

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

2(89)/2021

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

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia ZARBAILOV

Colegiul de redacție Editorial Board

Elena Raevschi – redactor-șef adjunct

Ghenadie Damașcan – secretar

Nicolae Bacinschii, Emil Ceban, Boris Golca, Aliona Serbulenco, Larisa Spinei

Consiliul editorial

Ion Ababii
Emil Anton (România)
Nicolae Bacinschi
Ion Bahnarel
Grigore Belostecinic
Taras Boiciuc (Ucraina)
Emil Ceban
Vasyl Cheban (Ucraina)
Ghenadie Curocichin
Igor Denisov (Federația Rusă)
Vasile Dumitraș
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac

Mihai Gavriiliuc
Victor Ghicavii
Gheorghe Ghidirim
Ludmila Goma
Eva Gudumac
Constantin Iavorschi
Sava Kostin (Germania)
Sergiu Matcovschi
Mihai Moroșanu
Ion Mereuța
Kurtulus Ongel (Turcia)
Nicolae Opopol
Gheorghe Paladi

Editorial council

Natalia Polunina (Federația Rusă)
Mihai Popovici
Viorel Prisacari
Ivan Puiu
Ninel Revenco
Constantin Spînu
Oleg Șekera (Ucraina)
Mihai Todiraș (Germania)
Teodor Tulcinschi (Israel)
Gheorghe Țibîrnă
Brigitha Vlaicu (România)
Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Elena Junghietu*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Coperta – *Iulian Grossu*

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

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

CERCETARE ÎN FARMACOLOGIE

- CRISTINA CIOBANU, DIANA GURANDA, NICOLAE CIOBANU,
MARIA COJOCARU-TOMA, RODICA SOLONARI
Obținerea și determinarea activității antioxidante
a extractelor polifenolice din propolis..... 4
- CRISTINA CIOBANU, DIANA GURANDA, VALENTIN OPREA
Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice ale acidului
hopantenic în farmacoterapia pediatrică..... 9

CERCETARE ÎN GERIATRIE

- ANA POPESCU, GABRIELA ȘORIC, FELICIA LUPAȘCU-VOLENTIR,
ANATOLIE NEGARĂ, ANA POPA, ELENA COȘCIUG,
IRINA STOICOVA
Statutul nutrițional la vârstnicii cu sindrom de fragilitate..... 15
- GABRIELA ȘORIC, FELICIA LUPAȘCU-VOLENTIR,
ANA POPESCU, ELENA COȘCIUG, ANA POPA,
IRINA STOICOVA, ANATOLIE NEGARĂ
Statusul nutrițional și factorii determinanți ai malnutriției
la persoanele vârstnice instituționalizate. Date provizorii21

CERCETARE ÎN ONCOLOGIE

- VASILE MUSTEAȚĂ
Actualități în managementul limfoamelor non-Hodgkin:
profilul epidemiologic și socioeconomic.....26

CERCETARE ÎN FTIZIOPULMONOLOGIE

- EVELINA LESNIC, ALINA MALIC, TATIANA OSIPOV
Particularitățile pacienților cu tuberculoză din contingentele
periclitante și din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire.....33
- ALINA MALIC, DUMITRAȘ BATÎR, EVELINA LESNIC,
TATIANA OSIPOV
Eficacitatea măsurilor antiepidemice în focarele
de tuberculoză în municipiul Chișinău39
- EVELINA LESNIC, ALINA MALIC
Particularitățile evolutive ale pacienților cu tuberculoză
asociată procesului neoplazic pulmonar.....45

IN MEMORIAM

- Ministrul Chiril Draganiuc – epoca de aur
a sistemului de sănătate51
- In memoriam profesorului Eugen Popușoi - 85 de ani
de la naștere (1936-2001).....55

CONTENT

PHARMACOLOGY RESEARCH

- CRISTINA CIOBANU, DIANA GURANDA, NICOLAE CIOBANU,
MARIA COJOCARU-TOMA, RODICA SOLONARI
Obtaining and determining antioxidant activity of polyphenolic
extracts obtained from propolis 4
- CRISTINA CIOBANU, DIANA GURANDA, VALENTIN OPREA
Biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects
of hopantenic acid in pediatric pharmacotherapy 9

GERIATRIC RESEARCH

- ANA POPESCU, GABRIELA ȘORIC, FELICIA LUPAȘCU-VOLENTIR,
ANATOLIE NEGARĂ, ANA POPA, ELENA COȘCIUG,
IRINA STOICOVA
Nutritional status in the elderly with fragility syndrome 15
- GABRIELA ȘORIC, FELICIA LUPAȘCU-VOLENTIR,
ANA POPESCU, ELENA COȘCIUG, ANA POPA,
IRINA STOICOVA, ANATOLIE NEGARA
Nutritional status and determinants of malnutrition
in institutionalized elderly people. Provisional data21

CERCETARE ÎN ONCOLOGY

- VASILE MUSTEAȚĂ
Updates in the management of non-Hodgkin's lymphomas:
epidemiological and socio-economical profile26

RESEARCH IN PHTHISIOPULMONOLOGY

- EVELINA LESNIC, ALINA MALIC, TATIANA OSIPOV
Features of patients with tuberculosis from endangered
contingents and high risk groups33
- ALINA MALIC, DUMITRAȘ BATÎR, EVELINA LESNIC,
TATIANA OSIPOV
Effectiveness of anti-epidemic measures in tuberculosis
clusters in Chisinau municipality39
- EVELINA LESNIC, ALINA MALIC
Particularities of the evolution of the patients with tuberculosis
associated with the pulmonary neoplastic
process.....45

IN MEMORIAM

- Minister Chiril Draganiuc - the golden age
of the health system.....51
- In memory of Professor Eugen Popușoi - 85
years since birth (1936-2001).....55

OBȚINEREA ȘI DETERMINAREA ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE A EXTRACTELOR POLIFENOLICE DIN PROPOLIS

Cristina CIOBANU^{1,3}, Diana GURANDA¹, Nicolae CIOBANU^{1,3},
Maria COJOCARU-TOMA^{2,3}, Rodica SOLONARI¹

¹Catedra de tehnologie a medicamentelor,

²Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,

³Centrul Științifico-Practic din Domeniul Plantelor Medicinale
al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).01)

Rezumat

Timpul ne-a oferit de-a lungul anilor o serie întreagă de noutăți în domeniul medicinei naturiste care au reușit să-și demonstreze cu adevărat valoarea și să-și păstreze actualitatea. Aplicarea apiterapiei este cunoscută din vremuri străvechi și astăzi interesul pentru această ramură a medicinei neconvenționale este din ce în ce mai larg în întreaga lume. Printre produsele apicole cu o valoare incontestabilă este și propolisul care, în prezent, constituie subiectul multelor utilizări terapeutice bazate pe dovezi. Cercetările în domeniul preparatelor cu propolis s-au extins considerabil și prezintă un interes major sub aspect medical și farmaceutic. Propolisul este un excelent antiinflamator, cicatrizant și epitelizant, hepatoprotector, imuno-biostimulator, tonic al vaselor capilare și regenerator al țesuturilor. Este remarcabil faptul că, datorită complexității și variabilității sale compoziționale, propolisul își păstrează integră capacitatea antimicrobiană, spre deosebire de antibioticele de sinteză, la care bacteriile dezvoltă în timp rezistență, fiind necesară introducerea periodică a preparatelor antibiotice noi. Studiul realizat cu privire la obținerea și analiza extractelor de propolis, prin determinarea totalului polifenolic și a activității antioxidante in vitro, prin metoda captării radicalului liber DPPH, reprezintă o importantă premiză privind valorificarea și elaborarea de noi forme farmaceutice cu conținut de propolis pentru multiple utilizări curative și profilactice pe bază de materie primă autohtonă.

Cuvinte-cheie: propolis, extract moale, polifenoli, activitate antioxidantă

Summary

Obtaining and determining antioxidant activity of polyphenolic extracts obtained from propolis

Over the years, time has given us a whole series of novelties in the field of natural medicine, which have managed to truly prove their value and keep up to date. The application of apitherapy has been known since ancient times and today the interest in this branch of natural medicine is growing worldwide. Among bee products, with an indisputable value is also propolis, which is currently widely studied, and as a result is the subject of multiple therapeutic uses based on evidence. Research in the field of propolis preparations has expanded considerably and is of major medical and pharmaceutical interest. Propolis is an excellent anti-inflammatory, healing and epithelializing, hepatoprotective, immuno-biostimulator, capillary tonic and tissue regenerator. It is remarkable that, due to its complexity and compositional variability, propolis retains its full antimicrobial capacity, unlike synthetic antibiotics, which bacteria develop resistance over time, requiring the periodic introduction of new antibiotics. The study on obtaining and analyzing propolis extracts, by determining the total polyphenolic and antioxidant activity, by scavenging method

of the free radical DPPH, is an important premise for the use and development of new pharmaceutical forms containing propolis for multiple curative-prophylactic uses based on local raw materials.

Keywords: propolis, soft extract, polyphenols, antioxidant activity

Резюме

Получение и определение антиоксидантной активности полифенольных экстрактов, полученных из прополиса

За прошедшие годы, время подарило нам целый ряд инноваций в области натуральной медицины, которые действительно доказали свою ценность и идут в ногу со временем. Применение апитерпии известно с давних времен и сегодня интерес к этому разделу народной медицины растет во всем мире. Среди продуктов пчеловодства прополис в настоящее время широко изучается и в результате является предметом многочисленных терапевтических использований, основанных на доказательной медицине. Исследования в области препаратов прополиса значительно расширились и представляют большой медицинский и фармацевтический интерес. Прополис - прекрасное противовоспалительное, заживляющее и эпителизирующее, гепатопротекторное, иммуно-биостимуляторное, капиллярное тонизирующее средство и регенератор тканей. Примечательно, что из-за своей сложности и вариативности состава, прополис сохраняет свои противомикробные свойства, в отличие от синтетических антибиотиков, устойчивость к которым со временем вырабатывается у бактерий, что требует периодического введения новых антибиотиков. Исследование получения и анализа экстрактов прополиса путем определения общей полифенольной и антиоксидантной активности методом улавливания свободных радикалов (DPPH) является важной предпосылкой для использования и разработки новых фармацевтических форм, содержащих прополис, для различных лечебно-профилактических целей на основе местного сырья.

Ключевые слова: прополис, густой экстракт, полифенолы, антиоксидантная активность

Introducere

În prezent, o tendință actuală de dezvoltare a industriei farmaceutice urmărește obținerea antioxidantilor naturali, extrași din materii prime autohtone, de bună calitate. Această promițătoare direcție în sănătatea publică este proiectată special pentru a crește speranța de viață sănătoasă, precum

și pentru prevenirea bolilor cronice. Descoperirea rolului esențial pe care îl deține echilibrul dintre factorii prooxidanți și sistemele antioxidante în viața omului, în special, al celui care trăiește într-un mediu deosebit de complex, expus multor factori de agresiune, a condus la căutarea resurselor naturale capabile să asigure un aport cantitativ și calitativ de compuși cu acțiune antioxidantă. Prin marea afinitate a antioxidanților față de radicalii liberi, acești compuși constituie ținta preferată a acțiunii oxidative, protejând astfel microstructurile celulare, ADN-ul și alți compuși lipidici și proteici esențiali [10].

În acest context, dezvoltarea societății umane a permis cunoașterea unor resurse naturale remarcabile, datorită proprietăților lor antioxidante, precum sunt produsele albinelor. Cunoscute din antichitate, produsele apicole precum mierea, polenul, lăptișorul de matcă, ceara de albine și veninul au fost folosite de egiptenii și grecii antici în tratamentul și profilaxia afecțiunilor dermatologice, digestive și respiratorii. Propolisul, cu rol esențial în stupul albinelor împotriva agresorilor externi, a fost cel mai pe larg utilizat produs datorită efectelor sale antimicotice, bactericide și bacteriostatice [4]. Studiile și cercetările recente efectuate asupra acestor resurse naturale capabile să asigure organismului uman echilibrul nutrițional și buna funcționare au evidențiat valoarea biostimulentă, nutritivă și terapeutică a acestor valoroase produse.

Propolisul prezintă o substanță rășinoasă aromată colectată de albine din mugurii și axilele frunzelor anumitor copaci (castani, sălcii, mesteceni, plopi ș. a.), folosită pentru căptușirea pereților interiori din stup, lipitul fagurilor de rame și acoperirea dăunătorilor intruși. Propolisul are o compoziție deosebit de complexă, fiind constituită din următoarele grupe de substanțe active: fenoli, flavonoizi, aminoacizi, steroizi, vitamine (A, C, E, PP și componente ale complexului B), enzime, terpene, ulei volatil, glucide și săruri minerale [2, 7]. Propolisul este un excelent antibiotic natural, având diverse proprietăți biologice și farmacologice, ale cărui mecanisme de acțiune au fost investigate pe scară largă în ultimii ani, utilizând metode experimentale *in vitro* și *in vivo* [14]. Printre acțiunile terapeutice se enumeră: antimicrobiană, antibiotică, antifungică, antiinflamatorie, analgezică, antioxidantă și antitumorală [11]. Propolisul, numit „cleiul de albine”, în stare naturală sau sub formă de extracte, obținute prin aplicarea unor procedee blânde, reprezintă o sursă originală de produși cu acțiune complexă. În prezent, pe plan mondial, propolisul este utilizat cu siguranță fundamentată științific, în stare naturală, sub formă de extracte, tincturi și sirop, încapsulat sau tabletat în formulări medicamentoase ca supliment sau aditiv alimentar [8].

În acest context, propolisul s-a dovedit a fi o sursă extrem de valoroasă sub aspectul compoziției sale bogate în compuși cu acțiune antioxidantă, și anume de natură fenolică, astfel reprezentând o provocare pentru știința medicală și cea farmaceutică.

Scopul acestei lucrări a constat în obținerea extractului moale de propolis, determinarea conținutului total de polifenoli cu ajutorul reactivului Folin-Ciocalteu, precum și a activității antioxidante a acestora prin metoda DPPH.

Materiale și metode

Cercetările experimentale au fost efectuate în cadrul subdiviziunilor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ca material apicol luat în studiu a servit propolisul colectat de la coloniile de albine localizate în raionul Nisporeni, Republica Moldova. Toți reagenții chimici folosiți în cercetare au fost de calitate pur pentru analiză.

Metodologia obținerii extractelor moi

Procesul tehnologic de fabricare a extractelor moi din propolis a cuprins următoarele etape: selecția propolisului care la examinarea organoleptică nu prezintă aspect lucios, impurități sau alte semne de degradare; mărunțirea blocurilor de propolis ce permite creșterea suprafeței de contact cu solventul, facilitând extracția; macerarea (extracția principiilor active din propolis a fost realizată cu alcool etilic de 70% în raportul 1:10); filtrarea în scopul separării reziduurilor nedizolvate; concentrarea sub vid la rotavapor (Laborota 4011) la 50°C, până a fost redusă cantitatea de solvent la limita de 20%.

Determinarea conținutului total de polifenoli

Pentru determinarea conținutului total de polifenoli în extracte a fost utilizată metoda Folin-Ciocalteu [6]. Pentru analiză s-a dizolvat propolis în etanol de 96% (1:10), 0,5 ml de soluție cercetată a fost transferată într-un balon cotat de 25 ml, conținând 10 ml de apă distilată, unde s-a adăugat 0,5 ml de reactiv Folin-Ciocalteu. După 5 minute de repaus, au fost adăugate 8 ml de soluție de carbonat de sodiu 7,5% și s-a mixat riguros. Volumul balonului a fost adus până la cotă cu apă distilată. După 2 ore, a fost măsurată absorbanta la spectrofotometru (Mettertech UV/SP 8001) la lungimea de undă $\lambda=760$ nm. Conținutul total de polifenoli a fost estimat, folosind curba de etalonare a acidului galic (standard de referință), în limita de concentrare de la 0,1 la 2 mg/ml.

Determinarea activității antioxidante

Capacitatea activității antioxidante a fost determinată prin metoda captării radicalului DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), metodă frecvent utilizată

datorită stabilității, simplității și reproductibilității sale [9, 10]. În prezența antioxidanților, DPPH (compus de culoare violetă) este redus la un compus galben pal, iar variația absorbției DPPH a fost măsurată la lungimea de undă 517 nm [3]. Soluțiile stoc (1 mg/ml) s-au diluat până la concentrațiile finale de 200, 100, 75, 50, 25, 10 și 1 μg/ml în alcool etilic de 96%. Soluțiile de concentrații diferite în volum de 1,5 ml s-au adăugat la soluția etanolică de DPPH (3 ml, 20 mg/l). Peste 20 de minute de incubare la loc ferit de lumină și la temperatura camerei, s-a măsurat absorbția soluțiilor la lungimea de undă 517 nm. Soluția DPPH (3 ml, 20mg/l) în alcool etilic (1,5 ml) s-a utilizat în calitate de control negativ. Troloxul (1 mg/ml) a servit ca soluție standard.

Rezultate și discuții

Obținerea extractelor moi. Propolisul reprezintă o masă dură la temperatura ambiantă și devine friabilă la temperaturi scăzute, sub 15°C, chiar și pentru sorturile ceroase. La temperaturi ridicate se înmoaie, devenind rășinos și lipicios. Culoarea propolisului depinde de sursa vegetală vizitată de albine: propolisul din zonele cu climă temperată prezintă o gamă de culoare ce variază de la brun de-

schis la brun închis, uneori cu reflexe galben-verzui. În Australia și în zonele cu climat tropical culoarea propolisului poate ajunge până la negru [13]. Mirosul propolisului este foarte specific, complex, balsamic, amintind ceara, mierea și vanilia, acest parametru este variabil în funcție de sursa de cules. Greutatea specifică a propolisului cuprinde valori între 1,033 și 1,145 kg/m³. Gustul, de asemenea un parametru specific dependent de sursa vegetală, este în general iute, arzător. Propolisul nu poate fi folosit direct ca materie primă, el trebuie purificat prin extracție cu solventi. Acest proces îndepărtează materialul inert și păstrează fracția polifenolică.

Materialul de analizat folosit în studiu, propolisul autohton, a fost supus extragerii cu alcool etilic de 70% care, conform datelor din literatura de specialitate, este cel mai eficient extragent, comparativ cu apa sau cu alte concentrații de etanol [12]. Pentru cercetare au fost obținute 3 serii experimentale. Procesul tehnologic de obținere a extractelor moi din propolis a fost realizat conform etapelor prezentate în figura 1.

Extractele au fost filtrate prin hârtia Whatman nr. 2 sub vid, utilizând pâlnia Buchner. Același procedeu a fost repetat de trei ori (până la epuizare).

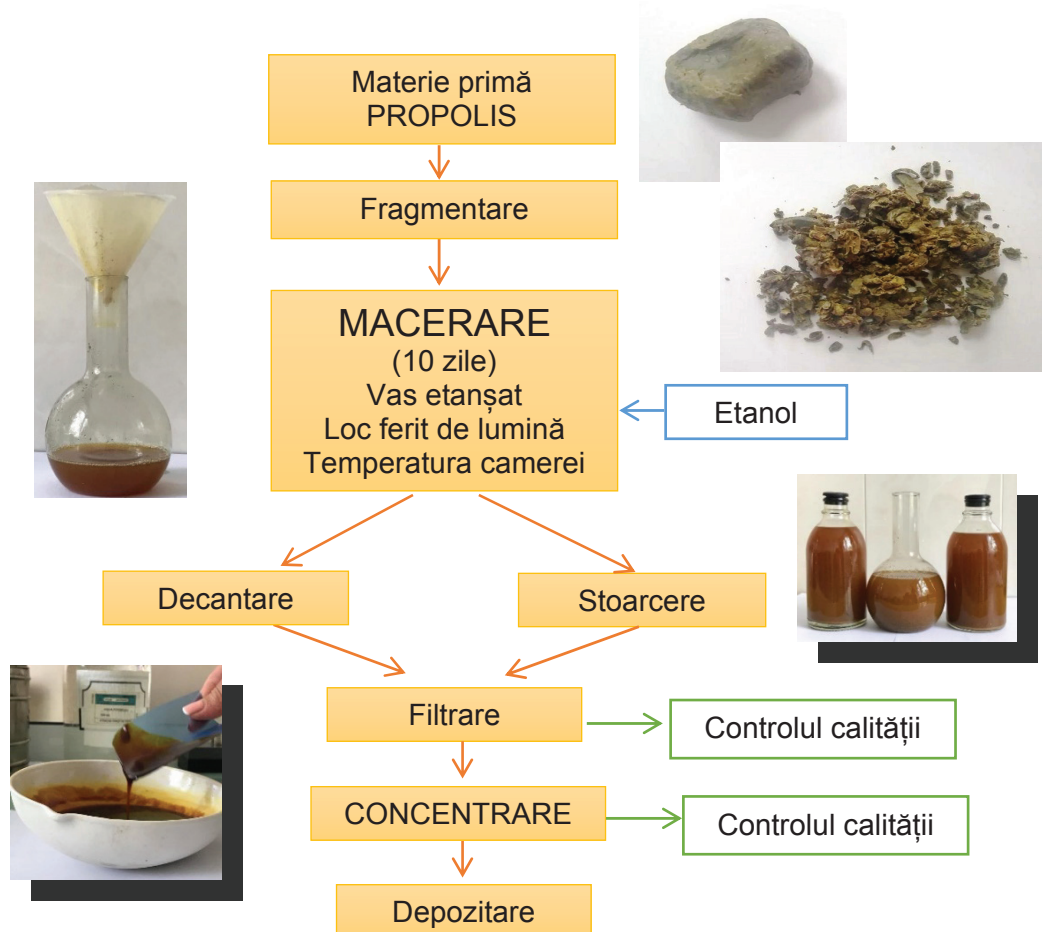


Figura 1. Schema tehnologică de obținere a extractului moale de propolis

Extractele combinate s-au evaporat până la uscat la presiune redusă în evaporator rotativ, la temperatura de 50°C. Seriile de analizat au fost evaluate din punct de vedere al calității prin prisma parametrilor farmaceutici, al caracterelor organoleptice, umidității și analizei chimice.

Totalul polifenolic prin metoda Folin-Ciocalteu. Metoda are la bază transferul de electroni în mediul alcalin cu reducerea complexului acid fosfomolibdenic/fosfovolframic cu formarea cromogenului care a fost determinat spectrofotometric la lungimea de undă 760 nm. În calitate de standard de referință a fost utilizat acidul galic. Curba de calibrare a acidului galic 1mg/ml este prezentată în figura 2; totalul polifenolic a fost calculat conform ecuației pantei.

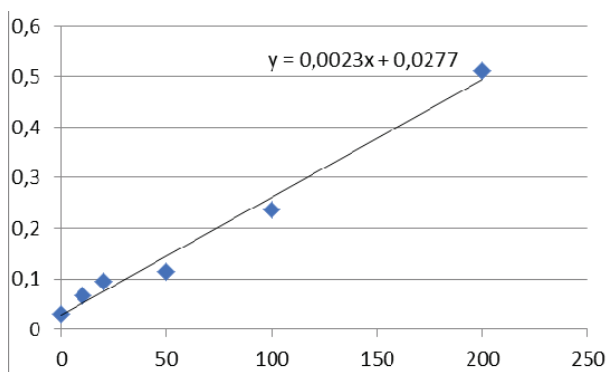


Figura 2. Curba de etalonare a acidului galic

Rezultatele au fost exprimate în mg echivalent acid galic (GAE)/g masa uscată de propolis. Rezultatele obținute ne demonstrează că extractul uscat din propolis este bogat în compuși polifenolici. Totalul fenolic la seriile examinate se încadrează în limitele 249,71 - 253,4 GAE/g masă uscată de propolis fără legătură statistică semnificativă, $p > 0.05$.

Determinarea activității antioxidante prin metoda DPPH. La adăugarea soluțiilor de analizat a reactivului DPPH de culoare violetă, în prezența substanțelor antioxidante, acesta este redus la un compus galben pal, conform imaginii reprezentate în figura 3.

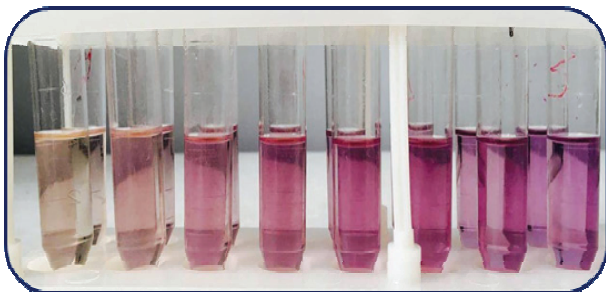


Figura 3. Decolorarea reactivului DPPH în prezența probelor extractive de propolis

Activitatea antioxidantă s-a determinat după formula: $I(\%) = [(Abs_0 - Abs_1)/Abs_0] \times 100$, unde Abs_0 este absorbanta probei martor și Abs_1 este absorbanta probelor testate. În continuare, a fost determinată IC_{50} (concentrația extractului care determină inhibarea a 50% de radicali liberi) pentru fiecare probă și exprimată în mcg/ml. Activitatea antioxidantă a fost reprezentată grafic în funcție de concentrație și valoarea IC_{50} , calculată de pe pantă prin analiza regresiei liniare. Rezultatele obținute demonstrează o dependență liniară între concentrația extractului de propolis și decolorare ($r < 1$). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Totalul polifenolic și activitatea antioxidantă determinată prin metoda DPPH-

Extractul moale de propolis	Total Polifenoli* (mg GAE/g)	IC_{50} , $\mu\text{g/ml}$ *	R^2
Seria 1	249,71 \pm 2,37	55,94 \pm 0,38	0,997
Seria 2	254,15 \pm 1,43	53,75 \pm 0,79	0,999
Seria 3	253,4 \pm 0,84	54,17 \pm 1,24	0,998
Standard Trolox		5,28	0,999

Nota: * este indicată valoarea medie și abaterea standard în urma a cinci măsurări

Activitatea antioxidantă prin testul DPPH denotă faptul că extractul din propolis are acțiune antioxidantă bine pronunțată care corelează proporțional cu totalul fenolic.

Datele literaturii de specialitate, cercetările efectuate în Australia, Brazilia, China, Coreea de Sud și în țările Uniunii Europene, cu scopul determinării proprietăților antioxidante ale propolisului local, au reliefat faptul că efectul redox este proporțional cu conținutul de compuși polifenolici [1, 5, 15, 16]. În figura 4 este reprezentat comparativ potențialul redox al extractelor de propolis, în urma studiilor realizate în diferite țări, prin metodologie asemănătoare. Se observă că propolisul cultivat în Coreea de Sud are cea mai înaltă activitate antioxidantă, IC_{50} - 43,4 mcg/ml.

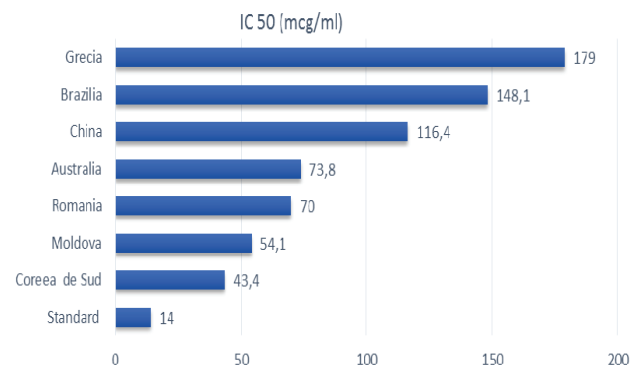


Figura 4. Activitatea antioxidantă (IC_{50}) a propolisului în funcție de zona geografică

Aplicarea tehnologiei de extracție, macerare și concentrare a principiilor de natură fenolică din

propolisul obținut în condițiile țării noastre a rezultat în amplificarea activității antioxidante a extractului de propolis, fiind mai mare comparativ cu extractele studiate în România, Brazilia, China și în alte țări, valoarea IC₅₀ (53,75-55,94 mcg/ml) fiind invers proporțională capacității de captare a radicalilor liberi. Astfel, propolisul colectat în Republica Moldova prezintă o sursă de medicamente și suplimente alimentare foarte competitive pe plan internațional.

Concluzii

Propolisul a devenit, în ultimele decenii, un obiect de cercetare promițător, fiind utilizat pe scară largă în medicina tradițională. Optimizarea extracției compușilor polifenolici cu amestec hidro-alcoolic asigură un grad sporit de extracție a substanțelor active și conferă, de asemenea, o stabilitate înaltă. Extractul obținut din propolis prezintă un produs cu conținut ridicat de principii active de natură fenolică și manifestă acțiune antioxidantă bine pronunțată care corelează proporțional cu totalul fenolic.

Determinarea activității antioxidante a extractului de propolis autohton a demonstrat potențial pentru valorificare, în comparație cu alte țări. Astfel, procesarea extractelor obținute de propolis în formulări farmaceutice va crește în mod semnificativ proprietățile antioxidante cu impact benefic asupra organismului uman.

Bibliografie

- Ahn M., Kumazawa S., Usui Y. et al. *Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China*, Food Chem., 2007, 101:1383–92. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.foodchem.2006.03.045.
- Bankova V. *Chemical diversity of propolis and the problem of standardization*, Journal of Ethnopharmacology. 2005, vol. 100, p.114–117.
- Brand-Williams W. *Use of a free radical Method to evaluate Antioxidant activity*, In: LWT – Food Science and Technology. 1995, vol. 28, no 1, p. 35-30.
- Castaldo S., Capasso F. *Propolis, an old remedy used in modern medicine*. Fitoterapia. 2002, 73 (Suppl. S1), S1–S6.
- Dărăban A., Olah N., Burtescu R., Pripon F., Hanganu D. et al. *The evaluation of antioxidant capacity of propolis originating from western Romania*. In: Farmacia, 2019, Vol. 67, p. 111-116. Disponibil pe: doi: 10.31925/farmacia.2019.1.15.
- European Pharmacopeia, Strasbourg, vol.1, 2014, p. 806.
- Kurek-Gorecka A., Rzepecka-Stojko A., Gorecki M. et al. *Structure and Antioxidant activity of polyphenols derived from propolis*, Molecules. 2014, vol.19, p.78-101. Disponibil pe: doi:10.3390/molecules19010078, ISSN 1420-3049.
- Laura C., Marco B., Jianbo X. et al. *Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products*, frontiers in Pharmacology. 2017. Disponibil pe: doi:10.3389/fphar.2017.00412.
- Magalhaes L., Segundo M., Reis S. et al. *Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties*, 2008, Analytica Chimica Acta, vol. 613, p.1-194, ISSN:0003-2670.
- Milardovic S., Ivekovic D., Grabaric B., et al. *Use of DPPH/DPPH redox couple for biampometric determination of antioxidant activity*. 2005, Electroanalysis, vol.17, p.1847-1853, ISSN:1521-4109.
- Noushin A., Alireza N. *Propolis diterpenes as a remarkable bio-source for drug discovery development: A Review*. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1290. Disponibil pe: doi:10.3390/ijms18061290.
- Ramanauskienė K., Inkenienė A., Petrikaite V., Briedis V. *Total phenolic content and antimicrobial activity of different Lithuanian propolis solutions*. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013(2):842985.
- Ristivojevic P., Trifkovic J., Andrić F., Milojković-Opsenica D. *Poplar-type propolis: chemical composition, botanical origin and biological activity*. Natural Product Communications, 2015, Nr. 10 (11). pp. 1869-1876. Disponibil pe: doi: 10.1177/1934578X1501001117.
- Shuai H., Cui-Ping Z., Kai W., et al. *Recent advances in the chemical composition of propolis*, Molecules, 2014, 19, 19610-19632. Disponibil pe: doi:10.3390/molecules191219610, ISSN 1420-3049.
- Vasiliki L., Prasianaki D., Krysta F. *Antioxidant properties and phenolic composition of Greek propolis extracts*, International Journal of Food Properties, 2014, 17:3, 511-522. Disponibil pe: doi: 10.1080/10942912.2012.654561.
- Xue W., Karuppasamy S., Yizhe C. et al. *Relationship between total phenolic contents and biological properties of propolis from 20 different regions in South Korea*, BMC Complementary and Alternative Medicine BMC series – open, inclusive and trusted, 2016.

Ciobanu Cristina, dr. șt. farm.,
conferențiar universitar,
Catedra de tehnologie a medicamentelor,
Centrul Științifico-Practic din Domeniul
Plantelor Medicinale,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: +373 22 205 488, +373 692 52 858;
e-mail: cristina.ciobanu@usmf.md

ASPECTE
BIOFARMACEUTICE
ȘI FARMACOCINETICE
ALE ACIDULUI HOPANTENIC ÎN
FARMACOTERAPIA PEDIATRICĂ

Cristina CIOBANU¹, Diana GURANDA¹,
Valentin OPREA²

¹Catedra de tehnologie a medicamentelor,

²Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).02)

Rezumat

Elaborarea unor forme farmaceutice eficiente, calitative, inofensive și accesibile, destinate tratamentului medicamentos în pediatrie, este o sarcină prioritară a farmaciei contemporane. Actualmente medicii psihiatri și neurologi din diferite instituții curativ-profilactice prescriu copiilor și adolescenților preparate nootrope sub formă de comprimate, pulberi și siropuri, în diverse afecțiuni neurologice, ponderea căroră, conform datelor statistice naționale și internaționale, este în continuă creștere. În prezent, câștigă popularitate prescrierea acidului hopantenic, grație efectelor sale neuroprotectoare, neurotrofice, neurometabolice, antidepressive, anxiolitice și analgezice. Articolul de față are ca punct de plecare analiza proprietăților structural-moleculare ale acidului hopantenic, expuse prin studiul biofarmaceutic al parametrilor farmacocinetici și al strategiilor de optimizare a formulărilor farmaceutice cu cedare gastrică.

Cuvinte-cheie: acid hopantenic, biofarmacie, afecțiuni psihoneurologice, pediatrie

Summary

Biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects of hopanthenic acid in pediatric pharmacotherapy

The development of efficient, high-quality, harmless and affordable pharmaceutical forms for drug treatment in pediatrics is a current task of contemporary pharmacy. Currently, psychiatrists and neurologists from various curative-prophylactic institutions prescribe for children and adolescents nootropic preparations in the form of tablets, powders and syrups, in various neurological diseases, the share of which, according to national and international statistics, is constantly increasing. Currently, the prescription of hopanthenic acid is gaining popularity, thanks to its neuroprotective, neurotrophic, neurometabolic, antidepressant, anxiolytic and analgesic effects. The presented paper has as starting point the analysis of the structural-molecular properties of hopanthenic acid, exposed by biopharmaceutical study, pharmacokinetic parameters and strategies for optimizing pharmaceutical formulations with gastric release.

Keywords: hopanthenic acid, biopharmacy, psychoneurological disorders, pediatrics

Резюме

Биофармацевтические и фармакокинетические аспекты гопантенной кислоты в педиатрической фармакотерапии

Разработка эффективных, качественных, безвредных и доступных лекарственных форм для медикаментозного

лечения в педиатрии - актуальная задача современной фармации. В настоящее время психиатры и неврологи различных лечебно-профилактических учреждений назначают детям и подросткам ноотропные препараты в виде таблеток, порошков и сиропов при различных неврологических заболеваниях, доля которых, согласно национальной и международной статистике, постоянно увеличивается. В настоящее время все большую популярность приобретает назначение гопантенной кислоты, благодаря ее нейропротекторным, нейротрофическим, нейрометаболическим, антидепрессивным, анксиолитическим и анальгетическим эффектам. Представленная статья имеет в качестве отправной точки анализ структурно-молекулярных свойств гопантенной кислоты, выявленных в ходе биофармацевтического исследования совместно с фармакокинетическими параметрами, а также стратегию по оптимизации фармацевтических форм с продолжительным высвобождением в кислой среде желудка.

Ключевые слова: гопантенная кислота, биофармация, психоневрологические расстройства, педиатрия

Introducere

Conform datelor statistice ale Organizației Mondiale a Sănătății, ponderea copiilor cu dizabilități intelectuale constituie 15% din populația globală, povara maximă a tulburărilor neurologice pediatrice fiind atribuită Asiei și Africii subsahariene [18]. Circa 10-20% dintre copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani suferă de disfuncții cognitive nediate diagnosticate și netratate, ce produc afectarea orientării, memoriei și a capacităților de asimilare a informației [27]. Aceste date evidențiază necesitatea sprijinului social pentru diagnosticul și gestionarea tulburărilor menționate mai sus. În prezent, mai multe state din lume, inclusiv Republica Moldova, elaborează politici în domeniul protecției copilului, ce precizează și propun să fie implementate și monitorizate programe de intervenție timpurie, medico-sociale și educaționale [21]. Intervenția medicamentoasă include un număr vast de medicamente din diverse grupe farmacoterapeutice, inclusiv preparate nootrope, utilizate cu succes în tratarea tulburărilor neurologice.

În prezent, un interes sporit se acordă acidului hopantenic, datorită acțiunii sale neuroprotectoare, neurotonizante, anticonvulsivante, neurotrofice și neurometabolice [28].

Indicațiile terapeutice pentru întrebuițarea în farmacoterapie a acidului hopantenic sunt:

- tulburări cognitive în afectările organice ale creierului (inclusiv consecințele neuroinfecțiilor

și traumatismelor cranio-cerebrale) și dereglări nevrotice;

- schizofrenie cu insuficiență cerebrală organică;
- insuficiență cerebrovasculară, determinată de modificările aterosclerotice ale vaselor creierului;
- tulburări extrapiramidale (epilepsie mioclonică, coree Huntington, degenerescență hepatolenticulară, boala Parkinson etc.), în tratamentul și profilaxia sindromului extrapiramidal (hiperkinetic și akinetic), cauzat de administrarea neurolepticelor;
- epilepsie cu procese psihice încetinite;
- surmenaj psiho-emoțional, reducerea capacității de muncă fizică și psihică, pentru ameliorarea concentrației atenției și memoriei;
- encefalopatie perinatală la copii, retard mintal cu grad divers de manifestare [17].

Studiile clinice efectuate pentru acidul hopantenic au demonstrat că efectele farmacologice ale acestui medicament se datorează influenței multimodale a substanței active asupra sistemului nervos central (SNC), sub formă de: acțiune neurotrofică, manifestată prin capacitatea de a stimula neurogeneza și a acționa asupra plasticității sinapselor neuronale; acțiune neuroprotectoare, care se explică prin influența asupra anumitor verigi ale procesului patologic, preîntâmpinând astfel degenerarea celulelor nervoase și supraviețuirea acestora în condiții extreme [9]. Astfel, cercetările experimentale au demonstrat acțiunea sedativă moderată (cu menținerea tonusului și activității cerebrale normale) și calmantă a acidului hopantenic [23, 24].

În prezent, se atestă prescrierea frecvență a acidului hopantenic tuturor categoriilor de pacienți - copii, adolescenți și adulți, grație eficienței sale înalte în tratamentul patologieilor de origine neuropsihică, astfel este necesar să se optimizeze formele farmaceutice, dozele și modul de administrare.

Scopul lucrării a inclus analiza proprietăților structural-moleculare, a factorilor biofarmaceutici și a parametrilor farmacocinetici ai acidului hopantenic administrat în tratamentul afecțiunilor psihoneurologice pediatrice.

Material și metode

Au fost colectate date din sursele bibliografice medicale și farmaceutice la nivel național și internațional, au fost studiate descriptiv valorile structural-moleculare și proprietățile farmacocinetice ale acidului hopantenic. În baza acestor date a fost evaluată capacitatea de absorbție a acidului hopantenic din preparatele medicamentoase la diferite niveluri ale tractului gastro-intestinal.

Rezultate și discuții

Acidul hopantenic a fost sintetizat pentru prima dată în Japonia la începutul anilor '50, iar din 1979 este utilizat în farmacoterapie sub formă de sare de calciu (homopantotenat de calciu). Sub aspectul stării fizice, promedicamentul calciu homopantotenat este o pulbere cristalină, albă, fără miros, ușor solubilă în apă, foarte greu solubilă în alcool etilic de 95% și practic insolubilă în cloroform. Formula chimică este $C_{10}H_{18}NO_5 \cdot Ca \cdot H_2O$, cu denumirea IUPAC de 4 - [(2R)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl butanoyl] amino] butanoate calcium.

După cedare din forma farmaceutică, homopantotenatul de calciu se dizolvă (hidrolizează) în lichidele fiziologice ale organismului, respectiv, în sucul gastric, eliberând acidul hopantenic (figura 1) care, după absorbție, își exercită efectul terapeutic [2].

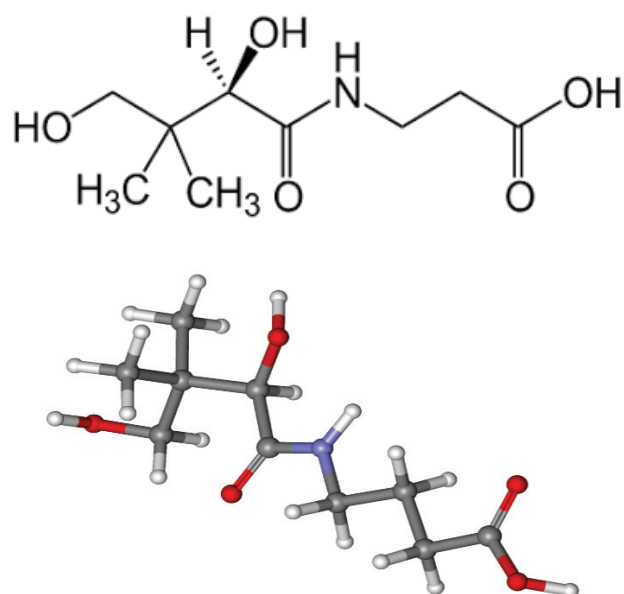


Figura 1. Structura chimică a acidului hopantenic în 2D și 3D [9]

Pentru a cerceta aspectele biofarmaceutice ale acidului hopantenic ca substanță medicamentoasă ce se administrează pe cale orală au fost studiate proprietățile sale fizico-chimice, precum și particularitățile de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare.

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare și structurale care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză servește regula lui Lipinski C. A. [5]. Examinând parametrii acidului hopantenic din datele literaturii [12, 13], putem concluziona că, în comparație cu homopantotenatul de calciu, forma acidă se încadrează în limitele tuturor parametrilor regulii lui Lipinski C. A. și nu prezintă probleme de

absorbție și permeabilitate prin membranele biologice (tabelul 1).

Tabelul 1

Datele structurale și moleculare comparative ale acidului hopantenic și homopantotenatului de calciu

Nr/o	Parametri	Homopantotenat de calciu	Acid hopantenic	Referință
1.	Masa moleculară	504.6 g/mol	233.2 g/mol	<500 g/mol
2.	Suma donatorilor de protoni	3	2	<5
3.	Suma acceptorilor de protoni	5	6	<10
4.	Logaritm de partiție octanol/apă	0,19	-0,98	<5
5.	Legături de rotație	12	7	<10
6.	Aria suprafeței polare	109.69 Å ²	106.86 Å ²	<140 Å ²

Un alt parametru fizico-chimic important în precizarea proprietăților de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală se referă la constanta de ionizare (pKa – valoare intrinsecă, ce este caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte). În momentul eliberării substanței medicamentoase în tractul gastro-intestinal (TGI), are loc dizolvarea și transferul produselor de ionizare ale substanței prin mucoasa peretelui TGI. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare a substanței medicamentoase și de valoarea pH-lui la locul de absorbție [16]. De regulă, forma neionizată a substanței este liposolubilă și absorbabilă [8]. Astfel, scopul biofarmaciei constă în argumentarea formulării unui medicament capabil să pună la dispoziția organismului o cantitate cât mai mare de substanță medicamentoasă neionizată din doza declarată pe unitatea farmaceutică.

Utilizând ecuații specifice [5], am calculat raportul formelor ionizate și neionizate în diferite segmente ale TGI ale acidului hopantenic, a cărui valoare pKa este de 4,37. Astfel, procentul maxim din forma neionizată indică segmentul TGI din care se va absorbi substanța medicamentoasă. Conform datelor prezentate în tabelul 2, acidul hopantenic se absoarbe în proporție de 99,57% din stomac. Datorită lipofilității înalte a moleculei la pH acid, ea va traversa ușor membrana lipidică.

Tabelul 2

Raportul formelor ionizate și neionizate ale acidului hopantenic în diferite segmente ale tractului gastro-intestinal

Segmentul TGI / pH (valoare medie)	Stomac pH=2,0	Duoden pH=6,0	Jejun pH=6,5	Ileon pH=7	Rect pH=8
Forma neionizată	99,57	2,287	0,735	0,23	0,02
Forma ionizată	0,424	97,713	99,265	99,77	99,98

Creșterea valorii pH-ului scade considerabil absorbția acidului hopantenic. În intestin acest procent variază de la 2,28% în duoden, ajungând la 0,23% în ileon, insuficient pentru o absorbție eficientă.

Conform studiilor farmacocinetice acidul hopantenic se absoarbe rapid la administrare orală. El se acumulează în țesutul cerebral, în ficat, rinichi, peretele stomacului și piele. Acidul hopantenic nu se metabolizează, se elimină din organism sub formă nemodificată: 67,5% din doza administrată prin urină, 28,5% intestinal. Timp de 48 de ore, acidul hopantenic se elimină aproape complet din organism [14]. În tabelul 3 sunt prezentate valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după administrarea dozei unice de 250 mg.

Tabelul 3

Parametrii farmacocinetici ai acidului hopantenic

Nr.	Parametrul farmacocinetic	Valoare (unitate de măsură)
1.	Cl (clearance)	5,38 (ml/min)
2.	Vd (volum de distribuție)	3,14 (l)
3.	T _{1/2} (timp de înjumătățire)	6,66 (h)
4.	ASC (aria de sub curba concentrațiilor plasmatiche)	13156 (h*ng/ml)
5.	BD (biodisponibilitate)	64 (%)
6.	C _{max} (concentrația plasmatică maximă)	2,32 (μg mL ⁻¹)
7.	T _{max} (timpul pentru concentrația plasmatică maximă)	1,56 (h)

Mecanismul de acțiune este determinat de influența directă a acidului hopantenic asupra complexului format din receptorii acidului gama-aminobutiric și canalele membranare pentru ionii de clor. Preparatul posedă acțiune nootropă și anticonvulsivantă [23]. Acidul hopantenic crește rezistența creierului la hipoxie și acțiunea substanțelor toxice, stimulează procesele anabolice în neuroni, îmbină acțiunea sedativă moderată cu un efect ușor stimulant, reduce hiperexcitabilitatea motorie, stimulează capacitatea de muncă fizică și psihică [9]. Totodată, ameliorează metabolismul acidului gama-aminobutiric în intoxicația alcoolică cronică și după suspendarea alcoolului etilic. Are capacitatea de a inhiba reacțiile de acetilare care participă în mecanismele de inactivare a procainei și sulfamidelor, datorită căreia se realizează prelungirea acțiunii ultimelor. Inhibă hiperreflexia patologică a vezicii urinare.

Medicația pediatrică este un capitol special al farmacoterapiei, iar inițierea unui tratament medical specializat prevede atenție și responsabilitate sporită [22]. Importanța deosebită a acidului hopantenic în psihoneurologia pediatrică se datorează acțiunii sale sedative moderate într-un anumit interval de doze

(deseori individuale) care totodată este însoțită de un efect ușor stimulant, ceea ce permite manifestarea unui comportament normal la copii, cu evitarea sedării totale [20, 26].

Acidul hopantenic se utilizează în tratamentul disfuncțiilor neuropsihice care apar la diferite etape ale perioadei de restabilire a țesutului cerebral în urma unor traumatisme exogene ce implică modificări organice funcționale ale creierului. Etapele procesului regenerativ al țesutului cerebral sunt:

- perioada acută – se caracterizează prin dominarea procesului de lezare a țesutului cerebral; în această fază se mențin la maximum în stare funcțională celulele neuronale vii și se tinde spre evitarea degenerării totale a celulelor afectate, prin minimizarea stărilor deficitare;
- perioada subacută – constă în opunerea rezistenței procesului de lezare cerebrală prin stimularea procesului de neurogeneză și restabilire a funcțiilor pierdute sau diminuate, deci, lezarea cerebrală este oprită;
- perioada reziduală – se distinge prin eliberarea asteniei cerebrale, deficitul cognitiv și prin îmbunătățirea proceselor de compensare și adaptare a funcțiilor cerebrale [32].

Sarcina de bază în tratamentul afecțiunilor neuropsihice din perioada subacută este de a stimula la maximum procesele reparative cu ajutorul preparatelor cu acțiune neurometabolică și antioxidantă, pentru a contribui la restabilirea (cel puțin parțială) funcțiilor psihice și neurologice afectate. În aceste cazuri, acidul hopantenic devine preparatul preferențial, mai ales, când există pericolul reapariției convulsiilor sau la copiii cu activitate psihomotorie întârziată [33].

Medicii psihiatri și neurologi din diferite instituții medico-sanitare publice din Republica Moldova prescriu acidul hopantenic (*Acidi hopantenic*) în rețete magistrale cu doze diferite, în dependență de vârsta și masa corporală a copilului: de la 0,03 g până la 0,08 g, cele mai des întâlnite fiind dozele de 0,05; 0,06 și 0,08 g. Majoritatea prescripțiilor sunt policomponente, paralel cu substanța activă, în rețetă sunt prescrise și alte substanțe medicamentoase: acid lipoic (*Acidi lipoici*) – cu efect antioxidant și hepatoprotector; orotat de potasiu (*Kalii orotatis*) – cu efect stimulator al circulației cerebrale și anabolic. Prescripțiile monocomponente cu acid hopantenic conțin în calitate de excipienți pentru pulberi glucoza (*Glucosi*), gluconatul de calciu (*Calcii gluconas*) și glicerofosfatul de calciu (*Calcii glycerophosphatis*).

Dozele unice și nictemerale de acid hopantenic variază în dependență de vârsta pacientului (tabelul 4), gradul și intensitatea afecțiunilor neuropsihice, caracteristica tulburărilor de comportament și prezența sau absența simptomelor de depresie neuropsihică.

Tabelul 4

Dozele nictemerale de acid hopantenic recomandate în funcție de vârstă

Vârsta copilului	Dozele nictemerale recomandate				
	sirop 100 mg/ml			comprimate	
	ml	linguriță dozată (5 ml)	mg	250 mg	500 mg
3-7 ani	7,5-15	1,5-3	750-1500	3-5	1,5-3
7-15 ani	10-20	2-4	1000-2000	4-6	2-4
15-18 ani	15-30	3-6	1500-3000	6	3-4

Doza unică pentru adulți este, de obicei, de 250-1000 mg, pentru copiii peste 3 ani - 250-500 mg; doza zilnică pentru adulți este de 1500-3000 mg, pentru copiii peste 3 ani - 750-1500 mg. Tratamentul durează de la 1 până la 4 luni, în anumite cazuri, până la 6 luni. Intervalul între curele de tratament este de 3-6 luni.

Absorbția *per os* este influențată de diferiți factori, care se modifică odată cu dezvoltarea anatomo-fiziologică a organismului [19]. Acești factori sunt reprezentați de cei mai importanți parametri ai TGI: pH-ul gastric, timpul de evacuare a conținutului stomacal, motilitatea intestinală și fluxul sangvin intestinal [3].

Actualmente, există două tipuri de forme farmaceutice cu acid hopantenic:

1. Forme solide: *comprimate* (Pantogam[®], Cognum[®], Pantocalcin[®]) - doze a câte 0,25 g și 0,5 g; *capsule* (Pantogam active[®]) - 0,3 g.

2. Forme lichide: *sirop* (Pantogam[®]) - 100 mg/ml – 100 ml.

Aceste forme dozate au unele dezavantaje, precum necesitatea unor administrări frecvente din cauza timpului mic de înjumătățire a acidului hopantenic (6 ore), dificultatea de menținere în stare staționară a concentrației plasmatiche medicamentoase și interferarea cu alimentele ce schimbă pH-ul gastric.

Pentru a depăși aceste limitări ale formelor solide cu cedare obișnuită, în prezent, cercetările biofarmaceutice propun modalități de reținere a substanței medicamentoase la nivelul stomacului prin sisteme cu cedare modificată gastro-retentive [11]. Aceste forme farmaceutice moderne pot să crească biodisponibilitatea medicamentelor ce necesită pH acid pentru o absorbție deplină, cum e cazul acidului hopantenic, să îmbunătățească tratamentul medicamentos, să furnizeze beneficii terapeutice și clinice pentru pacienții cu probleme de deglutiție, în special, pentru cei pediatrici.

Sistemele cu retenție gastrică prelungită sunt formulate cu scopul:

- de a reține și localiza în stomac substanța activă de la 6 până la 24 de ore;
- de a crește biodisponibilitatea substanțelor de natură acidă;

- de a reduce pierderea din doza medicamentului;
- de a crește solubilitatea și permeabilitatea unor substanțe active mai puțin solubile la pH-ul crescut;
- de a asigura stabilitatea substanțelor medicamentoase.

În literatura de specialitate sunt descrise diverse tipuri de sisteme cu retenție gastrică prelungită, care se clasifică în sisteme flotante (plutitoare) și neflotante (figura 2). Cele flotante se clasifică, la rândul lor, în efervescente și neefervescente [4, 6].

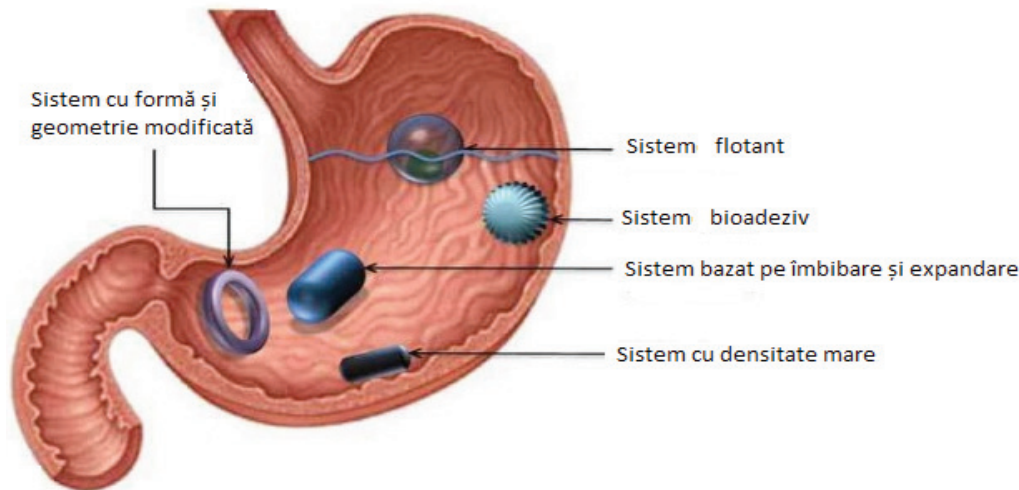


Figura 2. Sisteme farmaceutice cu cedare gastro-retentivă [1]

Din sisteme neflotante deosebim:

1. Sisteme bioadezive. În acest caz, creșterea timpului de remanență gastrică se realizează prin bioadeziunea sistemului de celulele epiteliale aflate la suprafața mucoasei, ca urmare a formării de legături electrostatice sau de hidrogen între mucusul gastric și polimerii din formulare.

2. Sisteme cu densitate mare. În aceste formulări densitatea este mai mare decât cea a conținutului gastric, astfel încât preparatul, de obicei de tip microparticulat, sedimentează și este reținut în antrul piloric. Sistemul poate expanda până la un diametru de 12-18 mm și rămâne blocat la nivelul sfincterului piloric până la 24 de ore, timp în care are loc dizolvarea polimerilor și cedarea substanței active.

3. Sisteme magnetice. Aici forma de dozare conține un mic magnet intern, iar un alt magnet este așezat extern pe abdomen, unde este poziționat stomacul [10].

În prezent, există cercetări farmaco-tehnice cu privire la încorporarea acidului hopantenic în forme farmaceutice solide și semisolide, precum: geluri bucale, supozitoare și granulate cu dizolvare rapidă [25, 29, 30, 31]. Aceste studii incipiente de formulare sunt bazate doar pe factori farmaceutici, cu scopul cercetării unor noi căi alternative de administrare. Trebuie menționat faptul că,

în special pentru substanțele medicamentoase cu acțiune asupra SNC ce necesită pătrunderea prin bariera hematoencefalică, este indispensabilă analiza relației cantitate-structură-activitate, îmbunătățirea proprietăților lipofile, micșorarea ariei suprafeței polare și corelarea cu testele *in vitro/in vivo*. Performanța formelor farmaceutice noi se bazează pe armonizarea criteriilor tehnologice cu cele clinice pentru asigurarea eficacității, calității și inofensivității substanței medicamentoase, fapt realizat doar prin modelare fundamentală biofarmaceutică și farmacocinetică.

Concluzii

Acidul hopantenic este un medicament sigur, eficient, cu efecte adverse minime, folosit cu succes în tratamentul afecțiunilor psihoneurologice pediatriche. Proprietățile structural-moleculare, parametrii biofarmaceutici și farmacocinetici ai medicamentului permit argumentarea administrării enterale la copii, ca fiind cea mai bună cale. Acidul hopantenic reprezintă o sursă promițătoare pentru cercetare și dezvoltare în perspectivă a unor forme farmaceutice moderne cu biodisponibilitate înaltă.

Bibliografie

1. Alzahr W., Shaw J., Al-Kassas R. Gastroretentive formulations for improving oral bioavailability of drugs-focus on microspheres and their production. In: *Current Drug Delivery*, volume 13, issue 5. 2016, pp. 646-661.
2. Bakhrushina E. The prospect for the development a new combined medicinal form of hopantenic acid. In: *Journal of New Medical Technologies eJournal*, November, 2017. Disponibil pe: doi: 10.12737/article_5a058af1129619.97429711.
3. Bonner J., Pavan V., Abduljalil K. Does age affect gastric emptying time? A model-based meta-analysis of data from premature neonates through to adults. In: *Biopharm Drug Dispos.* 2015 May; 36(4): 245-257. Published online 2015 Feb 12. Disponibil pe: doi: 10.1002/bdd.1937.
4. Ding X., Alani A.W., Robinson R.J. *Extended-release and targeted drug delivery systems*. Remington, The

- Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 939-950.
5. Diug E.; Guranda D.; Ciobanu C. *Biofarmacie și farmacocinetică*. IP Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: Tipogr. „Print Caro”, 2019. 204 p.
 6. European Pharmacopoeia, 9th (2017). Council of Europe, Strasbourg, pp. 301.
 7. Ghicavii V., Bacinschi N., Bumacov L. *Farmacologie clinică*. Chișinău, CEP „Medicina” al USMF „Nicolae Testemițanu”, 2009. 1068 p.
 8. Ginex T., Vazquez J., Gilbert E. et al. Lipophilicity in drug design: an overview of lipophilicity descriptors in 3D-QSAR studies. In: *Future medicinal chemistry*, vol. 11, no. 10. Published online: 25 Feb 2019. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0435>.
 9. Gromova O., Torshin I., Limanova O. et al. The neurotropic, anti-inflammatory, and antitumor properties of the hopantenic acid molecule based on chemoinformatic analysis. In: *Neurosci. Behav. Physi.* 2016, 46, pp. 1097–1106. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0357-z>.
 10. Hîrjău V., Hîrjău M. Formulări farmaceutice orale cu eliberare modificată. In: *Practica farmaceutică*, vol. 6, Nr. 4, An. 2013, pp. 239-242.
 11. Hîrjău V., Lupuleasa D., Hîrjău M. *Sisteme cu eliberare modificată a substanțelor medicamentoase. Tehnologie farmaceutică*, vol. III, Popovici Iu., Lupuleasa D., Ed. Polirom, 2009. pp. 653-655.
 12. Calcium hopantenate. DRUGBANK online. Disponibil la: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002703>
 13. Hopantenic acid, Compound Summary. National Library of Medicine. Disponibil la: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hopantenic-acid>
 14. Karlina M. V., Pozharitskaia O. N., Kosman V. et al. Pharmacokinetics of hopantenic acid upon peroral administration. In: *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Farmakologija*, 2010, 73 (8):46-8.
 15. Khan A.D., Bajpai M. *Floating Drug Delivery System: An Overview*. International Journal of PharmTech Research, 2010, vol. 2, nr. 4, 2497-2505.
 16. Leucuța S. E. *Biofarmacie și farmacocinetică*. Cluj Napoca, Ed. Dacia, 2002. 297 p.
 17. Matcovschi C., Safta V. *Ghid Farmacoterapeutic*, Chișinău, Ed. Vector (F.E.P. „Tipografia Centrală”), 2010, pp. 890-892.
 18. Newton C. Global burden of pediatric neurological disorders. In: *Semin. Pediatr. Neurol.* 2018, nr. 27, pp. 10-15. Disponibil pe: doi: [10.1016/j.spen.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.03.002). Epub 2018 Jun 20. PMID: 30293585.
 19. Nicolas J.M., Bouzom F., Hugues F., Ungell A.L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. In: *Biopharm Drug Dispos.* 2017 Apr; 38(3): 209–230. Disponibil pe: doi: [10.1002/bdd.2052](https://doi.org/10.1002/bdd.2052).
 20. Polskaya A.V., Chutko L.S., Jakovenko E.V. The use of Pantogam syrup in treating small children's breath holding spells. In: *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova*, 01 Jan 2016, 116(8):74-76. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro20161168174-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20161168174-76).
 21. Revenco N., Hadjiu S., Holban A. *Intervenția timpurie în copilărie: Suport de curs/Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, Tipogr. „PrintCaro”, s. n., 2019. 296 p.
 22. Voloc A., Țurea V. *Dezvoltarea copilului și condita în maladiile nutriționale*, MS. al RM, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Tipografia Centrală, 2007, pp. 136-147.
 23. Zavadenko N. N., Guzeva V. I., Gaynetdinova D. D. et al. Farmakoterapiia zaderzhki psikhomotornogo razvitiia u detei 6-12 mes, rozhdennykh nedonoshennymi i perenesshikh gipoksicheski-ishemicheskoe porazhenie golovnogo mozga. In: *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2019, nr. 119(10), pp. 30-39. Russian. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro201911910130](https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130).
 24. Zavadenko N. N., Suvorinova N. Yu., Vakula I. N. et al. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: the results of a multicenter double-blind placebo-controlled study of hopantenic acid. In: *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017, 117(5):39-45. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45).
 25. Анурова М. Н., Баряева Е. А., Бахрушина Е. О. Перспективы разработки новой комбинированной лекарственной формы гопантеновой кислоты. In: *Journal of new medical technologies*, nr. 4, 2017, pp. 102-110. Disponibil pe: doi: [10.12737/article_5a058af1129619.97429711](https://doi.org/10.12737/article_5a058af1129619.97429711).
 26. Аряев М. Л., Сеньківська Л. І. Клінічне значення гопантенової кислоти у комплексній терапії емоційних розладів у дітей, які потерпіли від психоемоційного насильства. В: *Клінічна практика*. 5 (139) 2013, сс. 31-34.
 27. Батышева Т. Т., Квасова О. В., Быкова О. В., Платонова А. Н., Климов Ю. А., Глазкова С. В. Роль нейротрофической терапии в практике детского невролога. Методические рекомендации № 26. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, 2015, 28 с.
 28. Быков Ю. В., Беккер Р. А. Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике. In: *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 112–123. Disponibil pe: doi: [10.26442/2075-1753_2018.2.112-123](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.112-123).
 29. Великодная А. В. *Оптимизация стадии очистки субстанции пантогам и разработка гранулированной лекарственной формы на её основе*. Диссертация Магистра (18.04.01 Химическая технология). Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, 2018. 82 с.
 30. Назаренко Н. С., Девяткина И. А., Сливкин А. И., Володина А. Разработка состава и технологии суппозиторий «пантогам». В: *Вестник Воронежский государственный университет*, 2006, nr. 1, сс. 209-212.
 31. Сливкин Д. А. Проект фармакопейной статьи «суппозитории с пантогамом и кислотой янтарной «Пантоякс». В: *Вестник Воронежского государственного университета*. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2012, nr. 2. сс. 260–265.
 32. Сухотина Н. К. Психическое здоровье детей и определяющие его. В: *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. Т. 113, nr. 5, вып. 2. сс. 16-22.
 33. Сухотина Н. К., Крыжановская И. Л., Куприянова Т. А. Пантогам как средство профилактики пограничных психических расстройств у детей. В: *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2004. nr. (4). сс. 59-63.

Ciobanu Cristina, dr. șt. farm.,
 conferențiar universitar,
 Catedra de tehnologie a medicamentelor,
 Centrul Științifico-Practic din Domeniul
 Plantelor Medicinale,
 USMF „Nicolae Testemițanu”,
 tel.: +373 22 205 488, +373 692 52 858,
 e-mail: cristina.ciobanu@usmf.md

STATUTUL NUTRIȚIONAL LA VÂRSTNICII CU SINDROM DE FRAGILITATE

Ana POPESCU, Gabriela ȘORIC, Felicia LUPAȘCU-
VOLENTIR, Anatolie NEGARĂ, Ana POPA,
Elena COȘCIUG, Irina STOICOVA
Laboratorul de gerontologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).03)

Rezumat

Pe parcursul secolului XX speranța de viață a crescut semnificativ și se estimează că până în anul 2030 21% din populația globului va avea >65 de ani. Conform datelor din literatura de specialitate, sindromul de fragilitate și problemele statutului nutrițional sunt frecvente în practica geriatrică, ponderea cărora crește odată cu înaintarea în vârstă. Senescența implică instalarea numeroaselor fenomene de uzură datorită epuizării rezervelor intrinseci ce induc polipatologii, sindroame geriatrice, dintre care malnutriția și fragilitatea. Sindromul de fragilitate și cel de malnutriție au origine multifactorială și sunt considerate factori de risc pentru afectarea sănătății globale, inducând diverse grade de dizabilitate fizică și cognitivă la persoanele vârstnice. Scopul studiului a constat în stabilirea interrelației statutului nutrițional cu sindromul de fragilitate și impactul asupra funcționalității persoanelor vârstnice. Informația a fost căutată în bazele de date PubMed, Hinari, Cochrane, Elsevier, Springer, inclusiv pe paginile oficiale ale Societății Europene de Geriatrie, Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism, pentru identificarea revistelor științifice dedicate nutriției la vârstnicii cu sindrom de fragilitate. Au fost selectate studii publicate în perioada anilor 2010-2020, în limbile română și engleză. A fost cercetată literatura de specialitate, reviste științifice, studii clinice, dintre care au fost selectate 34, cele mai relevante. Malnutriția vârstnicului reprezintă la ora actuală o problemă la nivel global, prevalența se estimează de la 10% la 40% de cazuri. Diagnosticul malnutriției vizează identificarea acesteia și elucidarea cauzelor. Scăderea ponderală este un criteriu al dezvoltării fragilității, iar intervențiile axate pe nutriție pot preveni progresarea sindromului de fragilitate și pierderea autonomiei cu instalarea dependenței. Fragilitatea este un sindrom geriatric care afectează mai multe domenii ale statutului fizic, iar malnutriția reprezintă unul din factorii de risc ai acestui sindrom.

Cuvinte-cheie: vârstnic, fragilitate, malnutriție, statut nutrițional

Summary

Nutritional status in the elderly with fragility syndrome

During the twentieth century life expectancy has increased significantly and it was estimated that by 2030, 21% of the world's population will be >65 years. According to observations, fragility syndrome and nutritional status problems are very common among the elderly population, especially in old age. Fragility syndrome has a multifactorial origin and is a fundamental risk factor for deteriorating health and the installation of disability in the elderly. The purpose of the study was to establish the interrelationship of nutritional status with fragility syndrome and the impact on the functionality of the elderly. The information was searched in the PubMed, Hinari,

Cochrane, Elsevier, Springer databases, including the official pages of the European Geriatric Society, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, to identify scientific journals dedicated to nutrition in the elderly with fragility syndrome. Studies published in the period 2010-2020, in romanian and english, were selected. The specialized literature, scientific journals, clinical studies were researched, from which the most relevant 34 were selected. Elderly malnutrition is currently a global problem, its prevalence in people is 10-40%. The diagnosis of malnutrition aims to identify it and elucidate the causes. Weight loss is a criterion of the development of fragility, and nutrition-focused interventions can prevent the progression of fragility syndrome and loss of autonomy with the onset of dependence. Fragility is a geriatric syndrome that affects several areas of physical status, and malnutrition is one of the risk factors for this syndrome.

Keywords: elderly, fragility, malnutrition, nutritional status

Резюме

Статус питания у пожилых людей с синдромом старческой астении

В течение двадцатого века продолжительность жизни значительно увеличилась и, по оценкам, к 2030 году 21% населения мира будет старше 65 лет. Согласно наблюдениям, синдром старческой астении и проблемы с питанием очень распространены среди пожилого населения. Синдром старческой астении имеет многофакторное происхождение и является фундаментальным фактором риска ухудшения здоровья и установления инвалидности у пожилых людей. Целью исследования было установить взаимосвязь нутритивного статуса с синдромом старческой астении и влиянием на функциональные возможности пожилых людей. Материалы и методы. Поиск информации проводился в базах данных PubMed, Hinari, Cochrane, Elsevier, Springer, включая официальные страницы Европейского гериатрического общества, Европейское общество клинического питания и метаболизма, чтобы найти научные журналы, посвященные питанию пожилых людей. Были отобраны исследования, опубликованные в период 2010-2020 гг. на румынском и английском языках. Была изучена специализированная литература, научные журналы, клинические исследования, из которых было отобрано 34 наиболее актуальных. Недоедание у пожилых людей в настоящее время является глобальной проблемой, его распространенность среди людей составляет 10-40%. Диагностика недоедания направлена на его выявление и выяснение причин. Снижение веса является критерием развития старческой астении и вмешательства, ориентированные на питание, могут предотвратить прогрессирование синдрома хрупкости и потерю

автономии с началом зависимости. Старческая астения - это гериатрический синдром, который влияет на несколько областей физического состояния, а недоедание является одним из факторов риска этого синдрома.

Ключевые слова: пожилые люди, хрупкость, неправильное питание, нутритивный статус

Introducere

Îmbătrânirea populației reprezintă una dintre cele mai importante probleme ale umanității, creșterea procentuală și absolută a populației vârstnice este unul dintre atributele esențiale ale epocii contemporane, fiind un fenomen demografic comun tuturor țărilor. Secolul XX a fost perioada creșterii numărului populației, un secol de provocări demografice, precum îmbătrânirea ulterioară a unor state în curs de dezvoltare și a celor dezvoltate. Se estimează că, la nivel global, numărul persoanelor cu vârsta de ≥ 60 de ani va crește de la 901 milioane la 1,4 miliarde, între 2015 și 2030, și va ajunge la aproape 2,1 miliarde până în 2050 [1]. Principalul motiv al longevității este reducerea mortalității datorată progreselor înregistrate în domeniile serviciilor de sănătate, cercetărilor în medicină, creșterii veniturilor, îmbunătățirii nutriției. Cu toate acestea, a trăi mai mult nu este echivalent cu a fi sănătos, iar înaintarea în vârstă este, în mod obișnuit, legată de instalarea diferitor grade de severitate a fragilității [2]. Creșterea morbidității populației vârstnice este corelată cu mărirea costurilor medicale și povara asupra sistemului medical și al celui economic. Prin urmare, o abordare complementară pentru îmbunătățirea stării de sănătate a persoanelor vârstnice s-ar concentra pe elaborarea unor intervenții adecvate pentru a preveni fragilitatea, descrisă ca un sindrom marcat prin pierderea funcționalității, forței, rezervei fiziologice, cu vulnerabilitate crescută la morbiditate și mortalitate [2].

Fragilitatea este un sindrom geriatric care afectează mai multe domenii ale funcționalității, ducând prin urmare la declinul general al organismului. Fried și colab. [2] au definit prezența sindromului de fragilitate pe baza determinării a trei sau mai multor dintre următoarele criterii: scăderea ponderală involuntară ($>5\%$ /ultimul an); scăderea forței de prehensiune digito-palmară (forța de strângere a pumnului) măsurată cu ajutorul unui dinamometru; fatigabilitatea, evaluată prin întrebări incluse într-un chestionar de depresie (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*); viteza de mers în pas obișnuit scăzută, pe distanța de 5 m (≤ 1 m/s); nivelul scăzut al activităților fizice (evaluat printr-un chestionar). Persoanele sunt considerate ca fiind fragile, dacă îndeplinesc trei sau mai multe dintre aceste caracteristici, pre-fragile, dacă întrunesc unul sau două

din aceste criterii și robuste, dacă niciun criteriu nu este pozitiv. Fragilitatea este considerată un stadiu timpuriu al dizabilității și, ca atare, este caracterizată de potențialul de reversibilitate, ceea ce înseamnă că pot fi utilizate intervenții adecvate cât mai precoce pentru a preveni, frâna sau chiar stopa progresarea acestui fenomen [3].

O multitudine de factori medico-psihosociali contribuie la dezvoltarea fragilității, iar statutul nutrițional precar este un factor determinant important al acestui sindrom geriatric [4].

Scopul studiului a constat în stabilirea interrelației statutului nutrițional cu sindromul de fragilitate și impactul asupra funcționalității persoanelor vârstnice.

Materiale si metode. Informația a fost căutată în bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *Cochrane*, *Elsevier*, *Springer*, inclusiv pe paginile oficiale ale Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism, pentru identificarea revistelor științifice dedicate nutriției la vârstnicii cu sindrom de fragilitate. Au fost selectate studii publicate în perioada 2010-2020, în limbile română și engleză. Conform motorului de căutare au fost selectate 34 de publicații: studii clinice și literatură de specialitate.

Au fost cercetate articole științifice care conțin studii asupra vârstnicilor fragili din mediul ambulatoriu și instituționalizați, persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, cu sindrom de fragilitate diagnosticat, studii care au examinat corelația dintre statutul nutrițional și sindromul de fragilitate.

Rezultate și discuții. Fragilitatea (*en. frailty*) în geriatrie se referă la acei pacienți în vârstă predispuși la decompensări frecvente ce apar la solicitări minime sau chiar în absența acestora (intercurențe, deshidratare, variații ale temperaturii mediului ambiant, stres psihic etc.). Fragilitatea fizică este un important sindrom medical care poate fi potențial prevenit sau tratat prin recomandări specifice.

Sindromul de fragilitate și cel de malnutriție au origine multifactorială și sunt considerate factori de risc pentru afectarea sănătății indivizilor, inducând diverse grade de dizabilitate fizică și cognitivă la persoanele vârstnice. În acest context, este indispensabilă depistarea cât mai precoce a fragilității și a malnutriției prin teste screening, pentru a menține funcționalitatea și autonomia de durată a persoanelor vârstnice.

Pe parcursul ultimelor decenii ale secolului XX, au fost elaborate o serie de teste de screening, instrumente utilizate pentru determinarea sindromului de fragilitate și a malnutriției.

În baza rezultatelor studiului literaturii de specialitate a fost elaborat un tabel (Tabel 1) care conține cele mai utilizate instrumente și scoruri, pentru evaluarea statutului nutrițional și al sindromului de fragilitate la vârstnici >65 de ani [5].

Tabelul 1

Instrumente de evaluare a sindromului de fragilitate și a statutului nutrițional

Fragilitate	Statut nutrițional	Caracteristici generale
<p><i>FRAIL</i>: Fatigue, Resistance, Aerobic, Illness, Loss of body weight [6]</p> <p><i>Cardiovascular Health Study Frailty Instrumente de screening</i>: pierderea ponderală, epuizare, activitate fizică scăzută, viteza de mers, forța de prehensiune digito-palmară [3]</p> <p><i>Scala clinică de fragilitate</i>: activitate, oboseală, patologie, statut funcțional, statut cognitiv [6]</p> <p><i>Instrument de screening Gérontopôle Frailty</i>: statut funcțional, condiții de viață, viteza mersului, oboseală, statut cognitiv [7]</p>	<p><i>ESPEN</i>: IMC, scădere în greutate, FFMI [8]</p> <p><i>AND/A.S.P.E.N.</i>: aport energetic insuficient, scădere ponderală, pierderea masei musculare, pierderea de grăsime/acumulare de lichid subcutanat, statut funcțional diminuat (este necesar de 2 din 6) [9]</p> <p><i>CMTF</i>: SGA - aport alimentar, greutate, simptome, capacitate funcțională, cerințe metabolice; examen fizic pentru grăsime, mușchi, edem [10]</p> <p><i>MNA</i>: anorexie, scădere ponderală, mobilitate afectată, patologii, statut cognitiv, IMC, condiții de viață, consum de medicamente, regim alimentar, aport de proteine, aport de lichide, aport de fructe, statut nutrițional perceput, circumferința brațului [11]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pierdere ponderală • Capacitate funcțională • Slăbiciune musculară (forța de prehensiune digito-palmară) • Statut cognitiv

Fragilitatea și malnutriția sunt sindroame frecvent întâlnite în practica geriatrică, iar scăderea ponderală este un criteriu comun care determină dezvoltarea și evoluția acestora.

Conform datelor de cercetare, cele mai frecvente instrumente de screening utilizate sunt indicele masei corporale (IMC) și chestionarul Mini Nutritional Assessment (MNA) [2, 4]. Astfel, printre **indicatorii de declin funcțional și mortalitate se evidențiază [5]:**

- **scăderea ponderală**: numeroase studii au arătat că $IMC < 21$ sau scăderea ponderală (> 3 kg) după 65 de ani se asociază cu creșterea mortalității: studiul SENECA („Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action”, 1989-1999, Europa);

- **alți indicatori**: fractura de șold, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, deficit de nutrienți (vitamine, minerale).

Cauzele scăderii ponderale [5]:

Reducerea aportului alimentar poate fi cauzată de:

A. anorexia fiziologică, ce apare în senescență prin scăderea consumului energetic, tulburări de gust și miros, sațietate precoce, disfuncție centrală a complexului sistem limbic-cortex-mezencefal;

B. anorexia patologică, pe fundal de depresie reactivă determinată de pierderea partenerului de viață, singurătate, izolare socială, orice boală cronică severă sau comorbidități care sunt însoțite de inapetență;

C. starea precară a cavității bucale (studiul NHANES III - 3rd National Health and Nutrition Examination Survey), malabsorbția și aclorhidria cu incidență crescută la vârstnici, boli asociate cu scăderea capacității de a procura și pregăti alimentele sau chiar cu imposibilitatea de a se hrăni singuri (patologii deformante articulare, afecțiuni neurologice, bolile cardiovasculare și respiratorii în stadii avansate, dietele terapeutice care, la ora actuală, nu se mai recomandă la bătrânii instituționalizați; cauzele economice: reducerea veniturilor, imposibilitatea familiei de a îngriji bătrânii; fumatul, scăderea aportului alimentar [5].

O varietate de factori contribuie la dezvoltarea sindromului de fragilitate, de ex. factorii de mediu, scăderea activității fizice sau un statut nutrițional precar. Aportul alimentar inadecvat a fost asociat cu multe afecțiuni, cum ar fi riscul crescut de boli cronice, scăderea răspunsului antioxidant, răspunsuri imune afectate, riscul crescut de fracturi osteoporotice [13], boală arterială periferică și fragilitate. Nutriția optimă este importantă nu numai pentru prevenirea și tratarea diferitelor boli [14], ci și pentru îmbunătățirea calității vieții bătrânilor și, în cele din urmă, pentru îmbătrânirea sănătoasă. Cu toate acestea, un obstacol major în calea succesului intervențiilor nutriționale care este discutat în literatură a fost dificultatea în compararea studiilor datorită utilizării multiplelor și diferitelor metode de măsurare a statutului nutrițional, pe lângă cele, la evaluarea cărora profesioniștii din domeniul sănătății și cercetătorii se bazează pe indicii de masă corporală, MNA, antropometrie, markeri biochimici, precum și o varietate de nutrienți ca instrumente de screening. Luând în considerare această dificultate și presupunând că intervențiile nutriționale corespunzătoare pot juca un rol în amânarea sau chiar inversarea fragilității la vârstnici, este necesar de a evalua critic dovezile recente referitoare la asocierea dintre statutul nutrițional și sindromul de fragilitate la vârstnici [5, 6].

Malnutriția spitalicească, în dependență de grupul populațional studiat și instrumentele utilizate, afectează de la 10% până la 80% de pacienți. Datele literaturii indică faptul că 30-50% dintre persoanele spitalizate sunt subnutrite. Prevalența malnutriției la adulții vârstnici depinde de mediul

de trai, astfel malnutriția afectează peste 50% de persoane instituționalizate și 15% de bătrâni din comunitate.

Organizația Mondială a Sănătății a declarat în 1992 că populația vârstnică reprezintă unul dintre cele mai vulnerabile grupuri pentru a dezvolta malnutriție, datorită modificărilor de vârstă care au loc și caracteristicilor îmbătrânirii fiziologice. Depistarea precoce a malnutriției la persoanele în etate este o prioritate pentru optimizarea asistenței medicale și are un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității la această categorie de populație [14, 15].

Unele studii epidemiologice ale fragilității, cum ar fi *Cardiovascular Health Study* au arătat că aproximativ 7% din populația vârstnică ce locuiește în comunitate este fragilă, 44% - pre-fragilă și 46% - non-fragilă [2]. Prevalența fragilității a fost mai mare la femei cu până la 11,3% în studiul *Women's Health and Aging population*, îndeplinind criteriile de fragilitate [12]. O altă publicație recentă, cu implementarea criteriilor lui Fried, a identificat rate de prevalență diferite în țările europene, variind de la 6% la 27% pentru fragilitate și de la 35% la 51% pentru pre-fragilitate la persoanele cu vârsta peste 65 de ani [2, 14].

Fragilitatea poate fi declanșată de multiple procese fiziopatologice, precum malnutriția, dezechilibrul hormonal, inflamația cronică, deficit imunitar, sarcopenia, vârsta, genul, comorbiditățile, citokinele, stresul oxidativ, compoziția corporală, tulburări neuropsihologice și factorii socioeconomi [16]. Fragilitatea duce adesea la deteriorarea stării de sănătate, imobilizare, dizabilitate și deces, se caracterizează, în special, printr-o reducere a rezervei funcționale și vulnerabilitate crescută la factorii de stres interni și externi. Recunoașterea și tratarea cauzei fragilității reprezintă o abordare cheie pentru îmbunătățirea măsurilor de îngrijire a persoanelor vârstnice [2, 16].

Analizând statutul nutrițional, malnutriția a fost identificată ca un factor de risc important pentru dezvoltarea și gradul de severitate a sindromului de fragilitate la persoanele vârstnice [2, 17], care sunt supuse riscului malnutriției din cauza scăderilor ratei metabolice, a masei corporale, funcției gastrointestinale, deficiențelor senzoriale, și/sau dereglarea homeostaziei electrolitice.

Patologia cronică, polipragmazia, izolarea socială, spitalizarea, tulburările cognitive, sindromul algic sunt printre factorii de risc ai dereglării statutului nutrițional.

Asigurarea unui aport de nutrienți și păstrarea funcției tractului gastrointestinal, cu alte cuvinte capacitatea de a consuma, digera, absorbi și elimina sunt esențiale pentru păstrarea statutului nutrițional. Malnutriția accelerează pierderea de masă corporală

și stă la baza unui declin fizic și cognitiv, în special, la un vârstnic fragil [2, 5].

Studiul național de examinare a sănătății și nutriției din SUA (NHANES III, 2014) a identificat o scădere a aportului de nutrienți cu până la 21% la populația vârstnică din comunitate. Studiul *InCHI-ANTI* (2008) a examinat starea nutrițională și aportul nutrițional în populația generală și a constatat o puternică interdependență între deficitul de proteine și micronutrienți și vârsta individului [17]. În special persoanele cu vârsta peste 85 de ani au avut cel mai mic aport alimentar de orice nutrient recomandat examinat.

Alte studii care au inclus vârstnicii instituționalizați au relevat un aport diminuat de nutrienți. Aportul alimentar inadecvat a fost identificat la 60% din populația examinată și un aport necorespunzător de micronutrienți, așa ca vitamina E, vitamina B6, folat, magneziu și zinc - la 70% de persoane. Rezultate similare au fost obținute la screeningul populației prin Mini Nutritional Assessment (MNA) de către Kulnik et al. (Austria, 2010), în urma căruia s-a constatat că 38% dintre locuitorii căminelelor de bătrâni erau subnutriți, în timp ce alți 48% au fost considerați „cu risc” de malnutriție. Prevalența subnutriției la pacienții vârstnici spitalizați este mai mare, variind până la 72% de cazuri. Un studiu recent din Marea Britanie a dezvăluit un consum inadecvat de alimente în 67% de cazuri [18]. Aceste date sunt în mod clar substanțiale și indică faptul că există un număr semnificativ de vârstnici care trăiesc în prezent cu o alimentație nesatisfăcătoare.

Rolul aportului de micronutrienți în fragilitate.

Cinci studii au furnizat date despre micronutrienți și fragilitate [19, 20] și au folosit micronutrienții specifici ca măsură a aportului de nutrienți. În toate cele cinci studii, sindromul de fragilitate a fost asociat cu un aport scăzut de micronutrienți specifici. Într-o analiză transversală a studiului *InCHIANTI*, Bartali și colab. [17] au relevat că un statut nutrițional alterat bazat pe un aport redus de anumiți micronutrienți (vitaminele D, E și C) a fost în corelație cu progresia sindromului de fragilitate. Într-un studiu transversal multicentric între trei generații (studenți dietetici, mamele și bunicile lor), Kobayashi și colab. au constatat că aportul a cel puțin 10 din cei 12 micronutrienți studiați (vitamina A, α -caroten, β -caroten, echivalent β -caroten, criptoxantină, vitamina D, α -tocoferol, vitamina B6, folat și vitamina C) s-a asociat cu o prevalență mai mică a fragilității [17, 19].

Rolul aportului de macronutrienți în fragilitate.

Rezultatele a cinci studii au raportat date despre relațiile dintre macronutrienți și fragilitate [40, 41, 42, 43, 44]. Trei dintre aceste studii au constatat că un aport mai mare de proteine a fost asociat unui risc mai mic de fragilitate [20, 21], în timp ce două

publicații au raportat că fragilitatea nu se asociază aportului redus de proteine [20]. Bartali și colab. [17] au demonstrat conexiunea între aportul scăzut de proteine (aportul de energie de ≤ 21 kcal/kg/zi) și fragilitate. În alt studiu, realizat într-o populație de bătrâni care locuiește într-o comunitate din Franța, Rahi și colab. [22] au constatat că aportul de proteine de 1 g/kg a fost asociat cu o prevalență mai mică a fragilității, după ajustarea cu factorii socio-demografici și clinici.

Relația dintre calitatea dietei și fragilitate.

Rezultatele a trei studii care au examinat relația dintre dietă și fragilitate [23, 24, 25] au stabilit că riscul de a dezvolta fragilitatea este asociat direct cu calitatea generală a dietei.

Câteva studii au evaluat relația dintre MNA [26] și fragilitate [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33], rezultatele cărora au dezvăluit o asociere semnificativă cu malnutriția. Chang [33] a constatat că vârstnicii comunității taiwaneze sunt fragili, cu un risc mare de malnutriție. Bollwein și colab. [30] au raportat o asociere semnificativă între statutul de fragilitate și cele 2 dimensiuni ale scorului MNA (MNA și varianta sa prescurtată MNA-SF). Boulos și colab. [32] au constatat o asociere puternică între elementele MNA și statutul de fragilitate. Un alt studiu desfășurat la vârstnicii pre-fragili din Asia, Chang și Lin [33] a determinat o relație între statutul pre-fragil și scorul total MNA. În mod similar, El Zoghbi și colab. [34] au arătat că fragilitatea a fost invers corelată cu starea nutrițională a 111 bătrâni instituționalizați.

Într-un studiu multicentric, Eyigor și colab. [29] au stabilit că mai mulți factori socio-demografici, variabile ale stilului de viață și caracteristici clinice (de ex., malnutriția) au fost legate de fragilitate. Mai exact, autorii au concluzionat că malnutriția la persoanele subnutrite crește riscul sindromului de fragilitate.

Datele studiului realizat de Jürschik și colab. [31] pe un eșantion de 640 de vârstnici spanioli au relevat o asociere semnificativă între cele 5 criterii de fragilitate și malnutriție, identificată prin MNA.

Supraponderabilitatea și pierderea ponderală la persoanele în vârstă pot contribui la exacerbarea sindromului de fragilitate, a patologiei cronice și la dezvoltarea multor altor probleme, legate de declinul funcțional și scăderea calității vieții. În ansamblu, prevalența malnutriției la vârstnici, analizată pe diverse eșantioane, este variabilă de la 10% la 90%, în funcție de patologie și condițiile de viață [2, 5].

Indiferent de indicele de masă corporală (obezitate sau subponderabilitate), pacienții vârstnici pot prezenta sindrom de fragilitate, la aceasta se adaugă și atrofia musculară care afectează semnificativ calitatea vieții unei persoane în etate și de multe ori conduce la refuzul complet de îndeplinire a oricărei activități fizice.

În ceea ce privește datele oferite de literatura de specialitate, sunt necesare studii epidemiologice, descriptive ample pentru îmbunătățirea probelor și cunoștințelor cu privire la asocierea dintre statutul nutrițional și sindromul de fragilitate, cercetări care să demonstreze corelația dintre concentrațiile de micro- și macronutrienți necesari pentru prevenirea declinului statutului nutrițional și a fragilității. De asemenea, ar fi interesant să se stabilească dacă diferite componente ale fragilității sunt asociate cu calitatea dietei.

Concluzii

Rezultatele studiilor de specialitate au demonstrat interrelația dintre malnutriție, calitatea dietei și instalarea fragilității, în general, dar și evoluția mai severă a acesteia la persoanele vârstnice, în particular. Este recomandabil să se evalueze statutul nutrițional al tuturor persoanelor peste 65 de ani, folosind instrumente simple, precum MNA și date antropometrice, pentru diagnosticul precoce al sindromului de malnutriție și pentru aprecierea riscului de a dezvolta acest sindrom. Un criteriu comun pentru sindromul de fragilitate și cel de malnutriție este IMC < 20 kg/m², deși studiile în domeniu au raportat că utilizarea unui singur factor determinant nu are valoare prognostică sau diagnostică pentru fragilitate și malnutriție, fiind necesară o combinație a mai multor factori medico-psihsociali. Rămâne o dilemă dacă un aport alimentar insuficient ar putea fi cauza instalării și progresiei fragilității sau, dimpotrivă, fragilitatea ar putea contribui la o alimentație deficitară sau malnutriție, formând un cerc vicios care duce la declinul general al organismului vârstnicului.

Bibliografie

1. United Nations. *World population ageing 2015*. Disponibil pe: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
2. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001, 56(3):146–56.
3. Lee J.S., Auyeung T.W., Leung J., Kwok T., Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *J Am Med Dir Assoc*. 2014, 15(4):281–6.
4. Gobbens R.J., Luijckx K.G., Wijnen-Sponselee M.T., Schols J.M. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook*. 2010, 58(2):76–86.
5. Ghemician A. și al. Nutriția vârstnicului. *Revista Practica medicală*. Vol. IX. 2014, 1(33):44-48.
6. Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H., Morley J.E., Kritchevsky S.B., Vellas B. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008, 12(1): 29–37. Disponibil pe: doi: 10.1007%2FBF02982161
7. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I. and Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people.

- Can. Med. Assoc. J.* 2005, 173 (5): 489–495. Disponibil pe: doi:10.1503/cmaj.050051
8. Subra J., Gillette-Guyonnet S., Cesari M., Oustric S. and Vella S.B. The integration of frailty into clinical practice: Preliminary results from the Gérontopole. *J. Nutr. Health Aging.* 2012, 16(8): 714–720. Disponibil pe: doi:10.1007/s12603-012-0391-7. PMID:23076514.
 9. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clin. Nutr.* 2015, 34(3): 335–340. Disponibil pe: doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001. PMID:25799486.
 10. White J.V., Guenter P., Jensen G., Malone A. and Schofield M. Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012, 112(5): 730–738. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jand.2012.03.012. PMID:22709779
 11. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P., Johnston N., Whittaker S., Mendelson R.A. and Jeejeebhoy K.N. What is subjective global assessment of nutritional status? *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1987, 11(1):8–13. Disponibil pe: doi:10.1177/014860718701100108. PMID: 3820522.
 12. Vellas B., Guigoz Y., Garry P.J., Nourhashemi F., Benahum D., Lauque S., Albarede J.L. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999, 15(2):116–22. Disponibil pe: doi:10.1016/s0899-9007-(98)00171-3. PMID:9990575
 13. Rizzoli R. Management of the oldest old with osteoporosis. *Eur Geriatr Med.* 2010, 1(1):15–21.
 14. Ohlhorst S.D., Russell R., Bier D., Klurfeld D.M., Li Z., Mein J.R. et al. Nutrition research to affect food and a healthy lifespan. *Adv Nutr.* 2013, 4(5):579–84.
 15. Bandeen-Roche K., Xue Q.L., Ferrucci L., Walston J., Guralnik J.M. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006, 61:262–266.
 16. Semba R.D., Bartali B., Zhou J., Blaum C., Ko C.W. et al. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016, 61:594–599.
 17. Bartali B., Frongillo E.A., Bandinelli S., Lauretani F., Semba R.D., Fried L.P. et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016, 61(6):589–93.
 18. Ming-Jong Bair, Huan-Lin Chen et al. Nutritional Influences on Age-Related Frailty. *J Gerontol Geriatr Res.* 2016, 5:4. <https://www.longdom.org/open-access/nutritional-influences-on-agerelated-frailty-2167-7182-1000328.pdf>
 19. Heersink J.T., Brown C.J., Dimaria-Ghalili R.A., Locher J.L. Undernutrition in hospitalized older adults: patterns and correlates, outcomes, and opportunities for intervention with a focus on processes of care. *J Nutr Elder.* 2010, 29:4–41.
 20. Kobayashi S., Asakura K., Suga H., Sasaki S. Three-generation study of women on diets and health study groups. Inverse association between dietary habits with high total antioxidant capacity and prevalence of frailty among elderly Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *J Nutr Health Aging.* 2016, 18(9):827–39.
 21. Bollwein J., Diekmann R., Kaiser M.J., Bauer J.M., Uter W., Sieber C.C. et al. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutr J.* 2015, 12:109.
 22. Rahi B., Colombet Z., Gonzalez-Colaço Harmand M., Dartigues J.F., Boirie Y. et al. Higher protein but not energy intake is associated with a lower prevalence of frailty among community-dwelling older adults in the French three-city cohort. *JAMDA.* 2016, 17:672. e7–672.e11.
 23. Kobayashi S., Asakura K., Suga H., Sasaki S. Three-generation study of women on diets and health study group. High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J.* 2013, 12:164.
 24. Bollwein J., Diekmann R., Kaiser M.J., Bauer J.M., Uter W., Sieber C.C. et al. Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013, 68(4):483–9.
 25. Chan R., Leung J., Woo J. Dietary patterns and risk of frailty in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong: a prospective cohort study. *Nutrients.* 2015, 7(8):7070–84.
 26. Guigoz Y., Vellas B.J., Garry P.J. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol.* 1994, suppl. 2:15–59.
 27. Shikany J.M., Barrett-Connor E., Ensrud K.E., Cawthon P.M., Lewis C.E., Dam T.T. et al. Macronutrients, diet quality, and frailty in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014, 69(6):695–701.
 28. Fairfield K.M., Fletcher R.H. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA.* 2002, 287(23):3116–26.
 29. Eyigor S., Kutsal Y.G., Duran E., Huner B., Paker N., Durmus B. et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK project. *Age (Dordr).* 2015, 37(3):9791.
 30. Bollwein J., Volkert D., Diekmann R., Kaiser M.J., Uter W., Vidal K. et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA[®]) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging.* 2013, 17(4):351–6.
 31. Jürschik P., Botigué T., Nuin C., Lavedán A. Association between mini nutritional assessment and the Fried frailty index in older people living in the community. *Med.Clin.(Barc).* 2014, 143(5):191–5.
 32. Boulos C., Salameh P., Barberger-Gateau P. Malnutrition and frailty in community dwelling older adults living in a rural setting. *Clin Nutr.* 2016, 35(1):138.
 33. Chang S.F., Lin P.L. Prefrailty in community-dwelling older adults is associated with nutrition status. *J Clin Nurs.* 2016, 25(3–4):424–33.
 34. El Zoghbi M., Boulos C., Awada S., Rachidi S., Al-Hajje A., Bawab W. et al. Prevalence of malnutrition and its correlates in older adults living in long stay institutions situated in Beirut. *Lebanon J Res Health Sci.* 2014, 14(1):11–7.

Ana Popescu, asist. univ.,
cercetător științific,
Laboratorul de gerontologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel: 069279937,
e-mail: ana.popescu@usmf.md

STATUSUL
NUTRIȚIONAL ȘI FACTORII
DETERMINANȚI AI MALNUTRIȚIEI
LA PERSOANELE VÂRSTNICE
INSTITUȚIONALIZATE. DATE PROVIZORII

Gabriela ȘORIC, Felicia LUPAȘCU-VOLENTIR,
Ana POPESCU, Elena COȘCIUG, Ana POPA,
Irina STOICOVA, Anatolie NEGARĂ
Laboratorul de gerontologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).04)

Rezumat

Nutriția este un factor important al sănătății, funcției fizice și cognitive, al vitalității, calității vieții și longevității. Persoanele vârstnice au adesea un consum redus de alimente, indus de cauze multifactoriale, drept urmare malnutriția este un factor de risc independent pentru creșterea morbidității și mortalității, indiferent de patologiile de bază (insuficiențe cronice ale organelor, tulburări cognitive, cancere, boli cardiovasculare, diabet de tip 2 etc.), inclusiv la subiecții supraponderali sau obezi. Prevalența malnutriției variază de la 4% la 10% la populația vârstnică din comunitate, de la 15% la 38% la bătrânii instituționalizați și de la 30% la 70% la cei spitalizați. Scopul studiului dat a constat în evaluarea stării de nutriție a persoanelor în etate instituționalizate și stabilirea unor corelații dintre factorii determinanți ai malnutriției cu sindromul de fragilitate. Studiul de tip epidemiologic, parte componentă a proiectului 20.80009.8007.25 „Fragilitatea: diagnosticul și profilaxia în coraportul problemelor medicopsihosociale ale vârstnicului vulnerabil”, a inclus 50 de pacienți instituționalizați în Azilul republican pentru invalizi și pensionari din municipiul Chișinău. Toate persoanele au fost examinate prin evaluarea geriatrică complexă, aprobată prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 619 din 07.09.2010. Conform rezultatelor, atât malnutriția, cât și riscul de malnutriție au avut frecvență înaltă la persoanele vârstnice instituționalizate. Dintre factorii determinanți ai malnutriției cea mai înaltă asociere au avut-o numărul maladiilor concomitente, funcționalitatea diminuată a vârstnicilor, prezența sindromului de depresie și a dereglărilor cognitive. Totodată, sindromul de malnutriție a corelat cu criteriile de fragilitate, dar și cu gradul de severitate a fragilității bătrânilor instituționalizați.

Cuvinte-cheie: vârstnic, nutriție, factorii malnutriției, fragilitate

Summary

Nutritional status and determinants of malnutrition in institutionalized elderly people, provisional data

Nutrition is an important factor for health, physical and cognitive function, vitality, quality of life and longevity. Elderly people often have low food intake, induced by multifactorial causes, as a result, malnutrition is an independent risk factor for increased morbidity and mortality, regardless of the underlying pathologies (chronic organ failure, cognitive impairment, cancer, cardiovascular disease, type 2 diabetes etc.) including overweight or obese subjects. The prevalence of malnutrition varies from 4% to 10% in the elderly population from the community, from 15% to 38% for institutionalized elderly people and from 30% to 70% for hospitalized ones. The purpose of this study was to assess the nutritional status of institutionalized elderly people and establish correlations between the

determinants of malnutrition and fragility syndrome. The epidemiological study is part of the project 20.80009.8007.25 “Fragility: diagnosis and prophylaxis in relation to medico-psycho-social problems of the vulnerable elderly”, included 50 patients institutionalized in the Republican Asylum for the Disabled and Retired in Chisinau. All persons were examined by the complex geriatric evaluation, approved by the order of the Ministry of Health no. 619 of 07.09.2010. According to the results, both malnutrition and the risk of malnutrition were high in institutionalized elderly people. Among the determinants of malnutrition, the highest association had the number of concomitant diseases, decreased functionality of the elderly, the presence of depression syndrome and cognitive disorders. At the same time, the malnutrition syndrome correlated with the fragility criteria but also with the degree of severity of frailty of the institutionalized elderly people.

Keywords: elderly, nutrition, malnutrition factors, fragility

Резюме

Статус питания и детерминанты недоедания у пожилых людей находящихся в специализированных учреждениях, предварительные данные

Питание является важным фактором здоровья, физических и когнитивных функций, жизнеспособности, качества жизни и долголетия. Пожилые люди часто имеют низкое потребление пищи, вызванное многофакторными причинами, в результате чего недоедание является независимым фактором риска повышения заболеваемости и смертности, независимо от основных патологий (хроническая органная недостаточность, когнитивные нарушения, рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет 2-го типа и т. д.), включая людей с избыточным весом или ожирением. Распространенность недоедания колеблется от 4% до 10% среди пожилых людей в сообществе, от 15% до 38% среди пожилых людей в специализированных учреждениях и от 30% до 70% среди госпитализированных пожилых людей. Целью данного исследования является установление взаимосвязи между детерминантами недоедания и синдрома хрупкости. Эпидемиологическое исследование является частью проекта 20.80009.8007.25 «Хрупкость: диагностика и профилактика в связи с медико-психо-социальными проблемами уязвимых пожилых людей», в которое вошли 50 пациентов из Республиканского приюта для инвалидов и пенсионеров города Кишинев. Все пациенты прошли комплексное гериатрическое обследование, утвержденное приказом Минздрава № 619 от 07.09.2010 г. Согласно результатам, как недоедание, так и риск недоедания были высокими у пожилых людей, проживающих в специализированных учреждениях. Среди факторов недоедания наивысшей ассоциацией было количество сопутствующих

заболеваний, снижение функциональных возможностей пожилых людей, наличие депрессивного синдрома и когнитивных расстройств. В то же время, синдром недоедания коррелировал с критериями хрупкости, но также и с степенью тяжести хрупкости пожилых людей находящихся в специализированных учреждениях.

Ключевые слова: *пожилые люди, питание, факторы недоедания, хрупкость*

Introducere

Nutriția este un factor determinant important al sănătății, funcției fizice și cognitive, al vitalității, calității vieții și longevității. Compoziția dietei și cantitatea ingerată corelează cu funcționalitatea fiziologică a organismului [1]. Persoanele vârstnice au adesea un consum redus de alimente, indus de cauze multifactoriale, drept urmare, malnutriția este un factor de risc independent pentru creșterea morbidității și mortalității, indiferent de patologii de bază (insuficiențe cronice ale organelor, tulburări cognitive, cancere, boli cardiovasculare, diabet de tip 2 etc.), inclusiv la subiecții supraponderali sau obezi [2, 3, 4, 5].

Societatea Europeană pentru Nutriție Clinică și Metabolism (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)) definește malnutriția ca „o stare care rezultă din lipsa absorbției sau aportului de alimente care determină modificarea compoziției corpului (scăderea masei adipoase și celei musculare), care duce la diminuarea funcției fizice și mentale și agravează pronosticul bolii” [13]. La vârstnici, malnutriția contribuie la pierderea autonomiei [14], scăderea calității vieții [6, 7], creșterea frecvenței și duratei internărilor [14], solicitarea excesivă a sistemului medical și la majorarea costurilor pentru tratament, rata mortalității fiind în creștere.

Denutriția este o stare patologică determinată de aportul alimentar insuficient și/sau de creșterea necesităților energetice și/sau proteice ale individului [2].

Prevalența malnutriției variază, în funcție de criteriul diagnostic utilizat, de la 4% la 10% la populația vârstnică din comunitate, de la 15% la 38% la bătrânii instituționalizați și de la 30% la 70% la cei spitalizați [8]. Totodată, riscul de malnutriție a fost estimat la 14,8% de vârstnici locuitori ai mediului urban [9, 12].

La nivel european, conform scorului MNA, prevalența malnutriției în comunitate a fost de 3,1% de cazuri, în unitățile rezidențiale pentru bătrâni – de 17,5% și în unitățile de îngrijire pe termen îndelungat – de 28,7% de cazuri [10]. Potrivit cercetărilor pe durata a 3 ani, de la vârsta de 70 de ani incidența malnutriției variază în limitele 5-17% și este în creștere odată cu înaintarea în vârstă [11].

Depistarea malnutriției este, în primul rând, responsabilitatea medicului curant, al cărui rol este

de a estima apetitul și aportul de alimente al pacientului și de a-l cântări la fiecare consultație. MNA (Mini-nutritional assessment) este un instrument de screening (și diagnostic) pentru malnutriție utilizat pe scară largă în geriatrie [16]. Alături de situațiile de risc pentru malnutriție, care nu au legătură cu vârsta (cancer, patologii inflamatorii cronice, anorexia nervoasă etc.), există foarte multe situații de risc, de ex., problemele psihosociale, maladia acută sau decompensarea unei patologii cronice, durerea, polimedicația, doliul, constipația severă, escara, sindroamele demențiale și alte tulburări, care sunt mai specifice persoanelor în etate și necesită o abordare multidimensională și un management multidisciplinar [17]. Printre aceste afecțiuni, fragilitatea a apărut în ultimele decenii ca fiind unul dintre cele mai importante rezultate adverse ale malnutriției cu impact sever asupra funcționalității generale a organismului vârstnicului.

Scopul studiului a constat în evaluarea stării de nutriție a persoanelor vârstnice instituționalizate și stabilirea unor corelații dintre factorii determinanți ai malnutriției cu sindromul de fragilitate.

Materiale și metode. Studiul de tip epidemiologic este parte componentă a proiectului 20.80009.8007.25 „Fragilitatea: diagnosticul și profilaxia în coraportul problemelor medico-psihosociale ale vârstnicului vulnerabil” și a inclus 50 de pacienți instituționalizați în Azilul republican pentru invalizi și pensionari din municipiul Chișinău. Persoanele au fost înrolate în cercetare după semnarea acordului informat de participare în studiu, conform protocolului de cercetare, aviz pozitiv al Comitetului de Etică, nr. 51 din 16 iunie 2020.

Toate persoanele au fost examinate prin evaluarea geriatrică complexă, aprobată prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 619 din 07.09.2010.

Starea nutrițională a fost evaluată prin indici antropometrici: indicele masei corporale (IMC), scăderea ponderală involuntară, diminuarea masei musculare și chestionarul MNA (Mini-Nutritional Assessment) [18]. Masa musculară (kg) a fost calculată prin formula: *circumferința regiunii tricepsului - (3,14 x grosimea cutaneo-mucoasă a tricepsului)* [27]. Screeningul malnutriției a fost determinat în baza chestionarului MNA, conform căruia scorul indicator pentru malnutriție, cu un total între 24 și 30 de puncte, se consideră un statut nutrițional normal, 17-23,5 de puncte – risc de malnutriție, iar acumularea unui punctaj mai mic de 17 puncte se consideră malnutriție.

Pe durata evaluării geriatrice au fost înregistrați următorii factori determinanți ai malnutriției: sociali (izolare socială și familială, situație economică precară), medicali (edentația, polimedicația, maladii concomitente - indicele de comorbiditate Charlson), autonomia (ADL, IADL) [19, 20], funcționalitatea

(mersul și echilibrul – testul Tinetti [21], forța musculară – dinamometria, performanța fizică – testul SPPB [24]) și factori psiho-emoționali (depresia, determinată prin scorul Hamilton [23] și tulburările cognitive, evaluate prin scorul MMSE [22]).

Sindromul de fragilitate a fost stabilit prin aplicarea criteriilor Fried [25], iar severitatea sindromului de fragilitate a fost evaluată, utilizând Scala Clinică a Fragilității (CFS – Clinical Frailty Scale) [26].

Rezultatele obținute au fost supuse analizei statistice în pachetul de Soft Statistica 10.

Rezultate și discuții

Studiul de tip epidemiologic a fost realizat în perioada lunii noiembrie 2020, pe un eșantion de 50 de pacienți instituționalizați în Azilul republican de invalizi și pensionari din municipiul Chișinău. În lotul de studiu au predominat persoanele de sex feminin – 62% versus persoanele de sex masculin 38%, cu vârsta cuprinsă între 65 și 93 de ani, media fiind de $77,72 \pm 1,08$ de ani.

Rezultatele evaluării indicilor antropometrici au demonstrat că valorile medii ale IMC au constituit $27,39 \pm 0,76$ kg/m², conform cărora 5% de persoane vârstnice au fost subponderale, 38% de persoane – normoponderale, 40% – supraponderale, 8% au avut obezitate de gradul I, 8% – obezitate de gradul II și 4% – obezitate morbidă. Scădere ponderală au raportat 28% de persoane vârstnice din lotul de studiu. Totodată, valoarea medie a masei musculare a persoanelor vârstnice instituționalizate a constituit $27,63 \pm 0,55$ kg.

Prin utilizarea scalei MNA, s-a constatat că valoarea medie a scorului MNA la persoanele vârstnice din eșantionul de studiu a fost $21,5 \pm 0,91$, conform punctajului total. Este de menționat că 38% de persoane aveau un statut nutrițional normal, 30% prezentau risc de malnutriție și 32% de adulți în etate erau malnutriți.

Originea sindromului de malnutriție la vârstnici este una multifactorială. Ne-am propus să studiem factorii determinanți ai malnutriției și interrelația acestora cu fragilitatea bătrânilor pentru un diagnostic cât mai precoce în vederea prevenirii declinului general al persoanelor vârstnice. O influență semnificativă asupra statutului nutrițional și evoluției sindromului de fragilitate o au factorii sociali, așa ca nivelul socioeconomic scăzut, izolarea familială, pierderea rolului în societate, care se atestă la toți adulții vârstnicii instituționalizați incluși în prezentul studiu.

Dintre factorii medicali evaluați au fost identificați edentația 62%, polimedicatia 28% și patologiiile concomitente, determinate prin indexul de comorbiditate Charlson, valoarea medie a căruia a fost de $6,02 \pm 0,33$ de puncte. Prin analiza corelațională sim-

plă Pearson a fost determinată o corelație indirectă medie între valoarea medie a scorului MNA și valoarea medie a indexului de comorbiditate Charlson ($r = -0,49$; $p < 0,05$). Totodată, analiza regresiei multiple a evidențiat importanța predictivă a valorilor indexului de comorbiditate Charlson pentru malnutriție, prezentată grafic în figura 1.

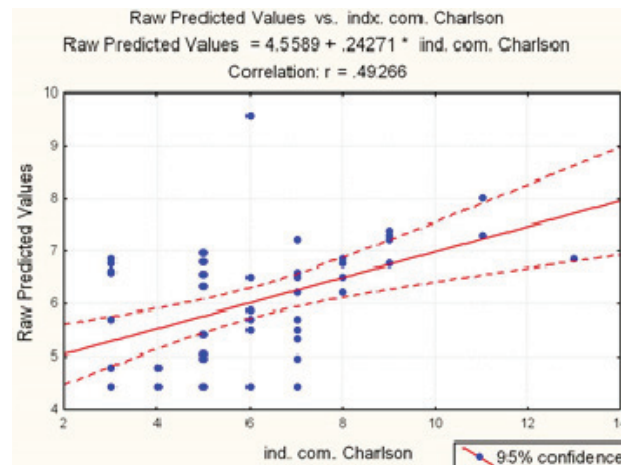


Figura 1. Analiza regresională a relației valorilor medii ale MNA cu valorile medii ale indexului de comorbiditate Charlson la persoanele vârstnice instituționalizate

Datele evaluării factorilor cognitivi și a celor psiho-emoționali au detectat sindromul depresiv la 54% de persoane vârstnice, calculat prin scala Hamilton, valoarea medie a căreia a fost de $7,34 \pm 0,81$ de puncte. Dereglări cognitive au fost stabilite la 58% de persoane, evaluate prin scorul MMSE, cu o valoare medie de $21,98 \pm 0,67$ de puncte. Impactul dereglărilor cognitive și psiho-emoționale asupra stării de nutriție a vârstnicilor a fost demonstrat prin metoda corelațională Pearson, astfel valorile medii ale scorului MMSE au avut o corelație directă medie cu valorile medii ale scorului MNA ($r = 0,44$; $p < 0,05$), însă valorile medii ale scalei Hamilton au avut o corelație indirectă semnificativă cu valorile medii ale scorului MNA ($r = -0,72$; $p < 0,05$) la vârstnicii incluși în acest studiu.

Funcționalitatea persoanelor vârstnice a fost apreciată prin evaluarea forței musculare (dinamometrie), testul Tinetti, testul SPPB, iar autonomia prin scorul Katz și scorul Lawton. Rezultatele acestor evaluări sunt prezentate în figura 2.

Astfel, prin dinamometrie a fost constatată diminuarea forței musculare, a cărei valoare medie a fost de $16,6 \pm 1,13$ kg, dereglări de echilibru și de mers - punctajul mediu al testului Tinetti a fost de $12,78 \pm 1,21$ de puncte, diminuarea performanței fizice, evaluată prin testul SPPB, al cărui punctaj mediu a fost de $3,98 \pm 0,72$ de puncte și, respectiv, autonomia cu un punctaj mediu al scorului Katz de $8,70 \pm 0,43$ de puncte și al scorului Lawton – $7,84 \pm 0,67$ de puncte.

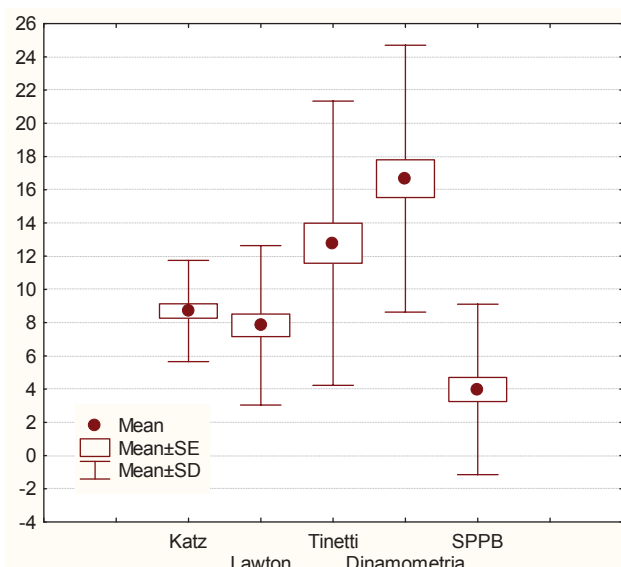


Figura 2. Prezentarea grafică a valorilor medii ale funcționalității persoanelor vârstnice instituționalizate

Relația funcționalității și a stării de nutriție a fost determinată prin analiza corelațională non-parametrică Spearman, demonstrând impactul funcționalității diminuate asupra stării precare de nutriție, astfel valorile medii ale scorului MNA au avut o corelație medie directă cu scăderea forței musculare ($R_r=0,53$; $p<0,05$), cu autonomia scăzută ($R_r=0,40$; $p<0,05$), cu performanța fizică scăzută ($R_r=0,53$; $p<0,05$) și cu dereglările de echilibru și de mers ($R_r=0,35$; $p<0,05$), prezentate grafic în figura 3.

Coeficientul de corelație (r) relativ mic pentru raportul dintre starea de nutriție și nivelul de funcționalitate și, totodată, abaterile spațiale semnificative ale punctelor (pacienților) de la linia teoretică de regresie, denotă că dependențele constatate sunt mai curând o tendință decât o relație strictă, ceea ce poate fi explicat prin specificitatea de răspuns al pacienților la același mod de nutriție.

În ultimele decenii, în literatura de specialitate este luată în discuție interrelația malnutriției cu sindromul de fragilitate, atât ca factor al dezvoltării fragilității, cât și al severității acestui sindrom. Totodată, însăși sindromul de fragilitate duce la agravarea stării de nutriție a adulților vârstnici [28, 29]. Luând în considerație rezultatele obținute, am fost interesați să stabilim interrelația dintre sindromul de malnutriție și sindromul de fragilitate și severitatea acestuia la pacienții vârstnici instituționalizați. Rezultatele screeningului fragilității după criteriile Fried, au indicat următoarele: 14% de persoane vârstnice robuste, 6% de persoane pre-fragile și, respectiv, 80% de adulți în etate fragili. Astfel, în studiul de față a fost stabilită interrelația dintre sindromul de malnutriție și sindromul de fragilitate, precum și severitatea acestuia prin determinarea corelațiilor semnificative ale valorilor medii ale scorului MNA cu criteriile de fragilitate Fried: slăbiciune generală ($r=-0,62$; $p<0,05$), fatigabilitate ($r=-0,59$; $p<0,05$), activitate fizică redusă ($r=-0,63$; $p<0,05$), reducere a vitezei mersului ($r=-0,53$; $p<0,05$) și scădere ponderală ($r=-0,29$; $p<0,05$), însă cea mai mare corelație a fost

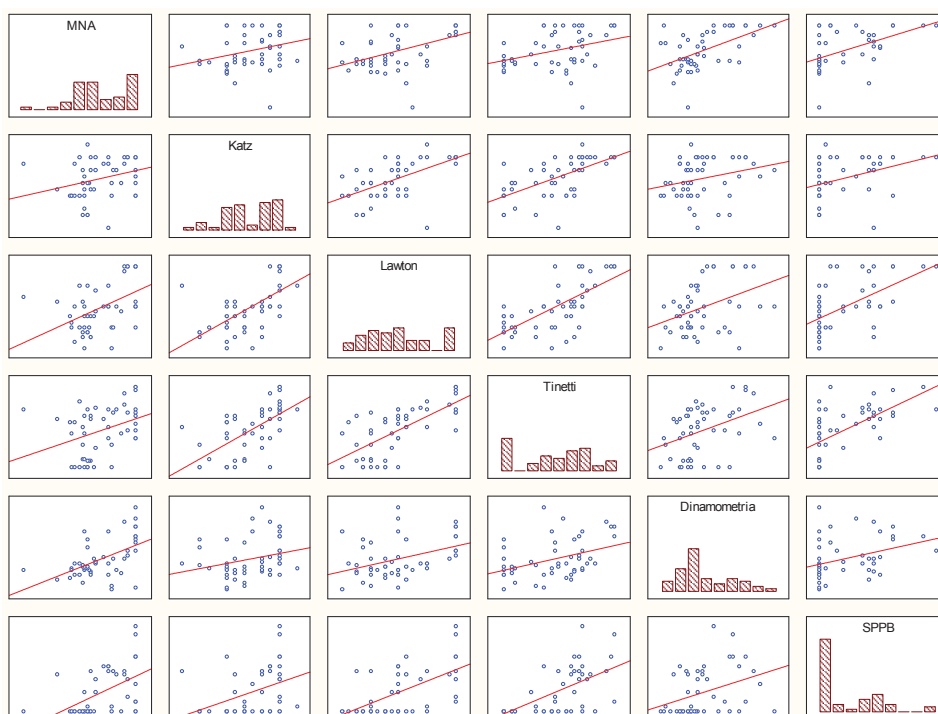


Figura 3. Prezentarea grafică a corelației între valorile MNA și indicatorii de funcționalitate a persoanelor vârstnice instituționalizate

stabilită între severitatea sindromului de fragilitate, evaluată prin Scala Clinică a Fragilității, și valorile medii ale scalei MNA ($r=-0,70$; $p<0,05$).

Concluzii

Conform rezultatelor, atât malnutriția, cât și riscul de malnutriție s-au înregistrat frecvent la persoanele în etate instituționalizate. Dintre factorii determinanți ai malnutriției, cea mai înaltă asociere au avut-o numărul maladiilor concomitente, funcționalitatea diminuată a vârstnicilor, prezența sindromului de depresie și a dereglărilor cognitive. Totodată, sindromul de malnutriție a corelat cu criteriile de fragilitate, dar și cu gradul de severitate a fragilității persoanelor vârstnice instituționalizate.

Bibliografia

- Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Seventh Edition. 2017. p.612.
- Недостаточность питания у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. г. 2020. с. 8.
- Agarwal E., Miller M., Yaxley A., Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*. 2013, 76(4), p. 296-302.
- Volkert D., Beck A.M., Cederholm T. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2018, 38(1), p. 10-47.
- Ishfaq R., Pramit T., Sarabmeet S.L. Malnutrition among elderly a multifactorial condition to flourish: Evidence from a cross-sectional study. *Clinical Epidemiology and Global Health*. Volume 8, Issue 1, March 2020, p. 91-95.
- Boulos C., Salameh P., Barberger-Gateau P. Factors associated with poor nutritional status among community dwelling lebanese elderly subjects living in rural areas: results of the Amel study. *J Nutr Health Aging*. 2014, 18(%), p. 487-494.
- Bakhtiari A., Pourali M. & Omidvar S. Nutrition assessment and geriatric associated conditions among community dwelling Iranian elderly people. *BMC Geriatr* 20, 278 (2020). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01668-8>.
- Hébuterne X., Alex E., Raynaud-Simon A., Vellas B. *Traité de nutrition de la personne âgée*. Paris. Springer-Verlag. 2009, 303 p.
- Torres M.J., Dorigny B., Kuhn M., Berr C. et al. Nutritional Status in Community-Dwelling Elderly in France in Urban and Rural Areas. *PLoS ONE* 9(8), 2014: e105137. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105137>.
- Granic A., Mendonça N., Hill T.R., Jagger C. et al. Nutrition in the very old. *Nutrients*. 2018, 10(3) Disponibil pe: <https://doi.org/10.3390/nu10030269>.
- Streicher M., van Zwiene-Pot J., Bardon L. et al. Determinants of Incident Malnutrition in Community-Dwelling Older Adult. *J Am Geriatr Soc*. 2018. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/jgs.15553>
- Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Saint-Denis La Plaine. HAS, 2019.
- Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017, 36: p.49-64.
- Martínez-Reig M., Gómez-Arnedo L., Alfonso-Silguero S., Juncos-Martínez G., Romero L., Abizanda P. Nutritional risk, nutritional status and incident disability in older adults. The FRADEA study. *J Nutr Health Aging*. 2014, 18. P. 270-276.
- Buyts D.R., Roth D.L., Ritchie C.S. et al. Nutritional risk and body mass index predict hospitalization, nursing home admissions, and mortality in community-dwelling older adults: results from the UAB Study of Aging with 8.5 years of follow-up. *J Gerontol Biol A Sci Med Sci*. 2014, 69. p. 1146-1153.
- Kaiser M.J. et al. Frequency of malnutrition in older adults : A multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58. p. 1734-38.
- Morisod J. Dénutrition de la personne âgée. *Rev Med Suisse*, 2011, 7. p. 209-211.
- Rubenstein L.Z., Harker J.O., Antoni S. et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Series A, Volume 56, Issue 6, 2001, p. M366-M372.
- Katz, S. Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. In: *JAGS*, 31(12), 1983, p. 721-726.
- Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. In: *The Gerontologist*. 1969, 9(3), p. 179-186.
- Tinetti M.E., Williams T.F., Mayewski R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. In: *Am. J. Med*. 1986, 80, p. 429-434.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., „Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.” In: *J. Psychiatr Res.*, 1975, 12, p. 189-198.
- Hamilton M. A rating scale for depression. In: *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 1960, 23, p. 56-62.
- <https://sppbguide.com/>
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. In: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001, 56, p. 146-156.
- Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, 173 (5), 2005, p. 489-495.
- Landi F., Russo A., Liperoti R. et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area [iSIRENTE study]. *Clin Nutr*. 2010, 29, p. 441-447.
- Kurkcuca M., Meijerb R.I., Lonterman S.L. et al. The association between nutritional status and frailty characteristics among geriatric outpatients. *Clinical Nutrition ESPEN*. Volume 23, 2018, p. 112-116.
- Masanori I., Motokawa K., Watanabe Y. et al. A Two-Year Longitudinal Study of the Association between Oral Frailty and Deteriorating Nutritional Status among Community-Dwelling Older Adults. *J. Environ. Res. Public Health*. 2021, 18(1), 213. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3390/ijerph18010213>

Gabriela Șoric, dr. șt. med.,
cercetător științific coordonator,
Laboratorul de gerontologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel: 079753616,
e-mail: gabriela.soric@usmf.md

ACTUALITĂȚI
ÎN MANAGEMENTUL
LIMFOAMELOR NON-HODGKIN:
PROFILUL EPIDEMIOLOGIC
ȘI SOCIOECONOMIC

Vasile MUSTEAȚĂ,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic
[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).05)

Rezumat

Creșterea incidenței în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă și nivelul semnificativ de dizabilitate în limfoamele non-Hodgkin (LNH) pot fi considerate subiecte primordiale ale hematologiei clinice și managementului sănătății publice. A fost realizat un studiu secundar, calitativ, – o trecere în revistă a literaturii de specialitate, sub formă de articol de sinteză. Pentru realizarea obiectivului formulat, au fost consultate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, căutate după cuvintele-cheie. Incidența LNH în țările occidentale constituie 14–19 cazuri noi la 100 de mii de locuitori (4% din tumori maligne). În ambele sexe, incidența LNH a corelat cu indicele de dezvoltare umană în funcție de țară. Ratele incidenței la începutul ultimului deceniu au variat semnificativ în funcție de regiunea geografică, fiind mai înalte la sexul masculin. În anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 incidența LNH (C82 – C85; C88, C96) în Moldova a fost corespunzător 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 și 5,1, depășind indicele respectiv în celelalte hemopatii maligne, însă a manifestat tendință descrescătoare. LNH a provocat 6,8 milioane DALYs (ani de viață ajustați la dizabilități) în 2016, cu 98% parvenind din anii de viață pierduți și 2% din anii trăiți cu dizabilități. Determinantele primare ale costurilor au fost spitalizările (LNH agresive – 44%, LNH indolente – 50% din costurile totale) și vizitele în ambulatoriu (LNH agresive – 39%, LNH indolente – 34% din costurile totale).

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, incidență, mortalitate, management

Summary

Updates in the management of non-Hodgkin's lymphomas: epidemiological and socio-economical profile

The increase of incidence in the working-age population, commonly late diagnosis and significant levels of disability in non-Hodgkin's lymphomas (NHL) may be considered as key topics of clinical hematology and public health management. An analytical study was performed – the narrative review of the literature under the form of a synthesis article. To achieve this goal, we searched by keywords for medical scientific publications in the database Google Search, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari. The incidence of NHL in Western countries is 14–19 new cases per 100000 of population (4% of all malignancies). In both sexes, the incidence of NHL corresponded to the country-related Human Development Index. The incidence rates at the beginning of the last decade varied significantly by geographic region, being higher in males. In 2016, 2017, 2018, 2019 and 2020 the incidence of NHL (C82 - C85; C88, C96) in Moldova was 5.9, 6.7, 5.1, 6.8 and 5.1, exceeded the respective index in other hematological malignancies, but manifested the decreasing tendency. NHL caused 6.8 million DALYs (disability-adjusted life-years) in

2016, with 98% coming from lost-life years and 2% from years lived with disabilities. The primary determinants of costs were hospitalizations (aggressive NHL – 44%, indolent NHL – 50% of total costs) and outpatient visits (aggressive NHL – 39%, indolent NHL – 34% of total costs).

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, incidence, mortality, management

Резюме

Актуальные аспекты менеджмента неходжкинских лимфом: эпидемиологический и социально-экономический профиль

Рост заболеваемости среди населения трудоспособного возраста, часто несвоевременная диагностика и значительный уровень инвалидности при неходжкинских лимфомах (НХЛ) могут рассматриваться как ключевые темы клинической гематологии и менеджмента общественного здравоохранения. Проведено аналитическое исследование – дескриптивный обзор литературы, в виде синтезирующей статьи. Для достижения поставленной цели проведён поиск, по ключевым словам, научных медицинских публикаций в базе данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari. Заболеваемость НХЛ в западных странах составляет 14–19 новых случаев на 100000 населения (4% от общего числа злокачественных новообразований). У обоих полов заболеваемость НХЛ соответствовала Индексу человеческого развития по странам. Показатели заболеваемости в начале последнего десятилетия значительно различались по географическим регионам, будучи выше у мужчин. В 2016, 2017, 2018, 2019 и 2020 годах заболеваемость НХЛ (C82 - C85; C88, C96) в Молдове была 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 и 5,1 на 100000 населения, превысила соответствующий показатель при других злокачественных гемопатиях, но проявила тенденцию к снижению. НХЛ вызвала 6,8 миллиона DALYs (disability-adjusted life-years) в 2016 г., при этом 98% приходились на потерянные годы жизни и 2% – на годы, прожитые с инвалидностью. Основными определяющими затрат были госпитализации (агрессивные НХЛ – 44%, индолентные НХЛ – 50% от общих затрат) и амбулаторные визиты (агрессивные НХЛ – 39%, индолентные НХЛ – 34% от общих затрат).

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, заболеваемость, смертность, менеджмент

Introducere

LNH sunt proliferări clonale maligne ale celulelor țesutului limfoid [1, 2]. În prezent, LNH sunt

considerate ca cel mai frecvent grup de hemopatii maligne, incidența fiind în majorare continuă [1, 3, 4]. În majoritatea referințelor de specialitate este relatată creșterea morbidității prin limfoamele extra-ganglionare B-celulare, limfoamele foliculare și limfoamele ganglionare T-celulare [5]. În anul 2016, au fost înregistrate 461.000 de cazuri noi de LNH și 240.000 de decese din cauza progresării limfoproliferărilor maligne respective. Incidența LNH s-a majorat cu 45% în perioada anilor 2006 – 2016, de la 319.078 până la 461.000 de cazuri. La nivel mondial, LNH formează stadiul ridicat de DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități) în raport cu hemopatiile benigne și neoplaziile mielo-proliferative cronice. Morbiditatea prin LNH crește odată cu înaintarea în vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 – 65 de ani [5, 6], maladiile afectând astfel populația aptă de muncă. Majorarea indicilor morbidității la populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a LNH și nivelul semnificativ de dizabilitate pot fi considerate subiecte primordiale ale hematooncologiei clinice și sănătății publice, servind drept argument pentru necesitatea cercetării particularităților epidemiologice, medico-sociale și manageriale ale acestora.

Scopul lucrării constă în identificarea și evaluarea particularităților epidemiologice ale LNH și evidențierea factorilor de impact socioeconomic pentru optimizarea managementului acestor limfoproliferări maligne.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu calitativ, secundar, trecerea în revistă a literaturii de specialitate, sub forma unui articol de sinteză. Articolul a totalizat și sistematizat diferite studii primare, dedicate aspectelor epidemiologice, socioeconomice și manageriale ale LNH. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale de specialitate și ale statisticii oficiale privind limfoproliferările maligne respective. Pentru realizarea obiectivului formulat, au fost consultate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, căutate după cuvintele-cheie: „limfom non-Hodgkin”, „incidență”, „prevalență”, „mortalitate”, „management”, „impact socioeconomic”. Au fost studiate peste 50 de surse bibliografice de referință, dintre care au fost identificate și selectate 29 de surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu abordare științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. În scopul minimalizării erorilor, inițial s-a întocmit un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează

a fi extrase din studiile primare. Pentru diversificarea concluziilor, rezultatele studiilor de peste hotare au fost suplinite cu datele cercetărilor epidemiologice din Republica Moldova în domeniul hemopatiilor maligne. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Actualitățile privind managementul LNH au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- incidența și mortalitatea prin LNH în funcție de aria geografică și nivelul indicelui de dezvoltare umană;
- stratificarea histopatologică a LNH;
- costurile relaționate de tratament al LNH.

Rezultate și discuții

În pofida realizărilor remarcabile în studierea aspectelor histopatologice și molecular-genetice ale LNH, cercetările privind incidența și prevalența lor variațională rămân limitate la număr și scop. Pentru efectuarea analizei situaționale, un studiu global a utilizat indicatorii statistici ai bazei de date GLOBOCAN, obținute pentru anul 2018 din 185 de țări, precum și înregistrările incidenței din Cancer Incidence in Five Continents (CI5) în scopul examinării trendurilor temporale [7, 8]. La nivel mondial, LNH constituie după frecvență a 5-9-a grupă de neoplazii maligne, cu aproape 509,590 de cazuri noi și 248.724 de decese estimate în 2018 [9]. Incidența în țările occidentale constituie 14-19 cazuri noi la 100 de mii de locuitori și se echivalează cu 4% din tumori maligne [1, 6]. Ratele incidenței la începutul ultimului deceniu au variat semnificativ în funcție de regiunea geografică, fiind mai înalte la sexul masculin, în special la evreii din Israel (incidența standardizată în funcție de vârstă de 17,6 la 100 de mii), la americanii albi (14,5 la 100 de mii), în Australia (15,3 la 100.000), Canada (13,7 la 100 de mii) și Portugalia (13,3 la 100 de mii). Particularitatea geografică similară a fost observată și la sexul feminin, cu cei mai înalți indicii de incidență înregistrați la populația din Israel (13,0 la 100.000), americanii albi (10,4 la 100 de mii), în Canada (10,0 la 100 de mii), Australia (12,3 la 100 de mii) și cei mai scăzuți – în Africa Mijlocie (2,8 la 100 de mii), Africa de Sud (1,6 la 100 de mii), Vietnam (3,5 la 100 de mii), India (3,6 la 100 de mii). LNH sunt situate pe locul 4 în clasamentul neoplaziilor maligne principale în Oman, Egipt, Bahrain, Qatar și Sudan.

În ambele sexe, s-a constatat incidența estimată a LNH în 2018, corelată în funcție de țară cu indicele de dezvoltare umană (Human Development Index), compus din indicatorii speranței de viață, educației și venitului pe cap de locuitor. Ratele superioare de incidență a LNH au fost frecvent întâlnite în țările clasificate ca posesoare a unui indice de dezvoltare umană foarte ridicat, în timp ce multe țări, apreciate

cu un indice de dezvoltare umană scăzut și mediu, au prezentat o incidență inferioară. Autorii rezumă că relația dintre rata incidenței LNH și nivelul Indicelui de dezvoltare umană pare a fi determinată de țări cu nivelul foarte ridicat al acestui indicator statistic compus.

Incidența LNH B-celulare este mai mică în Asia decât în țările occidentale și distribuția subtipurilor acestora, de asemenea, diferă [1, 10, 11]. Comparativ cu țările occidentale, la pacienții din Asia se constată o rată sporită de limfom al zonei marginale și o rată scăzută de limfom folicular și leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar din celule mici [12, 13, 14]. Diferențele respective reflectă probabil variații cunoscute ale susceptibilității genetice la LNH B-celulare între populațiile asiatice și occidentale [15, 16]. Pentru unele subtipuri histopatologice se presupune existența anumitor căi moleculare sau factori etiologici, care pot contribui la diferențele regionale în ratele de incidență. De exemplu, în pofida incidenței scăzute a limfomului folicular în Asia în raport cu populațiile occidentale, frecvența translocației *bcl-2*, caracteristică pentru acest tip histopatologic, este similară în populațiile sănătoase din ambele regiuni, sugerând că dezvoltarea limfomului folicular poate fi declanșată în Asia și în țările occidentale prin mecanisme diferite [17]. Cu toate acestea, incidența LNH crește atât la nivel global, cât și la cel regional.

Studiul epidemiologic efectuat în Coreea de Sud a demonstrat că incidența standardizată în funcție de vârstă a LNH B-celulare a crescut în dinamică de la 5,74 (IC 95%, 5,51 până la 5,98) la 100 de mii de locuitori în 2011 până la 6,96 (IC 95%, 6,72 până la 7,20) la 100 de mii de locuitori în 2015. Ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă ale limfomului difuz B-macrocelular, limfomului din zona marginală și a limfomului folicular s-au majorat semnificativ ($p < 0,001$), cu creșteri similare observate la bărbați și femei [18]. Între 2011 și 2015, incidența limfomului difuz B-macrocelular a crescut cu 11%, a limfomului din zona marginală – cu 32%, iar a limfomului folicular – cu 25%. Incidențele standardizate în funcție de vârstă ale limfomului din celulele zonei mantaliei și a macroglobulinemiei Waldenstrom au rămas relativ stabile între 2011 și 2015, deși în macroglobulinemia Waldenstrom au existat anumite variații anuale ale morbidității la femei și bărbați. Prevalența LNH B-celulare brută și standardizată în funcție de vârstă a crescut constant în fiecare an și a fost de aproximativ 2,5 ori mai mare în 2015 decât în 2011. Din studiul epidemiologic sud-coreean rezultă că indicii de prevalență a fiecărui subtip al LNH B-celulare, de asemenea, au crescut. Prevalența ajustată în funcție de vârstă a limfomului difuz B-macrocelular s-a majorat de 1,8 ori, a leucemiei

limfocitare cronice/limfomului limfocitar – de 1,7 ori, a limfomului folicular – de 2,6 ori, a limfomului din celulele zonei mantaliei – de 4,0 ori, a limfomului din zona marginală – de 11,3 ori și a macroglobulinemiei Waldenstrom – de 1,6 ori ($P < 0001$). Creșterile par să fie similare la femei și bărbați în toate subtipurile LNH B-celulare.

În pofida implementării noilor agenți antineoplazici, autorii au constatat majorarea în dinamică a indicilor mortalității brute și standardizate în funcție de vârstă. Sursele bibliografice disponibile relevă că mortalitatea standardizată în funcție de vârstă a crescut cu 42% de la 1,33 la 100 de mii de locuitori în 2011 la 1,89 la 100 de mii de populație în 2015. Rata mortalității prin LNH a fost în creștere și anterior, estimându-se la 143.000 de decese în 1990 și la 210.000 de decese în 2010 [19]. Cea mai mare rată a mortalității prin LNH a fost raportată în Noua Zeelandă și Canada. Rata mortalității în Statele Unite a fost estimată la 1910 cazuri în 2018 [20] și la 3125 de cazuri în Canada în anii 1984-2014 [21]. Tendința similară din partea indicelui de mortalitate a fost observată în China, cu 52.100 de decese cauzate de această tumoare malignă (32.700 de bărbați și 19.400 de femei) în 2015 [22]. Rate înalte de mortalitate s-au înregistrat la bărbați și femei din Finlanda, cu 5 și 7 decese la 100.000 de locuitori. Cele mai ridicate rate de mortalitate din America de Sud și Centrală au fost constatate în Uruguay și Costa Rica, iar cele mai scăzute – în Guatemala, El Salvador [23]. Rata mortalității cauzată de LNH a crescut anual cu 2,5% din 1975 până în 1991, înregistrând și o tendință descendentă pe parcursul anilor 1991-1997 (1,6% anual). Ulterior, în perioada 2006-2011, rata mortalității a scăzut anual cu 3,1% [11,24].

Studierea mortalității în funcție de varianta morfologică a demonstrat că mortalitatea standardizată ajustată la vârstă s-a majorat în rândul bărbaților și femeilor în toate subtipurile LNH B-celulare, cu excepția femeilor cu macroglobulinemia Waldenstrom, la care rata mortalității a rămas invariabilă. Între 2011 și 2015, indicii mortalității din toate cauzele au crescut cu 35% la bolnavii de limfom difuz B-macrocelular, cu 49% la pacienții care sufereau de leucemie limfocitară cronică/limfomul limfocitar, 31% la persoanele bolnave de limfom folicular, majorarea fiind transcendentă în limfomul din celulele zonei mantaliei (172%), limfomul din zona marginală (77%) și macroglobulinemia Waldenstrom (121%) ($P < 0001$).

Cu suportul Secției monitorizare, evaluare, calitate și integrare a serviciilor de asistență medicală (SMECISAM) au fost generate și sistematizate datele statistice care reflectă bilanțul epidemiologic al hemopatiilor maligne în Republica Moldova și

plasamentul relaționat al LNH în perioada anilor 2016 – 2020 (Figura 1). Numărul pacienților cu hemopatii maligne diagnosticați *de novo* și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 a constituit respectiv 725, 802, 613, 628 și 536. În anii 2016, 2017, 2018, 2019 și 2020 incidența LNH (C82 – C85; C88, C96) a fost corespunzător 5,9, 6,7, 5,1, 6,8 și 5,1, depășind indicele respectiv în limfomul Hodgkin (C81) (1,3, 2,2, 1,5, 1,6 și 1,6), mielomul

diferența numerică semnificativă în stratificarea bolnavilor după criteriul urban/rural, spre deosebire de limfomul Hodgkin, în care prevalează pacienții din mediul urban. Din rezultatele sistematizate, se poate conchide că incidența și prevalența LNH în Republica Moldova sunt inferioare indicatorilor respectivi din țările Americii de Nord, Europei Occidentale, Israel, fiind totodată transcendente în raport cu țările Africii, Asiei Mijlocii și de Sud.

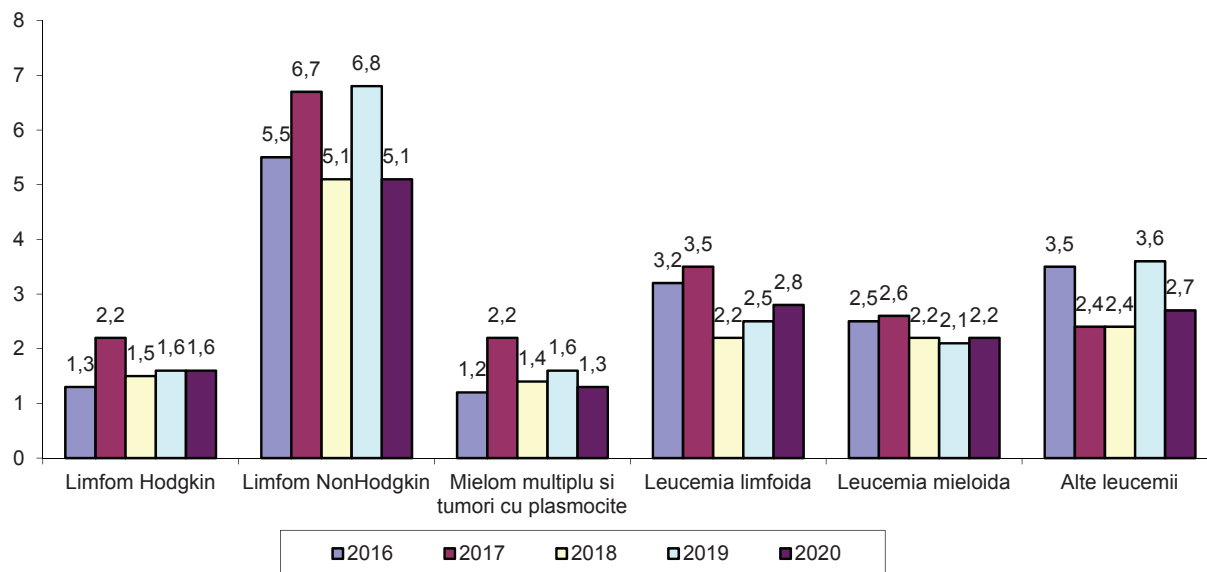


Figura 1. Incidența hemopatiilor maligne în funcție de entitatea nozologică, Republica Moldova, a. 2016-2020 (la 100 de mii)

multiplu și tumorile plasmocitare (C90) (1,2, 2,2, 1,4, 1,6 și 1,3), leucemiile limfoide (C91) (3,2, 3,5, 2,2, 2,5 și 2,8), leucemiile mieloida (C92) (2,5, 2,6, 2,2, 2,1 și 2,2) și alte leucemii (C93 – C95) (3,5, 2,4, 2,4, 3,6 și 2,7) și, totodată, manifestând o tendință spre descreștere. În structura morbidității prin hemopatii maligne, LNH au predominat (33,58%) asupra limfomului Hodgkin (10,26%), leucemiilor limfoide (18,28%) și leucemiilor mieloida (9,51%).

Incidența LNH, crescută comparativ cu alte hemopatii maligne, a servit drept prilej pentru studierea structurii morbidității în funcție de criteriul urban/rural, reieșind din disponibilitatea datelor statistice pentru perioada anilor 2014-2016. Numărul bolnavilor de limfoame maligne aflați la evidență în Centrul Consultativ-Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anilor 2014, 2015 și 2016 a fost respectiv 1026 (442 (43,1%) – mediul rural, 584 (56,9%) – mediul urban), 1056 (455 (43,1%) – mediul rural, 601 (56,9%) – mediul urban), 1100 (487 (44,3%) – mediul rural, 613 (55,7%) – mediul urban) cu limfomul Hodgkin și 1314 (659 (50,1%) – mediul rural, 655 (49,9%) – mediul urban), 1369 (684 (49,9%) – mediul rural, 685 (50,1%) – mediul urban), 1484 (730 (49,2%) – mediul rural, 754 (50,8%) – mediul urban) cu LNH. În numărul total de pacienți cu LNH nu se observă

LNH a provocat 6,8 milioane (95% UI, 6,2 - 7,1 milioane) DALYs în 2016, cu 98% parvenind din anii de viață pierduți și 2% din anii trăiți cu dizabilități [3], ce plasează aceste limfoproliferații maligne în poziție mai favorabilă în raport cu leucemiile (10,2 milioane DALYs). La nivel global, în perioada de referință, 1 din 110 bărbați și 1 din 161 de femei au dezvoltat LNH pe parcursul vieții. Cele mai înalte rate au fost în țările cu Indicele socio-demografic ridicat (1 din 48 bărbați, 1 din 70 de femei), iar cele mai scăzute – în țările cu indicele socio-demografic mediu și scăzut (1 din 274 bărbați, 1 din 401 femei). La nivel mondial, cazurile de incidență au crescut între 2006 și 2016 cu 45% (95% UI, 38% – 48%), dintre care 17% se datorează creșterii ratelor de incidență specifică vârstei, 15% – schimbării structurii de vârstă a populației și 12% – creșterii populației. Între 1990 -2016, s-a constatat o creștere ușoară a ratelor de incidență standardizată în funcție de vârstă, cu tendințe similare pentru bărbați și femei și toate chintilele, cu excepția chintilei înalte a indicelui socio-demografic, unde ratele de incidență standardizată în funcție de vârstă cresc mai rapid. În mare parte, majorarea incidenței LNH poate fi explicată prin îmbunătățirea speranței de viață și creșterea populației – o tendință care poate fi parțial atribuită unei poveri reduse a altor boli comunitare

[25]. Totodată, impactul îmbătrânirii populației în raport cu creșterea populației asupra schimbărilor în cazurile de incidență diferă substanțial în funcție de aspectele dezvoltării socioeconomice. În pofida creșterii rapide a poverii tumorilor maligne în țările cu indicii socio-demografici scăzuți, oportunitățile dezvoltării LNH și ale ratelor de incidență standardizată în funcție de vârstă rămân superioare în țările cu indicii socio-demografici mai înalți.

Problema costurilor medicale ale tratamentului hemopatiilor maligne, în special ale LNH, este abordată cu regularitate în literatura științifică de specialitate. A fost întreprinsă o analiză retrospectivă de cohortă a costurilor directe la pacienții primar diagnosticați cu LNH și în grupul de control (subiecte fără diagnosticul oncologic), cu utilizarea bazei de date MarketScan® medical and drug claims database a angajatorilor ponderabili [26]. Analiza a fost realizată cu scopul de a demonstra dinamica costurilor relaționate cu LNH agresive prin examinarea costurilor asociate cu fazele de inducere, secundară și paliativă a tratamentului, precum și de a evalua consecințele economice ale eșecului tratamentului. S-a stabilit că pacienților cu LNH agresive ($n = 356$) și indolente ($n = 698$) le-au fost prestate servicii de sănătate cu costurile asociate ridicate în raport cu grupurile de control. Determinantele primare ale costurilor au fost spitalizările (LNH agresive – 44%, LNH indolente – 50% din costurile totale) și vizitele în ambulatoriu (LNH agresive – 39%, LNH indolente – 34% din costurile totale).

Prezintă interes științific și practic un studiu efectuat în populația aptă de muncă din SUA [27], care a evaluat costurile indirecte și pierderile productivității la locul de lucru asociate cu LNH, utilizând baza de date The MarketScan® Commercial Claims and Encounters and Health and Productivity Management Databases (2007–2013). În comparație cu grupul de control, pacienții cu LNH au suportat pierderi mai semnificative ale productivității la locul de lucru (31,99 de zile; 95% CI: 25,24 de zile, 38,73 de zile; $P < 0001$). După 12 luni de la stabilirea diagnosticului au fost majorate costurile indirecte asociate cu LNH (\$6302,34; 95% CI: \$4973,40, \$7631,28; $P < 0001$). În LNH agresive, costurile lunare medii ale tratamentului de inducere (\$10,970) și ale serviciului paliativ (\$9836) le-au depășit pe cele relaționate de faza secundară de tratament (\$3302). Costul mediu al eșecului tratamentului în tipurile histopatologice respective a fost \$14,174 pe lună și \$85,934 pe parcursul întregii perioade de studiu. Așadar, cheltuielile relaționate de tratament sunt mai înalte în LNH agresive, în raport cu cele indolente, în special în faza de inducere și a serviciului paliativ. Autorii au ajuns

la concluzia că eșecul tratamentului s-a dovedit a fi cel mai costisitor aspect al îngrijirii medicale.

Există studii care evaluează costurile economice ale progresării LNH în funcție de tipul histopatologic [28]. Utilizând baza de date privind cererile retrospective, un studiu a inclus 1002 bolnavi de LNH folicular grupați în loturi cu (268) și fără (734) progresare a procesului tumoral, tratați în secțiile de ambulatoriu. Peste 6 luni, costurile cumulative totale s-au echivalat cu \$21,621 la pacienții cu progresarea LNH folicular, depășind semnificativ costurile respective la pacienții fără progresare (\$5,226). Peste 12 luni, costurile cumulative totale au constituit \$30,890 la bolnavii la care a progresat tumoarea și \$8,704 la pacienții fără progresarea acesteia. Costurile standarde lunare medii pentru un pacient, peste 6 luni de supraveghere s-au estimat la \$2,667 în lotul bolnavilor la care a progresat tumoarea, fiind mai mari decât în lotul de pacienți fără progresare ($P < 0001$), cheltuielile relative fiind de 4 ori mai înalte. Diferențele dintre costuri au fost considerabile la toate categoriile de pacienți.

A fost studiat gradul utilizării resurselor sistemului de sănătate în cazurile de progresare a LNH. Pacienții cu progresarea procesului tumoral au făcut vizite în ambulatoriu de 23% mai frecvent în raport cu pacienții în remisiune ($P < 0001$). În lotul pacienților cu progresare s-a constatat frecvența de 2 ori mai mare de adresare pentru efectuarea investigațiilor de laborator în condiții de ambulatoriu ($P < 0001$). Pe fundalul progresării LNH a crescut semnificativ ponderea bolnavilor (72%) care au primit chimioterapie comparativ cu cei fără progresare (29%; $P < 0001$). În lotul pacienților cu progresare s-a constatat frecvența mai înaltă de vizite pentru chimioterapie combinată infuzională (1610,86) în raport cu lotul fără progresare (166,07; $P < 0001$), sugerând administrarea schemelor mai intensive de chimioterapie, întrucât majoritatea pacienților care nu au progresat au urmat terapie de mentenanță cu Rituximab. Progresarea LNH folicular a fost asociată cu frecvența mai înaltă (18%) a spitalizărilor și vizitelor în secțiile/unitățile de urgențe medicale în comparație cu cazurile de remisiune sau stabilizare a tumorii (4%; $p < 0.001$). Rezultatele obținute susțin ipoteza formulată de autori, conform căreia strategiile de tratament care treneză sau previn progresarea LNH folicular nu numai că ameliorează bilanțurile clinice, dar și asigură beneficiile economice substanțiale în vederea diminuării costurilor serviciilor medicale prestate. Un alt studiu [26] a demonstrat că, reieșind din costul standard lunar pentru un pacient, costurile medii ale eșecului tratamentului în LNH agresive au constituit \$14,174, fiind semnificativ superioare celor estimate în LNH folicular. Indicii ameliorați

ai supraviețuirii semnifică creșterea numărului de pacienți care trăiesc cu boala. Pacienții la care s-a constatat progresarea procesului tumoral, fiind tratați convențional, înregistrează o durată de viață relativ îndelungată [29].

Ca rezultat, medicii vor continua navigarea printre rețelele generoase ale opțiunilor terapeutice, ce va impune conștientizarea mai bună a consecințelor economice relaționate de maladia oncologică, tratamentul căreia va fi esențial pentru minimizarea povării pentru pacienți, personalul medical și societate.

Concluzii

Ratele superioare de incidență a LNH sunt caracteristice pentru țările cu un indice de dezvoltare umană ridicat, în timp ce statele cu indicele de dezvoltare umană scăzut și mediu prezintă o incidență inferioară.

Se stipulează că relația dintre rata incidenței LNH și nivelul indicelui de dezvoltare umană este determinată de țările cu nivelul ridicat al acestui indicator statistic compus.

În Republica Moldova, incidența LNH și ponderea acestora în structura morbidității prin hemopatii maligne rămâne în continuare mai înaltă în raport cu celelalte hemopatii maligne, însă manifestă tendința spre descreștere.

Comparativ cu țările occidentale, la pacienții din Asia se constată o rată sporită de limfom al zonei marginale și o rată scăzută de limfom folicular și leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar din celule mici.

Sinteza referințelor bibliografice denotă augmentarea cheltuielilor relaționate de tratamentul LNH agresive în raport cu LNH indolente, în special, în faza de inducere și în cadrul serviciului paliativ.

Eșecul tratamentului s-a dovedit a fi cel mai costisitor aspect al serviciilor medicale prestate pacienților cu LNH.

Optimizarea managementului LNH impune strategii de tratament care trenează sau previn progresarea LNH, întrucât acestea ameliorează bilanșurile clinice și asigură beneficii economice substanțiale în vederea diminuării costurilor serviciilor medicale prestate.

Bibliografie

1. Armitage J.O., Gascoyne R. D., Lunning M. A. et al. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017, 390:298-310.
2. Carbone A. Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Discovering Diseases—Defining Their Features*. *Bloods*. 2020, 1:7-9.
3. Fitzmaurice C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A System-

- atic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018, 4(11):1553-1568.
4. Mehta J. et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States. *Leuk. Lymphoma*. 2014, 55(3):595-600.
5. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Wierda W.G. et al. National Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Ne29tw*. 2014, 12: 1282-1303.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. *Cancer J Clin*. 2016, 66: 7-30.
7. Miranda-Filho A., Piñeros M., Znaor A., Marcos-Gragera R. et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Causes&Control*. 2019, 30(5):489-499.
8. Tadmor T., Liphshitz I., Silverman B., Polliack A. Incidence and epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and risk of second malignancy among 22 466 survivors in Israel with 30 years of follow-up.. *Hematol Oncol*. 2017, 35(4):599-607.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018, 68(6):394-424.
10. Lee H., Park H. J., Park E. H., Ju H. Y. et al. Nationwide statistical analysis of lymphoid malignancies in Korea. *Cancer Res Treat*. 2018, 50:222-238.
11. Li Y., Wang Y., Wang Z., Yi D., Ma S. Racial differences in three major NHL subtypes: descriptive epidemiology. *Cancer Epidemiol*. 2015, 39(1):8-13.
12. Perry A. M., Diebold J., Nathwani B. N., MacLennan K. A., Muller Hermelink H. K., Bast M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016, 101:1244-1250.
13. Yoon S. O., Suh C., Lee D. H., Chi H. S., Park C. J. et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*. 2010, 85:760-764.
14. Chuang S. S., Chen S. W., Chang S. T., Kuo Y. T. Lymphoma in Taiwan: review of 1347 neoplasms from a single institution according to the 2016 Revision of the World Health Organization Classification. *J Formos Med Assoc*. 2017, 116:620-625.
15. Bassig B. A., Cerhan J. R., Au W. Y., Kim H. N. et al. Genetic susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma in a pooled study of three Eastern Asian populations. *Eur J Haematol*. 2015, 95:442-448.
16. Cerhan J. R., Slager S. L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015, 126:2265-2273.
17. Biagi J. J., Seymour J. F. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood*. 2002, 99:4265-75.
18. Kim J. S., Liu Y., Hwa Ha K., Qiu H. et al. Increasing Incidence of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Occurrence of Second Primary Malignancies in South Korea: 10-Year Follow-up Using the Korean National Health Information Database. *Cancer Res Treat*. 2020, 52(4):1262-1272.

19. Farmanfarma K. K., Kiasara H. S., Hassanipour S., Salehiniya H. Non-Hodgkin's lymphoma in the world: An epidemiological review. *World Cancer Research Journal*. 2020, 7:1-6.
20. Leukemia&Lymphoma Society. Facts 2017-2018. Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS80_Facts2017-2018.
21. Ye X., Mahmud S., Skrabek P., Lix L., Johnston J.B. Longterm time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open*. 2017, 7:e 015106.
22. Luo D., Zhou T., Tao Y., Feng Y., Shen X., Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016, 6:25768.
23. Diumenjo M. C., Abriata G., Forman D., Sierra M. S. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016, 44:S168-S177.
24. Howlader N., Morton L.M., Feuer E.J., Besson C., Engels E.A. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016, 25:174-179.
25. GBD 2016. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017, 390(10100):1151-1210.
26. Kutikova L., Bowman L., Chang S., Long S. R. et al. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leukemia & Lymphoma*. 2006, 47(8):1535-1544.
27. Yu J.Y., Hansen R.N., Valderrama A., Carlson J.J. Indirect costs and workplace productivity loss associated with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2016, 57(11):2636-2643.
28. Beveridge R., Satram-Hoang S., Sail K. Economic impact of disease progression in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2011, 52(11):2117-2123.
29. Gallagher C.J., Gregory W.M., Jones A.E. et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol*. 1986, 4:1470-1480.

Vasile Musteață, dr. șt. med.,
 conferențiar universitar,
 IP USMF „N. Testemițanu”,
 IMSP Institutul Oncologic,
 tel: 068595778,
 e-mail: vasile.musteata@usmf.md

**PARTICULARITĂȚILE
PACIENȚILOR
CU TUBERCULOZĂ DIN
CONTINGENTELE PERICLITANTE ȘI DIN
GRUPURILE CU RISC SPORIT DE ÎMBOLNĂVIRE**

Evelina LESNIC, Alina MALIC, Tatiana OSIPOV

Catedra de pneumoftiziologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).06)

Rezumat

Depistarea TBC constă în aplicarea măsurilor de identificare precoce a suspectilor și necesită realizarea examenului radiologic al cutiei toracice la pacienții din grupurile cu risc sporit, contingentele periclitante și grupurile dispensarizate de pneumoftiziolog. Scopul a constat în evaluarea comparativă a particularităților pacienților din contingentele periclitante și grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire pentru optimizarea depistării precoce a tuberculozei. S-a realizat o cercetare retrospectivă selectivă a 166 de pacienți distribuiți în lotul de studiu, care a inclus 48 de cazuri din contingentele periclitante și eșantionul de comparație cu 118 pacienți din grupurile cu risc, înregistrați în mun. Chișinău în 2018. Particularitățile pacienților din contingentele periclitante au fost vârsta până la 34 de ani, reședința urbană, nivelul de studii complete, particularitățile socioeconomice favorabile, statutul microbiologic negativ, iar ale celor din grupurile cu risc: vârsta peste 45 de ani, vulnerabilitatea socială, comportamentele cu risc, factorii epidemiologici, barierele administrative în acordarea serviciilor medicale și statutul microbiologic pozitiv. În concluzie, deși mecanismul depistării este identic, pacienții din contingentele periclitante au finalizat cu succes terapeutic comparativ cu grupurile cu risc, ceea ce demonstrează necesitatea abordării personalizate a pacienților cu particularități agravante.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, factori de risc, grupuri periclitante

Summary

Features of patients with tuberculosis from endangered contingents and high risk groups

Detection consists in the use of measures for the early identification of suspects and requires radiological examination of the chest in patients from the high-risk groups, endangered contingents and groups designed by the pneumophthisiologists. The aim was to compare the particularities of patients from endangered contingents and high risk groups to optimize the early detection of tuberculosis. A retrospective, selective research was conducted on 166 patients distributed in the study group which included 48 cases from endangered contingents and the comparative group with 118 patients from high risk groups registered in Chisinau in 2018. Peculiarities of patients from endangered contingents was age younger 34 years, urban residence, completed level of the education, favorable socio-economic particularities, negative microbiological state and of those from high-risk groups: age older 45 years, social vulnerability, behaviors with risk, epidemiological factors, administrative barriers in accessing healthcare and positive microbiological status. Conclusion: despite the standard man-

agement, the patients from the endangered contingents have been successfully treated compared to the high risk groups, which demonstrates the need for a personalized approach to patients with aggravating characteristics.

Keywords: tuberculosis, risk factors, endangered groups

Резюме

Особенности больных туберкулезом, выявленных в угрожаемых контингентах и группах высокого риска

Выявление туберкулеза заключается в применении мер по ранней идентификации туберкулеза у подозреваемых и требует рентгенологического исследования грудной клетки у пациентов из групп высокого риска и находящихся в угрожаемых контингентах. Цель исследования состояла в сравнении особенностей пациентов из угрожаемых контингентов и из групп высокого риска для оптимизации раннего выявления туберкулеза. Ретроспективное выборочное исследование было проведено на 166 пациентах, распределенных в исследуемую группу, в которую вошли 48 пациентов из угрожаемых контингентов и группа сравнения - 118 пациентов из групп высокого риска, зарегистрированных в Кишиневе в 2018 году. Особенности пациентов из угрожаемых контингентов были возраст моложе 34 лет, городское проживание, высокий уровень образования, благоприятные социально-экономические особенности, негативный микробиологический статус; а для пациентов из групп высокого риска - возраст старше 45 лет, социальная уязвимость, рискованное поведение, эпидемиологические факторы, административные барьеры в доступе к здравоохранению и положительный микробиологический статус. Заключение: несмотря на стандартное ведение, пациенты из угрожаемых контингентов успешно лечились по сравнению с группами высокого риска, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к пациентам сотягчающими обстоятельствами.

Ключевые слова: туберкулез, факторы риска, угрожаемые контингенты

Introducere

Republica Moldova (RM) este inclusă în lista celor 18 țări din regiunea europeană cu prioritate înaltă în controlul tuberculozei (TBC) [4]. De asemenea, RM își menține poziția în lista țărilor cu povară înaltă a tuberculozei rezistente la medicamente (TBC-MDR) [1]. Directivele strategice pentru reducerea poverii TBC au fost transpuse în Programul Național de

Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016-2020, care a avut ca bază recomandările Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății, denumită „End TBC Strategy” [2]. Implementarea pe scară națională a obiectivelor Strategiei a contribuit la evoluția favorabilă a indicatorilor epidemiologici. Respectiv, în 2018 incidența globală (numărul cazurilor noi și al recidivelor raportat la 100.000 populație) a constituit 75/100.000 vs. 83/100.000 în 2017, fiind în scădere cu 10%. Mortalitatea s-a redus cu 17%, de la 9,1/100.000 în 2017 la 7,6/100.000 în 2018. Ponderea pacienților co-infecțați cu TBC-HIV a crescut de la 8,2% în 2018 la 8,5% în 2019. Deși grupurile cu risc desemnate de PCNT sunt examinate anual, incidența globală estimată în 2018 a fost mai mare cu 13% comparativ cu incidența înregistrată (86/100.000 vs. 75/100.000 populație). Diferența de 11/100.000 a fost atribuită persoanelor bolnave nedepistate și care au constituit rezervorul principal de infecție.

Depistarea reprezintă un complex de măsuri medico-sanitare realizate cu scopul identificării precoce a suspecților de TBC [2]. Severitatea cazului demonstrează eficacitatea măsurilor de depistare. În 2018, formele severe cu destrucții parenchimotoase au fost diagnosticate la 33% din cazurile noi, fapt ce a demonstrat deficiențele în organizarea screening-ului sistematic. În dependență de tipul de pacienți cărora li se aplică, diferențiem depistarea pasivă și depistarea activă (screeningul sistematic). Metoda de depistare pasivă (DP) constă în examinarea pacienților cu semne și simptome specifice pentru TBC, iar depistarea activă (DA) constă în examinarea doar a anumitor subgrupuri ale populației [2]. DP este ieftină, realizată de personalul asistenței medicale primare și constă în identificarea pacienților simptomatici și examinarea lor microbiologică. Manifestările clinice suspecte în cazul TBC sunt: tusea persistentă cu o durată mai mare de 3 săptămâni, însoțită de expectorație; durere în torace; dispnee, hemoptizie, cu prezența semnelor generale comune cu alte boli, precum subfebrilitatea sau febra, anorexia, scăderea ponderală, astenia și transpirațiile nocturne. Examinarea microbiologică constă în microscopia sputei după colorația Ziehl-Neelsen cu identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți (BAAR), cultura pe medii convenționale și metoda molecular-genetică (GeneXpert MTB/Rif). Pentru examinarea microbiologică se recoltează 2 probe de spută: prima probă, în ziua când pacientul suspect se prezintă la medic, și a doua probă - în dimineața zilei următoare în cabinetul de recoltare a sputei [2]. Metoda de DA se aplică unui grup restrâns al populației și constă în examinarea radiologică anuală a adulților și adolescenților peste 14 ani sau testarea tuberculinică la copii de 0-14 ani care fac parte din următoarele categorii: 1. contingen-

tul dispensarizat de către medicul pneumoftiziolog; 2. persoanele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (persoanele cu imunodeficiențe de diferite etiologii, inclusiv HIV, persoanele cu sechele post tuberculoase, pacienții cu tratament imunosupresiv, cu diabet zaharat, cu afecțiuni psihice, persoanele fără un loc stabil de trai, personalul echipelor de asistență medicală primară, personalul instituțiilor specializate în acordarea asistenței pacienților cu TBC și imigranții; 3. persoanele periclitate (personalul medical din instituțiile medico-sanitare, precum secții de nou-născuți, spitale (secții de pediatrie), centre de reabilitate și recuperare pentru copii, personalul din instituțiile de învățământ). Contingentelor periclitante li se efectuează radiografia pulmonară standard la angajare și anual [2].

Scopul studiului a constat în evaluarea comparativă a particularităților pacienților cu tuberculoză din contingentele periclitante și din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire pentru optimizarea depistării și creșterea șansei succesului terapeutic.

Materiale și metode

S-a efectuat o cercetare descriptivă, structurată ca un studiu retrospectiv selectiv, realizată în perioada anului 2018. Subiecții studiului au reprezentat 48 de bolnavi de tuberculoză pulmonară depistați prin investigația contingentelor periclitante și 118 pacienți cu tuberculoză pulmonară depistați prin examinarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire înregistrați în mun. Chișinău. Criteriile de includere în eșantionul de studiu au fost: 1) vârsta mai mare de 18 ani, 2) caz de tuberculoză depistat prin investigația personalului periclitant. Criteriile de includere în eșantionul de comparație au fost: 1) vârsta mai mare de 18 ani, 2) caz de tuberculoză depistat prin investigația grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. În cadrul cercetării a fost utilizată fișa individuală de studiu, unde s-au înregistrat datele anamnezei, ale examenului clinic și paraclinic, datele economice și sociale, tratamentul și rezultatul terapeutic. În eșantionul de studiu au fost incluse grupurile periclitante: persoanele angajate în industria alimentară, persoanele ce activează în învățământ, serviciul public și instituțiile comunitare, în sistemul sanitar public (personalul echipelor de asistență medicală de urgentă și personalul instituțiilor specializate în ftiziopneumologie). În eșantionul de comparație au fost incluși pacienții din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire: 1) persoanele care au contactat cu pacienții de tuberculoză pulmonară, depistate în cadrul anchetei epidemiologice; 2) persoanele care au suportat tuberculoza în anamneză; 3) persoanele cu infecția HIV/SIDA; 4) persoanele cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic; 5) persoanele care

suferă de diabet zaharat; 6) pacienții cu afecțiuni psihice din colectivități; 7) persoanele aflate în locuri de detenție, precum și personalul angajat; 8) imigranții și emigranții; 9) persoanele fără loc stabil de trai. Toți pacienții au fost investigați prin examenul radiologic al toracelui în două proiecții, tomografia plană a toracelui, examenul microbiologic, precum și examenul microscopic al sputei (bacterioscopia sputei prin colorația Ziehl-Neelson), examenul bacteriologic (cultura pe mediul clasic solid Lowenstein-Jensen), metoda molecular-genetică GeneXpert MTBC/Rif. Totodată, au fost realizate și alte investigații: analiza generală a sângelui, analiza urinei, examenul biochimic al serului (transaminazele, ureea, creatinina) și de laborator (fibroscopia bronhică, evaluarea mecanicii respiratorii). Diagnosticul de tuberculoză pulmonară s-a stabilit conform recomandărilor OMS și protocolului în vigoare [2].

Metodele de cercetare utilizate au fost: epidemiologică, matematică, statistică și comparativă. Acumularea datelor s-a realizat prin metoda extragerii acestora din documentația medicală și folosirea informațiilor statisticii oficiale. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, apoi s-a procedat la repartizarea acestuia în grupuri simple și complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*, iar diferența semnificativă a fost determinată de valoarea $p < 0,05$ [5].

Rezultate și discuții

În urma distribuirii pacienților în dependență de sex, am constatat că bărbații au predominat în aceeași proporție în ambele eșantioane, cu 30 (62%) de cazuri în eșantionul de studiu față de 78 (66%) în eșantionul de comparație. Femeile au constituit

18 (38%) în eșantionul de studiu comparativ cu 40 (34%) în eșantionul de comparație. Deci, bărbații au predominat față de femei în raport de 1,7/1 în eșantionul de studiu față de 1,95/1 în eșantionul de comparație. S-a stabilit un prag înalt de semnificație statistică în ambele eșantioane pentru distribuția în dependență de gen ($p < 0,001$). După repartizarea pacienților în grupuri de vârstă, conform recomandărilor OMS, a fost identificată o pondere semnificativă în eșantionul de studiu față de cel de comparație a grupurilor de vârstă tânără: 10 (21%) față de 8 (8%) cazuri în grupul de vârstă între 18-24 ani și 14 (29%) față de 16 (13%) în grupul de vârstă 25-34 ani ($p < 0,05$ pentru ambele grupuri de vârstă). Celelalte grupuri de vârstă au predominat nesemnificativ în eșantionul de comparație față de cel de studiu: 38 (32%) față de 8 (17%) în grupul de vârstă 35-44 ani, 27 (22%) față de 6 (12%) în grupul de vârstă 45-54 ani, 20 (17%) față de 6 (12%) în grupul de vârstă 55-64 ani. Într-o proporție nesemnificativ mai mare au fost stabiliți pacienții în eșantionul de comparație - 20 (17%) comparativ cu eșantionul de studiu 6 (12%) în grupul de vârstă 55-64 de ani (figura 1).

Distribuind pacienții în dependență de mediul de reședință, s-a constatat că în eșantionul de studiu 28 (58%) erau din mediul urban, 20 (42%) din mediul rural și niciunul fără loc de trai. În eșantionul de comparație 56 (47%) erau din mediul urban, 37 (21%) din mediul rural și 25 (21%) fără loc de trai sau fără viză de reședință. Deci, o particularitate a grupurilor cu risc a fost vulnerabilitatea socială extremă asociată lipsei vizei de reședință sau locului stabil de trai, care a constituit o barieră în accesarea serviciilor medicale. În eșantionul de comparație au fost constatați 10 (8%) pacienți cu istoric de migrație în ultimele 12 luni, 3 (5%) pacienți cu istoric de migrație și niciun astfel de caz în eșantionul de studiu (figura 2).

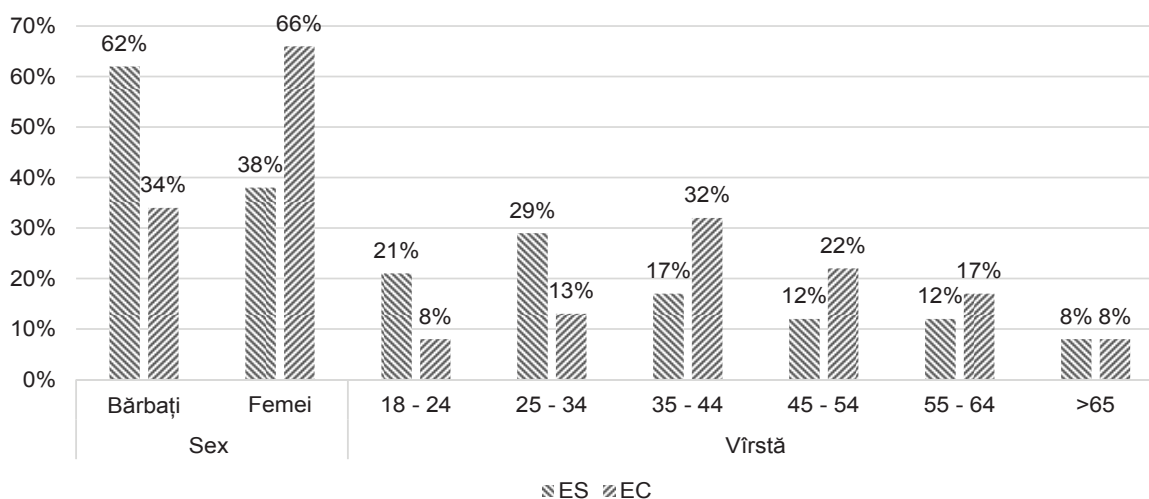


Figura 1. Distribuția pacienților în grupe conform sexului și vârstei

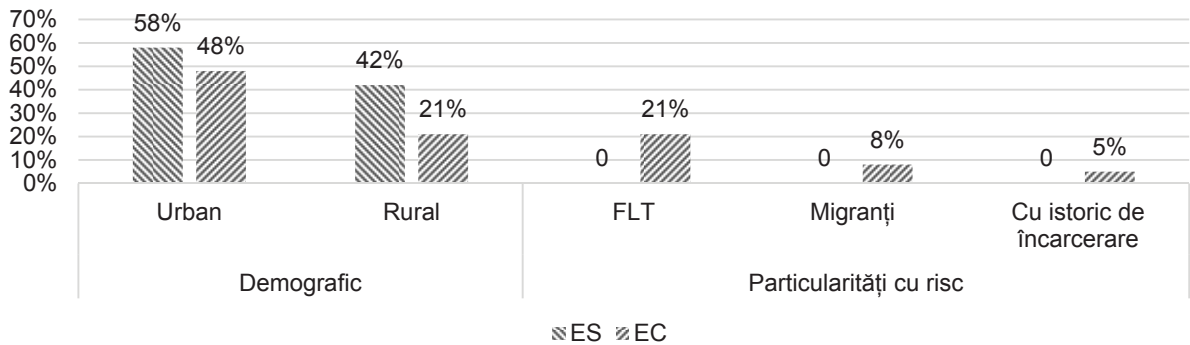


Figura 2. Distribuția pacienților în dependență de aspectele demografice și cu risc sporit

Pacienții eșantionați au fost evaluați conform nivelului de instruire și repartizați în grupuri cu studii primare, studii medii incomplete, studii medii complete (studii medii generale, studii medii speciale) și studii superioare. S-a constatat o predominare semnificativă a pacienților cu studii primare și medii incomplete în eșantionul de comparație - 57 (48%) față de 14 (39%) în eșantionul de studiu ($p < 0,001$). Pacienții cu studii secundare complete au predominat nesemnificativ în eșantionul de studiu - 18 (37%) față de 32 (27%) în eșantionul de comparație. Pondere studiilor profesionale a fost identică în ambele eșantioane: 12 (25%) și, respectiv, 29 (25%) de cazuri. Studii superioare au fost constatate doar în 4 cazuri (8%) din eșantionul de studiu (figura 3).

(17%) cazuri. Persoane neangajate au fost depistate în aceeași proporție în ambele eșantioane - 24 (50%) în eșantionul de studiu și 65 (54%) în eșantionul de comparație (figura 4). Rezultatele obținute în eșantionul de studiu sunt explicate prin investigarea radiologică obligatorie a cutiei toracice a personalului periclitant înaintea angajării în domeniile respective și pe durata activității profesionale. În eșantionul de comparație rezultatele reflectă ponderea populației cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză cu metodele radiologice de diagnostic.

Statutul de pacient asigurat prin intermediul poliței de asigurare medicală obligatorie este direct corelat cu statutul economic. Polița de asigurare medicală permite pacientului să beneficieze de

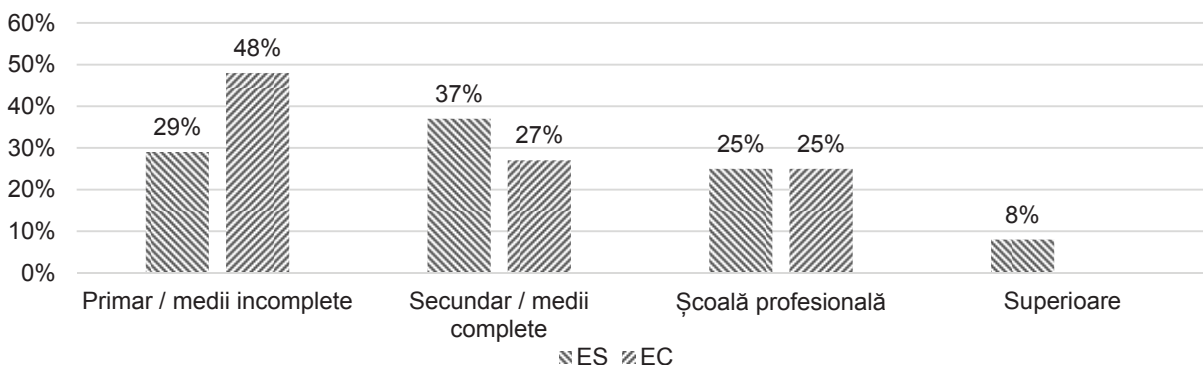


Figura 3. Distribuția pacienților în dependență de nivelul de școlarizare

Tuberculoza afectează orice clasă socială, însă persoanele sărace prezintă un risc mai mare de infecție și îmbolnăvire, precum și o dificultate majoră de finalizare cu succes a tratamentului antituberculos. Evaluând statutul socioeconomic al bolnavilor eșantionați, am constatat că în eșantionul de studiu au predominant persoanele angajate - 16 (33%) față de 12 (10%) în eșantionul de comparație. Pacienții din eșantionul de studiu au fost depistați datorită examenului radiologic recomandat personalului periclitant. Persoane cu dizabilități au fost constatate doar în eșantionul de comparație - 25 (21%) de cazuri. Studenți au fost identificați doar în eșantionul de comparație - 8

metodele de diagnostic ale tuberculozei în absența condițiilor care îl face eligibil pentru screeningul activ gratuit. Datorită vulnerabilității sociale, statutul de neasigurat medical a fost constatat la fiecare al doilea pacient din ambele eșantioane: 24 (50%) în eșantionul de studiu și 65 (54%) în eșantionul de comparație. Nivelul de trai nesatisfăcător s-a constatat la majoritatea bolnavilor din eșantionul de comparație 62 (52%) și doar la fiecare al patrulea din eșantionul de studiu - 12 (25%) cazuri. Fumatul activ s-a identificat la 18 (37%) bolnavi din eșantionul de studiu și la 87 (74%) de cazuri din eșantionul de comparație. Consumatori de alcool au fost 4 (8%) ca-

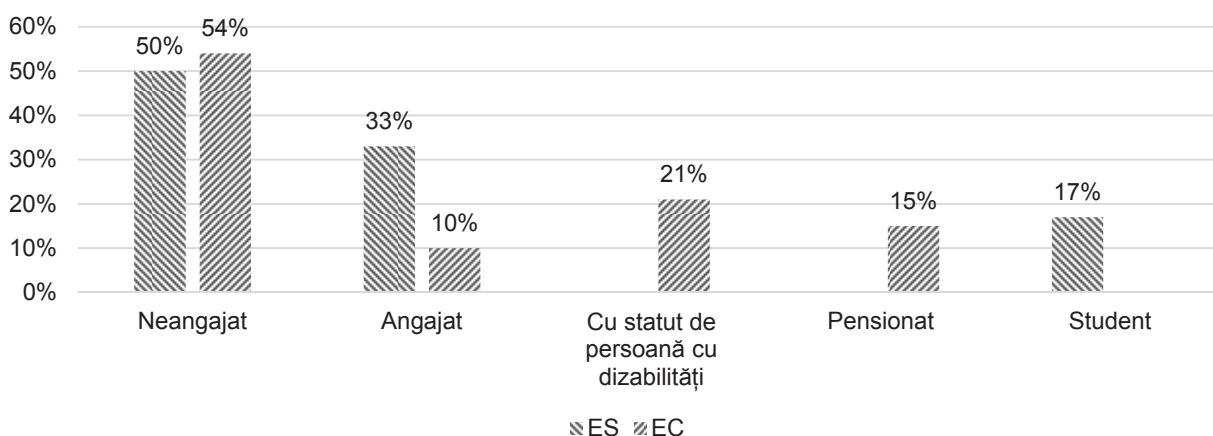


Figura 4. Distribuția pacienților în grupe economice

zuri în eșantionul de comparație. Contactul cu surse infecțioase de tuberculoză a fost constatat la 3 (6%) cazuri din eșantionul de studiu și la 19 (16%) cazuri din eșantionul de comparație. Au fost tratate de tuberculoză 2 (4%) persoane din eșantionul de studiu și 52 (44%) din eșantionul de comparație. Coinfecțiuni TBC/HIV au fost 5 (4%) pacienți din eșantionul de

ftiziopneumolog. S-au adresat autonom la spitalul de ftiziopneumologie pentru evaluare radiologică 8 (17%) pacienți. În eșantionul de comparație, fiecare al treilea - 39 (32%) de cazuri, a fost depistat de medicul de familie pe cale pasivă și 20 (17%) prin examinarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, 12 (10%) au fost descoperiți de ftiziopneumolog

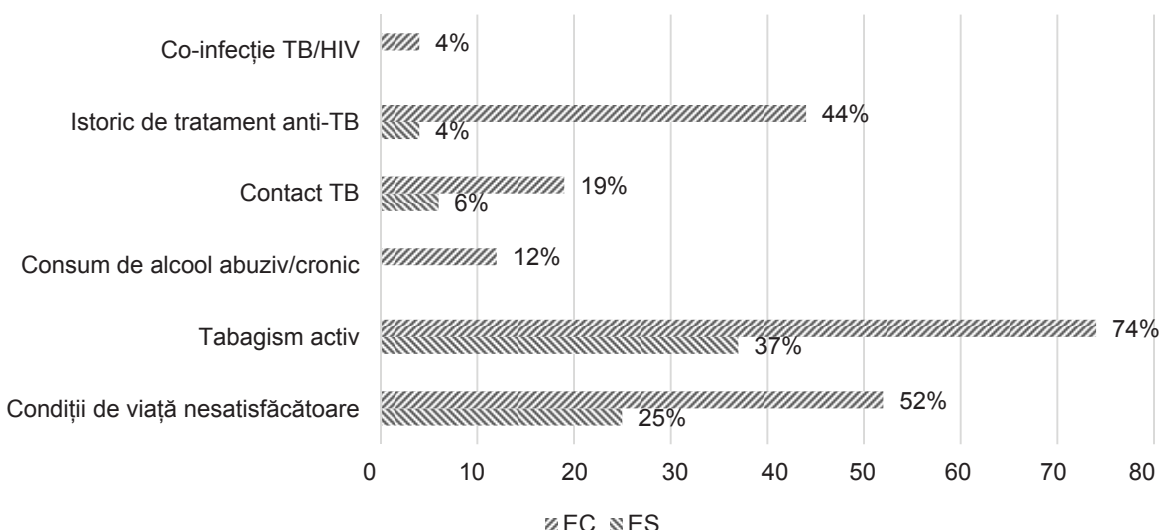


Figura 5. Distribuția pacienților în grupe conform particularităților cu risc

comparație și niciun caz în eșantionul de studiu. Așadar, constatăm că particularitățile sociale și epidemiologice agravante au fost cu mult mai exprimate în eșantionul de comparație, ca rezultat al situației epidemiologice tensionate din RM (figura 5).

Evaluând managementul cazului de la depistarea pacientului până la diagnosticul tuberculozei, am constatat că în eșantionul de studiu medicul de familie a găsit pe cale pasivă și a direcționat spre investigațiile corespunzătoare 4 (8%) bolnavi simptomatici comparativ cu ftiziopneumologul care a descoperit 12 (10%) cazuri simptomatice. Prin examinarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire au fost depistați 10 (21%) pacienți de către medicul de familie și 14 (29%) bolnavi de către

prin examinarea pacienților simptomatici și 6 (5%) prin examinarea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Fiecare al doilea pacient din grupurile cu risc - 61 (51%) - a fost depistat în alte instituții medicale și apoi transferat la spitalul de ftiziopneumologie. Deci, descoperirea cazurilor de tuberculoză s-a diferențiat semnificativ în ambele eșantioane cu predominarea depistării active a pacienților din grupurile periclitate și a transferului din alte instituții medicale sau adresarea directă la spitalul de ftiziopneumologie a pacienților din grupurile cu risc. În consecință, depistarea precoce a tuberculozei s-a produs mai frecvent în grupurile periclitate decât în grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, fapt ce a constituit actualitatea cercetării.

Apreciind tipul de caz ca etapă de formulare a diagnosticului final, am constatat că în eșantionul de studiu au fost 47 (98%) de cazuri noi și 1 (2%) pacient a fost recuperat după pierdere din supraveghere. În eșantionul de comparație cazurile noi au constituit 66 (66%) de pacienți, iar 52 (44%) au fost tratați anterior de tuberculoză, inclusiv 16 (13%) recuperați după pierdere din supraveghere, recidive au fost 30 (25%) și tratați pentru eșec terapeutic au fost 6 (5%) cazuri. Deci, pacienții din grupurile periclitante au constituit un pericol epidemiologic mult mai redus decât cei din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, atât prin anamneza epidemiologică, cât și prin statutul microbiologic.

Rezultatul final al tratamentului antituberculos a fost evaluat la toți pacienții. Succesul terapeutic s-a stabilit în 37 (77%) de cazuri în eșantionul de studiu, care a inclus 30 (28%) de vindecați și 7 (7%) cu tratament încheiat. În eșantionul de comparație doar 43 (36%) de cazuri au finalizat cu succes terapeutic, inclusiv 27 (23%) s-au vindecat și 16 (14%) cazuri au încheiat tratamentul. Au fost pierduți din supraveghere doar pacienții din eșantionul de comparație - 16 (14%) - și niciun pacient din eșantionul de studiu. Au decedat 9 (8%) pacienți din eșantionul de comparație. Continuă tratamentul 11 (23%) pacienți din eșantionul de studiu și 50 (42%) din eșantionul de comparație.

Concluzii

Pacienții din contingentele periclitante diagnosticați cu tuberculoză au vârsta între 18 și 34 de ani, reședință urbană, nivel de studii secundare și profesionale finalizate și statut economic de persoană angajată. Deci, supravegherea sanitaro-epidemiologică a personalului periclitant este favorizată de particularitățile socioeconomice satisfăcătoare ale contingentelor profesionale.

Particularitățile generale ale pacienților din grupurile cu risc sporit au fost: vârsta peste 45 de ani, apartenența la categoriile social și economic vulnerabile și nivelul redus de școlarizare. Respectiv, vigilența clinică și epidemiologică necesită a fi eficientizată în grupurile defavorizate din punct de vedere socioeconomic.

Barierile administrative, de exemplu, statutul de persoană neasigurată a fost constatat într-o proporție asemănătoare atât la pacienții din grupurile periclitante, cât și în cele cu risc sporit, totuși absența locului de trai care este asociată cu bariere în accesarea serviciilor medicale a fost mai frecventă în grupurile cu risc. Deci, accesul la metodele de screening activ necesită a fi eficientizat la pacienții din grupurile cu risc sporit.

Condițiile dificile de viață, deprinderile nocive (consumul de alcool, fumatul) au constituit factorii de risc exogeni ai pacienților din grupurile cu risc care, în asociere cu contactul tuberculos, au demonstrat pericolul epidemiologic pentru întreaga populație.

Anamneza tuberculoasă și statutul microbiologic pozitiv constatat în proporție mare la pacienții din grupurile cu risc au confirmat necesitatea menținerii vigilenței epidemiologice în aceste grupuri și spitalizarea lor obligatorie pentru controlul infecției tuberculoase la nivel comunitar.

Rata minoră a cazurilor microbiologic pozitive și cazurile unice cu tratament antituberculos în anamneză au demonstrat eficiența screeningului sistematic în grupurile periclitante și importanța menținerii continuității acestor activități pentru controlul tuberculozei la nivel național.

Impactul factorilor socioeconomi agravanți, în asociere cu particularitățile specifice (contactul tuberculos, tratamentul antituberculos în anamneză, statutul microbiologic pozitiv), s-a reflectat asupra eficacității terapeutice diminuate la fiecare al doilea pacient din grupurile cu risc.

Contingentele periclitante, datorită obligativității investigației radiologice a cutiei toracice înainte de angajare și o dată pe an pe durata activității profesionale, au fost depistate precoce și au evoluat spre succes terapeutic. Evoluția optimă a tuberculozei le va permite să activeze profesional și să reducă riscul unei noi îmbolnăviri. Grupurile cu risc au evoluat de cele mai multe ori nesatisfăcător, fapt ce demonstrează necesitatea managementului individualizat al pacienților cu factori de risc.

În calitate de recomandări practice cu valoare aplicativă, am stabilit următoarele:

- Vigilența epidemiologică în contingentele periclitante necesită a fi menținută cu extinderea activităților de screening și asupra altor categorii profesionale din sfera deservirii publice.
- Pentru creșterea eficacității screeningului la pacienții din grupurile cu risc sunt necesare implementarea măsurilor complexe de prevenție primară, screeningul clinic realizat semestrial și managementul terapeutic individualizat.

Bibliografie

1. Centrul Național de Management în Sănătate. *Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare*. Chișinău, 2017. Disponibil pe: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte>.
2. Protocol Clinic Național. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2020. Disponibil pe <https://old.ms.gov.md/files>.
3. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău, ed. Tipografia centrală, 2009, 94 p.
4. World Health Organization. *Global tuberculosis report*. 2020. Disponibil pe <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.

Evelina Lesnic, dr. șt. med,
conferențiar universitar,
Catedra de pneumoftiziologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel: 069883302,
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

EFICACITATEA MĂSURILOR ANTIEPIDEMICE ÎN FOCARELE DE TUBERCULOZĂ ÎN MUNICIPIUL CHIȘINĂU

Alina MALIC, Dumitraș BATÎR,
Evelina LESNIC, Tatiana OSIPOV
Catedra de pneumoftiziologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).07)

Rezumat

Riscul major de îmbolnăvire cu tuberculoză este constatat la contactii pacienților cu TBC, în special în cazul contactului pe termen lung. Scopul cercetării a urmărit studierea particularităților focarelor de tuberculoză (FT) în dependență de gradul pericolului epidemiologic și aprecierea eficacității măsurilor antiepidemice realizate în cadrul acestor FT. Au fost analizate 384 de focare de tuberculoză formate din bolnavii spitalizați pentru tratament antituberculos în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău. Conform criteriilor de clasificare a focarelor, ele au fost repartizate în 3 grupuri: grupul 1 – 279 (72,7%) de focare, grupul 2 – 104 (27,1%) și grupul 3 – un singur (0,2%) focar. În 163 (58,4%) FT din grupul 1 au fost prezenți copii, femei gravide – în 11 (3,9%) FT și pacienți co-infecțați cu HIV în 18 (6,5%) FT. Eliminarea de micobacterii de tuberculoză a fost confirmată prin microscopia sputei la 263 (94,3%) de pacienți. După examinarea contactilor, la 15 copii și 7 adulți din FT din grupul 1 a fost diagnosticată tuberculoza. În FT din grupul 2 au predominat condițiile de trai satisfăcătoare drept criteriu de clasificare. Cultura pozitivă pentru micobacteria tuberculozei a fost identificată la 53 (51,0%) de pacienți, iar 4 persoane din FT au fost diagnosticate cu tuberculoză. Concluzie: ponderea mare a focarelor din grupul 1 indică o situație epidemiologică tensionată în pofida descreșterii indicatorilor epidemiologici. Optimizarea măsurilor antiepidemice în focare prin lărgirea grupurilor investigate activ va contribui la depistarea precoce și la diminuarea riscului transmiterii infecției tuberculoase.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, focar, masuri antiepidemice

Summary

Effectiveness of anti-epidemic measures in tuberculosis clusters in Chisinau municipality

The highest risk of the disease is observed among the contacts of the patients with tuberculosis in the clusters with a long-term contact. The aim of the research was to study the particularities of tuberculosis clusters (TC) depending on the degree of epidemiological danger and to assess the effectiveness of anti-epidemic measures in these TC. 384 tuberculosis clusters were analyzed in patients with sensitive evolutive tuberculosis admitted for the treatment in the Municipal Clinical Hospital of Phthisiopneumology. According to the criteria for the TB clusters classification, they were divided into 3 groups: 1st group – 279 (72,7%) clusters, 2nd group – 104 (27,1%) and 3rd group – a single (0,2%) cluster. In the 1st group TC children 163 (58,4%) were established; pregnant women were identified in 11 (3,9%) TC and were TB/HIV co-infected cases in 18 (6,5%) TC. Tuberculosis was confirmed microbiologically by sputum smear in 263 (94,3%) patients. Contacts examination detected 15 children and 7 adults with tuberculosis. In the 2nd group TC the optimal

living conditions predominated as a classification criteria. Positive culture for tuberculosis mycobacteria was identified in 53 (51,0%) patients, and 4 contact from TC were diagnosed with tuberculosis. Conclusion: the high rate of the 1st groups TC shows an unfavorable epidemiological situation, despite the steady decreasing trend of the epidemiological indicators. Optimizing anti-epidemic measures in clusters through the enlargement of the actively investigated groups will contribute to the precocious detection and reducing the transmission of the tuberculous infection.

Keywords: tuberculosis, cluster, anti-epidemic measures

Резюме

Эффективность противоэпидемических мероприятий в тубочагах муниципии Кишинэу

Наибольший риск заболевания наблюдается в очагах нахождения больных туберкулезом, а также при длительных контактах. Целью исследования было изучение особенностей туберкулезных очагов в зависимости от степени эпидемиологической опасности и оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий в данных тубочагах (ТО). Было проанализировано 384 тубочага пациентов с чувствительным эволютивным туберкулезом, находящихся на лечении в Муниципальной Клинической Больнице Фтизиопульмонологии. Согласно критериям формирования тубочагов, были выявлены 3 группы: 1-я группа – 279 (72,7%) очагов, 2-я группа – 104 (27,1%) и 3-я группа – 1 (0,2%) очаг. В ТО 1ой группы присутствовали 163 (58,4%) ребенка; 11 (3,9%) беременных и 18 (6,5%) ВИЧ-инфицированных. Выделение микобактерий туберкулеза было подтверждено микробиологически при микроскопии мокроты у 263 (94,3%) пациентов. При обследовании контактов у 15 детей и 7 взрослых диагностирован туберкулез. В ТО 2-ой группы преобладали удовлетворительные жилищные условия. Положительный посев на микобактерии туберкулеза выявлен у 53 (51,0%) больных, у 4 контактных лиц был диагностирован туберкулез. Вывод: преобладание тубочагов 1ой группы с повышенной эпидемиологической опасностью передачи туберкулезной инфекции свидетельствует о неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу, несмотря на устойчивую тенденцию снижения заболеваемости туберкулезом, наблюдаемую в последние годы. Оптимизация противоэпидемических мер в тубочагах может привести к снижению передачи туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, тубочаг, противоэпидемические меры

Introducere

Tuberculoza afectează populația din grupul de vârstă cu maximă capacitate economică și reproductivă și reprezintă astfel o povară pentru sistemul de sănătate al oricărui stat [4]. Deși în ultimii ani se constată o tendință de stabilizare a situației epidemiologice a tuberculozei în Republica Moldova, la nivel național, tuberculoza rămâne una dintre problemele prioritare ale sănătății publice [5]. Pe parcursul anului 2019, în Republica Moldova au fost înregistrate 2.879 de cazuri noi și recidive de TBC, inclusiv 370 de cazuri de co-infecție TBC/HIV. Mortalitatea prin tuberculoză, în anul 2019, a constituit 6,2 la 100 mii populație, ceea ce înseamnă că 248 de oameni au murit [4]. Riscul de îmbolnăvire cu tuberculoză la persoanele cu contact tuberculos permanent este de 13 ori mai mare, comparativ cu riscul de îmbolnăvire pentru populația generală. Prevalența cazurilor de tuberculoză activă la contactii intradomiciliari și cei apropiați de sursa de infecție variază în diferite studii și depinde de calitatea serviciilor de screening activ realizate în focarele de tuberculoză (FT) [9]. Riscul maxim de îmbolnăvire la contacti se înregistrează pe parcursul primului an din momentul diagnosticării cazului index, un risc sporit de infectare cu tuberculoză având copiii și persoanele HIV pozitive. Rata corespunderii spectrelor de rezistență între cazurile index și cele secundare din FT variază considerabil în studiile publicate [3]. Conform rezultatelor cercetărilor, infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) la copiii și adolescenții din FT este de zece de ori mai frecventă decât la populația generală, iar două treimi din cazurile cu primoinfecție la copii sunt detectate în FT cu sursă baciliferă microscopic pozitivă [14]. De asemenea, cazurile secundare sunt foarte frecvent depistate în „focarele de deces”, unde s-a constatat moartea prin progresia tuberculozei și în FT cu contact pe termen lung – cinci și mai mulți ani [2, 3, 4]. S-a stabilit că FT formate din pacienți care nu elimină micobacterii și focarele nedeclarate serviciilor de sănătate publică sunt un mare pericol epidemiologic pentru copii și grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire [2]. Aceasta este determinată de incidența ridicată a infecției cu tuberculoză multirezistentă (TB-MDR) [2, 6].

Proporția copiilor cu eliminare de bacili este constant scăzută și se ridică anual la aproximativ 5,0-6,0% din numărul cazurilor diagnosticate cu tuberculoză în grupul de vârstă de 0-14 ani (în 2011 și 2012 – 4,6 și, respectiv, 4,3%, în 2015 – 4,6%, în 2016 – 5,4%). De asemenea, proporția pacienților care elimină micobacterii reziste la medicamente în populația pediatrică tinde să crească – de la 22,5% din cazuri în 2010 la 34,6% în 2016 și atinge apogeul la adolescenți – 38,4% în 2016 [8-11].

Respectiv, prevenția primoinfecției cu TBC în perioada copilăriei timpurii și apariției tuberculozei în perioada adolescenței este un domeniu prioritar al ftiziologiei moderne. Cea mai importantă componentă a prevenirii tuberculozei la copii este implementarea în timp util a măsurilor antiepidemice și terapeutice în focarul infecției tuberculoase pentru scăderea riscului de îmbolnăvire. Totuși, utilizarea chimioterapiei preventive la copiii din FT constituie o metodă eficientă ce ar putea reduce riscul apariției tuberculozei de 7-8 ori la copii infectați [12].

Scopul cercetării a urmărit studierea particularităților focarelor de tuberculoză în dependență de gradul pericolului epidemiologic și aprecierea eficacității măsurilor antiepidemice realizate în cadrul acestor FT.

Material și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, observațional, selectiv, format din 421 de pacienți cu vârsta de peste 18 ani, care au fost internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău în anul 2019 pentru tratamentul antituberculos, conform spectrului de sensibilitate antituberculoasă. Din numărul total de pacienți internați au fost constituite și analizate 384 de focare de tuberculoză (FT). Conform criteriilor de clasificare a FT, au fost repartizate în 3 grupuri: grupul 1 (FT gr. 1) – 279 (72,7%) de focare, grupul 2 (FT gr. 2) – 104 (27,1%) focare și grupul 3 – un singur (0,2%) focar. Criteriile de stabilire a pericolului epidemiologic al FT au fost: eliminarea masivă și permanentă a micobacteriilor de către bolnavi, identificată prin metodele microbiologice (microscopia optică) de examinare a sputei, condițiile de trai ale pacientului, nivelul de cultură generală și sanitară a bolnavului și a persoanelor din anturaj.

Grupul I – FT cu pericol epidemiologic înalt a fost format din:

- pacienți cu eliminare de bacili confirmată microbiologic și prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor; condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor;
- pacient HIV pozitiv cu tuberculoză evolutivă;
- pacient cu statut microbiologic necunoscut diagnosticat post-mortem.

Grupul II – FT cu pericol epidemiologic mediu a fost format din:

- pacienți cu eliminare de bacili confirmată, lipsa copiilor și/sau a gravidelor; condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor medicale;

- pacienți cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili;
- pacienți cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată microbiologic;
- pacienți din contingentul periclitant.

Grupul III – FT cu pericol epidemiologic minim a fost format din:

- pacienți cu tuberculoză evolutivă cu orice localizare, care nu pot fi incluși în primele două grupuri;
- tuberculoză diagnosticată la animalele din gospodărie.

În cadrul cercetării, au fost examinate fișele individuale ale pacienților, din care s-au extras toate datele necesare studiului. Pentru acumularea datelor a fost utilizat programul SIME TB.

Metodele de cercetare folosite au fost: epidemiologică, matematică, statistică și comparativă. Metodele de acumulare a datelor au fost: extragerea informațiilor din documentația medicală și datele statisticii oficiale. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, apoi s-a procedat la repartizarea acestuia în grupuri simple și complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*, iar diferența semnificativă a fost determinată de valoarea $p < 0,05$ [5].

Rezultate și discuții

Au fost analizate 384 de focare de tuberculoză formate din pacienții aflați în tratament pentru TBC, conform spectrului de sensibilitate, care au fost clasificate în baza criteriilor în 3 grupuri: gr. 1 – 279 (72,7%) FT, gr. 2 – 104 (27,1%) FT și de gr. 3 a fost identificat un singur (0,2%) FT. În 163 (58,4%) FT din gr. 1 au fost prezenți copiii, femeii gravide în 11 (3,9%) FT și pacienți co-infecțați HIV în 18 (6,5%) FT. Particularitățile de clasificare a FT în grupuri au fost: eliminarea micobacteriilor confirmată microbiologic prin microscopia sputei la 263 (94,3%) de pacienți din FT din gr. 1. La examinarea contactilor pacienților din acest grup a fost diagnosticată tuberculoza la 15 copii și 7 adulți. În FT din grupul 2 toți pacienții au fost microscopic negativi, consecință a criteriilor de includere, cultura pozitivă pentru micobacteria tuberculozei pe medii convenționale a fost identificată la 53 (51,0%) de pacienți și au domiciliat în condiții de trai satisfăcătoare. La examinarea contactilor bolnavilor din FT din grupul 2 tuberculoza a fost diagnosticată la 4 persoane.

Singurul FT din grupul 3 a fost format dintr-un pacient cu spondilită tuberculoasă cu vârsta de 63 de ani, având condițiile socioeconomice satisfăcătoare.

Pentru aprecierea măsurilor antiepidemice au fost analizate particularitățile surselor de infecție care au format focarele de tuberculoză din grupul 1 (FT din gr. 1) și din grupul 2 (FT din gr. 2). Pacienții au fost repartizați în 2 eșantioane: FT din grupul 1 – 279 (72,7%) de persoane și FT din grupul 2 – 104 (27,1%) bolnavi. În ambele FT au predominat bărbații. În FT din gr.1 – 194 (69,5%) de pacienți erau bărbați și 85 (30,5%) – femei, cu un raport bărbați/femei de 2,3:1. În FT din gr. 2 bărbați au fost 58 (55,7%) și femei – 46 (44,3%), cu un raport bărbați/femei = 1,3:1. Distribuții după vârstă, în FT din gr.1 a predominat grupul format din pacienții de 31-40 de ani - 72 (25,8%) de cazuri, urmat de grupul de vârstă 20-30 de ani - 64 (22,9%) de pacienți, 57 (20,5%) de persoane au avut 41-50 de ani, 48 (17,2%) de bolnavi – 51-60 de ani, vârsta peste 60 de ani au atins 38 (13,6%) de pacienți, dintre care o persoană avea 81 de ani. În FT din gr. 2 au predominat sursele de infecție cu vârsta de la 20 până la 30 de ani - 45 (43,3%) de pacienți, 32 (30,8%) de persoane au avut vârsta între 31-40 de ani, 41-50 de ani - 7 (6,7%) cazuri, 16 (15,3%) bolnavi au fost de vârstă de la 51-60 de ani, un pacient a avut peste 61 de ani (1%). În FT din gr. 2 – 2 (1,9%) pacienți au avut vârsta de 19 de ani și numai o persoană (1%) a fost de 18 ani.

În FT din gr. 1 au predominat pacienții cu proveniență urbană - 187 (67%) de cazuri, rurală – 79 (28,3%) de persoane, iar fără un loc permanent de trai - 13 (4,7%) bolnavi. În FT din gr. 2 au predominat pacienții cu proveniență urbană - 70 (67,3%) și din localitățile rurale - 34 (32,7%) de cazuri, fără diferențe veridice statistic între eșantioane.

Majoritatea bolnavilor din FT din gr. 1 nu au fost încadrați în câmpul muncii -163 (58,4%) de cazuri. Angajați au fost 52 (18,6%) de pacienți, pensionari 41 (14,7%) de bolnavi, 13 (4,7%) persoane cu dizabilități și 10 (3,6%) studenți. În FT din gr. 2 încadrați în câmpul muncii au fost 56 (53,8%) de bolnavi, neangajați au fost 34 (32,7%) de pacienți, studenți - 11 (10,6%), 2 (1,9%) persoane cu dizabilități și 1 (1%) pacient pensionat, cu predominarea semnificativă a persoanelor pensionate în FT din gr. 1.

În ambele eșantioane au predominat persoanele solitare. În FT din gr. 1 au fost 156 (55,9%) de persoane singure, căsătoriți au fost 104 (37,3%) și divorțați/văduvi 19 (6,8%) pacienți. În FT din gr. 2 majoritatea pacienților au fost solitari - 54 (51,9%), căsătoriți au fost 49 (47,1%) de bolnavi și 1 (9,7%) pacient divorțat, fără diferențe veridice statistic. Conform condițiilor de trai, în FT de gr. 1 au predominat condițiile nesatisfăcătoare - 213 (76,3%), nivel de viață satisfăcător au avut 66 (23,7%) de pacienți. În majoritatea FT de gr.2 au fost constatate condiții de trai satisfăcătoare - 72 (69,2%), iar cele nesatis-

făcătoare în 32 (30,8%) de focare cu predominarea nivelului de viață nesatisfăcător în FT gr. 1, datorită criteriilor de includere în cele două eșantioane. În FT din gr. 1 au fost identificate persoane navetiste/migrante/lucrători migranți - 138 (49,5%) de pacienți, iar în FT din gr. 2 doar 42 (40,4%) de bolnavi. În ambele grupuri de focare au predominat fumătorii: în FT din gr. 1 251 (90%) de bolnavi, iar în FT din gr.2 63 (60,6%) de pacienți. Consumatori abuzivi de alcool au fost 184 (65,9%) de bolnavi în FT din gr. 1 și 8 (2,9%) persoane utilizau droguri intravenoase. În FT din gr. 2 făceau abuz de alcool 35 (33,7%) de pacienți și nicio persoană nu au avut istoric de consum de droguri. Comparând eșantioanele, am stabilit predominarea semnificativă a pacienților cu particularități agravante – istoric de migrație, tabagism activ și consum de alcool în FT din gr. 1 comparativ cu FT din gr. 2. În FT din gr. 1 au avut în anamneză intervenții chirurgicale 26 (9,3%) de pacienți și traumatisme cranio-cerebrale 15 (5,4%) bolnavi. În FT din gr. 2 a avut intervenții chirurgicale 15 (14,4%) pacienți și 17 (16,6%) bolnavi traumatism cranio-cerebral în anamneză. În FT din gr. 1 au fost diagnosticați 30 (10,8%) de pacienți cu patologii asociate ale tractului gastro-intestinal, iar în FT din gr. 2 - 25 (24,1%) de bolnavi. În FT din gr. 1 au fost diagnosticați cu patologia aparatului respirator 25 (24,1%) de persoane și în FT din gr. 2 16 (15,6%) bolnavi. Patologii ale sistemului cardiovascular au fost diagnosticate la 23 (8,2%) de pacienții din FT din gr. 1 și la 31 (29,8%) de bolnavi din FT din gr. 2. Respectiv, 9 (3,2%) pacienți cu HIV/SIDA au fost depistați în FT din gr.1 și niciunul co-infecat în FT din gr. 2, datorită criteriilor de selecție. Au fost diagnosticați cu DZ 16 (5,3%) cazuri în FT din gr. 1 și 2 (2,1%) pacienți în FT din gr. 2. Alte comorbidități au fost diagnosticate la 12 (4,3%) pacienți din FT din gr. 1 și la 4 (3,8%) bolnavi în FT din gr. 2.

Pacienții din FT din gr.1 au fost în contact cu bolnavii de tuberculoză în 141 (50,5%) de cazuri, din care 81 (57,4%) de cazuri cu contact intrafamiliar, 17 (12,1%) au contactat cu rudele bolnave sau colegii de la serviciu, au contactat în penitenciar – 28 (19,9%) de pacienți, au provenit din „focare de deces” 15 (10,6%) persoane. În 138 (49,5%) de cazuri din FT din gr. 1 nu a fost identificat niciun contact tuberculos. Majoritatea pacienților din FT din gr. 2 - 62 (59,6%) de cazuri nu au avut niciun contact tuberculos. Totuși, 23 (54,8%) de persoane au avut contact intrafamiliar. Contact cu rudele bolnave sau cu colegii au avut 18 (42,8%) persoane. În penitenciar a contactat 1 (2,4%) pacient. Nu s-au stabilit diferențe semnificative între eșantioane, conform contactului tuberculos.

Metoda principală de depistare a surselor de infecție în FT din gr. 1 a fost metoda pasivă – 211 (75,7%), iar 68 (24,3%) au fost depistați activ. Fie-

care al doilea pacient (58 (55,5%) de cazuri) din FT din gr. 2 a fost identificat prin screeningul activ, iar la screeningul simptomatilor au fost detectați 48 (44,5%) de pacienți cu predominarea semnificativă a depistării pasive a pacienților din FT din gr.1 și a depistării active în FT din gr. 2.

În ambele FT a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă: în FT din gr. 1 – 220 (78,8%) de pacienți, în FT din gr. 2 – 103 (99%) cazuri, cu predominarea formei infiltrative în FT din gr. 2. Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară s-a înregistrat la 27 (9,7%) de pacienți din FT din gr. 1. și doar la un bolnav (1%) din FT din gr. 2. La 27 (9,7%) de pacienți din FT din gr. 1 s-a diagnosticat tuberculoza pulmonară diseminată, iar la 5 (1,8%) bolnavi - forma generalizată. În FT din gr. 2 nu a fost diagnosticată tuberculoza diseminată sau generalizată. Cele mai frecvente complicații ale tuberculozei pulmonare depistate la pacienții din FT din gr. 1 au fost următoarele: 13 bolnavi au evoluat în pleurezie exudativă, la 8 pacienți cu hemoptizie și la 2 s-a dezvoltat hemoragia pulmonară. În FT din gr. 2 4 bolnavi a fost diagnosticați cu pleurezie exudativă, 2 pacienți cu hemoptizie și un pacient a fost stabilit cu hemoragie pulmonară. În FT din gr. 1 au predominat procesele bilaterale (239 (85,7%) de cazuri), extinse (241 (86,4%) de cazuri), în faza de distrucție (164 (58,8%) de cazuri) și diseminație (78 (28%) de cazuri). În FT din gr. 2 s-au înregistrat procese pulmonare unilaterale - 81 (77,9%) și limitate 38 (36,5%), cu distrucție 15 (21,4%) și diseminație 6 (8,6%) cazuri. Starea generală a pacienților a fost de gravitate medie și s-a stabilit la majoritatea pacienților din FT din gr. 1 (180 (64,5%) de cazuri), urmat de bolnavi în stare gravă – 69 (24,7%) de cazuri. În stare generală satisfăcătoare au fost 30 (10,8%) de pacienți. 51 (49%) de pacienți din FT din gr. 2 erau în stare generală de gravitate medie, 36 (34,6%) în stare satisfăcătoare și 17 (16,4%) pacienți au fost în stare gravă, fără diferențe semnificative. În FT din gr. 1 au predominat bolnavii cu sindrom bronhopulmonar pronunțat - 154 (55,2%) de cazuri, urmați de 94 (33,7%) de pacienți cu sindrom bronhopulmonar moderat. Sindromul bronhopulmonar sever a fost stabilit la 31 (11,1%) de bolnavi. În FT din gr. 2, la 49 (47,1%) de pacienți sindromul bronhopulmonar a fost ușor exprimat, la 47 (45,2%) de bolnavi a fost moderat exprimat și sever - la 8 (7,7%) persoane. Comparând eșantioanele, am stabilit diferențe semnificative între acestea cu predominarea sindromului bronhopulmonar pronunțat în FT din gr. 1. Sindromul de intoxicație tuberculoasă moderat exprimat a fost prezent la 167 (59,9%) de bolnavi din FT din gr. 1, ușor exprimat la 86 (30,8%) de pacienți și grav manifestat la 26 (9,3%) de persoane. De asemenea, sindromul de intoxicație

bronhopulmonar moderat exprimat a predominat semnificativ în FT din gr. 1. La majoritatea pacienților din FT din gr. 2 era prezent sindromul de intoxicație ușor exprimat – 61 (58,7%) de cazuri, la 35 (33,7%) de persoane s-a constatat sindromul de intoxicație moderat și grav pronunțat – la 8 (7,6%) bolnavi, fără atingerea diferenței semnificative între eșantioane.

Examenul microscopic al sputei la BAAR a stabilit că în FT din gr. 1 microscopic negativi au fost 122 (43,6%) de pacienți și 157 (56,4%) de bolnavi au fost pozitivi. În FT din gr. 2 cu rezultat negativ al microscopiei sputei au fost 67 (64%) de pacienți, cu rezultat pozitiv – 37 (36%) de bolnavi. Abacilarea surselor de infecție în FT din gr. 1 – 56 (20,1%) de bolnavi au rămas baciliferi. Până la 3 luni au fost abacilați 78 (28%) de pacienți și până la 6 luni – 145 (51,9%) de persoane. În FT din gr. 2 majoritatea bolnavilor 68 (65,4%) au rămas abaciliferi până la 3 luni, până la 6 luni – 29 (27,9%) de persoane, au rămas baciliferi – 7 (6,7%) pacienți. S-au stabilit diferențe semnificative între pacienții care au rămas baciliferi și cei care au fost abacilați până la 3 luni între eșantioane cu predominarea acestora în FT din gr. 1.

Toți bolnavi au fost examinați prin Xpert MTB/RIF și prin examen bacteriologic pe mediul solid și lichid. În FT din gr. 1 rezultatul negativ pe medii solide s-a constatat la 49 (17,8%) de pacienți și pozitiv la 230 (82,2%) de bolnavi. Pe medii lichide rezultate pozitive au fost la majoritatea pacienților (237 (84,9%)). În FT din gr. 2 49 (51%) de cazuri au fost pozitive prin metodele convenționale de cultivare. Abacilarea prin cultură la majoritatea pacienților din FT din gr. 1 a fost până la 3 luni la 160 (57,3%) pacienți, până la 6 luni – 76 (27,2%) de persoane, au rămas baciliferi 43 (15,4%) de bolnavi. În FT din gr. 2 51 (49%) de persoane au fost abacilate până la 3 luni, până la 6 luni – 45 (43,3%) și au rămas baciliferi 8 (7,7%) bolnavi.

Toți pacienții au urmat tratamentul standardizat cu preparatele antituberculoase de prima linie, conform spectrului de sensibilitate. Majoritatea pacienților din FT din gr. 1 s-au vindecat -187 (67%) de persoane, 38 (13%) de bolnavi au fost pierduți din supraveghere, 27 (10%) au evoluat cu eșec și au decedat 27 (10%) de pacienți. În FT din gr. 2 s-au vindecat 71 (68,2%) de bolnavi, 22 (21,2%) au încheiat tratamentul, 9 (8,7%) pacienți au fost pierduți din supraveghere, iar 2 (1,9%) persoane au avut eșec terapeutic, fără diferențe semnificative între eșantioane.

Au fost studiate măsurile antiepidemice aplicate în FT. Conform Protocolului Clinic Național au fost efectuate lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos precoce,

dezinfecția, examinarea contactilor, diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor depistate prin ancheta epidemiologică, administrarea profilaxiei medicamentoase cu izoniazidă 10 mg/kg corp zilnic copiilor cu testul tuberculinic pozitiv/hiperergic timp de 6 luni, oferirea informațiilor bolnavului și contactilor prin discuții, broșuri și pliante.

Analizând măsurile antiepidemice realizate în focarele de tuberculoză, am stabilit că în toate cazurile s-a lichidat focarul de infecție prin inițierea tratamentului antituberculos în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopeumologie. Precocitatea inițierii tratamentului specific a fost diferită în dependență de grupul focarului de infecție. S-a observat că la majoritatea (215 (77,1%)) pacienților din FT din gr. 1 a fost inițiat tratamentul în primele 3 luni după apariția semnelor clinice tuberculoase. Bolnavii din FT din gr. 2 s-au adresat la medic în prima lună după apariția manifestărilor clinice – 68 (65,4%) de cazuri. După izolarea bolnavului în focarele de tuberculoză, s-a efectuat dezinfecția terminală și curentă. Dezinfecția curentă a fost efectuată de către membrii de familie ai bolnavului de TBC pe toată perioada evidenței focarului (12 luni – FT din gr. 1, 6 luni – FT din gr. 2 și 3 luni - FT din gr. 3). Dezinfecția curentă a fost efectuată doar în 124 (44,4%) de FT din gr. 1 și în majoritatea FT din gr. 2 – 81 (77,9%). În toate focarele au fost examinate persoanele contacte, prioritar cele din FT intradomiciliar. În FT din gr. 1 au fost identificați 163 de copii. Toți copiii au fost investigați prin testul tuberculinic cu 2 UT. Rezultatul negativ la testul Mantoux s-a înregistrat la 34 (20,9%) de copii, pozitiv - la 111 (68,1%) și hiperergic - la 18 (11%). Chimioprofilaxia s-a efectuat la 113 (76,4%) copii din FT din gr. 1. Chimioprofilaxia primară a fost efectuată în 26 (23%) de cazuri și secundară în 87 (77%) de cazuri din FT din gr. 1. După efectuarea examenului radiologic, la 15 (9,2%) copii a fost diagnosticată tuberculoza. Adulților contacti intradomiciliari le-a fost efectuată radiografia cutiei toracice care a permis depistarea tuberculozei la 7 persoane. Comparativ, în FT din gr. 2 nu au fost identificați copii, gravide/lăuze și persoane HIV pozitive, drept consecință a criteriilor de selecție.

Concluzii

Ponderea majoră a focarelor infecțioase din grupul 1, care este asociat cu cel mai mare risc de infecție, demonstrează menținerea situației epidemiologice alarmante, în pofida diminuării indicatorilor epidemiologici. Deci, vigilența epidemiologică necesită a fi menținută în aceste focare.

Prezența într-o proporție majoră a pacienților din păturile social defavorizate, a pacienților comorbiți și co-infecțați cu HIV a determinat depistarea

pasivă a formelor extinse și severe cu destrucție și diseminare frecvent complicate la pacienții din focarele din grupul 1. Respectiv, gravitatea epidemiologică a focarelor se răsfrânge asupra severității procesului tuberculos.

Examenul microscopic pozitiv, condițiile nesatisfăcătoare pun în pericol epidemiologic persoanele susceptibile (copiii, gravidele/lăuzele, persoanele infectate cu HIV) prin dificultatea realizării măsurilor igienico-sanitare de asanare a focarelor din grupul 1. În acest fel, pacienții acestor focare necesită a fi izolați de familie și anturaj pentru reducerea riscului contractării infecției de către persoanele susceptibile.

Măsurile de screening activ au permis depistarea cazurilor secundare, cu predilecție la copiii care au contactat cu bolnavii din FT din grupul 1. Deci, menținerea examinărilor contactilor intradomiciliari necesită a fi prioritară pe toată durata bolii cazului index și după vindecarea acestuia.

Măsurile antiepidemice aplicate în focarele de infecție din grupul 2 au fost mai eficiente comparativ cu cele realizate în focarele din grupul 1. Acest fapt se explică prin statutul microbiologic negativ mai frecvent, prezența formelor limitate de tuberculoză, expresivitatea mai ușoară a sindromului bronhopulmonar. Deci, pacienții care constituie focare din grupul 2 pot fi tratați în condiții de ambulatoriu, dacă se asigură un nivel de trai satisfăcător și lipsa persoanelor susceptibile (copii, gravide/lăuze, persoane HIV pozitive).

În calitate de recomandări practice cu valoare aplicativă am stabilit:

1. Lărgirea grupurilor cu risc sporit desemnate pentru investigarea radiologică/tuberculinică în categoriile subpopulaționale social defavorizate, cu evaluarea clinică obligatorie la fiecare 6 luni.

2. Diversificarea măsurilor antiepidemice în dependență de grupul focarului infecțios. Respectiv, în focarele tuberculoase din grupul 1 se recomandă izolarea pacienților în condiții de spitalizare și examinarea contactilor intradomiciliari și apropiați trimestrial. În focarele de tuberculoză din grupul 2 se recomandă izolarea pacienților în condiții de spitalizare, dacă manifestă semne de gravitate sporită (proces tuberculos avansat, complicat) și examinarea contactilor intradomiciliari.

3. În focarele de tuberculoză din grupul 1 este necesară insistarea asupra chimioprofilaxiei tuturor copiilor contacti cu rezultat pozitiv și hiperergic la testul tuberculinic, efectuarea examenului radiologic și/sau a tomografiei computerizate a tuturor copiilor cu rezultatul pozitiv/hiperergic la testul tuberculinic pentru excluderea tuberculozei evolutive.

4. Copiii care fac parte din focarele de tuberculoză din grupul 1 și cu rezultat negativ la testul

tuberculinic necesită a fi investigați imunologic prin testul Quantiferon TB Gold pentru confirmarea primo-infecției tuberculoase și includerea lor în grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire.

Bibliografie

1. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J. et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Eur Respir J*. 2013, vol. 41(1), p. 140-156.
2. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H. et al. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011, vol. 15(9), p. 1164-1169.
3. Hargreaves J., Boccia D., Evans C. et al. The social determinants of tuberculosis from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011, 101(4): 654-662.
4. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare. Ghid pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. București. 2006, 112 p.
5. Jaganath D., Zalwango S., Okware B. et al. Contact investigation for active tuberculosis among child contacts in Uganda. In: *Clin Infect Dis*. 2013, vol. 57(12), p. 1685-1692.
6. Kilicaslan Z., Kiyani E., Kucuk C. et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009, vol. 13(1), p. 93-98.
7. Ministerul Sănătății. Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2014-2015. Chișinău, 2016, 216 p. 4.
8. Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la adult”. Chișinău, 2020.
9. Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2020.
10. Radhakrishna S., Frieden T.R., Subramani R. et al. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007, vol. 11(3), p. 282-288.
11. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M. et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. In: *Clin Infect Dis*. 2014, vol. 58(3), p. 381-391.
12. Teixeira L., Perkins M.D., Johnson J.L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. In: *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001, vol. 5(4), p. 321-328.
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva. Geneva, 2019, 204 p.
14. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей // Туб. и болезни легких. 2015, № 1, с. 19-24.

Evelina Lesnic, dr. șt. med,
conferențiar universitar.
Catedra de pneumoftiziologie
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel: 069883302,
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

**PARTICULARITĂȚILE
EVOLUTIVE ALE PACIENȚILOR
CU TUBERCULOZĂ ASOCIATĂ
PROCESULUI NEOPLAZIC PULMONAR**

Evelina LESNIC, Alina MALIC
Catedra de pneumoftiziologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).08)

Rezumat

Factorii de risc ai tuberculozei pulmonare și ai procesului neoplazic pulmonar sunt interdependenți. Tratamentul anti-neoplazic constituie un factor contributiv reactivării infecției tuberculoase latente și recurenței tuberculozei pulmonare. Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților evolutive ale pacienților cu tuberculoză asociată neoplasmului pulmonar pentru identificarea recomandărilor de depistare precoce a procesului neoplazic. S-a realizat o cercetare retrospectivă selectivă a 105 pacienți distribuiți în eșantionul de studiu, care a inclus 50 de cazuri cu tuberculoză pulmonară diagnosticată pe fundal de proces neoplazic pulmonar și eșantionul de comparație format din 65 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără neoplazie curentă sau în antecedente. Particularitățile pacienților cu proces neoplazic asociat au fost vârsta peste 55 de ani, reședința urbană, nivelul de studii incomplet, particularitățile socioeconomice defavorizate, tratamentul imunosupresiv (în o treime din cazuri). Diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit de specialist, având o rată redusă a statutului microbiologic pozitiv și un spectru larg de manifestări clinice. Tratamentul antituberculos standardizat s-a soldat cu o rată redusă a succesului terapeutic. Concluzie: managementul standardizat al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată procesului neoplazic pulmonar a determinat depistarea tardivă a procesului neoplazic și finalizarea tratamentului antituberculos cu succes terapeutic doar la fiecare al doilea pacient.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, neoplazie, rezultat terapeutic

Summary

Particularities of the evolution of the patients with tuberculosis associated with the pulmonary neoplastic process

Risk factors for pulmonary tuberculosis and pulmonary neoplastic process are interdependent. Antineoplastic treatment is a contributing factor in the reactivation of latent tuberculosis infection and the recurrence of pulmonary tuberculosis. The aim of the study was to evaluate the particularities of the evolution of patients with tuberculosis associated with pulmonary neoplastic process to identify recommendations for early detection of the neoplastic process. A retrospective, selective study was performed which included 105 patients distributed in the study group that included 50 cases with diagnosed pulmonary neoplastic process and the comparison group which consisted from 65 patients with pulmonary tuberculosis without current or previous neoplasia. The peculiarities of patients with associated neoplastic process was age over 55 years, urban residence, incomplete level of education, disadvantaged socio-economic peculiarities, immunosuppressive treatment (in one third of

cases). The diagnosis of tuberculosis was established by the specialist, having a low rate of positive microbiological status and a wide range of clinical manifestations. Standardized anti-tuberculosis treatment resulted in a low rate of therapeutic success. Conclusion: the standardized management of patients with pulmonary tuberculosis associated with the pulmonary neoplastic process led to the late detection of the neoplastic process and the completion of antituberculosis treatment with therapeutic success only in every second patient.

Keywords: tuberculosis, neoplastic process, treatment outcome

Резюме

Особенности течения туберкулеза у больных с опухолевыми процессами в легких

Факторы риска развития туберкулеза легких и опухолевого процесса в легких взаимосвязаны. Противоопухолевое лечение является способствующим фактором для реактивации латентной туберкулезной инфекции и рецидива туберкулеза легких. Целью исследования являлась оценка особенностей течения туберкулеза у больных с раком легкого, для разработки рекомендаций по раннему выявлению неопластического процесса. Было проведено ретроспективное выборочное исследование 105 пациентов, 50 случаев из которых составили исследуемую группу, представленную больными туберкулезом легких с опухолевыми процессами легких и контрольную группу из 65 пациентов с туберкулезом легких без данных о текущих или предшествующих новообразованиях. Особенности туберкулезных пациентов с сопутствующим опухолевыми процессами были возраст старше 55 лет, городская среда проживания, неполное среднее образование, неблагоприятные социально-экономические условия, лечение иммуносупрессивными препаратами (в 1/3 случаев). Диагноз туберкулеза был установлен специалистом, для пациентов был характерен низкий показатель положительного микробиологического статуса и широкий спектр клинических проявлений. В ходе стандартизованного противотуберкулезного лечения отмечался низкий уровень терапевтического успеха. Вывод: стандартизованный менеджмент больных туберкулезом, ассоциированный с опухолевым процессом в легких, обуславливает позднее выявление опухолевого процесса и успешное завершение противотуберкулезного лечения только у каждого второго пациента.

Ключевые слова: туберкулез, неопластический процесс, результат лечения

Introducere

Tuberculoza reprezintă o povară pentru sistemul de sănătate al oricărui stat. Anual, la nivel global, sunt raportate 6,3 milioane de cazuri noi, reprezentând 61% din numărul cazurilor totale [6]. În anul 2016, au fost identificate 10,4 milioane de persoane bolnave de TBC, dintre care 90% au fost adulți și 65% de sex masculin. Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății, care a evaluat indicatorii epidemiologici ai tuberculozei, a fost stabilit că în anul 2000 s-au îmbolnăvit de TBC 10 milioane de persoane, dintre care 5,8 milioane bărbați, 3,2 milioane femei și 1 milion de copii. La nivel global, în 2019, au decedat 1,2 milioane de pacienți cu tuberculoză și 1,6 milioane de pacienți cu cancer [6]. Cancerul este a doua cauză principală de deces la nivel global și a fost responsabil pentru 9.600.000 de decese în 2018 [2]. La nivel mondial, aproximativ 1 din 6 decese se datorează cancerului. Aproximativ 70% din decesele de cancer apar în țările cu venituri mici și mijlocii și o treime din decesele de cancer se datorează celor 5 riscuri comportamentale și dietetice: obezitatea, aportul redus de fructe și legume, lipsa activității fizice, utilizarea tutunului și consumul de alcool [2]. Utilizarea tutunului prin tabagismul activ și cel pasiv este factorul de risc cel mai important pentru cancer și este responsabil pentru aproximativ 22% din decesele canceroase [2]. Cancerul determinat de infecții, precum hepatita și virusul papiloma uman (HPV), este responsabil pentru până la 25% din cazurile de cancer în țările cu venituri mici și mijlocii [2]. Cele mai frecvente tipuri de cancer sunt: bronhopulmonar (2.210.000 de cazuri), mamar (2.260.000 de cazuri), colorectal (1.800.000 de cazuri), de prostată (1.280.000 de cazuri) și cancerul de piele (1.040.000 de cazuri) [2]. În Republica Moldova, din 1982, cancerul bronhopulmonar s-a deplasat pe primul loc în structura oncologică și îl deține până în prezent. Incidența constituie 21,7 în 2006 și 22,8 în 2017. Mortalitatea în urma maladiei date este de 20,4 în 2006 și 20,0 în 2017 [1]. Este alarmantă majorarea indicelui de vârstă a morbidității prin cancer bronhopulmonar în populația tânără. În perioada anilor 1991-1997, indicele morbidității în grupul de vârstă 30-34 de ani s-a majorat de la 0,8‰ până la 4,6 ‰, adică de 5 ori mai mult. La vârsta de 35-39 de ani – de la 4,4‰ până la 12,5‰ (de 3 ori) și de 2 ori s-a mărit indicele morbidității în grupul de vârstă 40-44 de ani [4]. Datele prezentate denotă faptul că neoplasmul pulmonar a întinerit și este necesar de a schimba conceptul de formare a grupelor de risc conform vârstei [4]. Prezentarea de cele mai multe ori tardivă la medicul specialist, metodele de diagnostic costisitoare, inaccesibile și tratamentul inadecvat sunt cele mai frecvente

probleme cu care se confruntă pacienții bolnavi de cancer [4]. Din literatura de specialitate, am constatat că formele de cancer se dezvoltă ca rezultat al modificării genomului celulelor normale în celulele tumorale ca urmare a unui proces multistadial care, în general, progresează de la o leziune precanceroasă la o tumoare malignă [2].

Incidența cancerului crește odată cu vârsta, datorită unei acumulări de factori de risc și interacțiunii cu factorii genetici [2]. Aceste modificări ale genomului uman sunt rezultatul interacțiunii dintre factorii genetici ai unei persoane predispușe cu cele 3 mari categorii de agenți cancerigeni externi, inclusiv: 1) agenți cancerigeni fizici (expunerea în exces la radiațiile ultraviolete și ionizante); 2) agenți cancerigeni chimici (azbestul, componentele fumului de tutun, aflatoxina (substanță toxică produsă de anumite ciuperci care se găsesc pe unele culturi și produse de origine animală) și arsenicul (un contaminant prin apă potabilă)); 3) cancerigeni biologici (infecții de la anumiți viruși, bacterii sau paraziți, inclusiv *Helicobacter pylori*, papilomavirus humanus (HPV), virusul hepatitei B, virusul hepatitei C și Epstein-Barr virus) [2].

Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților evolutive ale pacienților cu tuberculoză asociată procesului neoplazic pulmonar pentru trasarea recomandărilor de depistare precoce a neoplasmului pulmonar.

Materiale și metode

S-a efectuat o cercetare descriptivă, structurată ca un studiu retrospectiv selectiv, de tip caz-control. Pentru realizarea scopului, s-au utilizat metodele de cercetare: istorică, epidemiologică, metoda observării directe, metoda analizei documentației, metoda statistică, matematică și comparativă. Bolnavii care au întrunit criteriile de includere în cercetare au fost distribuiți în 2 eșantioane. Eșantionul de studiu a fost format din 50 de bolnavi de tuberculoză pulmonară cu proces neoplazic pulmonar (EPN) asociat. Eșantionul de control a inclus 65 de pacienți de tuberculoză pulmonară infiltrativă (ETPI). Diagnosticul de tuberculoză pulmonară s-a stabilit conform recomandărilor OMS. S-au operat cu următoarele definiții de caz, adaptate la recomandările OMS și transpuse în Protocolul Clinic Național – 123 „Tuberculoza la adult” și Protocolului Clinic Național – 118 „Tumorile maligne ale plămânului” [3, 4]. Pacienții selectați au fost spitalizați la Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie în perioada anilor 2010-2019 din EPN și în perioada anului 2019 pacienții din ETPI. Cazurile selectate au fost investigate în vederea stabilirii diagnosticului de tuberculoză, inițierea tratamentului antituberculos și stabilirea toleranței clinice la pre-

paratele antituberculoase în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie.

Toți pacienții au fost investigați prin examenul radiologic al toracelui în două proiecții, tomografia plană a toracelui, examenul microbiologic, precum examenul microscopic al sputei (bacterioscopia sputei prin colorația Ziehl-Neelson), examenul bacteriologic (cultura pe mediul clasic solid Lowenstein-Jensen), testul molecular genetic Xpert MTB/Rif, examenul citologic al biopsiei mucoasei bronșice (doar în EPN). Au fost realizate alte investigații: analiza generală a sângelui, analiza urinei, examenul biochimic al serului (transaminazele, ureea, creatinina) și de laborator (fibroscopia bronșică, evaluarea mecanicii respiratorii). Diagnosticul de tuberculoză pulmonară s-a stabilit conform recomandărilor OMS și protocolului în vigoare [3]. Metodele de cercetare utilizate au fost: epidemiologică, matematică, statistică și comparativă. Metodele de acumulare a datelor au fost: extragerea informațiilor din documentația medicală și din statistica oficială. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat prin metode de analiză variațională. Prelucrarea matematică statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a datelor acumulate, apoi s-a procedat la repartizarea acestora în grupuri simple și complexe. Veridicitatea statistică a fost evaluată conform criteriului *t Student*, iar diferența semnificativă a fost determinată de valoarea $p < 0,05$ [5].

Rezultate și discuții

Analizând particularitățile biologice ale bolnavilor din eșantioanele selectate, am constatat că în lotul de studiu cu tuberculoză pulmonară infiltrativă (ETPI) bărbații au constituit 48 (73,8%) și femeile 17 (26,2%), raportul bărbați/femei fiind de 2,8:1. Eșantionul bolnavilor cu neoplazie asociată (EPN) a fost format din 34 (68,1%) de bărbați și 6 (31,9%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 6,6:1, cu o predominare nesemnificativă a bărbaților în EPN. Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, am constatat predominarea semnificativă a grupului bolnavilor în etate cu vârstă de 55-64 de ani - 18 (36,0%) în EPN față de 6 (9,2%) cazuri în ETPI, cât și predominarea semnificativă a pacienților în vârstă de peste 65 de ani în EPN - 13 (26%) cazuri față de 4 (6,5%) în ETPI. Au predominat pacienții din grupul de 35-44 de ani în ETPI - 16 (24,6%) cazuri comparativ cu 5 (10%) în EPN. Pacienții din mediul urban au constituit 1/2 din ambele eșantioane, deși au predominat nesemnificativ în grupul pacienților cu tuberculoză pulmonară și neoplazie - 22 (44%) față de 30 (46%) în ETPI. Pacienții cu tuberculoză fără neoplazie au provenit mai frecvent din mediul rural - 29 (45%) comparativ cu

28 (56%) de cazuri în EPN. Pacienții fără loc de trai au fost înregistrați doar în ETPI - 6 (9,2%) cazuri.

Tabelul 1

Distribuția conform grupelor de vârstă și reședinței (%)

Indicatori	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
18-24 ani	0	6 (9,2)	<0,01
25 - 34 ani	4 (8,0)	10 (15,4)	>0,05
35-44 ani	5 (10,0)	16 (24,6)	<0,05
45-54 ani	10 (10,0)	8 (12,3)	>0,05
55-64 ani	18 (36,0)	6 (9,2)	<0,01
65+	13 (26,0)	4 (6,5)	<0,001
urban	32 (64)	30 (46)	>0,05
rural	18 (36)	29 (44,6)	>0,05
FLT	0	6 (9,2)	>0,05

Evaluând statutul socioeconomic al pacienților eșantionați, am constatat că bolnavii neangajați, deci fără sursă financiară proprie de existență, au predominat în ETPN - 34 (52,3%) față de 15 (30,0%) în EPN, iar statutul de persoană cu sursă financiară bugetară non-salarială, precum plata pentru pensionare și gradul de invaliditate a predominat în EPN. Studenți au fost stabiliți doar în ETPN (tabelul 2).

Tabelul 2

Evaluarea cazurilor conform statutului socioeconomic

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Angajat	5 (10,0)	13 (20,1)	<0,001
Neangajat	15 (30,0)	34 (52,3)	<0,001
Invalid	17 (34,0)	8 (12,3)	<0,05
Student	0	2 (3,01)	>0,05
Pensionat	13 (26,0)	8 (12,3)	<0,01
Neasigurat	15 (30,0)	31 (47,7)	<0,001

Notă: n și P%, număr absolut și valoarea procentuală a mediei aritmetice.

Riscul îmbolnăvirii de tuberculoză și, respectiv, de cancer, în special de tip bronhopulmonar, sunt interdependente. Deprinderile nocive care cresc pericolul îmbolnăvirii sunt: fumatul, consumul de alcool și utilizarea ilicită a stupefiantelor. Fumatul activ a predominat în ambele eșantioane, respectiv, cu neoplazie 43 (86,0%) față de 51 (78,5%) în ETPI. Consumul cronic de alcool (CCA) și diagnosticul de alcoolism a fost constatat semnificativ mai frecvent în eșantionul pacienților cu ETPI - 12 (18,5%) față de 4 (8,0%) în EPN. Utilizarea intravenoasă a drogurilor (UDI) a fost stabilită în 2 (4,0) cazuri din EPN față de 2 (3,1%) în lotul de studiu ETPI. Istoricul de detenție a fost identificat mai frecvent în ETPI - 2 (3,1%). Evaluarea nivelului de trai al bolnavilor de tuberculoză a evidențiat următoarele criterii de clasificare a condițiilor satisfăcătoare de viață: deținerea

spațiului locativ stabil, accesul la grupul sanitar comun, prezența obligatorie a electrocasnicelor și a încălzirii centralizate. Respectiv, lipsa acestor criterii a însemnat un nivel de trai nesatisfăcător. Bolnavii locatari ai habitatelor cu condiții nesatisfăcătoare de viață au constituit 22 (44,0%) de cazuri în EPN față de 46 (70,8%) de pacienți din ETPI. Contactul tuberculos (CTB) a fost stabilit mai frecvent în ETPI - 18 (27,7%) față de 3 (6%) în EPN. Bolile asociate au predominat semnificativ în eșantionul pacienților cu neoplazie, aceasta fiind comorbiditatea care a permis selecția cazurilor 50 (100%) față de 32 (49,2%). Co-infecția TB/HIV a fost stabilită la 3 (6,0%) cazuri din EPN și 6 (9,2%) cazuri din ETPI. Diabetul zaharat a fost identificat într-un număr similar în ambele eșantioane. Patologiile psihice au fost constatate într-o proporție redusă și identică în ambele eșantioane. Este important de a demonstra că ponderea pacienților cu tratament antineoplazic a constituit o treime din EPN și niciunul din ETPI, ca rezultat al criteriilor de selecție (tabelul 3).

Tabelul 3

Structura grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Tabagism activ	43 (86,0)	51 (78,5)	>0,05
CCA	4 (8,0)	12 (18,5)	>0,05
UDI	2 (4,0)	2 (3,1)	>0,05
CTB	3 (6,0)	18 (27,7)	>0,05
Migrație	3 (6,0)	7 (10,8)	>0,05
Istoric de detenție	1 (2,0)	4 (6,2)	>0,05
Boli asociate	50 (100)	32 (49,2)	<0,001
Infecția HIV	3 (6,0)	6 (9,2)	>0,05
Diabetul zaharat	1 (2,0)	1 (1,6)	>0,05
Boli psihice	2 (4,0)	3 (4,1)	>0,05
Condiții nesatisfăcătoare de trai	13 (26,0)	46 (70,8)	>0,05
Tratament imunosupresiv	14 (28)	0	N/V

Studiind particularitățile de depistare a bolnavilor investigați, am constatat că personalul medical al instituțiilor medico-sanitare ale Asistenței Medicale Primare au contribuit la descoperirea majorității bolnavilor din ETPI - 47 (72,3%) față de 26 (52,0%) de cazuri în EPN. Pneumologul sau alt specialist de profil a recomandat spitalizarea pentru evaluarea pacientului cu opacități suspecte mai frecvent în EPN: 24 (58,0%) față de 24 (48,0%) în ETPI. Spitalizarea precoce (până la 30 de zile), luând în considerație debutul simptomatologiei pacienților, s-a realizat doar în 9 (13,5%) cazuri în lotul de studiu ETPI. În toate cazurile din EPN, spitalizarea pacienților s-a făcut tardiv. Semnele clinice ale tuberculozei sunt nespecifice, iar debutul lor poate fi confundat cu

simptomatologia altor boli respiratorii sau patologice ale altor organe și sisteme. În toate eșantioanele de bolnavi au fost evidențiate atât componentele sindromului de intoxicație (scăderea în greutate, astenia, inapetența, transpirațiile profuze), cât și cele ale sindromului bronhopulmonar (tusea, expectorațiile mucopurulente). Tusea a constituit simptomul de bază al tuturor pacienților din ambele eșantioane. Hemoptiziile au constituit cauza investigării pentru fiecare al doilea pacient din EPN - 25 (50%) și doar 8 (12,8%) cazuri din ETPI. Durerile toracice au fost constatate la 3 (6%) pacienți cu afectarea pleurei în EPN față de 4 (6,1%) cazuri în ETPI. Depistarea pasivă a fost asociată cu identificarea tardivă în ambele eșantioane, însă a predominat semnificativ în EPN. Tusea, component clinic al sindromului bronhopulmonar, a fost prezentă la pacienții din ambele eșantioane. Hemoptiziile au predominat în EPN, deoarece este un semn constant al sindromului bronhopulmonar din cancerul pulmonar - 25 (50%) față de 8 (12,3%) cazuri în ETPI (tabelul 4).

Tabelul 4

Depistarea și semnele clinice principale

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Medic de familie	26 (52,0)	47 (72,3)	>0,05
Pneumolog (pneumoftiziolog)/ alți specialiști	24 (58,0)	7 (10,8)	<0,05
Precoce (până la 30 de zile)	0	9 (13,5)	<0,001
Tardivă	16 (100)	55 (84,6)	<0,001
Tuse	16 (100)	65 (100)	>0,05
Hemoptizii	25 (50)	8 (12,3)	<0,001
Dureri toracice	3 (6)	4 (6,1)	>0,05

Comparând eșantioanele, am constatat că au predominat vizibil câteva semne clinice ale sindromului de intoxicație care au atins pragul semnificației statistice - febra, subfebrilitatea și scăderea în greutate. Febra în platou, pe toată durata zilei a fost stabilită la 25 (50%) de pacienți cu neoplazie și la 15 (23,1%) pacienți din ETPI. Subfebrilitatea a predominat nesemnificativ în EPN, datorită numărului redus de cazuri. Scăderea în greutate apărută într-un timp rapid a fost identificată la toți pacienții cu tuberculoză. Cașexia, apreciată printr-o hipoponderabilitate cu IMC < 19kg/m² a fost identificată la fiecare al doilea pacient din ETPI și la toți pacienții cu neoplazie. Astenia a fost stabilită la toți pacienții din ambele eșantioane. Inapetența a predominat în EPN - 50 (100%) față de 52 (80,0%) de pacienți din ETPI. Transpirațiile profuze au fost constatate la fiecare al doilea pacient din ETPI și la majoritatea pacienților din EPN (tabelul 5).

Tabelul 5*Semnele clinice ale sindromului de intoxicație endogenă*

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Febră	25 (50)	15 (23,1)	<0,001
Subfebrilitate	13 (26)	7 (11)	>0,05
Scăderea în greutate recentă	50 (100)	65 (100)	>0,05
Hipoponderabilitatea IMC<19kg/m ²	50 (100)	13 (20,0)	<0,001
Astenia	50 (100)	65 (100)	>0,05
Inapetența	50 (100)	52 (80,0)	<0,001
Transpirațiile profuze	45 (90)	34 (52,3)	<0,001

Evaluând anamneza, am constatat următoarele: cazurile noi au constituit fiecare al treilea pacient din ambele eșantioane - 33 (66,0%) în EPN față de 42 (64,6%) în ETPI. Recidivele au fost stabilite în aceeași proporție în ambele eșantioane. Pacienții recuperați după pierderea din supraveghere au fost constatați mai frecvent în ETPI - 8 (12,3%) față de EPN - 14 (16,0%) cazuri. În aceeași proporție s-a stabilit eșecul terapeutic în 6 (9,2%) cazuri în ETPI față de 1 (2,0%) în EPN. Indicatorii cu pericol epidemiologic, precum statutul bacilar pozitiv la microscopia optică (MO) și indicatorul procesului etiologic tuberculos, au fost stabiliți în 42 (64,6%) de cazuri din ETPI, confirmați printr-un rezultat pozitiv la culturile pe mediile convenționale la 44 (67,7%) și metoda molecular genetică Xpert MTB/Rif la 45 (69,2%) de cazuri. Tuberculoza rezistentă la medicamente a fost constatată la 16 (24,6%) pacienți din lotul de studiu ETPI, confirmată de Xpert MTB/Rif rezistent. Indicatorii statutului bacilar pozitiv și indicator al procesului etiologic tuberculos au fost stabiliți la 16 (32%) cazuri din EPN, confirmat printr-un rezultat pozitiv la culturile pe mediile convenționale la 20 (40%) și, prin metoda molecular genetică Xpert MTB/Rif, la 19 (38%) pacienți. Cazuri unitare au fost constatate cu MTB/Rif rezistent și tuberculoza rezistentă la medicamente - 7 (14%). Datele sunt prezentate în tabelul 6.

Comparând eșantioanele, am stabilit că ponderea formelor microscopice pozitive a fost semnificativ mai mare în ETPI - 42 (64,6%) de cazuri față de 16 (32%) cazuri în EPN, de asemenea, și ponderea cazurilor pozitive la cultura pe mediile convenționale - 44 (69,2%) față de 20 (40%) de cazuri în EPN. Metoda molecular genetică Xpert MTB/Rifampicin pozitiv a predominat în ETPI 45 (69,2%) față de 19 (38%) cazuri din EPN. În consecință, ponderea pacienților pozitivi și sensibili la metoda molecular genetică Xpert MTB/Rifampicina a prevalat în ETPI: 29 (44,6) față de 12 (24%) în EPN și rezultatul rezistent a fost constat predominant în eșantionul de control - 16 (24,6) și doar la 7 cazuri din EPN (14%).

Tabelul 6*Distribuția cazurilor conform caracteristicilor microbiologice*

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
MO pozitivă	16 (32)	42 (64,6)	<0,001
Cultura pe mediile convenționale	20 (40)	44 (67,7)	<0,001
GeneXpert MTB/Rifampicin pozitiv	19 (38)	45 (69,2)	<0,001
GeneXpert MTB/Rifampicin pozitiv, sensibil	12 (24)	29 (44,6)	<0,001
GeneXpert MTB/Rifampicin pozitiv, rezistent	7 (14)	16 (24,6)	>0,05
MDR-TB	7 (14)	16 (24,6)	>0,05

Notă: P% valoarea procentuală a mediei aritmetice.

În cadrul ambelor eșantioane, s-au constatat microopacități ca indicator al diseminării hematogene. Diseminația a fost identificată la toți pacienții din EPN și la fiecare al doilea pacient din ETPI. Infiltratele de tip microopacități de diseminare și noduli au fost găsite la toți pacienții din EPN și doar la fiecare al doilea pacient din ETPI. Infiltrate reticulo-nodulare, precum spiculație în jurul infiltratului, s-au stabilit doar în EPN. Osteoliza cutiei toracice la nivelul opacității infiltrative și leziuni osteolitice la nivelul coloanei vertebrale s-au înregistrat doar în EPN. Opacități infiltrative, nodulare și micronodulare de dimensiuni medii, indicator al diseminației

Tabelul 7*Localizarea și extinderea procesului tuberculos*

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Afectare lobară	14 (28,0)	23 (35,4)	>0,05
Afectare bilaterală	25 (50,0)	51 (78,5)	<0,001
Afectare unilaterală	25 (50,0)	14 (21,5)	<0,001
Afectare lob superior	14 (28,0)	35 (53,8)	<0,001
Afectare lob mediu (drept)	16 (32,0)	14 (21,5)	>0,05
Afectare lob inferior	20 (40,0)	16 (24,2)	>0,05
Afectare bi/multilobară	27 (54,0)	52 (80,1)	<0,001
Destrucții parenchimatose	50 (100)	51 (78,4)	<0,001
Microopacități/diseminare/noduli	50 (100)	32 (49,2)	<0,001
Infiltrate reticulonodulare	27 (54,0)	0	<0,001
Afectare pleurală asociată	3 (6,0)	5 (7,7)	>0,05
Leziuni de osteoliză a cutiei toracice	2 (4,0)	0	>0,05
Leziuni osteologice ale coloanei vertebrale	1 (2,0)	0	>0,05

canaliculare, s-au constatat la tot eșantionul ETPI. Deci, destructura parenchimatoasă și diseminația au constituit particularitățile radiologice definitorii ale bolnavilor cu tuberculoză pulmonară cu asocierea neoplaziei. Pleurezie în volum mic și aderențele pleurale au fost prezente la un număr mic de pacienți din ambele eșantioane (tabelul 7).

În EPN a fost caracteristic rezultatul definit ca succes terapeutic la 21 (42,0%) de cazuri față de 46 (70,8%) în ETPI. Pacienții pierduți din supraveghere au predominat în EPN - 3 (6%) față de 5 (7,6%) în ETPI. Ponderea deceselor a fost cea mai mare în EPN - 24 (48%) față de 2 (3,1%) în ETPI. Continuă tratamentul mai frecvent pacienții din ETPI - 12 (18,4%) față de 2 (4%) din EPN.

Tabelul 8

Rezultatele tratamentului antituberculos

Indicator	EPN (n=50, P%)	ETPI (n=65, P%)	Valoarea p
Succes terapeutic	21 (42)	46 (70,8)	>0,05
Pierdut din supraveghere	3 (6)	5 (7,6)	<0,001
Deces	24 (48)	2 (3,1)	<0,001
Continuă tratamentul	2 (4)	12 (18,4)	>0,05

Concluzii

Studiul de tip caz-control a identificat că factorii de risc de îmbolnăvire cu TBC la pacienții cu procese neoplazice pulmonare au fost vârsta peste 55 de ani, reședința urbană, nivelul de studii incomplet, particularitățile socioeconomice defavorizate, tratamentul imunosupresiv (în 1/3 din cazuri). Deci, screeningul țintit pe acești pacienți va permite depistarea precoce a procesului neoplazic.

Diagnosticul tuberculozei a fost mai frecvent stabilit ca o consecință a depistării active realizate de către medicii specialiști, cu o rată mică a statutului microbiologic pozitiv datorită rezervelor funcționale respiratorii reduse necesare pentru colectarea speciimenelor respiratorii și spectrului larg de manifestări clinice. Deci, se recomandă consultația specialistului oncolog tuturor pacienților cu tuberculoză pulmonară din grupurile enumerate.

Deși majoritatea pacienților din ambele eșantioane au fost simptomatici, spectrul simptomatologiei a fost mai divers în eșantionul bolnavilor

neoplazici, fiind dominat de sindromul de intoxicație, hemoptizie și dispnee.

Aspectele radiologice care au contribuit la suspiciunea neoplaziei pulmonare au fost localizarea atipică pentru tuberculoză, asocierea cu imagini reticulonodulare și diseminare.

Tratamentul antituberculos standardizat s-a soldat cu o rată redusă a succesului terapeutic și deces la fiecare al doilea pacient.

În calitate de recomandări practice cu valoare aplicativă, am stabilit:

1. Pacienții cu tuberculoză pulmonară cu vârsta peste 55 de ani cu factori de risc care pot conduce la apariția cancerului necesită a fi investigați complex și sistematic pentru depistarea precoce a proceselor neoplazice asociate.

2. Managementul standardizat al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată procesului neoplazic pulmonar determină depistarea tardivă a procesului neoplazic, fapt ce impune implementarea măsurilor complexe de prevenție primară, screening clinic pentru neoplazie și abordare terapeutică individualizată.

Bibliografie

1. Centrul Național de Management în Sănătate. Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare. Chișinău, 2017. Disponibil pe: <http://www.cnms.md/ro/rapoarte>.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponibil pe: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2020. Disponibil pe: <https://old.ms.gov.md/files>.
4. Protocol Clinic Național. Tumorile maligne ale plămânului. Chișinău, 2010. Disponibil pe: http://89.32.227.76/_files/6513-Tumorile%2520maligne%2520ale%2520plaminului.pdf.
5. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, ed. Tipografia centrală. 2009, 94 p.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2020. Disponibil pe: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.

Evelina Lesnic, dr. șt. med,
conferențiar universitar,
Catedra de pneumoftiziologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel: 069883302,
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

MINISTRUL CHIRIL DRAGANIUC –
EPOCA DE AUR A SISTEMULUI DE SĂNĂTATE

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).09)



Pe parcursul activității sale, ministrul Chiril Draganiuc s-a manifestat ca un organizator iscusit al sistemului de sănătate. Fiind un conducător exigent și specialist de înaltă calificare, a reușit să îmbunătățească considerabil calitatea asistenței medicale acordate în localitățile urbane și rurale.

Ministrul sănătății Chiril Draganiuc cunoștea la perfecție pârgurile de dirijare a sistemului de sănătate. Știa să mobilizeze cu multă iscusință organizatorică întreaga comunitate medicală la soluționarea celor mai arzătoare probleme ale medicinei autohtone. Pleda pentru implementarea în practică a inovațiilor din domeniul medicinei. Alinierea la tot ce este nou și progresist era crezul său de viață.

Astfel, talentul său de organizator excelent s-a manifestat îndeosebi în anii aflării sale în funcția de ministru al sănătății din RSS Moldovenească, în perioada 1974–1990. Chiar de la începutul activității sale la minister a acordat prioritar atenție îmbunătățirii calității asistenței medicale în localitățile rurale. Prin munca organizatorică perseverentă și creatoare desfășurată, ministrul Chiril Draganiuc a reușit să edifice ambulatorii medicale-tip de patru categorii

și cabinete medicale de trei categorii la sate, oferind astfel locuitorilor servicii medicale apropiate de cele de la orașe, concepție științifică schițată de către renumitul său predecesor profesorul Nicolae Testemițanu [1].

A construit spitale raionale și policlinici, care au devenit cu adevărat centre de prestare a serviciilor medicale pentru populația rurală. În cadrul staționarelor s-au deschis stații de asistență medicală urgentă. Acesta a fost doar începutul. Chiril Draganiuc a reușit să continue activitățile sale reformatoare, realizându-le gradual și consecvent conform planului întocmit de el, pe care îl respecta cu strictețe.

Cei 16 ani de activitate în funcție de ministru al sănătății rămân a fi de-a pururi marcați ca perioada de aur în dezvoltarea medicinei. În acest răstimp s-au ridicat edificii medicale de importanță națională, printre care: Institutul Mamei și Copilului, care a permis prestarea unor servicii medicale de cea mai înaltă calitate mamelor și copiilor din întreaga republică; Institutul Oncologic, construit conform tuturor cerințelor medicinei moderne pentru acordarea asistenței medicale pacienților cu maladii oncologice; Institutul de Cardiologie, dezvoltând un serviciu de asistență cardiologică modernă cu toate echipamentele necesare pentru a oferi populației servicii medicale calitative. De asemenea, s-au construit Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Institutul de Medicină Urgentă, blocul din strada C. Vîrnav 13 al Institutului de Ftiziopneumologie, a continuat construcția blocului de laboratoare în clinica din Vorniceni, Spitalul Republican al Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare al Cancelariei de Stat a Republicii Moldova, Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Spitalul Clinic Municipal de Copii „V. Ignatenco”, Dispensarul și Staționarul Republican de Dermatovenerologie, iar în or. Bălți a fost deschisă o secție cu 40 de paturi pentru tratamentul persoanelor dependente de droguri. A fost finisată construcția Spitalului Clinic Republican și definitivat Serviciul Național în Sănătate Publică ș. a. [2].

Pe durata mandatului de ministru, au fost construite centre științifico-practice, blocuri de studii, cămine, blocuri de locuit pentru angajații din sistemul de sănătate, farmacia universitară - farmacie didactică și de producție, prima și ultima de acest fel în

tot spațiul sovietic, a dezvoltat sistemul farmaceutic în republică. A consolidat baza materială a unităților farmaceutice. A fost deschisă o clădire unică - Depozitul Central Farmaceutic cu o capacitate de peste 20 mii m². S-a elaborat și implementat în practica farmaceutică sistemul de muncă fără defecte, ceea ce a contribuit la ridicarea calității medicamentelor preparate în farmacii. A sporit furnizarea către unitățile farmaceutice a medicamentelor autohtone și de import, inclusiv a celor noi, a contribuit la îmbunătățirea procesului de informare farmaceutică a personalului medical etc. [1].

Pe parcursul activității sale, a dat dovadă de abilități de organizator iscusit al ocrotirii sănătății, fiind un conducător exigent și un specialist de înaltă calificare, a acordat o deosebită atenție fortificării bazei tehnico-materiale a instituțiilor medico-sanitare din republică, înzestrării cu tehnică medicală modernă și utilizării raționale a acesteia.

Din anul 1977, sub conducerea ministrului Chiril Draganiuc, a început să se dezvolte sistemul de asistență medicală specializată. În Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” și în alte instituții au fost organizate secții terapeutice de profil: cardiologică, gastrologică, endocrinologică ș. a. În policlinicile recent construite în orașele Chișinău, Tiraspol, Bălți, Bender au fost deschise cabinete cu aceeași destinație. În republică au apărut primele cabinete de diagnostic ultrasonografic, endoscopic. Au fost create laboratoare de medicină nucleară în orașele Bălți, Bender, Tiraspol, Edineț, Cahul. Datorită iscusinței sale de a organiza și aranja lucrurile în republică, în perioada anilor 1987-1990, Moldova ocupa primul loc între celelate republici unionale la capitolul aprovizionare cu tehnică medicală. În republică a fost fondat un sistem avansat de servicii pentru instalarea, exploatarea și reparația echipamentului medical, folosit ulterior cu eficiență în procesul de ocrotire a sănătății populației. Ca urmare, s-au îmbunătățit toți indicii de bază care apreciau calitatea serviciilor prestate în sistemul ocrotirii sănătății. Astfel, a scăzut nivelul mortalității generale și infantile, s-a redus incidența tuberculozei. Totodată, creștea în permanență nivelul calității evidenței diferitelor categorii de bolnavi înregistrați la dispensar [2].

O izbândă incontestabilă a ministrului Chiril Draganiuc a fost continuarea sporirii nivelului activității de combatere a tuberculozei desfășurate în țară. A fost organizată aprovizionarea centralizată a instituțiilor antituberculoase cu medii nutritive pentru cultivarea micobacteriilor de tuberculoză și aprecierea sensibilității lor la medicamente, s-a asigurat controlul centralizat al calității tratamentului formelor distructive de tuberculoză pulmonară, s-au implementat metode contemporane de efectuare a

probelor tuberculice, fiecare spital raional a fost asigurat cu autobuze dotate cu instalații de microradiografieri și s-a perfecționat evidența și păstrarea rezultatelor controlului prin microradiografieri a populației, s-a dezvoltat continuu serviciul de ftziopneumologie. Ca urmare, s-a majorat considerabil rata vindecării tuberculozei pulmonare, s-a reușit stoparea proceselor distructive și depistarea tuberculozei în forme incipiente.

Chiril Draganiuc era dotat cu prețioasa calitate de a recepționa ideile noi din domeniul medicinei și de a le implementa operativ în practica medicală cotidiană. A impulsionat constant activitatea de cercetare științifică, a dezvoltat noi ramuri și a organizat servicii medicale. Acorda o maximă prioritate problemelor pregătirii cadrelor medicale și asigurării cu specialiști calificați a tuturor instituțiilor medicale. Aceste probleme erau soluționate în ansamblu, luându-se în considerare cererea de cadre a centrelor republicane, a serviciilor specializate, a instituțiilor medicale orășenești, raionale și sătești. Sistematic erau întreprinse activități de perfecționare a calificării profesionale a medicilor și asistenților medicali. Mulți medici, perfecționându-și cunoștințele prin ordinatură și aspiratură în clinicile din or. Moscova, Sankt-Petersburg, Kiev, Minsk ș. a., au devenit specialiști în noile domenii ale științei medicale. Periodic se organizau congrese și conferințe la nivel republican, cu participarea savanților renumiți de peste hotare, seminare pentru implementarea noilor metode de diagnostic și tratament cu antrenarea în procesul didactic a specialiștilor de la Universitatea de Stat de Medicină din Chișinău și a celor mai calificați medici, inclusiv de peste hotare [2].

Faptul că serviciul ocrotirii sănătății din republică era prestat la un nivel înalt este confirmat și de desfășurarea în Moldova a prelegerilor speciale ale Cursurilor Internaționale ale Agenției Internaționale pentru Energia Atomică – în colaborare cu OMS, în anii 1981 și 1985, a lucrărilor Congreselor Unionale ale ftziologilor (1979) și cardiologilor (1989), a Congresului III al farmaciștilor din URSS ș. a.

Pe lângă aceasta, față de cadrele medicale manifesta o exigență sub toate aspectele, în aceeași măsură pentru viceministri, pentru conducătorii de orice nivel, precum și pentru specialiști. Criteriile, în acest sens, erau responsabilitatea tuturor și a fiecăruia în parte față de funcția ocupată, disciplina, profesionalismul și atitudinea creatoare în soluționarea sarcinilor trasate. Calitatea și cultura serviciilor prestate constituia factorul de bază în aprecierea activității instituțiilor medicale, inclusiv a fiecăruia angajat.

A fost unul dintre cei mai puternici miniștri din domeniu. Fiind un om de stat și-a păstrat mereu calitățile umane: inteligența, demnitatea, modestia,

onestitatea, șarmul profesional, atitudinea respectuoasă față de oameni. Avea un talent de excepție în activitățile de organizare, avea cunoștințe trainice de management al ocrotirii sănătății.

Activitatea sa profesională, organizatorică și științifică, succesele pe tărâmul ocrotirii sănătății au fost înalt apreciate: cavaler al ordinului Lenin, al medaliei Steaua de Aur, ordinului „Drapelul Roșu de Muncă” și medaliei „Pentru vitejie în muncă”, al titlurilor „Erou al Muncii Socialiste”, „Medic Emerit” și „Eminent al Ocrotirii Sănătății” ș. a. [1, 2].

Întreaga activitate a ministrului Chiril Drăganiuc scoate la suprafață esența unui mare patriot al medicinei și al țării, numele și faptele sale rămânând încrustate cu vrednicie în sanctuarul virtuții, alături de aleși feciori și distinse fiice ale acestui plai.

Din numele colectivului Instituției ISMP Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Drăganiuc”

Elena TUDOR,

dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM

Bibliografie

1. Stici I. Chiril Drăganiuc - Evocări. Chișinău. Î.S. F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2006, 608 p. ISBN 978=9975-78-468-9.
2. Tudor E. Un nume înscris pe frontispiciul Institutului de Ftziopneumologie – CHIRIL DRĂGANIUC. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 1(69)/2021, p. 9-11. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69>.



Delegația Republicii Moldova la Conferința Unională a lucrătorilor medicali, Moscova, anul 1981.



Evaluarea desfășurării lucrului pe șantier.



N. Podgornov, Președintele Prezidiului Sovietului Suprem al URSS, înmânează dlui Chiril Drăganiuc o înaltă distincție de stat și „Steaua de Erou”, Moscova, anul 1969.



Într-o ședință la minister, anul 1988.



Academicianul E. Ceazov și profesorul M. Popovici discută cu ministrul Ch. Draganiuc în pauza unui for științific. Chișinău, anul 1989.



Participanți la cel de-al II-lea Congres Național de Ftiziopneumologie, Chișinău, 4-5 decembrie, 1991.

IN MEMORIAM PROFESORULUI
EUGEN POPUȘOI - 85 DE ANI
DE LA NAȘTERE (1936-2001)



Eugen Popușoi a fost o stea a științei și culturii autohtone, mereu înconjurat de medici, scriitori, pictori, actori, poeți și sculptori. Fiind un profesor de vocație, datorită gândirii sale originale se afirmă pe filiera științei, devenind un polemist și publicist cunoscut prin relatările sale din domeniul medicinei. Astfel, pe lângă titlurile științifico-didactice pe care le deține, Eugen Popușoi a fost ales membru al Uniunii scriitorilor și jurnaliștilor din URSS.

Profesorul Eugen Popușoi s-a născut la 26 august 1936 în comuna Cosăuți, raionul Soroca, RSSM. După absolvirea școlii medii din Soroca este înmatriculat la Facultatea de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1954–1960).

Absolvent al primei promoții a Facultății de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină, în perioada 1961-1965 a devenit liderul tineretului comsolist din or. Chișinău, deținând și titlul de Maestru în sport. După absolvirea facultății, este admis în doctoratură.

Începând cu anul 1965, Eugen Popușoi a lucrat în calitate de medic-șef al Spitalului Clinic Municipal de Copii nr.1 din Chișinău, iar doi ani mai târziu, în a.1967, ministrul Nicolae Testemițanu îl convinge să ocupe funcția de șef al Direcției Asistență curativ-profilactică a mamei și copilului din cadrul Ministerului Sănătății. Toate aceste schimbări și oportunități pe care le-a acceptat în viața sa denotă o bună pregătire profesională, dar și aptitudini deosebite pentru managementul sănătății publice.

Eugen Popușoi a manifestat un interes sporit pentru activitatea didactică și de cercetare. Începând cu 1970, este responsabil pentru predarea cursului de „Istorie a medicinei” la catedra Igiena



Colectivul catedrei *Medicină Socială și Management Sanitar*, șef catedră Eugen Popușoi, a.1987-2001.

Socială și Organizarea Ocrotirii Sănătății a Institutului de Stat de Medicină. Se manifestă ca un bun pedagog, cercetător și este îndrăgit foarte mult de studenți.

Prima teză științifică, elaborată de domnia sa, a adus pe altarul științei autohtone o lucrare despre rolul și locul unei personalități marcante în medicină - Lev Tarasevici (1971). Pe parcursul perioadei de referință, Eugen Popușoi a participat la diferite foruri științifice în Bulgaria, România, Rusia, Spania.

În anul 1985, susține cu succes teza de doctor habilitat în medicină la tema: „Istoria medicinei și a ocrotirii sănătății în RSSM”, devenind apoi șef al catedrei Medicină Socială și Organizarea Ocrotirii Sănătății a Institutului de Stat de Medicină, funcție pe care a deținut-o cu demnitate până la sfârșitul vieții sale.

Profesorul Eugen Popușoi a fost numit decan al Facultății de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină în 1988.

Aportul pe care l-a adus științei medicale la noua etapă de dezvoltare a sănătății publice, managementului și istoriei medicinei, este impunător. A

scris și publicat peste 400 de lucrări științifice, inclusiv 25 de monografii. În aceeași perioadă, Domnia sa a fost conducătorul științific al 15 teze de doctorat și al 5 teze de doctor habilitat în științe medicale.

În ultimul deceniu al secolului trecut, profesorul Eugen Popușoi a fost ales deputat al Parlamentului din Republica Moldova, etapă marcantă în istoria Moldovei – cea de suveranitate și independență.

În anul 2000, profesorul universitar, doctorul habilitat în științe medicale, ilustră personalitate a medicinei autohtone, Eugen Popușoi a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Republicii Moldova.

Pentru merite deosebite pe tărâmul profesional și obștesc, Eugen Popușoi a fost decorat cu medalia „Meritul civic” și ordinul „Gloria muncii”. Tot el s-a învrednicit și de titlul onorific „Om Emerit” al Republicii Moldova.

Eugen Popușoi - Omul căruia trebuie să-i purtăm mereu respectul, peste ani și peste vremi...

Colegiul de redacție