

8. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. In: Diabetologia, 2010, vol. 53(7), p. 1270-1287.
9. Sierra-Honigsmann M. R. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. In: Science., 1998, vol. 281(5383), p. 1683-1686.
10. Eckel R. H. et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. In: Circulation, 2004, 110(18), p. 2968-2975.
11. COVID-19 и метаболический синдром: низкоуглеводное питание против коронавируса. În: <https://lchf.ru/30703> (Accesat: 06.09.2020).

## **AFECTAREA ORGANELOR ȘI ȚESUTURILOR CAVITĂȚII BUCALE PRIN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC**

**Valeriu Burlacu**, dr. șt. med., prof. univ.

**Gheorghe Nicolau**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Corneliu Năstase**<sup>1</sup>, dr. șt. med., conf. univ.

**Ala Ojovan**, dr. șt. med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>1</sup>Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova

### *THE AFFECTION OF MEMBERS OF MOUTH CAVITY WITH LUPUS ERYTHEMATOSUS*

*There're many cases of affection of members of mouth cavity in medic-stomatology's practice. The diagnostics of this disease is rather difficult especially when it's accompanied by candidiasis. In this work there're described 19 cases of lupus erythematosus with affection of members of mouth cavity. Here is diagnostics and differential diagnostics of lupus erythematosus' presentation.*

**Actualitatea problemei.** În prezent, numărul pacienților cu boli autoimune a crescut dramatic [1]. Bolile autoimune (de la αὐτός [autos] «el însuși; el este cel mai» + «imun» – legat de sistemul imunitar) reprezintă o clasă impunătoare de boli cu manifestări clinice eterogene, care se dezvoltă pe fondul unei producții patologice de anticorpi autoimuni (autoagresivi) sau de multiplicarea clonelor autoagresive de celule killere contra țesuturilor normale și sănătoase ale organismului. Acest lucru duce la afectarea și distrugerea țesuturilor, și – la dezvoltarea unei inflamații autoimune [2]. Bolile autoimune prezintă o evoluție cronică, deoarece răspunsul autoimun este susținut în mod constant de antigeni tisulari. Toate tulburările autoimune includ un proces inflamator drept unul din principalele mecanisme patogenetice ale apariției lor, în care un rol

important este acordat citokinelor proinflamatorii și activării mecanismelor apoptozei.

**Lupusul eritematos sistemic (LES)** (cod ICD 10 – M.32. Lupus eritematos sistemic), definit drept o leziune autoimună progresivă inflamatorie cronică de etiologie necunoscută, preponderent a țesutului conjunctiv și a vaselor sangvine cu dezvoltarea necrozei, hemoragiei și trombozei în diferite zone ale țesuturilor moi [3; 4; 5; 6]. Incidența LES este de la 4 la 250 de cazuri la 100.000 de locuitori [7]. Lupusul eritematos sistemic se remarcă prin polimorfismul manifestărilor clinice cu afectarea viscerelor, articulațiilor, pielii și membranelor mucoase, sistemului nervos, organelor respiratorii, tractului gastro-intestinal, ficatului, rinichilor [3; 4; 5,6; 7]. Complicațiile LES sunt diabetul zaharat, ateroscleroza, bolile coronariene, osteoporoza etc. [7; 8].

LES se dezvoltă pe fondul unei imperfecțiuni determinate genetic a proceselor imunoreglatorii, care conduc la apariția unei inflamații imune-complexe și se caracterizează prin supraproducție de autoanticorpi organo-specifici la diferite proteine tisulare. Se produce activarea complementului, formarea și depunerea complexelor imune (în principal în patul microvascular), care pot fi direcționate contra oricărui sistem de organe într-o multitudine eterogenă de manifestări clinice. [3; 4; 7].

Procesele asociate cu îndepărtarea complexelor fixe duc la eliberarea enzimelor lizozomale, afectarea țesuturilor și dezvoltarea inflamației imune. Astfel, drept caracteristică distinctivă apare implicarea de noi organe și sisteme în procesul morbid în orice stadiu al bolii, alta fiind o evoluție cronică cu remisiuni și exacerbări alternante [7]. Lupusul eritematos sistemic este cel mai tipic reprezentant al bolilor autoimune și se distinge prin producerea unor evenimente patochimice specifice, care se reflectă prin semne clinice, imunologice și morfologice originale, care se manifestă și în cavitatea bucală în aproape 100% din cazuri [1;7].

Prin urmare, pentru medicii stomatologi apare imperativul să poată cât mai curând posibil identifica această patologie în cavitatea bucală și să prescrie un tratament adecvat. Conform experienței noastre clinice și relatărilor în literatura de specialitate modernă, detectarea oportună a pacienților cu LES și acordarea neîntârziată a tratamentului de către un medic-stomatolog demonstrează în mod convingător eficacitatea lor impresionantă. În același timp, se remarcă faptul că, chiar fiind pus un diagnostic corect și relativ timpuriu al LES, medicii stomatologi tratează adesea acești pacienți fără a lua legătura cu medicii generaliști (sau – reumatologi, endocrinologi). Acest aspect conduce inevitabil la eșecul tratamentului stomatologic administrat acestor pacienți sau la o eficiență scăzută a terapiei respective [1].

Fenomenul LES a fost descoperit pentru prima dată în 1948 de Hargraves sub formă de nucleofagocitoză în măduva osoasă a pacienților cu lupus eritematos. Boala și-a luat numele datorită trăsăturii sale caracteristice – erupției inconfundabile pe rădăcina nasului și obraji (zona afectată seamănă prin forma sa cu un fluture), care, așa cum se credea în Evul Mediu, amintește de mușcăturile de lup [9]. LES apare predominant la persoanele tinere și de vârstă mijlocie cu un raport de femeie-bărbat aproximativ de 10:1 [10 citat de 11], cu predominarea în rândul pacienților cu LES a femeilor cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani.

Cel mai intens (în 85-90% din cazuri) în caz de LES sunt afectați rinichii și pielea [12; 13; 3]. În 20-25% din cazuri, LES își începe debutul prin leziuni cutanate [14]. Până în prezent, printre manifestările LES în regiunea maxilo-facială, sunt cunoscute și descrise cele mai caracteristice simptome evidente, precum vasculita lupică pe față sub forma unui „fluture”, petechii periorbitale, ulcere necrotice ale cavității bucale [5;15]. Pentru LES sunt caracteristice atât manifestările sistemice, cât și leziunile regiunii maxilo-faciale: cheilită lupică, enantem (zone eritematoase cu incluziuni hemoragice, eroziune și ulceratie), leziuni ale limbii, parodontiului, smalțului dinților [16; 17]. În 2,2% din cazurile cu LES, este afectată membrana mucoasă a cavității bucale (preponderent în zona palatului dur, obrăjilor), în 4,8% – marginea roșie a buzei superioare, iar în 9% din cazuri – marginea roșie a buzei inferioare [18]. Afectarea membranelor mucoase se observă la mai mult de 30% dintre pacienți în perioada activă a bolii [19].

Particularitățile caracteristice ale leziunilor țesuturilor parodontale în LES nu sunt încă pe deplin studiate, ceea ce face dificilă precizarea detaliată a patogenzei lor, și fără de care este imposibilă elaborarea unor măsuri justificate de prevenție și tratament [5; 6]. Datele literaturii de specialitate rămân confuze și contradictorii, pendulând de la atitudinea optimistă în ceea ce privește conservarea pe termen lung a țesuturilor parodontale și dezvoltarea la pacienții cu LES a unui proces similar parodontozei, până la altă extremă, – cu instalarea unor modificări parodontale distructiv-necrotice timpurii și cu pierderea ulterioară a dinților.

*Femeile de vârstă fertilă* se îmbolnăvesc de 10 ori mai des decât bărbații, ceea ce se explică prin particularitățile sistemului lor hormonal (în sângele primelor există o concentrație ridicată de estrogen). Motivul pentru care boala este mai puțin frecventă la bărbați este efectul protector pe care îl produc androgenii (hormonii sexuali masculini). De altfel, se consideră că factorii hormonalii au o influență mai mare asupra intensității manifestării bolii decât asupra apariției acesteia. În ceea ce privește incidența și prevalența LES, cele mai mari valori ale acestora sunt remarcate în America de Nord și în rândul persoanelor de rasă africană [20].

Nefiind elucidată etiologia bolii, în consecință se constată diverse dificultăți de diagnostic și tratament. În același timp, lupusul eritematos sistemic se consideră a fi o boală polietiolocică, în evoluția căreia o importanță deosebită revine predispoziției genetice, cauzelor hormonale, infecției și diferitelor efecte trigger nespecifice: medicamente, vaccinuri, infecție focală, infecție virală (retrovirusuri), perturbarea producției de hormoni sexuali, stres psihologic, dieta dezechilibrată, fumatul, diverși factori de mediu ambiant (radiații ultraviolete / insolație ș.a.m.d.). Aceste perturbări afectează 9-14% dintre persoanele din țările dezvoltate și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de deces la pacienții cu LES, în special la femeile sub 60 de ani [21].

Principalele cauze de morbiditate și mortalitate la pacienții cu LES includ: *infecții, cancer, insuficiență renală, infarct miocardic și boli ale sistemului nervos central* [22; 23; 24; 25; 26; 10; 27; 28]. Datorită diagnosticului precoce și detaliat, și a progreselor survenite în tratamentul modern al pacienților cu LES, în ultimele decenii rata de supraviețuire a bolnavilor a crescut impresionant. În pofida sporirii longevității, acești pacienți prezintă în continuare un risc sporit de deces (de două – cinci ori mai mare decât populația în general), nu numai în ceea ce privește mortalitatea produsă prin toată multitudinea cauzelor, ci și *sic!!!*... prin mortalitatea pe motiv de cancer [29]. Ca urmare, se impune o atenție sporită riscurilor de dezvoltare a cancerului la pacienții cu LES [11].

Datorită faptului că lupusul eritematos are o natură autoimună, acesta este provocat de niște procese alergice de tip special [41], în care în organismul pacientului sunt sintetizați anticorpii la propriile antigene și se dezvoltă un răspuns autoimun cu producerea unei game largi de anticorpi, în primul rând la cromatină (nucleozom) și la componentele sale individuale, ADN nativ și histone [9; 19]:

- Fagocitele sunt deteriorate și din acestea sunt eliberate nucleoproteinele, care suferă modificări specifice în plasma sanguină. [9]
- Conform Т.Л.Тлевинская, 1999; И.В.Халиганова, 1999 [citat de 9], ele sunt absorbite de restul de leucocite, își modifică proprietățile, transformându-le în așa-numitele celule LES (lupice).

Este posibil ca în patogeneza unei boli autoimune să se combine mai multe mecanisme. Boala evoluează într-o formă cronică, subacută sau acută. LES progresează continuu cu implicarea diferitelor organe și țesuturi în procesul morbid. Boala se agravează primăvara și vara, iar ameliorarea spontană apare toamna și iarna [14; 17; 18].

### **Lupusul eritematos cronic**

**Elementele lezionale** sunt macule sub formă de eritem, hiperkeratoză și atrofie. *Eritemul* este un focar inflamator de culoare roșie sau roșu-vi-

olet, delimitat manifest de țesutul vizual neafectat. În centrul leziunii se observă o suprafață netedă albăstrui-roșiatică. *Hiperkeratoza* se manifestă sub formă de numeroase puncte și dungi albe sau albăstrui, deseori fiind dispuse “în palisadă”. *Atrofia* este o zonă ușor scufundată a membranei mucoase în centrul eritemului [14,17,18].

*Tabloul clinic* al lupusului eritematos cronic al mucoasei bucale și al marginii roșii a buzelor prezintă variații considerabile. Există patru forme de LES ale marginii roșii a buzelor: tipică, fără atrofie și hiperkeratoză pronunțate clinic, eroziv-ulcerativă, profundă Kaposi-Irgang. Pe mucoasa bucală sunt descrise trei forme de leziune: tipică, exudativ-hiperemică, *ulcerativ-erozivă* [18].

Forma tipică de LES a marginii roșii a buzelor și a mucoasei bucale se caracterizează prin apariția eritemului, hiperkeratozei și atrofie. În asemenea caz, se pot determina focare inflamatorii delimitate manifest de culoare roșie sau roșu-violet, cu margini ușor ridicate și un centru ușor scufundat. La palpate, astfel de focare sunt oarecum indurate. Pe marginea roșie a buzelor, leziunea poate fi difuză. Leziunile colorate roșu-aprins sunt înconjurate de un epiteliu opacizat sub formă de dungi albicioase (cu aspect de limbi de flacără). Scuamele hiperkeratotice strâns atașate acoperă întreaga suprafață a leziunii, iar când sunt îndepărtate, apar dureri și sângerări. În zona atrofie, prin epiteliu se străvăd capilarele. În caz de existență îndelungată a focarului lezional, atât central cât și periferic, apar numeroase puncte și dungi fine de culoare albă sau albăstruie, situate “în palisadă”. O astfel de keratinizare manifestă atribuie întregii zone lezionale o asemănare cu leucoplazia. În caz de o hiperkeratoză pronunțată, la periferia focarelor se formează suprapuneri cu aspect opal sau albicios-perlat, care seamănă cu lichenul plat [9; 14; 17; 18].

În cazul formei ulcerativ-erozive a LES, pe fondul unei inflamații pronunțate a membranei mucoase sau a marginii roșii a buzelor (edem, hiperemie), sunt prezente focare de hiperkeratoză, eroziune, ulcere sau fisuri (ragade). Eroziunile sunt de diferite forme și dimensiuni, fiind acoperite cu depuneri fibrinoase dense, la îndepărtarea cărora apare sângere. Adesea, în jurul eroziunilor pe fundalul eritemului, se face vizibilă o strieție subțire asemănătoare unei dungi albe hașurate, divergând radial dinspre centrul focarului. Pe marginea roșie a buzelor, eroziunea este acoperită cu cruste seroase sau sero-hemoragice. La periferia eroziunii se remarcă o hiperkeratoză sub formă de scuame. Sunt prezentate acuze (subiective) de: *arsuri, durere la mâncare* [9; 14; 17; 18].

*Criteriile de stabilire a diagnosticului de lupus eritematos sistemic.* Sunt aplicate conform recomandărilor Grupului de clinici colaborante internaționale pentru lupusul sistemic (The Systemic Lupus Internati-

onal Collaborating Clinics, SLICC, 2012) dacă există cel puțin 4 criterii, dintre care unul este cel imunologic (ADN sau factor antinuclear sau Sm, sau a-KL, sau C3, sau C4) [19; 19; 30; 28; 24]. La examinarea citologică a frotiurilor-amprente prelevate din focarele lupice la realizarea microscopiei cu luminiscentă, sunt vizualizate niște celule epiteliale keratinizate enucleate (lipsite de nucleu) de culoare galben-portocaliu sau portocaliu-roșu [14;17;18]. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară realizarea unei biopsii [9]. Histologic, sunt caracteristice hiper- și parakeratoza, degenerarea vacuolară a celulelor stratului bazal al epitelului, un infiltrat dens în țesutul conjunctiv, format în principal din limfocite, degenerarea fibrelor de colagen sub epiteliu și în jurul vaselor de sânge mici. Odată cu degenerarea vacuolară a celulelor bazale, apare o bulă din cauza detașării epitelului și, apoi, – se formează eroziunea. Eritemul marginal este cauzat de proliferarea vasculară, dilatarea capilară și congestie. În cazurile în care un infiltrat inflamator dens este situat direct sub epiteliu, tabloul histologic devine similar cu cel specific lichenului plan. Cu toate acestea, în cazul lupusului eritematos în etajele inferioare ale dermei se depistează întotdeauna o locație perivasculară a infiltratului și o degenerescență a colagenului. Sub epiteliu, modificările distrofice ale colagenului au adesea aspectul unor lacune umplute cu o substanță hialinoidă omogenă, ușor colorată. Însă, aceste modificări sunt de obicei mascate de infiltratul subepitelial limfocitar [9; 14; 17; 18].

Până în prezent, un număr din ce în ce mai mare de studii s-au concentrat pe detectarea incidenței cancerului la pacienții cu LES și mai multe studii au demonstrat cu succes că LES este asociat în mare măsură cu un risc crescut de cancer de col uterin [31,11], tiroidian și cel hematologic [11]. După mai mult de 25 de ani de urmărire, Tallbacka și colab. a confirmat că pacienții cu LES au un risc crescut de a dezvolta cancer, în special limfom non-Hodgkin și cancer de rinichi [32]. Însă, Rezaieyazdi și colab. afirmă în studiul său [33] că nu au fost obținute date concludente privitor la asocierea LES cu riscul de cancer mamar. Datele noastre clinice (2009-2020) coincid în mare parte cu rezultatele cercetărilor meta-analiză ale L Song (2018), care au arătat că LES este asociat cu un risc crescut de cancer orofaringian în modelul cu efecte fixe (SIR combinat = 1,52, 95% CI = 1,00-2,30, P = 0,721, I<sup>2</sup> = 0,0%). Deoarece, încercările de a reflecta și sistematiza particularitățile dezvoltării lupusului eritematos în cavitatea bucală pot fi găsite în relativ puține studii [5,16,34,35,36], problema diagnosticului acestuia în cabinetul dentar se constată a fi la etapa actuală o sarcină foarte dificilă pentru medicii-stomatologi practicieni [9].

Pentru confirmarea concluziilor noastre cumulative relativ la lupusul eritematos oral, în viitorul apropiat sunt, evident, imperios necesare

niște cercetări de înaltă calitate care ar trebui să se concentreze, de ex., mai mult pe mecanismele ce formează interdependența lupusului eritematos manifestat în cavitatea bucală cu riscurile de cancer orofaringian.

### **Scopul și obiectivele cercetării:**

- A evalua statutul oro-dentar al pacienților cu afectarea simultană de lupusul eritematos sistemic și candidoză a organelor și țesuturilor cavității bucale.
- A identifica semnele specifice din cavitatea bucală în cazul afectării simultane de lupusul eritematos sistemic și candidoză a organelor și țesuturilor cavității bucale.
- A selecta cea mai optimă schemă de reabilitare oro-dentară, potrivită pentru tratamentul acestor pacienți.

### **Material, metodologie și discuții.**

Am examinat starea organelor și țesuturilor cavității bucale la 19 pacienți cu lupus eritematos, dintre care 5 sunt bărbați, 14 femei. În timpul examinării, a fost luată în considerare durata bolii, a fost luat anamnezticul stomatologic. Toate datele au fost introduse în fișa de examinare stomatologică a OMS. Ulterior, s-a efectuat studiul comparativ al stării mucoasei bucale, a țesuturilor dure dentare, calcularea indicelui COE. S-au determinat indicii parodontali, s-au măsurat pungile parodontale.

### **Rezultate:**

- Vârsta pacienților a fost de la 30 la 54 de ani.
- Toți pacienții au avut lupus eritematos discoid.

În baza rezultatelor investigațiilor clinice și revistei literaturii de specialitate din ultimii 10 ani, au fost identificate cele mai specifice leziuni ale mucoasei bucale în cazul lupusului eritematos discoid.

- Manifestările bolii au fost prezente în regiunea obrazilor de-a lungul liniei de angrenare a dinților la 12 pacienți și la 7 – în zona marginii roșii a buzei inferioare.

- Leziuni pe pielea lobului urechii au fost la 4 persoane, pe față – la 11, ceea ce a facilitat enorm diagnosticul.

- Leziuni datorate lupusului eritematos simultan cu candidoza au fost găsite la 12 pacienți, în timp ce 4 dintre ei nu au prezentat manifestări pe piele.

Debutul bolii semăna cu unul în caz de artrită reumatoidă.

- Pacienții s-au plâns de febră, slăbiciune, indispoziție, oboseală (fatigabilitate) rapidă, cefalee, dureri musculare, erupții cutanate, scădere rapidă în greutate corporală.

- Cel mai frecvent au fost afectate articulațiile mâinilor, radiocarpene și talocrurale.

- Ele erau îngroșate, dureroase la palpare; s-au remarcat rigiditate (stângăcie) și deformare a articulațiilor mâinilor și picioarelor.

N.B.! Se știe că artropatia în caz de lupus eritematos nu distruge țesutul osos, însă deformează articulațiile, prin care fapt diferă de artrita reumatoidă, care este însoțită de o distrucție importantă a țesutului osos din teritoriul articular.

- Afectarea articulațiilor a fost remarcată la toți pacienții. Lupusul eritematos apare adesea după expunerea la soare, în zonele expuse ale corpului.

- Lupusul eritematos discoid se caracterizează printr-o triadă: *eritem, hiperkeratoză, atrofie*.

- Semnul primar este eritemul bine delimitat.

- Pe porțiunile eritematoase se formează plăci, acoperite cu scuame strâns atașate.

- Îndepărtarea lor este însoțită de durere (semnul Benier-Meshchersky).

- La dispariția inflamației, în centrul focarului se formează o atrofie.

- La periferie, se decelează telangiectazii, zone pigmentate și depigmentate. [9,37]

În cadrul studiului nostru am stabilit că cel mai des este afectată membrana mucoasă a buzelor (a.n. *cheilită lupică*). Pe marginea roșie a buzelor apar focare inflamatorii maiifest delimitate, ușor infiltrate, cu un centru atrofic scufundat. La periferie, se remarcă o keratinizare sub formă de dungi albe cu depuneri opal-perlate, iar pe marginea roșie a buzelor se formează ulcere și eroziuni. Pe membrana mucoasă a obrazilor și a limbii apar diferite tipuri de stomatită, însoțite de edem al membranei mucoase. Pe membrana mucoasă a obrazilor de-a lungul liniei de angrenare a dinților pe fondul porțiunilor hiperemice, se formează ulcere dureroase, sângerând la atingere sau în timpul alimentației. Procesul exacerbează la acțiunea curentului galvanic, care apare în cazul prezenței în cavitatea bucală a unor proteze dentare executate din metale diferite [9; 38; 39]. De asemenea, există modificări subatrofice în regiunea orofaringiană.

*Diagnostic diferențial.* Lupusul eritematos al mucoasei bucale și marginea roșie a buzelor trebuie diferențiate de leucoplazie, lichenul roșu plan, cheilită actinică, cheilită Manganotti, papulele sifilitice, eritemul exudativ multiform, lupusul tuberculos, candidoză și psoriază [9; 14; 17; 18].

Tab. 1. Diagnosticul diferențial al formei ulcerative erozive a lupusului eritematos [14]

Boală	Semne clinice generale	Semne caracteristice
<i>Lichen plan</i>	Durere în cavitatea bucală. Hiperemie și edem al membranei mucoase. Eroziuni și ulcere acoperite cu depozit fibrinos. Zone ale membranei mucoase de culoare alb-cenușiu	Eroziile sunt înconjurate de papule care confluează formând un aspect dantelat
<i>Cheilita actinică</i>	Eroziune pe marginea roșie a buzei	Hiperkeratoza și atrofia lipsește
<i>Cheilită abrazivă precanceroasă Manganotti</i>	Eroziune pe marginea roșie a buzei	Absența hiperemiei congestive și a atrofiilor cicatriciale. Mai frecvent sunt afectați bărbații în vârstă de 60 de ani

Lupusul eritematos se referă la stări precanceroase facultative în cazul când se localizează pe marginea roșie a buzelor. Semnele clinice ale unei malignizări incipiente a lupusului eritematos pe marginea roșie a buzelor este apariția indurării la baza leziunii sau într-una din porțiunile sale, sporirea proceselor de keratinizare care se manifestă printr-o creștere a numărului de scuame strâns (ferm) atașate. Apariția bruscă, inopinată a unor noi eroziuni trebuie să alerteze cu certitudine medicul. Sângerarea eroziunii apare în urma unui traumatism minor. Cu toate acestea, există cazuri când la unii pacienți malignizarea procesului lupic se produce în lipsa simptomelor enumerate mai sus, iar degenerescența cancrinoasă este detectată accidental în cadrul unei investigații histologice. Absența semnelor clinice de malignizare poate fi explicată prin faptul că transformarea procesului în cancer nu are loc imediat pe întregul teritoriu lezional, ci doar într-o porțiune oarecare. Apoi, treptat acest proces se răspândește orizontal (în suprafață), iar mai târziu – și vertical. Se presupune că numai în cazul unui oarecare grad de transformare apar semne clinice de malignizare a leziunii lupice; înainte de aceasta, diagnosticul clinic de malignizare debutantă în multe cazuri este imposibil. În acest sens, în absența ameliorării la pacienții cu lupus eritematos după 2-3 săptămâni de tratament, pentru a exclude apariția malignității, pe marginea roșie a buzelor este necesar să se efectueze un examen histologic al porțiunilor indurate ale leziunii. Sifilidele papulare au aspectul unor formațiuni cenușii-albe proeminente rotunde sau ovalare de diferite dimensiuni [9].

Depozitul alb de pe suprafața papulelor poate fi îndepărtat prin răzuire, în urma ultimei rezultând formarea unei eroziuni clare cu contur rotunjit. Sifilidele albe și eroziunile sunt înconjurate de o corolă îngustă

a hiperemiei, iar celelalte zone ale membranei mucoase nu sunt modificate. Sifilisul se caracterizează prin caracterul „stanțat” al elementelor, localizarea tipică a leziunii în faringe, unde se determină tabloul amigdalitei papulare. Ganglionii limfatici submandibulari sunt măriți, nedure-roși la palpare, pot exista erupții pe pielea trunchiului, palmelor, tălpilor, scalpului; poate fi prezentă căderea focală a părului, răgușeala. Procesul întotdeauna recidivează. În materiile rezultate din raclaj, se găsesc spirochete palide. Testele serologice pentru sifilis sunt pozitive.

Leucoplazia (adevărată) traumatică apare în principal la persoanele care abuzează de fumat sau ca răspuns la traumatisme cronice. Focarele de leucoplazie sunt situate pe membrana mucoasă neschimbată, și au un aspect de pavaj. Cel mai des se localizează pe membrana mucoasă a cavității bucale, suprafața dorsală a limbii, palatul dur, planșeul cavității bucale. În anamnezic lipsesc mențiunile de antecedente de boli grave, luarea de antibiotice sau de corticosteroizi. La pacienții cu SIDA a fost descrisă o nouă formă nosologică de leucoplazie, – *păroasă*. Se caracterizează prin porțiuni rugoase albe, care proemină deasupra țesuturilor înconjurătoare și sunt situate pe rebordurile laterale ale limbii. Seamănă atât cu leucoplazie adevărată, cât și cu cea candidozică. Cu toate acestea, în cazul leucoplaziei păroase, eliminarea factorilor traumatici și terapia anti-candidoză nu dau nici un efect. Leucoplazia păroasă este considerată a fi un proces viral indus de virusul herpes și cel al papilomului uman pe fondul deficitului imunitar dobândit. În razele lui Wood, zonele de keratoză se luminează printr-o culoare albă turbidă, iar în cazul unei forme eritematoase se remarcă o colorație maro a eroziunilor și ulcerelor. În cazul lichenului roșu plan, pacienții acuză o senzație de tensiune, uneori – durere, arsură, sângerare, care se intensifică în timpul alimentației [9].

În istoricul bolii se menționează tensiuni neuropsihice, situații stresante. Pe fondul hiperemiei, se fac vizibile papule mici, albicioase, ușor proeminente, care confluează și formează un desen reticular (grila Wickham). Plăcile sau focarul lezional confluat sunt localizate în principal în porțiunile posterioare ale obrazilor, pe suprafețele laterale ale limbii și sub ea. Leziunile mucoasei bucale sunt de obicei simetrice. Uneori, împreună cu erupțiile papulare, există o hiperemie pronunțată a membranei mucoase (formă exudativ-hiperemică a lichenului plan). În alte cazuri, apar eroziuni și ulcere (forma eroziv-ulcerativă) sau apar bule cu membrană groasă (forma buloasă). Cu toate acestea, în toate formele lichenului roșu plan, de-a lungul periferiei zonelor afectate pot fi depistate papule poligonale caracteristice pentru această boală. Pe pielea apar papule roz-roșiatice cu un centru cu aspect ceros, care sunt adesea localizate pe suprafața internă a antebrățelor, picioarelor și, uneori, pe

organele genitale; astfel de erupții cutanate nu provoacă mult disconfort. Când sunt expuse unor raze de lampă fluorescentă, zonele de hiperkeratoză luminează alb-albăstrui.

În caz de eritem exudativ multiform, pacienții se plâng de dureri de cap, indispoziție, tulburări de somn, iaapetență, dureri articulare, febră [9]. Se remarcă o sensibilitate dureroasă bucală intensă datorită apariției ulcerelor pe membrana mucoasă a cavității bucale, a buzelor. Uneori apare iritație oculară și durere în timpul urinării. În istoricul bolii se menționează antecedente de administrare a barbituricelor, sulfonamidelor, consum de alcool, fumat, hipotermie (suprarăcire) a organismului. Pe membrana mucoasă a cavității bucale, sunt vizibile eroziuni extinse, acoperite cu o crustă albicioasă, film sau crustă hemoragică în asociere cu macule eritematoase. Sunt afectate porțiunile frontale ale cavității bucale, buzele, obrajii, limba, planșeul cavității bucale.

Stomatita se poate asocia cu afectarea pielii sub formă de macule roșii cianotice (aspect *în cocardă*). Cel mai des, este afectată pielea suprafețelor extensoare ale membrelor, în special – pe mâini, uneori – pe pielea feței. Eritemul multiform exudativ decurge în general acut și durează 2-3 săptămâni. Durerea articulară nu este însoțită de deformare. Psoriazisul este de obicei asimptomatic, există o sincronicitate a apariției unei erupții pe piele și a celei pe mucoasa bucală [9].

Boala este asociată cu ereditatea, cu starea sistemului nervos central, cu deficitul imunitar. Psoriazisul vulgar se manifestă pe obraji, buze, limbă prin papule alb-cenușii, plăci înconjurată de o margine hipere-mică, limitată brusc de țesuturile înconjurătoare, ușor proeminente deasupra nivelului membranei mucoase. Pot fi acoperite de un depozit friabil de culoare alb-argintiu (scuame), care ușor se îndepărtează, după care se formează o suprafață de un roșu aprins cu fenomenul de hemoragie punctată. Autorii clasici descriu această hemoragie punctată cu termenul de “roua sângerândă” [23]. Pe piele se formează plăci de culoare roz delimitate manifest, acoperite cu un strat de scuame alb-argintii, localizate pe trunchi, cap, suprafețe extensoare ale membrelor, articulațiile cotului și genunchiului, care dispar și reapar periodic [9].

Lupusul tuberculos diferă de cel eritematos prin faptul că pentru primul sunt specifice simptomele de jeleu de mere și testul (examenul) cu sonda (semnul Pospelov) [9]. La aplicarea unei lame de sticlă pe porțiunea cu leziuni ale marginii roșii a buzelor, pot fi văzute țesuturile necrotice sub formă de noduli galben-maronii, care seamănă cu jeleul de mere. La apăsarea pe tubercul cu o sondă butonată; sonda se prăbușește în lupom (semnul Pospelov). Ganglionii limfatici regionali în caz de lupus tuberculos sunt măriți, fuzionați, dureroși la palpare. Toate acestesemne nu sunt specifice pentru

lupusul eritematos. Candidoza diferă de lupusul eritematos prin faptul că depozitul se îndepărtează, iar sub acesta se remarcă eritem și eroziune, care sângerează [9]. Examenul microbiologic relevă celulele Candida și pseudo-miceliul. În anamneza pacienților cu candidoză orală se remarcă utilizarea antibioticelor, rezistența organismului este redusă, leziunile organelor cavității bucale sunt mai extinse, afectând membrana mucoasă a obrajilor, sunt atacate mucoasa palatului dur și moale, limba, mucoasele nazofaringelui. Recent, însă, se remarcă afectarea simultană a mucoasei bucale prin lupus eritematos și candidoză. O astfel de leziune combinată complică nu numai diagnosticul, ci și tratamentul. În tabloul clinic al leziunilor asociate ale cavității bucale cu lupus eritematos și candidoză, la început predomină acuze de uscăciune, arsură, durere, iar ulterior – durere severă în cavitatea bucală, formarea de eroziuni și ulcere extinse. Tabloul clinic al bolii se agravează și mai mult dacă în cavitatea bucală sunt prezenți dinți cariati, se produc traumatisme ale membranei mucoase prin margini ascuțite ale dinților distruși și se constată galvanoza [9].

**Tratament.** Înainte de începerea tratamentului medicamentos, un pacient cu lupus eritematos trebuie examinat pentru a exclude natura sistemică a leziunii, pentru a identifica focarele de infecție focală, pentru a determina reacția pielii la razele soarelui. Tratamentul pacienților cu lupus eritematos cronic ar trebui să înceapă cu asanarea organismului (la general) și a cavității bucale (în particular), protejarea focarelor lezionale de acțiunea luminii directe a soarelui [14; 17; 18].

*Tratamentul general* al pacienților cu lupus eritematos este efectuat exclusiv și neîntârziat de specialiști în bolile de collagen (reumatologi).

*Tratament local.* Un efect terapeutic bun, dar nu persistent, poate fi obținut în tratamentul lupusului eritematos cu unguente corticosteroide (Sinalar, Ultralan, Flucinar, Locoid, Advantan etc.). În caz de formă eroziv-ulcerativă, sunt recomandate mai întâi analgezice, unguente corticosteroide, antiseptice, medicamente antifungice și keratoplastie [14].

Atenția principală trebuie acordată reabilitării cavității bucale, corectarea compoziției microflorei, utilizarea cremelor fotoprotectoare cu factor de protecție SPF 50+.

### **Concluzii:**

Astfel, diagnosticarea leziunilor organelor cavității bucale și a marginii roșii a buzelor cu lupus eritematos este o sarcină foarte dificilă și necesită multă atenție din partea medicului, cunoașterea clinicii altor boli similare.

Cu lupusul eritematos sistemic, se remarcă o imagine specifică a stării dentare, pe care medicul-stomatologul o poate recunoaște în timp util.

În cazul afectării simultane a organelor cavității bucale cu lupus eritematos și candidoză, diagnosticul și tratamentul trebuie începute cu acesta din urmă. În același timp, pentru lupus eritematos o eficiență ridicată este asigurată de o terapie complexă, care include tratamentul oro-dentar în condiții staționare și după.

De asemenea, în timpul reabilitării dentare a pacienților din acest grup, o atenție specială trebuie acordată tratamentului de către un parodontist. Fără excepție, toți pacienții din acest grup prezintă o mare nevoie de toate tipurile de tratament dentar (chirurgical, terapeutic, protetic, parodontal).

Reabilitarea oro-dentară a pacienților cu lupus eritematos înainte de tratamentul în condiții de staționar nu este inoportună, nejustificată.

Cele expuse mai sus reprezintă un argument important pentru stimularea interesului constant și activ al medicilor, rezidenților, studenților din ultimii ani de studii ai universităților medicale în ceea ce ține de diagnosticul vizual al patologiei somatice bazat pe modificările membranei mucoase manifestate în cavitatea bucală, a limbii și marginii roșii a buzelor.

### Referințe bibliografice

1. Хетагуров С.К., Дзараева З.Р., Шаова З.А. Клиническая оценка состояния тканей и органов полости рта у пациентов с системной красной волчанкой. In: Электронный научный журнал «Дневник науки», 07 марта 2018. p.1-5. URL: <http://dnevniknauki.ru/>
2. Ширококов В. П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Винница, Нова Книга, 2015.
3. Насонова В.А. et al. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997.
4. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2008; 358(9):929-39.
5. Гринин В.М., Сундуков В.Ю. Особенности патологии пародонта у больных системной красной волчанкой. Институт стоматологии, 2011/1. pp.98-99 URL: <https://instom.spb.ru/catalog/article/9676/>
6. Решетняк Т.М., Гринин В.М., Сильвестрова А.С. Клинико-морфологические особенности патологии пародонта у больных системной красной волчанкой. In: Маэстро стоматологии. – 2005. – № 3. – С. 57-59.
7. Каминская Л.А., Трубочанинова А.С., Самсонычева А.В., Калмурзаева А.Т. Анализ стоматологического здоровья больных системной красной волчанкой на основании анкетного опроса. In: Вестник Уральского государственного медицинского университета. Выпуск №2, 2018. С.36-40.
8. Морозова, А. А. Корреляция биохимических показателей крови в оценке эффективности лечения больных системной красной волчанкой препаратами группы глюкокортикоидов [Электронный ресурс] In: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: мат. III Международной научно-практической конференции

молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 3-5 апреля 2018 г.). Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018.

9. Кушнир А.С., Кырлиг В.А., Тритиченко И.А., Тритиченко В.А., Ожован А.Г. Поражение органов полости рта при красной волчанке. In: *Medicina stomatologică* nr. 2 (11), 2009. Pp.11-15
10. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778-99.
11. Song et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (LES) patients: a systematic review and meta analysis. In: *Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:270. p.1-13
12. Wang J, Pan HF, Su H, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in Chinese patients. In: *Trop Dr.* 2009;39(3):165-7.
13. Alahfafi AM, Wordsworth P, Lakasing L, Davies D, Wojnarowska F. The basement membrane zone in patients with systemic lupus erythematosus: immunofluorescence studies in the skin, kidney and amniochorion. In: *Lupus.* 2004;13(8):594-600.
14. Костина И. Н. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: Учебное пособие для врачей-стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019.
15. Сильвестрова А.С., Гринин В.М., Решетняк Т.М. Некоторые периферические проявления системной красной волчанки. In: *Маэстро стоматологии.* – 2004. – №4. – С. 20-21.
16. Гринин В. М., Сундуков В. Ю. Клиническая симптоматика проявлений системной красной волчанки на кожных и слизистых покровах челюстно-лицевой области // *Клиническая стоматология.* 2011, № 1. С. 40-42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22653142>
17. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л., Виноградова Т.Ф. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Москва: «МЕДпресс», 2001.
18. Машкиллейсон, А. Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. Москва, 1970.
19. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О.А., Шубина Л.С. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ЧАСТЬ 1. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(1):19-37. URL: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1853>
20. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. In: *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11): 1945-61.
21. Лучихина Е.Л. Анализ структуры летальных исходов при системной красной волчанке. / Е.Л. Лучихина. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва. – 1998 – 48 с. – <http://www.dslib.net/clinika-medicina/analiz-struktury-letalnyh-ishodov-prisistemnoj-krasnoj-volchanke.html>

22. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE: A review on LES and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):373-96.
23. Cristodor P. Carte de învățătură întru ale dermatologiei. Volumul IV. Patologie dermatologică diversă. Editura „Victor Babeș”, 2020, p.12.
24. Dima A. Lupus eritematos sistemic parametrii clinici și biologici pentru descrierea de subgrupuri specifice de boală. Teză de doctorat. Rezumat. București, 2016.
25. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *In: Lupus.* 2009;18(6):479-85.
26. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *In: Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):597-605.
27. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *In: Am J Med Sci.* 2013;346(4):319-23.
28. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *In: Arthritis Rheum* 2012.64:2677-86.
29. Zhang M, Li XM, Wang GS, Qian L, Tao JH, Ma Y, Li XP. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *In: Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(9):6270-3.
30. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Клюквина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цанян М.Э., Меснянкина А.А., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *In: Научно-практическая ревматология.* 2015;53(1):9-16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-9-16>
31. Wadstrom H, Arkema EV, Sjowall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *In: Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):613-9.
32. Tallbacka KR, Pettersson T, Pukkala E. Increased incidence of cancer in systemic lupus erythematosus: a Finnish cohort study with more than 25 years of follow-up. *In: Scand J Rheumatol.* 2018;47:1-4. Epub ahead of print.
33. Rezaieyazdi Z, Tabaei S, Ravanshad Y, Akhtari J, Mehrad-Majd H. No association between the risk of breast cancer and systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis. *In: Clin Rheumatol.* 2018;37(6): 1511-9.
34. Гринин, В. М. Пародонтит при системной красной волчанке и антифолипидном синдроме: взаимосвязь факторов системной патологии. *In: Пародонтология.* – 2011. – Т.16, № 3 (60). – С. 42-44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16752403>
35. Елькова Н. Л. Стоматологический статус больных системной красной волчанкой. *In: Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* – 2012. – №16 (135), Вып.19.-С. 188-190. URL: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/16447>.
36. Теляева, Н. Н. Особенности зубочелюстной системы при системной красной волчанке [Электронный ресурс]. *In: Научно-практическая ревматология.* 2006. – С. 167. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-zubochelyustnoy-sistemy-pri-sistemnoy-krasnoy-volchanke>

37. Фитцпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии. М. 1999.
38. Данилевский Н.Ф., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Киев, «Здоров'я» 1998.
39. Потеекаев Н.С. Дерматовенерология – синтез науки и практики. Избранные труды. М. 2004.
40. Tarasova I.A., Ivanova M.M. Outcomes and prognosis in systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology Science and Practice. 2003; 41(2): 53-58. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-770>
41. Аллергология и иммунология. Национальное руководство (+CD-ROM). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
42. Барыгина М. И., Авагян А. Х., Пиркл К. В., Цепов Л. М., Сёмченкова М. Ю. Поражения слизистой оболочки рта при системной красной волчанке. 01 декабря 2013 URL: <https://dentalmagazine.ru/posts/porazheniya-slizистой-obolochki-rta-pri-sistemnoj-krasnoj-volchanke.html>

## UNELE ASPECTE EPIGENETICE ALE DISFUNȚIILOR SPERMATOGENEZEI

**Vlada Furdui**, dr. șt. biol., cercet. șt. superior  
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova  
[vlada.furdui@mail.ru](mailto:vlada.furdui@mail.ru)

### SOME EPIGENETIC ASPECTS OF SPERMATOGENESIS DYSFUNCTIONS

*Contemporary society faces a relatively high frequency of spermatogenesis dysfunctions. The factors that cause these dysfunctions can affect the structure of DNA, as well as lead to various epigenetic changes. The main epigenetic mechanisms of gene function regulation are DNA methylation, histone changes, and chromatin remodeling. Currently, research on sperm epigenome has a a direction of perspective.*

Societatea contemporană se confruntă cu o frecvență relativ înaltă a infertilității masculine. Conform datelor științifice ale diferitor autori [1, 2, 3], 10-40% dintre bărbații de vârstă reproductivă sunt infertili. În același timp, se observă o tendință de scădere a volumului ejaculatului, precum și a numărului de spermatozoizi în acesta. În ultimele decenii, s-a înregistrat o deteriorare semnificativă a calității ejaculatului [4, 5]. Astfel, în ultimul deceniu, conform studiilor, concentrația medie a spermatozoizilor în ejaculat a scăzut de aproape 1,5 ori. Conform rapoartelor Organizației Mondiale a Sănătății valorile principalilor indicatori ai spermogramei, cum ar fi numărul de spermatozoizi în ejaculat și mobilitatea lor – semnificativ reduse, iar structura externă a spermatozoizilor – modificată [6].