii, care în final influențează volumul aplicațiilor terapeutice.

4. Profilaxia, evidențierea grupurilor de risc în funcție de frecvența recidivelor, diagnosticul timpuriu cu evaluarea complexă a statutului imun, tratamentul consecutiv, suplimentat cu imunocorecția adecvată, cu restabilirea ulterioară a funcției menstruale și celei reproductive capătă în prezent o importanță deosebită pentru conduita pacientelor cu procese inflamatorii cronice în acutizare.

5. Evaluarea clinică și cea paraclinică complexă rămân de perspectivă la pacientele cu BIP și prevăd implementarea determinării markerilor inflamației sistemice și endotoxicozei, evaluarea reactivității activității imunologice, în scopul concretizării mecanismelor patogenetice de dezvoltare a maladiilor inflamatorii la femeile de vârstă reproductivă și soluționării sarcinii de perfecționare a diagnosticării gradului de severitate al procesului inflamator.

Bibliografie

- Bernardis, F. De, Lucciarini R., Boccanera M. et al. *Phenotypic and Functional Characterization of Vaginal Dendritic Cells in a Rat Model of Candida albicans Vaginitis*. In: Infection and immunity, 2006, vol. 74(7), p. 4282-4294.
- Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V., Cherkasov S.V. *Associative Symbiosis*. Yekaterinburg. Ural. Otd. Ross. Akad. Nauk. 2007, p. 123.
- Cherkasov S.V. *Bacterial Mechanisms of Colonial Resistance*. In: Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol., 2006, № 4, p. 100.
- Chung K.F., Adcock I.M. *Signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease*. In: Eur. Respir. J., 2005, nr. 26, p. 762-763.
- Crocsman S.H. *The Challenge of Pelvic Inflammatory Disease*. In: Am. Fam. Physician., 2006; nr. 73, p. 859-864.
- Evans D.T., Jaleel H., Kinsella M.T., Aggarwal V. *A retrospective audit of the management and complications of pelvic inflammatory disease*. In: Int. J. STD AIDS, 2008, vol. 19, № 2, p. 123-124.
- Halperin R., Svirsky R., Vaknin Z. et al. *Predictors of tuboovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease*. In: J. Reprod. Med., 2008, nr. 53, p. 40.
- Feodorova V.A., Lyapina A.M., Ulianova O.V., Polyania T.I., Eliseev Yu.Yu. *High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of Chlamydia and Yersinia*. In: Procedia in Vaccinology, 2012, № 6, p. 93-97.
- Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. *Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway*. In: Life. Sci., 2007, № 24-25, p. 2325-2329.
- George Cr. *From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney*. In: J. Nephrol., 2006, nr. 19, suppl 10, p. 88-97.
- Ilmer M., Bergauer F., Friese K., Mylonas I. *Genital tuberculosis as the cause of tuboovarian abscess in an immunosuppressed patient*. In: Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 2009.
- Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M. et al. *Recurrent pregnancy loss and inappropiate local immune response to sex hormone*. In: Am. J. Reprod. Immunol., 2007, vol. 57, № 2, p. 160-165.
- Karalnik B., Denisova T., Slavco E., Kalymbetov A., Tuganbaev T. *Experimental evaluation of the influence of immunomodulation on the dynamic of lymphocyte antigen (ABL) and antibodies to them. Family health in the XXI century. Papers of the XIY Intern*. In: Sci. Conference, 2010, Rimini-Perm, p. 202-205.
- Khaitov R.M. *Immunology*. M.: GEOTAR-Media Publishing Group, 2008, 256 p.
- Kokryakov V.N. *Notes on Innate Immunity*. St. Petersburg: Nauca, 2006. p. 63.
- Lebedev K.A., Ponyakina I.D. *Immunology of Image-Recognition Receptors*. Moscow, 2008, p. 9.
- Lobacova E.S., Bukharin O.V. *Symbiosis as a From of Organism Existence; in Symbiosis and its Role in Infection*. Yekaterinburg: Ural'sk Otd. Ross. Akad. Nauk., 2011. p. 33.
- Marino J.H., Wiele C.J., Everhart I. M. et al. *Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation*. In: J. Interferon Cytokine Res., 2006, v. 26, № 10, p. 748-759.
- Omarova M., Karalnik B., Denisova T., Kalymbetov A. *Influence of immunomodulation on the first stage of antigen specific response to herpes vaccine in experiment*. In: Medical and Health Science Jurnal, 2011, vol. 8, p. 21-26.
- Segal A.W. *How neutrophils kill microbes*. In: Annu. Rev. Immunol., 2005, vol. 23, p. 197-223.
- Shank A.E., Kolter R. *New Developments in Microbial Interspecies Signaling*. In: Curr. Opin. Microbiol., 2009, vol. 12, no. 2, p. 205.
- Strieker R.B., Winger E.E. *Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin*. In: Am. J. Reprod. Immunol., 2005, vol. 54, № 5, p. 390-396.
- Trautmann G.M., Kip K.E., Richeter H.E. et al. *Do short-term markers of treatment efficacy predict long-term*

- sequelae of pelvic inflammatory disease. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2008, nr. 198, p. 30.
24. Usvyatsov B.Ya. *New Approaches to Structural-Functional Analysis of Human Microsymbiocenosis*. Yekaterinburg: Ural'sk Otd. Ross. Akad. Nauk., 2011. p. 61.
 25. Voss S., Welte S., Fotin-Mlecsek M. et al. *CD 14 domain with lipopolysaccharide-binding and neutralizing activity*. In: Chembiochem, 2006, V. 7, № 2, p. 275-286.
 26. Аленькина С.А. *Клинико-лабораторные критерии тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного периода*. Автореф. дисс. к.м.н., Саратов, 2011, 21 с.
 27. Аракелян Б.В., Рухляда Н.Н., Мельников А.С., Санина М.А. *Возможности иммунокорректирующей терапии обострений хронических заболеваний органов малого таза*. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010, т. 9, № 6, с. 21-24.
 28. Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Покачалова М.В. и др. *Диагностические возможности белков семейства макроглобулинов при воспалительных и ретенционных опухолевидных образованиях, доброкачественных и злокачественных опухолях яичников*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2010, № 5, с. 7-10.
 29. Балакшина Н.Г., Кох Л.И. *Хирургическое лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Бюллетень сибирской медицины, 2010, № 1, с. 70-65.
 30. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Горшилин А.В. *Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения*. В: Российский вестник акушера-гинеколога, 2009, № 2, с. 65-68.
 31. Гизингер О.А., Зиганшина Т.А., Зиганшин О.Р. *Возможность использования иммунокорректирующей терапии при лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста*. В: Вестник дерматологии и венерологии, 2011, № 2, с. 3-9.
 32. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Молоткова Д.Е. и др. *Принципы диагностики и рациональной антибиотикотерапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2009, Т. 8, № 2, с. 47-55.
 33. Горин В. С., Мальтинская Н. А., Сагинор М. Е., Аракелян С. Г., Лапицкий Д. А. *К вопросу о коррекции иммунного статуса у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки*. В: Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Выпуск XIV, Красноярск, 2007, с. 263-268.
 34. Еланкова Н. Н. *Новые подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза*. Автореф. дисс. к.м.н., Иваново, 2011, 21 с.
 35. Железникова Г.Ф. *Цитокины как медиаторы течения и исхода инфекций*. В: Цитокины и воспаление, 2009, № 8, с. 10-17.
 36. Каграманова Ж.З. *Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2006, № 5, с. 29-33.
 37. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб, Фолиант, 2008, 552 с.
 38. Козлова М.И. *Иммуномодулирующее действие иммуноглобулинов при гнойно-септических осложнениях хирургии*. В: Ал. Имм. 2011, т. 12, № 1, с. 98-99.
 39. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. *Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Трудный пациент, 2010, т. 8, № 8, с. 4-8.
 40. Макаренко Т. А. *Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, патогенез, клиника, принципы дифференцированной терапии*. Автореф. дисс. доктора медицинских наук, Новосибирск, 2013, 36 с.
 41. Москвичов Э.П. *Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокінового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину*. В: Запорожский медицинский журнал, 2013, № 2 (77), с. 32-35.
 42. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 376 с.
 43. Петрушенко Д.А. *Морфологические изменения в сетчатке под влиянием полиоксидона при экспериментальной хронической алкогольной интоксикацией*. В: Таврический мед.-биол. вестник, 2011, т. 14, № 4, с. 315-317.
 44. Пинегин Б. В., Сараф А. С. *Иммуномодуляторы в лечении инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта*. В: Лечащий врач, 2008; № 9:1, с. 45-50.
 45. Сагинор М. Е. *Оптимизация лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (с использованием методом экстракорпоральной гемокоррекции)*. Автореф. дисс. к.м.н., Новокузнецк, 2008, 24 с.
 46. Сенникова О. Б. *Оптимизация лечения больных рецидивирующими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов*. Автореф. дисс. к.м.н., Пермь, 2009, 24 с.
 47. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. *Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2)*. В: Сибирский медицинский журнал, 2008, № 8, с. 5-8.
 48. Степанова Ю.В. *Клинико-иммунологические аспекты применения гравитационной терапии у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки*. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Самара, 2012, 158 с.
 49. Стрекалова Е. Л. *Оптимизация лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки*. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2007, 24 с.
 50. Удовика Н.А., Шельгин А.С. *Гнойные и септические заболевания в гинекологии*. В: Жіночий лікар, 2011, №2, с. 27-31.
 51. Хардииков А.В. *Хронический сальпингоофорит: патогенетические механизмы формирования, диагностическая и лечебная тактика*. Автореферат докт. диссертации., М., 2010, с. 3-7.
 52. Шахова О.Б., Тихомирова Н.И., Булава Г.В., Баженов А.И., Саттарова З.И. *Прогностическая значимость интерлейкинов и белков острофазного ответа у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2011, № 5, с. 12-15.

Prezentat la 25.07.2014

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК

И.В. ЦЫБЫРНЭ, В.Н. АНДРЕЕВ,

Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н. Тестемицану

Summary

Expert assessment of determining Limited Potentialities and Working Capacities in Renal Diseases

This is a survey of literature that treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification, clinical picture with the characteristics and forms of the disease development and diagnosis, the differential one inclusively.

The rehabilitation measures in the acute and chronic forms of pyelonephritis, in exacerbations, complications, with repeated follow-up examinations and observation preventing the possible events are treated. The determination of limited potentialities and working capacities lasting for short or long periods of time, indications for employment with changed working conditions for those with acute and chronic pyelonephritis are discussed.

Keywords: acute pyelonephritis, chronic pyelonephritis, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, rehabilitation, employment

Rezumat

Expertiza determinării posibilităților și capacității de muncă limitate în afecțiunile renale

Trecând în revistă literatura de specialitate, prezentăm la nivel științific contemporan problemele incidenței, cauzelor, patogenezei, clasificării, tabloului clinic cu caractere și forme de dezvoltare, de diagnosticare, inclusiv diagnosticul diferențiat.

Sunt abordate problema măsurilor de reabilitare în formele acută și cronică de pielonefrită, în exacerbări și complicații, evidența bolnavilor și supravegherea lor ulterioară, menite să prevină posibilele agravări. Sunt discutate determinarea posibilităților fizice și a capacității de muncă limitate, care durează perioade de timp mai scurte sau mai lungi, indicațiile pentru angajarea în câmpul muncii, dar în condiții modificate, a pacienților cu pielonefrită acută sau cronică.

Cuvinte-cheie: pielonefrită acută, pielonefrită cronică, etiologie, patogeneză, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, profilaxie, angajare în câmpul muncii

Введение

Пиелонефрит (ПН) – неспецифическое инфекционное воспаление стенок почечных лоханок, паренхимы почек, канальцев, тубуло-интерстициальной ткани с последующим пораже-

нием сосудов и клубочков. Среди всех заболеваний почек пиелонефрит занимает первое место. ПН, особенно хронический, является – хотя и реже чем ХДГН – причиной почечной недостаточности [3, 20]. Пиелонефритом заболевают лица обоего пола, но чаще болеют дети и женщины в молодом возрасте.

Классификация

Различают пиелонефрит односторонний и двухсторонний, первичный и вторичный, острый (первичный и вторичный) и хронический рецидивирующий, который бывает по периоду *активным* (*обострение*) и *ремиссией*, по частоте обострений – *редким*, *средним* и *частым* (более 2 раз в году), по функции почек – *без* и *с нарушением*, *легкой*, *средней* и *тяжелой* степени течения.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит (ОПН) протекает по типу серозного или гнойного воспаления, хотя серозный встречается чаще чем гнойный.

Этиология, патогенез. Среди многих причин возникновения пиелонефрита, инфекция является наиболее частой. А среди возбудителей называют кишечную палочку, стафилококк, стрептококк, энтерококк, синегнойную палочку, протей, ассоциации микробов, вирусы, грибы и др. Так, у больных с ОПН определяли синегнойную палочку [7], кишечную палочку [11], стафилококк [12], энтерококк-Хира [4], инфекцию в почечном трансплантате [8], *Aktinobaculum* в почечном трансплантате [9] и т.д.

У некоторых больных ОПН не находят бактериального возбудителя. Что касается путей заражения, то ими являются гематогенный и урогенный. По данным Ю. Аляева и соавт. (2001), G. Kallstrom et al. (2011), основной путь проникновения инфекции в почки гематогенный. G. Kallstrom et al. (2011) выделили одинаковый штамм стафилококка в эпидерме, крови и мочи у больного с острым пиелонефритом. По данным Б.И. Шулутко, А.М. Ратнер (1990), М.Д. Коротова, В.Г. Помникова (2005), основной путь проникновения инфекции в почку урогенный, восходящий при инструментальном вмешательстве, половом акте, воспалении мочевого пузыря, простаты, воспалительных процессов в женских половых органах и т.д.

В возникновении и развитии ОПН большую роль играют анатомические аномалии мочевых путей, нарушение уродинамики и провоцирующие факторы: переутомление, гиповитаминозы, беременность, инфекции желчевыводящих путей,

болезни – мочекаменная, сахарный диабет, колит и др. В патогенезе пиелонефрита ряд авторов придают значение наследственной предрасположенности, состоянию реактивности организма, его гомеостаза, иммунологической реактивности, массивности, вирулентности инфекции и т.д.

Клиника, течение, диагноз. Клиника ОПН зависит от степени течения (первичный с симптомами тяжелого инфекционного заболевания и вторичный с симптомами местного проявления).

ОПН характеризуется триадой течения – ознобом с повышением температуры тела, болями в пояснице (положительный симптом Пастернацкого), дизурическими расстройствами (полиурия, зуд, жжение, позывы к мочеиспусканию и др.), а также общей слабостью и головными болями. При тяжелой и средней степени течения температура тела может повышаться до 39-40°C с ознобами и профузными потами, резкой адинамией и общей слабостью. Легкая степень течения характеризуется преимущественно местными почечными симптомами.

Диагноз ОПН базируется на анамнезе, клинических, лабораторных в динамике, инструментальных (рентгенологическое в периоде ремиссии – внутривенная урография, цистография, ретрография, цистометрия и др., УЗИ, доплерография, стинциграфия и др.) методах исследования. Н. Mohammadiafari et al. (2012) инструментальными методами (УЗИ, доплерография, стинциграфия) выявляли рубцы в почках при ОПН. Однако ведущими в диагностике ОПН являются лабораторные методы исследования, в том числе и посев мочи. При микроскопии мочевого осадка определяется большое количество лейкоцитов.

Для диагностики ОПН определяют качественные особенности лейкоцитов (клетки Штернгеймера-Мальбина). В моче имеет место микрогематурия, протеинурия. Для изучения функционального состояния почек определяют мочевины, креатинин и др. параметры крови.

Гематологические исследования характеризуются лейкоцитозом, сдвигом гемограммы влево, повышением СОЭ.

Диагноз ОПН иногда представляет трудности, особенно при легкой степени течения.

Все больные с высокой и средней степени активности ОПН нуждаются в обязательной госпитализации. Однако R. Colgan et al. (2011) считают, что стационарное лечение показано для пациентов с тяжелыми заболеваниями или осложнениями (паранефрит, некроз почечных сосочков, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь и др.). Для большинства больных ОПН подходит амбулаторное лечение.

Реабилитационные мероприятия. Основной метод терапии ОПН – консервативное комплексное лечение, включающее: антибактериальные препараты широкого спектра действия – цефалоспорины III и IV поколения, фторхинолоны, амигликозиды, полусинтетические макролиды с учетом антибиогаммы и нефротоксичности; гепарин в малых дозах до 10 дней; нестероидные противовоспалительные препараты; средства улучшающие реологические свойства крови, артериальное и венозное кровообращение; небольшие дозы салуретиков и т.д.

В тяжелых случаях и в стационаре показано применение одновременно двух антибиотиков. T. Sandberg et al. (2012) лечили ОПН ципрофлоксацином по 500 мг (таблетка) два раза в сутки в течении 7 и 14 дней и считают, что короткие курсы (7 дней) антибиотика успешны и безопасны. D.W. Park et al. (2012), когда причиной ОПН была кишечная палочка, лечили эртапенем по одному грамму раз в сутки с эффективными и безопасными результатами.

I.N. Leon et al. (2012) отмечают, что в регионах, где причиной ОПН является кишечная палочка, мало имеется информации об эффективности лечения ОПН ципрофлоксацином.

В комплексном лечении ОПН используют нитрофурановые препараты, налидиксовую кислоту, нитроксолин (5-нок), сульфаниловые препараты, диатермию на поясничную область при рассасывании процесса и т.д.

При отсутствия эффекта от комплексной консервативной терапии переходят к хирургическому лечению (Ю. Аляев и соавт., 2001). Питание больных должно быть полноценным, высоко калорийным с достаточным содержанием витаминов.

В плане профилактики ОПН важное значение имеет санация хронических очагов инфекции в полости рта, носоглотке, желудочно-кишечном тракте, малом тазу, являющихся источником гематогенного заноса возбудителей в почки, устранение причин, затрудняющих отток мочи, борьба с запорами, гигиенические мероприятия, особенно у девочек и у беременных женщин, препятствующие восхождению инфекции по мочевыводящим путям в почки и т.д. Лечение, особенно с тяжелой степенью активности, необходимо проводить в стационаре до снижения температуры тела, нормализации мочевого осадка и ликвидации бактериемии.

Пребывание больных в стационаре должно быть не менее 4-5 недель, а после выписки на 5-7 дней продлевается больничный лист.

При затяжном, осложненном течении с высокой активностью двухстороннего пиелонефрита у пожилых пациентов G.Valda et al. (2011) наблюдали тяжелую почечную недостаточность и которым пришлось применить гемодиализ. Сроки пребывания больных в стационаре удлиняются до 3-4 месяцев.

При ранней диагностики и своевременном лечении ОПН у 90% больных болезнь заканчивается выздоровлением. Но у лиц физического труда, работа которых протекает в неблагоприятных метеоусловиях (холодные и сырые помещения, сквозняки и т.д.), могут возникнуть рецидивы. Посему, для профилактики рецидивов больные, перенесшие ОПН, нуждаются в диспансерном наблюдении у врачей – семейного, участкового, уролога – длительностью не менее года.

Больные один раз в 3 мес. подвергаются осмотру, измерению АД, записи ЭКГ, исследованию мочи с определением лейкоцитов, бактерий и других элементов, остаточного азота, креатинина, мочевины в крови.

Больные перенесшие ОПН должны быть трудоустроены в теплом, сухом помещении, лишенном сквозняков и т.д.

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит (ХПН) в большинстве случаев является следствием ОПН. Однако имеется мнение о возможности существования первичного ХПН.

Причины перехода ОПН в ХПН окончательно не установлены. Считают, что имеют значение характер возбудителя (например, кишечная палочка), снижение общей реактивности, аутоиммунные механизмы, поздние диагностика, госпитализация и лечение, недостаточные сроки лечения, преждевременная выписка на работу и др.

Клиника, течение, диагноз. Клинические проявления ХПН зависят от степени течения. При легкой степени ХПН часто протекает скрытно, бессимптомно и диагностируется при случайном исследовании мочи (незначительные лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия, полиурия).

В фазе обострения наблюдаются три классических синдрома: мочевого, дизурического и интоксикационный. Больные жалуются на слабость, потливость, периодические ознобы, повышение температуры тела, головную боль, боли в пояснице и т.д. Дизурический синдром характеризуется полиурией как днем, так и ночью.

В мочевом осадке лейкоцитурия, бактериурия, цилиндроурия. Часто развивается артериальная гипертензия. У одних больных артериальное

давление (АД) достигает высоких цифр, у других принимает злокачественное течение. Нарушается функция почек – повышается содержания мочевины, остаточного азота в крови, снижается клубочковая фильтрация. В крови анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ. Наиболее информативной пробой для определения лейкоцитов в моче является проба Каковского-Аддиса [3]. Что касается бактерий в моче, то их надо определять до антибактериальной терапии.

Для определения размеров и других параметров почек применяют инструментальные (рентгенологическое в фазе ремиссии, УЗИ, доплерография, скintiграфия и др.) методы исследования. Рентгенографические признаки – расширение лоханок, изменение структуры чашечек и т.д. Дифференциальную диагностику следует проводить с ХДГН, гипертонической болезнью, амилоидозом, диабетическим нефросклерозом и т.д.

Реабилитационные мероприятия. Лечение ХПН является серьезной проблемой. Больные ХПН с обострением нуждаются в щадящем режиме, в соблюдении правильного питания. Разрешается кушать все фрукты, овощи, мясные и молочные продукты, выпивать 1,5-2 л. жидкости в сутки (вода, фруктовые и овощные соки, брусничная, клюквенная морс при отсутствии задержки мочи). Из пищевого рациона исключают острые блюда, приправы, специи, алкогольные напитки, мясные, рыбные бульоны. При гипертонии количество поваренной соли ограничивается до 3-4 г.

Лечебная тактика при обострении ХПН такая же, как и при остром воспалительном процессе и в стационарных условиях. Одним из принципов лечения ХПН является частая смена антибактериальных препаратов (ампициллин, ампиокс, карбенициллин, цефалоспорины III-IV поколения и др.), определение вида микроба, его чувствительности к тому или иному антибиотику и минимальной токсичности антибиотика. Так, S.N.Chatokhina et al. (2012) считают, что лечение обострения ХПН требует долгосрочной антибактериальной терапии с частой сменой антибиотиков.

Лечение может быть непрерывным в течение 8-12 мес. или прерывистым (курсами) по 15 дней в месяц. Некоторые исследователи непрерывное лечение проводят до исчезновения в моче лейкоцитурии и бактериурии, часто (через 7 дней) сменяя антибактериальные препараты. После непрерывного лечения, в течение 4-5 мес. проводят прерывистое лечение под постоянным клиническим и лабораторным контролем. В перерывах между курсами активной противомикроб-

ной терапии и в период ремиссии рекомендуется принимать отвары полевого хвоща, зверобоя, толокнянки, почечного чая, ромашки, листьев брусники, шалфея, можжевельника и др.

G.V. Nurtinova et al. (2011) в комплексном лечении обострения ХПН применяли магнитолазеротерапию и отмечают значительное улучшение иммунного статуса.

I.P. Kudriashova et al. (2011), кроме базовой терапии, при обострении ХПН применяли циклоферон, I.V. Gordiushina et al. (2011) – цитофлавин и отмечают улучшение и даже нормализацию фракций фосфолипидов в крови. При гипертонии в комплексном лечении назначают гипотензивные препараты – ингибиторы АПФ и др.

На фоне антибактериального лечения показаны витамины, антигистаминные и др. средства, тепловые процедуры, физиотерапевтическое лечение. Важными вспомогательными методами терапии являются санаторно-курортное лечение (Трусковец, Железноводск и др. в фазе ремиссии и нормальной функции почек) и восстановление нормального оттока мочи (ношение бандажа при нефроптозе, борьба с запорами, метеоризмом, оперативные методы лечения и т.д.).

Профилактика заключается как в предотвращении развития, так и обострения ХПН.

Огромное значение для профилактики развития ХПН имеет своевременное и рациональное лечение ОПН. Важное значение в профилактике имеет санация инфекционных очагов в мочевых и вне мочевых путей, устранение местных изменений, вызванных нарушением уродинамики мочи, повышение реактивности организма и др. В целях профилактики обострений ХПН больные должны избегать простуд, переохлаждений, принимать лечение антибактериальными препаратами с соблюдением постельного режима при всех интеркурентных заболеваниях. Из пищевого рациона должны быть исключены острые блюда, приправы, специи, алкогольные напитки, кофе, мясные, рыбные навары. Противопоказана тяжелая физическая работа.

Больные, страдающие ХПН, должны находиться на диспансерном учете у семейного, участкового врача на протяжении всей жизни. Осмотры врачом с активным лечением и обследованием проводятся 3-4 раза в году. Большое значение имеет трудовое устройство, особенно рабочих работающих вне помещения.

Врачебно-трудовая экспертиза

Общая продолжительность нетрудоспособности и показания к трудовому устройству зависят

от степени активности воспалительного процесса (легкая, средняя и тяжелая). При высокой степени активности ХПН общий срок временной нетрудоспособности составляет примерно 12-14 недель (3-3,5 мес.) и только по заключению ВТЭК.

По данным М.А. McDonnold et al. (2011), в США для 29 женщин больных пиелонефритом и одновременно беременных сроки пребывания только в стационаре составляли 12 недель.

При длительном течении ХПН могут появляться кризовые состояния (высокое АД и др. симптомы). При таком состоянии больным выдается больничный лист на несколько дней. Интеркурентная инфекция, являющаяся одной из причин обострения ХПН, требует проведения антибактериальной терапии и временной нетрудоспособности (больничный лист). Тяжелая физическая работа в сыром, холодном помещении больным ХПН противопоказана. Изменения условий работы осуществляются только по заключению ВТЭК.

При непрерывно рецидивирующем течении ХПН с высоким АД и частыми кризами, выраженной анемией, нарушением функции почек и неблагоприятным прогнозом, больных следует направлять на ВТЭК для определения группы инвалидности.

Выраженная сердечно-сосудистая недостаточность, гемиплегия вследствие инсульта, уремия также являются основанием для установления группы инвалидности. Такие больные нуждаются в постоянном уходе и медицинской помощи.

Медико-социальная экспертиза

Критерии инвалидности. Определение инвалидности при хроническом пиелонефрите зависит от степени выраженности почечной недостаточности и состояния сердечно-сосудистой системы при гипертоническом синдроме течения.

Литература

1. Аляев Ю. и соавт. *Острый пиелонефрит*. В журнале: Врач, 2001, №6, с. 17-20.
2. Коротов М.В., Помников В.Г. *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации*. Санкт-Петербург: издательство Гипократ, 2005.
3. Шулуто Б.И., Ратнер А.М. *Заболевание почек*, Л.М., 1990, с. 3. 4.Chan T.S., Wu M.S., Suk F.M., Chen C.N., Chen Y.F., Hou Y.H., Lies G.S. *Enterococcus hirae-related acute pyelonephritis and cholangitis with bacteremia: an unusual infection in humans*. In: Kaohsiung J. Med. Sei, 2012 Feb., nr. 28 (2), p. 111-4. doi: 10.1016/j.kims. 2011.06.027. Epub 2011 Sep. 10.
5. Colgan R. Williams V. Johnson J. R. Department of Family and Community Medicine. University of Maryland School of Medicine. Baltimore. MD 21201. USA.

- Coment in Am. Fam. Physician., 2012 May 15, nr. 85 (10), p. 949: author reply 949-950.
6. McDonnold M.A., Friedman A.M., Raker C.A., Anderson B.L. *First-trimester pyelonephritis is associated with later initiation of prenatal care: a retrospective cohort analysis*. In: Am. J. Perinatol., 2012 Feb., nr. 29 (2), p. 141-146. doi: 10.1055/s-0031-1295655. Epub 2011 Dec 5.
 7. Flateua C., Janvier F., Delacour H., Males S., Ficko C., Andriamanantena D., Jeannot K., Merens A., Rapp C. *Recurrent pyelonephritis due to NDM-1 metallo-beta-lactamase producing Pseudomonas aeruginosa in patient returning from Serbia*. France, 2012. In: Euro Surveill., 2012, Nov. 8, nr. 17 (45), doi: pii: 20311.
 8. Floc'h A.P., Buchler V., Bruyere F. *Characteristics of acute pyelonephritis in renal transplant patients*. In: Prog. Urol., 2012 Jun., nr. 22 (7), p. 397-401. doi: 10.1016/j.purol.2012.01.012. Epub 2012 Feb 22. French.
 9. Gupta A., Gupta P., Khaira A. *Actinobaculum schaalii pyelonephritis in a kidney allograft recipient*. In: Iran. J. Kidney Dis., 2012 Sep., nr. 6 (5), p. 386-388.
 10. Gordiushina I.V., Savchenko R.P., Sukhanov D.S., Petrov Alu., Romantsov M.G. *The role of examination of lower urinary tract function in choice of treatment policy in patients with chronic cystitis and chronic nonobstructive pyelonephritis*. In: Urologia, 2011 Nov.-Dec., nr. 6, p. 4-8.
 11. Jeon I.H., Kim K., Han W.D., Song S.H., Park K.U., Rhee J.E., Song K.H., Park W.B., Kim E.S., Park S.W., Kim N.J., Kim H.B. *Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by Escherichia coli in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2012 Jun., nr. 56(6), p. 3043-3046. doi: 10.1128/AAC.06212-11. Epub 2012 Mar 5.
 12. Kallstrom G., Chang T., Albertson V., Morilla D., Fisher M.A., Eberly D. *Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women*. In: Am. Fam. Physician., 2011 Sep. 1, nr. 84(5), p. 519-526.
 13. Kim S.H., Kim Y.W., Lee H.J. *Doppler ultrasonography as predictive tool for permanent kidney damage following acute pyelonephritis: comparison with dimercaptosuccinic acid scintigraphy*. In: Iran J. Kidney Dis., 2011 Nov., nr. 5 (6), p. 386-391.
 14. Kudriashova I.P., Ospel'nikova T.P., Ershov F.I. *Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis*. In: Emerg. Med. Clin. North. Am., 2011 Aug., nr. 29 (3), p. 539-552.
 15. Mohammadiafari H., Aalae A., Salehitar T., Shiri A., Khabemloo M., Shahmohammadi S. *Electrolyte disturbances in acute pyelonephritis*. In: Pediatr. Nephrol., 2012 Mar., nr. 27 (3), p. 429-433. doi: 10.1007/s00467-011-2020-9. Epub 2011 Oct. 8.
 16. Nurdinova G.M., Chrnysheva L.P., Galimova E.S. *Empiric treatment of pyelonephritis*. In: Urologia, 2011 Mar.-Apr., nr. (2), p. 67-73.
 17. Park D.W., Peek K.R., Chung M.H., Lee J.S., Park Y.S., Kim H.Y., Lee M.S., Kim J.Y., Yeom J.S., Kim M.J. *Comparison of ertapenem and ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis and other complicated urinary tract infections in Korean adults: a randomized, double-blind, multicenter trial*. In: J. Korean Med. Sci., 2012 May, nr. 27 (5), p. 476-483. doi: 10.3346/jkms.2012.27.5.476. Epub 2012 Apr 25.
 18. Sandberg T., Skoog G., Hermansson A.B., Kahlmeter G., Kuylenstierna N., Lannergard A., Otto G., Settergren B., Ekman G.S. *Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomized, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial*. In: Lancet, 2012 Aug. 4, nr. 380(9840), p. 484-490. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60608-4. Epub 2012 Jun. 21.
 19. Shatokhina S.N., Dasaeva L.A., Shatokhina I.S., Shabalina V.N., Shilov E.M. *Peculiarities of diagnostics of weakly symptomatic clinical course of chronic pyelonephritis*. In: Klin. Med. (Mosk.), 2012, nr. 90(1), p. 69-71.
 20. Yadla V., Parvithina S., Yanala S., Chennu K., Velankivenkata S., Bodagala V., Amancharla Yadagiri L., Kalawat T., Vishnubhotla S. *Antioxidant and membrane protector treatment of chronic pyelonephritis*. In: Eksp. Klin. Farmakol., 2011, nr. 74(4), p. 27-30.

Prezentat la 22.06.2014



GHEORGHE SPRÂNCEANU – SPECIALIST MARCANT ÎN IGIENA MUNCII

Omagiu la 80 de ani

Gheorghe Sprânceanu, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, cercetător marcant în domeniul igienei este considerat, cu adevărat, fondatorul disciplinei de igiena radiațiilor în republica noastră.

Domnul conferențiar este născut la 2 octombrie 1934 în comuna Recea, județul Bălți, în familia lui Constantin și Maria Sprânceanu, de la care a și moștenit, probabil, dragostea de oameni și de plaiul natal.

În perioada 1943-1950, învață la școala din comuna natală, urmând apoi, în anii 1950-1953, studiile la Școala de medicină din Bălți. După absolvirea școlii începe activitatea practică de felcer în comuna Recea, iar în 1953 este încadrat pentru trei ani în rândurile armatei. Revine la baștină în anul 1955 și își continuă activitatea în domeniul medicinei, ca apoi, în 1956, să fie înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Absolvește cu succes Facultatea *Medicină Generală* în anul 1962. În perioada studenției, domnul Gheorghe Sprânceanu a reușit să îmbine activitatea de student cu cea practică, activând paralel ca asistent medical în diverse instituții medicale.

După absolvirea facultății, administrația ISMC îi recomandă lui Gheorghe Sprânceanu să-și continue studiile. Astfel, în perioada 1962-1964 își face studiile în aspirantură la Catedra *Igienă*, desfășurând o activitate amplă de cercetare în domeniul fiziologiei și igienei muncii. În anul 1966 susține teza de doctor în medicină cu tema *Evaluarea igienică a condițiilor de muncă ale angajaților fabricilor de confecționare a țigaretelor*.

Activitatea profesională o consacră procesului didactico-științific la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, actuala Universitate de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. În anii 1962-1967 activează ca asistent la Catedra *Igienă* a Universității, iar din anul 1967 – în calitate de conferențiar universitar. Cercetările de bază ale dlui Sprânceanu se referă la evaluarea condițiilor de muncă, a stării fiziologice a organismului și sănătății muncitorilor din sfera de cultivare și prelucrare a tutunului.

În anul 1972, conform ordinului MS, a fost organizat Laboratorul specializat *Igiena muncii angajaților în tutunărit*. Organizatorul, fondatorul și conducătorul acestui laborator a fost domnul Gheorghe Sprânceanu. Rezultatele științifice obținute în procesul cercetărilor condițiilor și factorilor nocivi de muncă au permis elaborarea unui șir de măsuri profilactice în vederea ameliorării stării de sănătate a angajaților în această sferă de activitate. Rezultatele investigațiilor științifice ale Domniei Sale se regăsesc în cele peste 250 de lucrări științifice, inclusiv elaborări metodice, broșuri, articole. Cele mai importante și valoroase materiale au fost prezentate la diverse congrese și conferințe științifice naționale și internaționale.

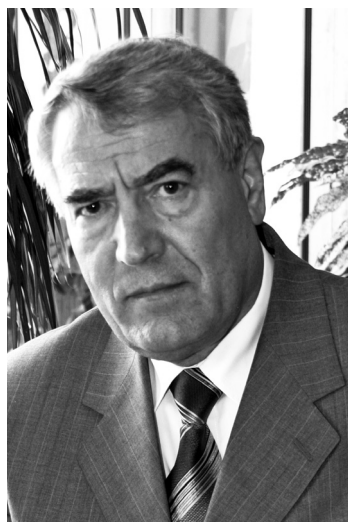
Pe parcursul anilor de activitate, dl Gheorghe Sprâncenu a reușit să îmbine procesul de cercetare cu cel didactic, ținând cursuri speciale la igiena generală, igiena radiațiilor, ecologia umană. Paralel cu activitatea

profesională didactico-științifică, domnul Sprânceanu demonstrează abilități organizatorice și administrative. Activează ca prodecan al Facultăților *Pediatrie și Igienă și sanitarie* în anii 1966-1967, iar pe o perioadă de aproximativ de 5 ani exercită și funcțiile de consilier al Consiliului orașenesc Chișinău și președinte al Comisiei pentru ecologie, protecția mediului și resurselor naturale. În anii 1990-1993 deține funcția de vicepreședinte al Departamentului de Stat de Protecție a Mediului Înconjurător. Au fost apreciate la justa valoare cursurile de ecologie expuse de către domnul conferențiar Gh. Sprânceanu și de studenții de la Științe Reale.

Domnul Gheorghe Sprânceanu este o persoană cu fundamentale și vaste cunoștințe în diverse ramuri ale medicinei și fiziologiei muncii, un cecetător științific de înaltă calificare, un om modest, cinstit, cu verticalitate și valoroase calități morale. Este stimat de către colegi, studenți, medici și specialiști din domeniul sănătății publice și ecologice. Pentru rezultate remarcabile în diverse domenii de activitate în cadrul Universității de Medicină, domnul conferențiar Gheorghe Sprânceanu de mai multe ori a fost distins cu diplome de onoare.

Cu ocazia frumosului jubileu de 80 de ani, adresăm Domnului conferențiar urări de sănătate, voie bună, stare bună fizică, morală și pirituală, bucurii de la copii, nepoți, colegi și toți cei apropiați.

Colectivul Catedrei Igienă



PROFESORUL UNIVERSITAR VICTOR GHICAVII

Omagiu la 70 de ani

La început de august, opinia publică medicală din țară a venit cu un elogiu către cel care este membru corespondent al AȘM, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, șef Catedră *Farmacologie și Farmacologie Clinică* a USMF N. Testemițanu – dl Victor Ghicavii, personalitate distinsă, care în decursul activității sale manifestă calități de om curajos, onest, punctual, perseverent, cu energie și forțe nesecate, cu multă dragoste și mândrie pentru neam și țară.

Experiența profesională a dlui Victor Ghicavii a creat imaginea unui specialist deosebit, care prin erudiția sa vastă s-a afirmat în sfera medicală, fiind un cercetător celebru, pedagog iscusit, clinician consacrat, manager prin vocație.

Copilăria și-a petrecut-o în comuna natală, unde, alături de părinți și rude, a cunoscut prețul trudei țaranului. Tot în satul natal și-a făcut studiile medii. Dragostea de cunoștințe a manifestat-o din copilărie: a fost un elev sînguincios, cuminte și deștept. De mic copil îi erau aproape de inimă suferințele oamenilor, motiv care l-a adus peste ani la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde a fost înmatriculat în 1961.

Fiind student, dorința de a cunoaște și a însuși cât mai temeinic tot ceea ce e legat de suferințele omului bolnav l-a determinat pe Victor Ghicavii să fie prezent permanent în bibliotecă, în aule de studii, la patul bolnavului, pentru ca în scurt timp să se afirme printre cei mai buni studenți.

La finele studiilor universitare, în 1966, absolventul Victor Ghicavii a fost selectat și delegat în subordnatura Catedrei *Farmacologie*, condusă în acea perioadă de conferențiarul Constantin Matcovschi, iar apoi de profesorul universitar Efim Muhin (1968-1988), în scopul instruirii speciale pentru o eventuală activitate științifico-didactică.

Din 1968, manifestând perseverență și spirit analitic de cercetător științific, dl Victor Ghicavii realizează – la sugestia și cu concursul substanțial al profesorilor E. Muhin și S. Selezniiov (Institutul de Cercetări Științifice în Medicina de Urgență I.I. Djanelidze din Sankt-Petersburg) – o amplă și complexă investigație farmacologică, care se finalizează cu teza de doctor în științe medicale *Influența etironului și asocierii lui cu hexametoniu asupra circulației sangvine și regimului de oxigenare a organismului*, susținută cu succes în anul 1971. În anul 1978 devine conferențiar universitar.

Dl Victor Ghicavii, indiferent de postura universitară – asistent, conferențiar, profesor – a dat și dă dovadă de cunoștințe vaste în farmacologie. În baza investigațiilor, Domnia Sa a argumentat mai multe concepții care au servit ca punct de plecare pentru cercetările științifice ulterioare, pe care le-a continuat în colaborare cu Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Medicinii Experimentale din Sankt Petersburg sub conducerea renumitului savant, academicianul AȘM din URSS Boris Ivanovici Tkacenko. Prin activitatea sa a reușit să cristalizeze o nouă direcție de optimizare a corecției medicamentoase a dereglărilor hemodinamicii în stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută.

Cercetările noi științifice de valoare le-a oglinidit în teza de doctor habilitat în științe medicale *Corecția farmacologică a dereglărilor hemodinamice și echilibrului de oxigenare în hipotensiunile arteriale acute*, pe care a susținut-o în 1987 la Consiliul Științific Specializat al Institutului Științific de Medicină Experimentală a AȘM din URSS (or. Sankt Petersburg). Lucrarea

a fost apreciată atât în țară, cât și peste hotarele ei. În 1989, Comisia Superioară de Atestare a cadrelor științifico-didactice îi conferă titlul științific de profesor universitar.

Pregătirea profesională excelentă i-a permis domnului profesor Victor Ghicavii să fie ales prin concurs șef al Catedrei *Farmacologie Clinică* (1982), care în 1988 s-a comasat cu Catedra *Farmacologie* a Facultății *Medicină Generală*, unde este confirmat în funcția de șef Catedră *Farmacologie și Farmacologie Clinică*.

În 1986, dl Victor Ghicavii a fost numit vicerector pentru activitatea didactică. Profesorul este unul dintre autorii Concepției de instruire universitară și postuniversitară continuă a cadrelor de medici și farmaciști din Republica Moldova, militant activ al implementării ei în practică, promotor al instruirii postuniversitare prin rezidențiat și masterat.

În activitatea multilaterală și complexă, activitatea științifică a fost și rămâne prioritară. Domnul Victor Ghicavii a contribuit la realizarea mai multor proiecte și direcții științifice în domeniul farmacologiei și farmacologiei clinice: elaborarea medicamentelor, selectarea și utilizarea lor rațională, optimizarea tratamentului medicamentos al mai multor maladii și stări patologice, supravegherea și profilaxia complicațiilor tratamentului medicamentos, medicina personalizată.

Profesorul Victor Ghicavii este autor și coautor a peste 500 de lucrări științifice, dintre care 7 monografii, 8 manuale, 14 compendii și ghiduri, 11 indicații metodice, 65 de invenții, precum și a 15 medicamente autohtone – toate destinate ameliorării procesului instructiv, metodic și curativ. Domnia sa este fondatorul școlii științifice de farmacologie clinică, care studiază și implementează cele mai eficiente metode de utilizare rațională a medicamentelor. Sub conducerea domnului profesor Victor Ghicavii au fost susținute 20 de teze de doctorat și 6 de doctor habilitat în medicină și farmacie. În 2012, savantul Victor Ghicavii devine membru-corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

Domnul profesor Victor Ghicavii este un savant recunoscut nu numai în Moldova, dar și peste hotarele ei. Pentru meritele sale științifice deosebite și contribuția esențială la dezvoltarea farmacologiei, a fost ales Membru de onoare al Academiei Medicale din România (a. 1996) și al Academiei de Științe din SUA, al Societăților Științifice din Ucraina, Rusia și România.

De peste două decenii exercită funcția de specialist principal al MS al RM în domeniul farmacologiei. De pe aceste poziții și ca șef al Catedrei *Farmacologie și Farmacologie Clinică*, dl Victor Ghicavii dirijează serviciul de farmacologie clinică din republică. Spiritul

inovator, capacitatea extraordinară de muncă, disciplina exemplară, înaltul profesionalism îmbinate cu corectitudinea față de colegii de breaslă au făcut ca mult stimatul profesor Victor Ghicavii să se bucure de o autoritate extraordinară printre specialiștii profilului pe care îl practică și în comunitatea medicală din țară. Domnia Sa este președintele Societății Științifice a Farmacologilor din Moldova. În această funcție, dl profesor Victor Ghicavii contribuie la perfecționarea continuă a pregătirii farmacologilor clinicieni, întreține relații de colaborare cu societățile științifice similare din alte țări.

Domnia Sa mai exercită funcțiile de: membru al Senatului și al Consiliului Științific ale USMF *Nicolae Testemițanu*, membru al Colegiilor de redacție ale revistelor: *Arta Medica*, *Info-med*, *Curierul Medical*, *Medic+ro* (România), *Лекарственные средства* (Rusia) etc.; este membru al Asambleei AȘM.

Pentru participare activă la viața publică și pentru activitatea prodigioasă, dl Victor Ghicavii a fost decorat cu insigna *Eminent al Ocrotirii Sănătății din Republica Moldova*. Pentru merite deosebite și activitate fructuoasă în domeniul științei medicale publice și de pregătire a cadrelor medicale, i s-a conferit titlul *Om Emerit în știință al Republicii Moldova*. Este decorat cu medalia *Pentru muncă eminentă* (1997) și cu Ordinul *Gloria Muncii* (2012). Este Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova în domeniul științei și tehnicii (1996) și al Premiului Național în domeniul științei și tehnicii (2004), Laureat al Premiului AȘM (2007, 2010), Premiului și medaliei de aur OMPI *Inventator Remarcabil*.

Toate aceste rezultate obținute denotă vocația pe care o are Domnia Sa în studierea și dezvoltarea medicinei autohtone, capacitatea colosală de muncă, dar și talentul inepuizabil de a aduna în jurul său discipoli competenți cu care activează cot la cot și fac lucruri mărețe. E vorba de discipolii care îi promovează ideile, toți împreună constituind o școală științifică bine conturată.

Stimate domnule Victor Ghicavii, Vă adresăm sincere urări de sănătate, dorindu-Vă energie nescăpată, forțe creative, prosperitate și mulți, mulți ani înainte.

Cu mult respect și recunoștință, discipolii:
Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., conferențiar universitar;
Ecaterina Stratu, d.ș.m., conferențiar universitar;
Vadim Gavriluța, d.ș.m., conferențiar universitar;
Lucia Țurcan, d.ș.m., conferențiar universitar;
Ina Pogonea, d.ș.m., conferențiar universitar;
Lilia Podgurschi, d.ș.m., conferențiar universitar;
Ianoș Corețchi, asistent universitar



VICTOR BĂBĂLĂU
 – EXCELENT
 SPECIALIST ÎN
 SĂNĂTATEA
 PUBLICĂ

Omagiu la 70 de ani

Filele vieții septuagenarului Victor Băbălău, conferențiar la Catedra *Igienă* a USMF *Nicolae Testemițanu*, sunt aidoma frunzelor unui arbore ramificat, împodobit cu frumoase realizări. Rezultatele activității lui didactice, științifice, obștești, familiale, spirituale impresionează mult. Este unul dintre cei mai mari profesioniști care promovează cu suflet printre studenți particularitățile și avantajele sănătății publice pentru populație.

Născut la 22 octombrie 1944 în comuna Pelelnia, județul Bălți, în familia gospodarilor Alexandru și Vera Băbălău, absolvește în 1960 școala medie din satul natal. Cuprins de dorința de a-și continua studiile, Victor Băbălău a decis să-și depună actele la Școala de Bază de Medicină din Chișinău și este înmatriculat la secția de felceri sanitari. Obținând în 1963 diploma, este trimis în satul Cubani, r. Râșcani, unde activează pe lângă Spitalul de circumscripție până la încorporarea în armată spre sfârșitul aceluiași an. În 1966 este demobilizat și își continuă activitatea în satul natal.

Dar setea de cunoștințe noi îl face pe dl V. Băbălău să-și îndrepte pașii spre Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea *Igienă și Sanitarie*. Susținând cu succes examenele de înmatriculare, își face studiile pe parcursul anilor 1968-1974, paralel activând în calitate de asistent medical în Spitalul Clinic Republican. O perioadă a fost administrator de cămin și concomitent – decan obștesc.

Sârguința sa de student a fost observată și dl V. Băbălău este angajat ca asistent la cursul de Igiena Mediului, disciplină căreia îi rămâne fidel în Alma Mater până la ora actuală.

În anii 1990-1992 a activat în calitate de prorector al Universității și a depus un efort considerabil în domeniul construcției și amenajării blocurilor de studii și căminelor universitare. Din 1992 revine în cadrul Catedrei *Igienă* la postul de conferențiar.

S-a format ca un lector iscusit, citește volumul imens al disciplinei Igiena Mediului cu multă dăruire de sine. Este un metodist de ampoare, obținând rezultate frumoase în procesul didactic, pregătind multe generații de medici – igienisti, epidemiologi, microbiologi și generaliști. Dl V. Băbălău a adus un aport considerabil la fondarea și implementarea – pentru prima dată în învățământul medical superior din republică – a cursului de Ecologie Umană, fiind și coautor al compendiului de lucrări practice la această disciplină (2008). Specialist cu vaste cunoștințe și deosebite dexterități practice, Domnia Sa participă la procesul didactic la disciplinele Igiena Muncii, Laboratorul Sanitaro-igienic, Promovarea Sănătății și Educație pentru Sănătate. Este președintele comisiei de revizie a Societății Igieniştilor din Republica Moldova.

Un domeniu important de activitate a dlui Victor Băbălău este cercetarea științifică. S-a ocupat serios și rezultativ cu: igiena utilizării pesticidelor în localitățile urbane, calculul dozei admisibile de nicotină pentru o persoană fumătoare, bolile respiratorii cronice la copii în relație cu condițiile de instruire în școală și cele din locuințe. Permanent este în relații de colaborare cu specialiștii Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice prin consultații profesionale, prin analiza materialelor, crearea fondului legislativ-normativ pentru activitatea lor, prin elaborarea recomandărilor practice. În special, a perfectat și a editat un șir de regulamente igienice referitoare la calitatea apei, construcția și amenajarea apeductelor, fântânelor, bazinelor de apă, calitatea aerului atmosferic, poluarea mediului cu pesticide etc.

Este un adevărat bărbat al neamului, promotor al patriotismului, democrației și verticalității. V. Băbălău este un gospodar adevărat, săritor la nevoie, făuritor al multor lucrări de planificare, construcție, amenajare, excelent specialist, povățuitor respectuos cu vaste cunoștințe teoretice și cu o bogată experiență ca medic-igienist și pedagog.

La această vârstă respectabilă de 70 de ani, colectivul Catedrei *Igienă* a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* îl felicită din suflet pe dl conferențiar Victor Băbălău, îi dorește mulți ani, sănătate, energie inepuizabilă, fericire, pace în casă și în suflet, activitate creativă și realizări remarcabile în folosul oamenilor.

**Colectivul Catedrei *Igienă*
 a USMF *Nicolae Testemițanu***



EUGEN GLADUN – PERSONALITATE REMARCABILĂ ÎN MEDICINĂ

(27.04.1936 – 31.05.2014)

La 31 mai 2014 s-a stins din viață membrul corespondent al Academiei de Științe a Moldovei Eugen Gladun, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, fost șef al Catedrei *Obstetrică și Ginecologie* a Facultății de Perfecționare a Medicilor a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, ex-ministru al Sănătății, remarcabil obstetrician-ginecolog, Laureat al Premiului de Stat, cavaler al Ordinului Republicii.

S-a născut la 27 aprilie 1936 în satul Nesfoia, raionul Nou Suliță din regiunea Cernăuți, în familia învățătorilor Vasile și Eugenia Gladun. Și-a început studiile la școala primară din satul Drepcăuți, raionul Briceni, apoi și-a urmat studiile la Școala medie nr. 2 din Lipcani.

În 1953 devine student al Facultății *Medicină Generală* a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. După absolvire, în anii 1959-1961, activează în calitate de obstetrician-ginecolog în cadrul Spitalului Raional din Lipcani, care i-a fost principala școală practică în profesia de medic.

Din anul 1961 urmează un impresionant itinerar biografic: doctoratul la Catedra *Obstetrică și Ginecologie* a Institutului de Medicină și Farmacie, susținerea tezelor de doctor (1969) și doctor habilitat în științe medicale (1983), urcarea treptelor didactice și științifice. În 1964 este angajat în calitate de asistent la catedră. În perioada 1968-1984 Eugen Gladun este conferențiar universitar, din 1971 până în 1985 – profesor universitar al Catedrei *Obstetrică și Ginecologie*.

Aproape 16 ani a fost decan al Facultății *Pediatrie* și Facultății *Perfecționare a Medicilor* ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. În 1988, Eugen Gladun este director-fondator al Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Fiind director al Institutului până în 2003, aplică împreună cu colegii departamentului științific și colectivul în întregime metode noi de tratament, bazate pe cele mai avansate realizări ale practicii și științei medicale autohtone, promovând și implementând reforme organizator-metodice, proiecte naționale și internaționale în practica cotidiană a republicii.

Actualmente, acest Institut este o instituție științifico-practică modernă, apreciată și recunoscută de prestigioase organizații și instituții de peste hotare.

Caracteristica esențială a omului de știință este că își pune întrebări despre necunoscut și caută răspunsuri. Această căutare îl caracteriza pe Eugen Gladun încă din tinerețe. El se afla permanent într-o continuă și febrilă căutare a propriei sale direcții de cercetare științifică într-un domeniu deosebit de dificil – dezvoltarea asistenței medicale în obstetrică și ginecologie.

În premieră absolută, el a propus și a perfecționat tehnica suturii mecanice în chirurgia ginecologică. A demonstrat cu date concrete superioritatea suturii mecanice, care reduce cu mult timpul operator și, implicit reduce traumatismul și pierderile de sânge, diminuând substanțial complicațiile postoperatorii. În cercetările sale științifice, profesorul Eugen Gladun acordă o mare atenție studierii diferitor aspecte ale celei mai riscante operații în practica obstetricală – operația cezariană. A elaborat și a experimentat cu discipolii săi variante de operații cezariene protejate în plan de prevenire a complicațiilor septice postpartum. Propunerile de folosire a laserului neinvaziv pentru aplicație asupra țesuturilor, irigarea permanentă a uterului cu hipoclorit de sodiu cu scop de detoxicare a or-

ganismului și administrarea autolimfocitelor activate după nașterea abdominală au dus la reducerea complicațiilor postoperatorii la mame și la nou-născuți.

Era adeptul și propagandistul activ al utilizării intervențiilor chirurgicale reconstructive în fibromiomul uterin și în anomaliile de poziție și dezvoltare a organelor genitale interne, metode ce au permis dobândirea și redobândirea funcțiilor genitale specifice pentru câteva mii de pacienți. Aplicarea metodelor terapeutice noi pe bazele științifice ale fiziopatologiei reproducerii umane a dus la ameliorarea fertilității în rândurile populației, ceea ce a făcut posibilă apariția zâmbetului luminos de copil și în familiile declarate până atunci sterile.

Sfera cercetărilor științifice ale lui Eugen Gladun includea și probleme de stringență actualitate pentru republică, cum sunt gestozele, infecțiile intrauterine, bolile genetice la nou-născuți, întreruperea intempestivă a sarcinii, aspecte epidemiologice și medico-organizatorice ale morbidității și mortalității materne, perinatale și infantile.

În urma alegerilor legislative din Republica Moldova din 1998, Eugen Gladun a fost ales deputat în Parlamentul Republicii Moldova, în același an fiind numit Ministru al Sănătății. În anul 2000 a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

Profesorul Eugen Gladun a fost membru al Asociațiilor Europene și Mondiale ale Obstetricienilor și Ginecologilor și vicepreședinte al Asociației din România, redactor-șef al revistei *Buletin de Perinatologie*.

Eugen Gladun a pregătit zeci de mii de studenți, subordinați, rezidenți, doctoranzi, medici de diferite specialități (obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri, medici de familie). Multe generații de studenți și medici-cursanți i-au urmărit cu interes prelegerile, darul de a explica temele într-un limbaj accesibil, străduindu-se permanent să-și modernizeze metodele de predare a materiei. A fost invitat pentru a ține cursuri și a efectua operații demonstrative în cele mai prestigioase instituții medicale din Federația Rusă. Renumele său a ajuns și în centrele medicale prestigioase din România: Iași, Cluj-Napoca,

București, Timișoara, din 1992 pregătindu-i acolo pe discipolii săi.

“Noi, obstetricienii, purtăm răspundere pentru două vieți deodată, uneori și de mai multe: a mamei și a copilului care încă nu s-a născut. Și nu dea Domnul să dispară vreo viață...” – îi plăcea să repete acest adevăr în fața studenților și a medicilor. Eugen Gladun urmărea atent pregătirea cadrelor științifice tinere din Republica Moldova. Sub conducerea lui au fost susținute cu succes, la prestigioasele instituții științifice din Sankt Petersburg, Moscova, Kiev, 24 de teze de doctor și 8 teze de doctor habilitat în științe medicale. A înregistrat peste 220 de propuneri de raționalizare și 5 invenții, datele clinice și de laborator au fost sintetizate în peste 300 de lucrări științifice, inclusiv 20 de monografii, 22 de manuale, 35 de materiale didactice.

Profesorul Eugen Gladun a fost un medic de cea mai înaltă probă, pedagog iscusit, talentat savant și promotor insistent al valorilor științifice. Responsabilitatea și devotamentul erau doar două dintre multele calități ce îl îndemneau să profeseze medicina nu numai în orele programate, ci și în altă oră de zi sau noapte, ori când era chemat, de cele mai multe ori în cazuri complicate, când viața mamei și cea a copilului atârnavă de un fir de ață. Și-a făcut datoria din plin și n-a trăit zadarnic pe acest pământ.

Onestitatea sa, munca cu devotament trezeau respectul colegilor, pacienților și tuturor celor care l-au cunoscut pe academicianul Eugen Gladun. Discipolii își exprimă profundul regret pentru plecarea în lumea celor dreți a distinsului savant și dascăl. Memoria profesorului va rămâne vie în inimile noastre.

Dumnezeu să-l odihnească în Împărăția Sa și veșnică pomenire!

Din numele discipolilor,
Ludmila Ețco,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător,
ex-director al Institutului
Mamei și Copilului

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Lucrările prezentate vor fi scrise pe foi de format A4, Times New Roman, 12, în Microsoft Word, la 1,5 intervale, cu câmpul de 2,5 cm pe toate laturile, folosindu-se o singură față a hârtiei.

Foaia de titlu va conține titlul lucrării, prenumele și numele autorului (autorilor), titlul/gradul științific, instituția unde a fost elaborată lucrarea.

Lucrările vor fi însoțite de rezumate în limbile română, rusă și engleză, având un volum de până la 150-200 cuvinte fiecare, pe foi aparte.

Textul articolelor experimentale sau clinice cu un volum de până la 13 pagini și a publicațiilor scurte va include: introducere, metode și materiale, rezultatele obținute, discuții, concluzii și referințe bibliografice. Publicațiile medico-sociale, revistele literaturii, articolele de sinteză și materialele cu tematică farmaceutică nu vor depăși 18 pagini și vor conține cel mult 50 de referințe. Materialele informative – ordine, hotărâri ale Colegiului Ministerului Sănătății, programe naționale, hotărâri de guvern și legi din domeniul sănătății – vor fi publicate integral.

Materialele ilustrative (fotografii, desene, figuri, scheme, diagrame), într-un număr minim, vor conține numărul în ordinea în care sunt citate și nu vor fi prezentate în text, ci atașate lucrării. Se acceptă numai desene realizate în tuș negru sau în variantă electronică negru-alb, fotografii realizate pe hârtie fotografică mată.

Legenda figurilor și tabelelor va fi dată pe baza lor.

Formulele matematice sau chimice vor fi scrise citeț și corect (să se diferențieze clar nivelul pentru indici, exponenți, literele majuscule sau minuscule și simbolurile grecești).

Referințele bibliografice vor fi prezentate la sfârșitul lucrării în ordinea alfabetică a numelui autorilor, fiind numerotate. Titlurile fără autor se înscriu în ordinea anului de apariție. Bibliografia va corespunde cerințelor internaționale *Com-*

mittee of Medical Journal Editors față de publicațiile medico-biologice. În text, citările se fac prin indicarea între bare drepte a poziției din lista bibliografică.

Lucrările vor fi prezentate în 2 exemplare cu toate elementele corespunzătoare, însoțite de CD, pe care se va indica numele autorului, denumirea articolului, file-ul și versiunea. La sfârșitul articolului autorul va indica postul și instituția în care activează, telefonul de contact și adresa electronică.

Scrisoarea de însoțire. Lucrările vor fi însoțite de o scrisoare din numele conducătorului instituției sau al autorului responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date n-au fost publicate anterior.

În atenția autorilor:

- articolele sunt recenzate de specialiștii din domeniul respectiv;
- în cazul în care manuscrisul este restituit autorului pentru revizuire, modificare sau prescurtare, se va prezenta varianta nouă și varianta inițială a manuscrisului;
- corectura nu se expediază autorului;
- redacția nu este responsabilă pentru veridicitatea materialelor publicate;
- articolele prezentate necorespunzător regulilor descrise nu vor fi înregistrate și examinate.

Prezentarea. Manuscrisele vor fi depuse pe numele redactorului-șef **Constantin Ețco**, dr. habilitat, profesor universitar, catedra *Economie, management și psihopedagogie*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, pe adresa:

Bd. Ștefan cel Mare, 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 24-41-46, 20-52-15 Fax: 24-23-44
e-mail: economiemanagement@yahoo.com

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresele: **www.public-health.md; www.cnspl.md**