

16. Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002; 16:313-7. R. B. Pradhananga, A. Shrestha, B. Pradhan, et. al. 8
17. Zhang L, Han D, Zhang Y, Zhou B. The infiltration and activation stage of eosinophils in nasal polyps. *LinChuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001;15:486-8.18.
18. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of Inflammation and Impact of Staphylococcus Aureus Enterotoxins in Nasal Polyps of Southern China. *Am J Rhinol* 2006; 20:445-50.
19. Valera FCP, Anselmo-Lima WT. Evaluation of Efficacy of Topical Corticosteroid for the Clinical Treatment of Nasal Polyposis: Searching for Clinical Events that may Predict Response to Treatment. *Rhinology* 2007; 45(1):59-62.

VIDEOLARINGOSTROSCOPIA ÎN DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR LARINGELUI

**Alexandru Sandul, Vasile Cabac, Ala Istratenco, Eudochia Reșetnicov,
Lilia Scutelnic, Petru Castraveț**
Catedra Otorinolaringologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Videolaryngostroboscopy in Diagnosis of Laryngeal Diseases

In 1855, Manuel Garcia first reported the use of a dental mirror in examining the laryngeal inlet. Since then, there have been numerous technological advances that have enabled detailed study of both the anatomical and biomechanical characteristics of the larynx previously not accomplished via indirect mirror laryngoscopy alone. Videolaryngostroboscopy allows the examination of the free margins of the vocal cords and allows to perform differential diagnosis of various organic diseases of throat. This method of examination including the „quasi-slow-motion technology” promotes diagnostic and treatment benefits in the vocal cord diseases.

Rezumat

În 1855 Manuel Garcia primul a raportat despre utilizarea oglinzii dentare pentru examinarea laringelui. Numeroasele progrese tehnologice, survenite pe parcursul timpului, au permis examinarea minuțioasă atât a structurilor anatomice, cât și a caracteristicilor biomecanice ale laringelui, anterior inaccesibile prin laringoscopia indirectă. Videolaringostroboscopia permite examinarea marginii libere a coardelor vocale și permite de a efectua diagnosticul diferențial al diferitelor afecțiuni ale laringelui. Această metodă, incluzând „quasi-slow-motion technology”, promovează beneficiile diagnosticului și tratamentului în afecțiunile laringelui.

Actualitatea temei

Patologia laringelui ocupă un loc însemnat în practica ORL. Dificultatea examinării laringelui, severitatea stării generale, determinate de afectarea funcției vitale de respirație, funcției fonatorii, dificultatea efectuării intervențiilor chirurgicale asupra laringelui, necesită o continuă performare a metodelor de diagnostic și tratament al patologiilor cu localizare laringiană.

Metodele actuale existente de examinare a laringelui utilizează optica de înaltă rezoluție (microlaringoscopia, fibrilaringoscopia ș.a.), cea ce favorizează vizualizarea cavității laringelui printr-o majorare a formațiunilor anatomice. În pofida acestui fapt, în ultimul timp s-a îmbunătățit calitatea diagnosticului patologiilor laringiene. [8,12]

Videolaringostroboscopia este metoda utilizată tot mai frecvent în diagnosticul patologiilor laringelui. Tehnicile endoscopice, de regulă, limitează examinarea corzilor vocale printr-o vizualizare superficială a lor. După datele obținute în urma examenului videolaringostroboscopic putem judeca despre prezența sau absența procesului patologic la nivelul laringelui atât la adulți, cât și la copii, putem efectua un diagnostic diferențial al patologiilor organice și funcționale,

putem documenta prin salvarea imaginii video diferite stări patologice ale laringelui, comparând starea înainte și după tratamentul aplicat. [2,4,8,12]

Videolaringostroboscopia este metoda, care detectează procesul patologic la un stadiu incipient. După datele literaturii, incidența tumorilor laringiene în contingentul tumorilor căilor respiratorii superioare este de 55-70% cazuri. Din toate neformațiunile benigne ale laringelui polipii se întâlnesc în 39-68% cazuri, papiloamele în 24-59%, edemul Reinke în 5,5%, chisturile în 5%, granuloame nespecifice în 3%. [8]

Scopul lucrării

De a estima rolul și eficacitatea videolaringostroboscopiei în diagnosticul afecțiunilor laringelui, preponderent în diagnosticul afecțiunilor coardelor vocale.

Material și metode

Lucrarea dată prezintă un review al literaturii de specialitate recente. Studiul a fost efectuat în baza literaturii disponibile referitor la metoda studiată - videolaringostroboscopia, precum și în baza materialelor oferite de serviciul Internet-MedLine.

Rezultate și discuții

Ultimele 3 decenii au relevat o completare vastă a cunoștințelor referite la anatomia și fiziologia laringelui, cea ce a desemnat o înflorire a laringologiei din punct de vedere clinic și al tratamentului chirurgical. În 1855 Manuel Garcia primul araportat despre folosirea oglinzii stomatologice, cu scop de examinare a laringelui (MacKinlay, 1908). Ulterior această metodă a suferit numeroase modificări tehnice, cea ce a permis studierea minuțioasă a principalelor repere anatomice și funcționale, care anterior nu erau vizualizate prin laringoscopia indirectă. Apariția endoscoapelor fibrooptice flexibile și rigide s-a manifestat ca o revoluție în domeniul laringologiei (Silberman, Wilf, Tucker, 1976; Williams, Antony 1975). Conceptul stroboscopiei nu a apărut acum recent. Despre acest fenomen se amintește în unele lucrări, venite din Grecia Antică. Termenul „stroboscopia” provine de la grecescul „strobos” - turn și „scopero” - a nota. Efectul stroboscopic de prima dată a fost descris de către fizicianul Plateau din Bruxelles în 1829 în lucrarea sa „Fizica și Matematica”. Primul stroboscop mecanic a fost utilizat de către Oertel (1878). Despre primele imagini stroboscopice înregistrate se vorbește în 1898. Acestea au fost efectuate de către Muschold din Berlin. În 1921 Seeman a implementat stroboscopia ca metodă de examinare a laringelui în patologia vocii. [2,5,7]

În 1937 Pollin Kallen utilizează primul stroboscop electronic, care este ulterior perfecționat de către Timcke în 1958. În 1960 dr.Elimar Schonhart a publicat prima lucrare despre examinarea stroboscopică a laringelui. Această perioadă s-a dovedit a fi o perioadă de afirmare și difuzare a stroboscopiei în domeniul laringologiei. Printre fruntași ai stroboscopiei îi putem enumera pe dr.J.W.van-den-Berg, dr. R. Timcke, dr.Hans von Leden, dr.Elimar Schonhart ș.a.[2]

De la premisele apariției până în prezent laringostroboscopia a suferit numeroase modificări calitative. Ce reprezintă laringostroboscopia? Vocea unui matur are o frecvență de 90-250 Hz, cea ce semnifică, că coarda vocală vibrează de 90-250 ori/secundă. Ochiul fixează doar 5 oscilații/secundă. Stroboscopia are capacitatea de a crea o iluzie a unei mișcări încetinite (slow-motion) a coardelor vocale prin calea de generare a impulsurilor de lumină cu o frecvență mai puțin sincronizată ca frecvența fonației de bază. Astfel se suprapun mai multe cicluri, făcând posibilă vizualizarea mișcărilor coardelor vocale în timpul fonației. [12]

Conform legii lui Talbot, efectul stroboscopic se bazează pe așa numita iluzie optică, care apare în urma inerției percepției vizuale. Ochiul omului poate diferenția imaginile succesive, ce se proiectează pe retină la un interval mai mare de 0,2 secunde. Dacă acest interval este mai mic, atunci imaginile succesive se reunesc, apărând o imagine continuă. [2,5,8]

Pentru crearea efectului stroboscopic este necesară o sursă de lumină pulsantă, care se va îndrepta asupra formațiunii examinate. Stroboscopia electronică modernă utilizează pentru crearea fasciculului întrerupt de lumină niște lămpi- flash speciale (generează pînă la 1000 flash-

uri /sec). În timpul stroboscopiei frecvența oscilațiilor coardelor vocale și frecvența flash-urilor lampei pot coincide sau nu. Corelația acestor frecvențe va și determina imaginea stroboscopică. La coincidência precisă a frecvențelor oscilațiilor coardelor vocale cu frecvența impulsurilor sursei de lumină, coardele vocale vor apărea absolut imobile, deoarece ochiul nostru va vedea oscilarea în una și aceeași fază (imaginea „opririi”). În caz de necoincidence a frecvențelor oscilațiilor coardelor vocale și a impulsurilor sursei de lumină, coardele vocale vor apărea în imaginea noastră mobilă (dacă diferența dintre frecvențe va fi mică, atunci oscilațiile vor fi mai încetinite, mai rare; dacă diferența va fi mare - oscilațiile mai rapide, mai frecvente). [8,12]

Coardele vocale efectuează două tipuri de mișcări vibratorii: mișcarea orizontală a masei musculare „body” și mișcarea verticală a tunicii mucoase „cover”. După părerea lui M.Hirano (1981), acest complex alcătuiește „temelia” coardelor vocale și determină procesul normal de fonație, care poate fi dereglat în diferite afecțiuni ale laringelui. Coardele vocale posedă niște particularități structurale. „Body” coardei vocale este constituit dintr-un mușchi și ligament, stratul superficial „lamina propria”, ce așterne spațiul Reinke, apoi urmează stratul mediu și profund (compus din fibre de colagen și elastină), ce formează zona de tranziție și epiteliul. Din cauza diferențelor de densitate ale acestor straturi, ele parcă s-ar depărta unul de altul în timpul fonației, facilitând vibrarea tunicii mucoase desinestătător, independent de mușchi și ligamente. [8,12]

Videoendostroboscopul reprezintă un complex de aparataj video și endoscopic, unite într-o sistemă unică de funcționare. Este constituit dintr-un endoscop, endostroboscop cu un modul, destinat monitorizării frecvenței oscilațiilor coardei vocale și o videosistemă. [8]

Endostroboscopul include în sine două surse de lumină: o sursă de lumină continuă și o sursă de lumină pulsabilă. Prima se utilizează pentru examenul videoendoscopic și a doua pentru examenul videostroboscopic. Sursa de lumină stroboscopică (pulsabilă) este sincronă cu frecvența oscilațiilor coardelor vocale, cea ce facilitează efectuarea examinării în două regime: mișcare încetinită și imagine imobilă. Endostroboscopul are un indicator special, ce arată frecvența oscilațiilor coardelor vocale, determinându-se înălțimea sunetului fonat.

Videosistema include un monitor (pe el se proiectează imaginea-video majorată a laringelui), un DVD player, o telecameră. Imaginile video filmate pot fi vizualizate de nenumărate ori.

Metoda examinării prin intermediul unui endoscop rigid constă din următorii pași. La pacientul cu reflex faringian exagerat se va efectua o anestezie local-aplicativă a peretelui posterior al faringelui și rădăcinii limbii, dacă pacientul nu sugerează disconfort - anestezia nu se aplică. Sub controlul ecranului monitorului se introduce endoscopul rigid, care se plasează la nivelul intrării în laringe. La apariția video-imaginei laringelui, se conectează DVD player-ul. În acest timp pacientul va pronunța vocala „I”-întinsă, cu o putere apropiată de vocea vorbită a bolnavului. După examinarea laringelui cu vocea vorbită, se va trece la următoarele etape-examinarea cu vocea strigată (forte) și vocea șoptită (piano). La bărbați aceste frecvențe se plasează între 85-200 Hz, iar la femei între 160-340 Hz. Mai frecvent se întâlnesc frecvențele 145 Hz și 240 Hz. Aceasta permite detectarea dereglărilor minime în tunica mucoasă.

Metoda examinării prin intermediul endoscopului flexibil are particularitățile sale. Preventiv se va efectua badijonarea mucoasei cavității nazale cu un anesthetic local și un vasoconstrictor. În caz de reflex faringian exagerat, se va aplica anestezie locală la nivelul peretelui posterior al faringelui, rădăcinii limbii, la intrarea în laringe. Fibroscopul se introduce prin meatul nazal inferior sub controlul video-imaginei monitorului până la intrarea în laringe. Următoarele etape sunt similare examinării cu endoscopul rigid. Fibrolaringoscopul este ideal pentru examinarea laringelui sub diferite unghiuri. În prezent sunt implementate în practică niște tehnologii moderne, ce nu crează dificultăți în timpul examinării așa cum insuficiența de lumină. [2,8,10,12]

Examinarea stroboscopică se efectuează în două regime: imagine mobilă și imagine imobilă. În poziția de imagine mobilă se apreciază următoarele caracteristici: [8,10,12]

1. Simetricitatea oscilațiilor coardelor vocale

2. Caracterul oscilațiilor (încetinite, normale, tensionate)
3. Amplitudinea oscilațiilor
4. Deplasarea marginii libere a tunicii mucoase (sau undele mucoasei)
5. Prezența sau absența porțiunilor nonvibrante ale coardelor vocale
6. Caracterul închiderii glotei (completă, incompletă)
7. Forma fisurii glotice

În poziția de imagine imobilă se apreciază:

1. Faza fonației
2. Regularitatea (periodicitatea) oscilațiilor coardelor vocale

Tabloul videolaringostroboscopic în diferite patologii ale laringelui are particularitățile sale. Despre unele rezultate ale examenului stroboscopic se amintește în literatura de specialitate veche. A fost descris tabloul stroboscopic la așa patologii ca fibromul (Расказов Г.К. 1972; Скопина Э.Л. 1972), pahidermia și dikeratoza (Biller 1956; Бухман Л.А. 1965; Чумаков Ф.И. 1974), papiloame (Nonharl 1960; Мирошникова Е.З. 1969). Autorii au menționat, că nu s-a detectat vre-un caracter specific pentru fiecare patologie în parte. În lucrările lui Погосов В. (1967), Чиж Г. (1968), Скопина Э. (1972) este remarcat, că în cancerul laringian se detectează o imobilitate totală a coardelor vocale, antrenate în procesul patologic, cea ce n-a fost descoperit la laringoscopia indirectă. [9]

În prezent, folosindu-se videolaringostroboscopia (VLSS), tabloul clinic al diferitelor afecțiuni poate fi diferențiat. Polipii coardelor vocale se localizează mai frecvent unilateral, avînd o margine neregulată. Închiderea maximă a fisurii glotice este incompletă. Amplitudinea oscilațiilor este diminuată din partea afectată. După particularitățile deplasării undei mucoasei marginii libere, putem presupune caracterul histologic al formațiunii. Unda mucoasei marginii libere în polipii fibroși și angiomatoși lipsește, pe cînd în cei de origine edematoasă este prezentă. [8,9,10]

În edemul Reinke se determină niște coarde vocale hipertrofiate, amintind niște polipi de culoare sură, cu o suprafață netedă. Tabloul stroboscopic depinde de gradul avansării procesului pathologic. Amplitudinea vibrațiilor este diminuată, oscilațiile fiind asimetrice. Unda mucoasei a marginii libere poate varia în limitele de la normală pîna la absența ei totală. Închiderea fisurii glotice poate fi completă sau incompletă. [8]

În procesele hiperplastice așa ca hiperkeratoza, se determină o neregularitate a marginii libere a cordelor vocale. Închiderea fisurii glotice este incompletă. Fisura glotică are o formă neregulată. Amplitudinea mișcărilor este diminuată, oscilațiile sunt asimetrice, unda mucoasei este absentă. Se determină zone nonvibrante. În papilomatoza coardelor vocale se determină mișcări oscilatorii asincrone, amplitudinea vibrațiilor este diminuată, unda mucoasei este micșorată sau absentă (în dependență de gradul avansării procesului patologic), închiderea fisurii glotice este incompletă. [8]

Caracterul deplasării marginii libere a tunicii mucoase a coardei vocale și amplitudinea oscilațiilor ei sunt într-o strînsă corelație. Lipsa deplasării marginii libere a mucoasei sau deplasarea ei pe o distanță limitată, ne relatează despre un proces adeziv în tunica mucoasă sau despre o răspîndire mai profundă a procesului inflamator. Această situație poate fi întîlnită și în caz de o creștere invazivă a cancerului, prezentîndu-se ca un semn al diagnosticului diferențial, efectuat între cancerul și keratoza sau leucoplachia coardei vocale. Acest indice mai poate sugera despre prezența unei cicatrice a coardei vocale, obținute în urma măsurilor endolaringiene. [12]

Datele stroboscopice pot releva și despre starea aparatului neuro-muscular al plicei vocale cu motilitatea scăzută sau abolită. În paralizia laringelui se dereglează activitatea tonusului muscular, cea ce facilitează afectarea ciclului vibrator. Dereglarea fazelor de deschidere și închidere, iregularitatea undelor mucoasei, micșorarea amplitudinii, diminuarea frecvenței oscilațiilor - toate pe partea afectată, apar ca consecința dereglării mobilității plicei vocale. [12]

Videolaringostroboscopia are o valoare imensă în diagnosticul patologiilor laringelui. Informativitatea ei întrece cu mult potențialul altor examinări, utilizate în laringologie. După Gould (1983) 71% din datele obținute la laringoscopia indirectă și-au adevărit adecvatitatea

diagnostică, după Barker și Dorts (1991) numai 52% diagnostic veridic s-a stabilit prin laringoscopia indirectă, comparativ cu 83% - diagnostic veridic stabilit prin VLSS. Sataloff, Spiegel, Hawkshaw (1991) și Woo, Colton, Casper, Brewer (1991) au relevat, că VLSS, ce utilizează așa numita tehnologie „quasi-slow-motion”, deplasează diagnosticul patologiei laringiene spre unul cert, veridic, precum și tratamentul spre unul adecvat. [2]

După datele unui studiu (2010), efectuat pe un lot de copii, cuprinși între vârsta 3-17 ani, ce sufereau de disfonie prelungită, VLSS s-a dovedit a fi metoda de elecție în stabilirea diagnosticului clinic și efectuarea tratamentului corespunzător. Pacienții cu disfonie prelungită în anamneză, pentru care tratamentul medicamentos a eșuat, trebuie supuși evaluării VLSS. VLSS elucidează sensibilitatea diferitelor procese patologice, diferențiind alterările benigne ale mucoasei, care pot necesita tratament chirurgical și procesele inflamatorii, care nu erau raportate la copii. [4]

Rezultatele unui studiu, publicat de „Netherland Society for Otorhinolaryngology and Cervico-Facial Surgery” (1996), efectuat pe un lot de 42 bărbați și 92 femei, pentru cercetarea gradului închiderii glotice în timpul fonației, a relevat, că VLSS este metoda preferabilă de examinare și evaluare a funcției sistemului fonator. [6]

Datele unui studiu, efectuat de polonezii Kluchw și Olszewski (2008) pe un lot de pacienți cu laringită cronică hipertrofică, ne sugerează, că VLSS este o metodă perfectă de examinare a pacienților cu patologia laringelui, atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru monitorizarea efectelor tratamentului medicamentos și chirurgical. [3]

Concluzii

1. Studiarea tabloului VLSS permite o interpretare veridică a stării laringelui.
2. VLSS este o metodă informativă de diagnostic al patologieilor laringelui.
3. În diferite patologii ale laringelui există un tablou laringostroboscopic specific.
4. VLSS permite evaluarea rezultatelor tratamentului medicamentos și chirurgical.
5. Metoda VLSS poate fi utilizată larg în practica foniatică.
6. Metoda este bine tolerată, nu necesită pregătire specială. Poate fi utilizată cu succes atât la adulți, cât și în practica pediatrică (de la 3 ani).

Bibliografie

1. Colden D., Zeitels S., Hellman R., Jarboc J., Bunting G., Spanou K. Stroboscopy assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(4): 293-8.
2. Dvorkin J.P., Stachler R.J., Kewson D.T., Meleca R.J., Garfield I. Videostroboscopy, mirror, and fiberoptic laryngoscopy: objective comparisons. *Journal of Medical Speech-Language pathology*, sept., 2004.
3. Kluchw, Olszewski. Videolaryngostroboscopic examination of treatment effect in patients with chronic hypertrophic larynges. *Otolaryngol Pol.* 2008; 62(6): 680-5.
4. Mortensen M., Schaberg M., Woo P. Diagnostic contributions of videolaryngostroboscopy in pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 jan; 136(1): 75-9.
5. Schneider B., Wendler J., Seidner W. The relevance of stroboscopy in functional dysphonias. *Folia Phoniater. Logop.* 2002; 54: 44-54.
6. Sulter A.M., Schutte H.K. Glottal closure in normal subjects and effects of frequency and intensity level. *Clinical Otolaryngology.* 1996; 21: 174-178.
7. Zeitels S.M., Healy G.B. Laryngology and Fonosurgery. *N.Engl. Jmed.* 2003; 28: 349-359.
8. Баяндина Л.М. Оценка видеоларингостробоскопии у больных после эндоларингеальной микрохирургии. *Российская оториноларингология* 2009.
9. Барсук В.П., Ольшанский В.О., Сандул М.Г. Предраковые заболевания и ранний рак гортани. 1989, стр. 24

10. Иванченко Г.Ф., Каримова Ф.С. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани. Вестник Оториноларингологии 2000; 1: 47-48

11. Кицманюк З.Д., Чойзонов Е.Л. Актуальные проблемы современной онкологии. Ранняя диагностика рака гортани. 1988

12. Романенко С.Г., Василенко Ю.С., Павлихин О.Г. Сравнительная характеристика методов оценки функционального состояния голосового аппарата в раннем выявлении функциональных и органических заболеваний гортани. 2002

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE AMIGDALITEI CRONICE LA COPII ÎN R. MOLDOVA

Lucian Danilov

Catedra Otorinolaringologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica Otorinolaringologie SCR de copii „Em. Coțaga”

Summary

Epidemiological aspects of chronic tonsillitis in children in R. Moldova

The purpose of this article is the appreciation of the prevalence of chronic tonsillitis in children in R. of Moldova and the detection of some factors that favor the development of the inflammatory processes in the palatin tonsils. A number of 1371 children were examined in the moldavian schools, 967 of them in the urban environment and 404 in the rural environment.

It has been found that the prevalence of chronic tonsillitis in children in R. of Moldova is of 7,7% (preventive dates). The prevalence of chronic tonsillitis is a little higher in the urban environment. The development of chronic tonsillitis doesn't depend on the child's gender and is more often found in children older than 12-13 years. The dispensarisation of the children with compensated chronic tonsillitis and the complex conservative treatment, tonsillectomy if we have indications will decrease the number of complications and will improve the quality of life.

Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea prevalenței a amigdalitei cronice la copii în R. Moldova și determinarea unor factori ce pot favoriza dezvoltarea unui proces cronic inflamator în amigdalele palatine. Au fost examinați 1371 copii în școlile moldovenești, 967 copii în mediul urban și 404 în mediul rural. Prevalența amigdalitei cronice la copii conform datelor preventive este 7,7% cazuri. Prevalența acestei patologii nu depinde de sexul copilului și se întâlnește mai des la copii mai în vârstă de 12-13 ani. Prevalența amigdalitei cronice este puțin mai mare în mediul urban. Dispanserizarea copiilor cu amigdalită cronică compensată și tratamentul lor conservator complex, amigdalectomia la timp în caz de amigdalită cronică decompensată, v-a scădea numărul de complicații a acestei afecțiuni cronice și va îmbunătăți calitatea vieții.

Actualitatea temei

Inflamația cronică ale amigdalelor palatine constituie una din cele mai frecvente patologii în domeniul otorinolaringologiei pediatrice. Anual sunt elaborate noi metode de tratament cu diferite preparate medicale. Cu toate acestea, afectarea amigdalelor palatine este în continuare o maladie de mare incidență atât la copii cât și la maturi (15-40% din populație) (1).

Problematica amigdalitei cronice a depășit limitele științei otorinolaringologice. Această patologie fiind tot mai des preocupată de către reprezentanții medicinei teoretice și clinice de diferite specialități ca pediatria, reumatologia, nefrologia, imunologia, alergologia etc (3). Procesele inflamatorii prezente în țesutul limfatic amigdalian favorizează dezvoltarea complicațiilor sistemice în organism și înrăutățesc patogenia lor (2).