

Bolile cronice difuze ale ficatului și sindromul de citoliză: o investigație profilactică a populației RM

*Iu. Lupașco, V-T.A. Dumbrava, S. Țurcan, Iu. Moscalu, T. Ghelmici, A. Sofroni, N. Proca, I. Romanciuc

Department of Internal Medicine, Laboratory of Gastroenterology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
29, Testemitanu street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205539. E-mail: flowercat_2004@yahoo.com
Manuscript received March 24, 2012; revised April 30, 2012

Chronic diffuse liver diseases and the citolytic syndrome appreciated by the prophylactic investigation in population of Republic of Moldova

The Republic of Moldova occupies a leading position in the world in death rate from cirrhosis of the liver. In order to ascertain the true incidence of chronic diffuse liver diseases among the healthy population, a comprehensive clinical and laboratory examination was carried out in 1 451 people with a specially designed questionnaire. Hepatic pathology was found in 41.01%, including patients with hepatopathy in 51.60%, chronic hepatitis, – 26.72%, steatosis, – 18.32%, liver cirrhosis, – 3.36%. The dependence of the chronic diffuse liver diseases' frequency and nature of gender, age and body weight was established. In overweight patients with chronic diffuse liver diseases, liver steatosis was detected with the greatest frequency. Male gender causes higher values of ALT in liver cirrhosis, chronic hepatitis and hepatopathy, compared with those in women. In patients with chronic hepatitis, being over 40 years old promotes more a significant increase of liver enzymes compared with data of patients younger than 40 years old.

Key words: chronic diffuse liver diseases, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatic steatosis, transaminases, histidase, hepatopathy.

Хронические диффузные заболевания печени и синдром цитолиза: профилактический осмотр населения Республики Молдова

Республика Молдова занимает ведущее место в мире по смертности населения от циррозов печени. С целью выяснения истинного распространения хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) среди здорового населения, проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 1 451 человека с использованием специально разработанной анкеты. Печеночная патология выявлена в 41.01%, в том числе пациенты с гепатопатиями 51.60%, хроническим гепатитом (ХГ) – 26,72%, стеатозом – 18,32%, циррозом печени (ЦП) – 3,36%. Установлена зависимость частоты и характера ХДЗП от пола, возраста и массы тела пациентов. Среди лиц мужского пола преобладали ХГ, у обследованных старше 40 лет чаще диагностировали гепатопатии. В группе больных ХДЗП с избытком массы тела с наибольшей частотой выявляли стеатоз печени. Максимальная активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) при ХДЗП обнаружена при ХГ, а гистидазы, – у больных циррозом печени, в сравнении с показателями в других группах с заболеваниями печени и значениями группы контроля (133 человека). Мужской пол обуславливает более высокие значения АЛТ при ЦП, ХГ и гепатопатиях при сопоставлении с данными у женщин. Возраст старше 40 лет у больных ХГ способствует более значимому повышению трансаминаз в сравнении с аналогичными показателями у пациентов моложе 40 лет.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, цирроз печени, стеатоз печени, трансаминазы, гистидаза, гепатопатии.

Introducere

Conform datelor publicate de OMS în 2008, Republica Moldova ocupă un loc de frunte printre țările lumii cu mortalitate înaltă, cauzată de ciroza hepatică. În perioada anilor 80-90 ai sec. XX, acest indice constituia 70-80/100 de mii populație, crescând progresiv, astfel, în anul 2006 a atins 101,8/100 de mii populație. Ulterior, grație metodelor progresive, implementate de Ministerul Sănătății, introducerea preparatelor compensate în tratamentul bolnavilor cu patologii ale ficatului, mortalitatea prin bolile cronice difuze ale ficatului s-a redus până la 91,5/100 de mii populație. Însă, aceste date oficiale nu reflectă situația reală în teritoriu. Din aceste considerente, grupul de autori și-a propus efectuarea acestei cercetări.

Scopul. Studiarea morbidității prin bolile cronice difuze ale ficatului și a caracterului acestora la populația din diferite zone ale republicii, folosind metode clinice, de laborator și instrumentale.

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă un grup de patologii eterogene din punct de vedere etiologic, epidemiologic și clinic, reprezentate de o serie de forme nosologice cu afectare

hepatică, care au un potențial de progresare până la ciroza hepatică (CH). Informațiile obținute în urma examenului clinic și datele anamnezice pot sugera existența patologiei cronice hepatice. Aceste boli hepatice sugestive (probabile) au fost numite în anul 1932, de către savantul german Gustav von Bergman *hepatopatii*. Detalierea patologiei hepatice depistate se efectuează prin cercetarea sindroamelor hepatice de bază (citolic, colestatic, hepatopriv, imunoinflamator), a markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B, C, D (HBV, HCV, HDV). Confirmarea definitivă a diagnosticului presupune și metode instrumentale și morfologice.

Material și metode

Studiul prezentat a fost realizat prin investigația profilactică prin metode clinice, de laborator și instrumentale a 1 451 persoane, care locuiesc în diferite zone ale Republicii Moldova. A fost elaborată o anchetă specială, compusă din mai mult de 1 000 de criterii. Sindromul citolitic a fost apreciat prin studierea activității transaminazelor ALT, AST (metoda Reitman-Frenkel) și a histidazei (metoda Tabor-Mehler în modificarea A. Burobin, 1982). Structura patologiilor depistate este prezentată în figura 1.

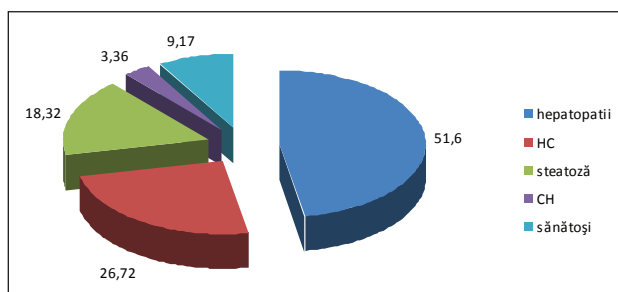


Fig. 1. Structura patologiei hepatice din totalul bolnavilor depistați cu BCDF.

Notă: HC – hepatită cronică; CH – ciroză hepatică.

Rezultate obținute

În lotul de pacienți investigați majoritatea au constituit femeile – 67,47% (979). În proporție majoritară – 90,56% (1314), persoanele investigate au avut vârsta mai mare de 40 de ani. Persoanele cu masă corporală normală sau cu deficit ușor de masă au constituit 59,96% (870). Din totalul populației investigate, patologia cronică a ficatului (BCDF), a fost depistată într-un număr mare de cazuri – 41,01% (595), dar care a fost mai mic decât numărul de bolnavi cu patologie extrahepatică – 49,82% (723).

Proporția persoanelor practic sănătoase a fost joasă – 9,17% (133). Acest grup a servit în calitate de lot martor (LM) pentru a fi comparați parametri investigaționali ai sindromului de citoliză (ALT, AST, histidază). Din totalul pacienților cu BCDF, majoritatea au fost diagnosticați cu hepatopatie – 51,60% (307) și HC – 26,72% (159), steatoză hepatică – 18,32% (109) și CH – 3,36% (20) au avut o pondere mai mică. A fost studiată influența vârstei, sexului și masei corporale asupra caracterului patologiei depistate. Astfel, la bărbații cu BCDF (209) HC a fost mai frecventă – 31,57% (66), comparativ cu femeile – 24,09% (93). De asemenea, HC a fost diagnosticată mai des la pacienții cu vârsta sub 40 de ani (48) – 52,08% (25), comparativ cu persoanele cu BCDF mai în vârstă de 40 de ani (547) – 22,52% (134). Pe când, în grupul de bolnavi mai în vârstă de 40 de ani (547) au prevalat hepatopatiile – 48,24% (287), în comparație cu grupul de pacienți mai tineri – 41,67% (20).

A fost studiată și influența masei corporale asupra caracterului patologiei hepatice. La bolnavii cu BCDF, cu masă corporală normală sau subponderali (319), hepatopatiile au avut o prevalență mai mare – 65,83% (210), comparativ cu acest indice la pacienții supraponderali – 35,14% (97). Pe când, steatoza hepatică s-a diagnosticat mai frecvent la persoanele cu exces de masă ponderală (276) – 38,77% (107) versus grupul de bolnavi cu BCDF normo/subponderali – 0,63% (2). În toate aceste grupuri de pacienți a fost studiată activitatea serică a ALT, AST și histidazei.

Cele mai înalte valori ale transaminazelor ALT ($55,41 \pm 5,68$ u/l) și AST ($42,35 \pm 3,97$ u/l) s-au înregistrat, independent de vârstă, sex și masă corporală, la pacienții cu HC, atât în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor (ALT – $25,23 \pm 1,264$ u/l, $p < 0,01$ și AST – $20,08 \pm 1,06$ u/l, $p < 0,01$), dar și față de alte patologii din cadrul BCDF. Activitatea cea mai mare a histidazei a fost în grupul de pacienți cu CH ($8,96 \pm 0,94$ un), depășind valorile din LM ($4,97 \pm 0,56$ un, $p < 0,01$) și comparativ cu alte maladii din cadrul BCDF (fig. 2).

Studierea activității transaminazelor și a histidazei în grupurile de pacienți cu BCDF a pus în evidență particularități legate de vârstă, sex, masă corporală. Valori maxime ale ALT ($80,0 \pm 29,9$ u/l)

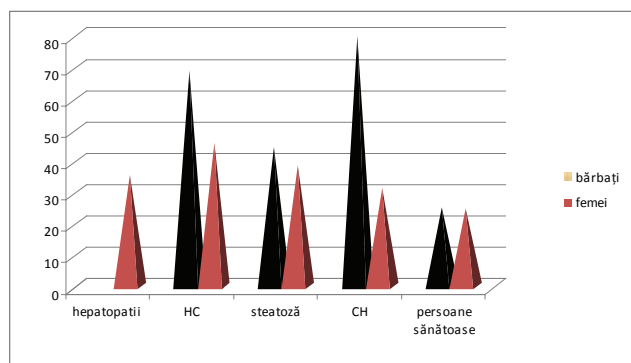


Fig. 2. Activitatea ALT la pacienții cu BCDF în funcție de sex.

Notă: HC – hepatită cronică; CH – ciroză hepatică.

și AST ($43,75 \pm 8,00$ u/l) s-au înregistrat la bărbații cu CH, comparativ cu femeile (ALT – $31,38 \pm 7,31$ u/l, $p < 0,01$ și AST – $16,88 \pm 2,98$ u/l, $p < 0,01$) și cu bărbații din LM (ALT – $25,35 \pm 2,03$ u/l, $p < 0,01$ și AST – $19,27 \pm 1,51$ u/l). Particularități similare de creștere a activității ALT s-au înregistrat în urma analizei acestui parametru la bărbații cu hepatopatii – $46,75 \pm 2,88$ u/l, $p < 0,01$ și în HC – $69,02 \pm 9,13$ u/l, $p < 0,05$, comparativ cu femeile $35,68 \pm 1,84$ u/l, $p < 0,01$ și $45,75 \pm 5,44$ u/l, $p < 0,01$ și cu bărbații LM – $p < 0,01$, $p < 0,01$, respectiv (fig. 3).

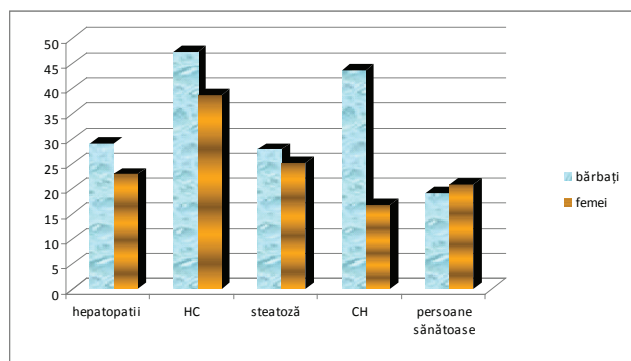


Fig. 3. Activitatea AST la pacienții cu BCDF în funcție de sex.

Notă: HC – hepatită cronică; CH – ciroză hepatică

La persoanele sănătoase din lotul martor (LM), activitățile transaminazelor și a histidazei au fost aproximativ similare la bărbați și femei. Totuși, chiar și la persoanele sănătoase au fost înregistrate diferențe statistice veridice în activitatea AST în funcție de vârstă, apreciindu-se valori mai înalte în grupul de vârstă mai în vârstă de 40 de ani ($21,28 \pm 1,27$ u/l), comparativ cu populația mai tânără de 40 de ani ($16,07 \pm 1,57$ u/l, $p < 0,05$). Pe când, activitatea ALT nu s-a deosebit semnificativ după criteriul de vârstă în LM.

La persoanele depistate cu BCDF, influența factorului de vârstă asupra enzimelor de citoliză a fost cea mai evidentă în caz de HC: pacienții cu HC mai în vârstă de 40 de ani au avut valori ALT ($61,34 \pm 6,60$ u/l) și AST ($47,09 \pm 0,58$ u/l) mult superioare versus persoanele mai tinere de 40 de ani cu aceeași formă nosologică ($23,64 \pm 2,38$ u/l, $p < 0,01$; $16,96 \pm 1,58$ u/l, $p < 0,01$) și versus persoanele de aceeași vârstă din LM ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Activitatea histidazei a manifestat o tendință de creștere la pacienții cu hepatopatii și cu CH mai în vârstă de 40 de ani.

Influența masei corporale asupra valorilor enzimelor de citoliză (ALT, AST, histidază) nu s-a înregistrat în grupurile de studiu și nici în lotul martor.

Discuții

Analiza datelor clinice și de laborator, obținute în urma investigării a 1 451 de locuitori din diferite zone geografice ale Republicii Moldova a pus în evidență răspândirea mare a bolilor cronice difuze ale ficatului – 41,01% (595) din totalul de persoane investigate. Aceste cifre sugerează că indicii adevărați ai prevalenței bolilor ficatului în Republica Moldova, în realitate, sunt mai mari decât cei oferți de indicii MS RM, bazați pe rapoartele statistice ale instituțiilor medicale. Acest fapt susține ipoteza că majoritatea pacienților cu HC nu știu că au această patologie, nu se adresează la medic și, deci, nu administrează un tratament adecvat, fapt care ulterior duce la progresarea maladiei până la stadiul de CH și complicațiile sale, determinând un prognostic nefavorabil.

Rezultatele obținute în acest studiu au permis identificarea unui șir de factori de risc pentru BCDF printre persoanele investigate, capabile să agraveze evoluția bolii, aceștia fiind sexul masculin și vârsta mai mare de 40 de ani. Printre bărbații cu BCDF, în proporție mare s-a diagnosticat HC, pe când steatoza hepatică a fost mai frecventă la femei. În grupurile de bărbați cu CH, HC și hepatopatii, activitatea ALT a fost semnificativ mai înaltă, comparativ cu femeile și cu persoanele din lotul martor.

Literatura relevantă din domeniu, de asemenea, menționează sexul masculin și vârsta înaintată, în calitate de factori de risc de progresare a HC virale B spre CH [1, 2]. Există publicații în care se menționează că frecvența depistării HBsAg în populația sănătoasă este mai mare la bărbați, comparativ cu femeile [3]. Un interes deosebit prezintă cercetarea efectuată de un grup de savanți din Japonia în baza investigării a 3 485 648 de donatori de sânge primari [4]. Autorii au înregistrat o frecvență mai mare a depistării HBsAg la bărbați (0,73%) decât la femei (0,53%). Acest fapt este confirmat și de lucrarea efectuată de Rashiwagi S, 1983 [5], care a depistat o pondere mai mare printre bărbați a HBsAg (9,7%), comparativ cu femeile (5,4%). La bărbații investigați a fost înalt și procentul depistării HBeAg, care atinge valori de până la 19,1%.

De menționat, că și în cazul infecției cu virus C, ponderea bărbaților cu HC este, de asemenea, mai mare decât la femei [6]. Investigarea a 1137 de pacienți cu HC virală C a înregistrat prevalența bărbaților (58%) cu vârsta mai mare de 40 de ani [7].

Rezultatele studiului efectuat printre muncitorii sănătoși din țările Europei sugerează că sexul masculin este un factor de risc pentru infectarea cu virusul hepatitei C [8]. Grupul de autori Bakr J et al. au demonstrat că femeile infectate cu VHC sunt mai predispuse să elimine virusul sub influența tratamentului antiviral [9]. Există relatări că prevalența HC de etiologie VHC și VHB, dar și a patologiei hepatice nonalcoolice, în special, a steatozei este mai înaltă la bărbații locuitori ai Asiei [10]. Investigarea a 3 175 de adulți din Shanghai, China, a arătat că probabilitatea apariției steatozei la bărbați este cea mai mare la vârsta de 40-49 de ani, la femei această patologie dezvoltându-se ceva mai târziu [11]. Aceste rezultate vin în contradicție cu rezultatele obținute de autori în studiul prezentat, în populația investigată a Moldovei, apreciindu-se o prevalență mai mare a steatozei hepatice la femeile cu vârsta mai mare de 40 de ani, iar HC a fost mai frecventă la bărbații mai tineri de 40 de ani.

Cercetarea noastră, de asemenea, a evidențiat că după vârsta de 40 de ani, mai frecvent se depistează hepatopatia, iar la o vârstă

mai tânără, HC este diagnosticată mai des. Majoritatea cercetărilor relevante demonstrează că vârsta mai mare de 40 de ani și surplusul de masă corporală reprezintă factori de risc în progresarea HC de etiologie VHB [12, 13] și HCV [6] spre CH, factori ce trebuie luați în considerație în managementul și tratamentul bolnavilor cu aceste patologii.

Analiza rezultatelor, care vizează activitatea enzimelor de citoliză (ALT, AST) în studiul nostru, a evidențiat valori maxime la bărbații cu CH, hepatopatii și HC, comparativ cu indicii similari la femei. În opinia majorității savanților, estrogenii posedă efecte protective împotriva progresării HC de etiologie virală și a steatohepatitelor până la CH. Estradiolul (E_2) și derivații lui sunt antioxidanți endogeni importanți, care scad intensitatea proceselor de oxidare peroxistică a lipidelor (OPL) în ficat și în ser [14]. În cercetarea prezentată a fost determinată activitatea histidazei la bolnavii cu BCDF și la persoanele sănătoase din lotul martor (LM). Această enzimă este una dintre enzimele organ-specifice care reflectă, în special, funcția mitocondriilor în țesutul hepatic [15] – „stației energetice” a hepatocitului, sensibilă la influențele majorității substanțelor străine organismului (virusurilor, alcoolului, medicamentelor, hipoxiei). Activități maxime ale histidazei s-au înregistrat la bolnavii cu CH ($8,96 \pm 0,94$ Un) și în hepatopatii ($6,28 \pm 0,90$ Un), fapt care confirmă implicarea mitocondriilor hepatocitare în derularea proceselor patologice în ficat.

Rezumând datele prezentate menționăm, că proporția bolnavilor cu BCDF, în raport cu populația sănătoasă a Republicii Moldova, este mult mai mare decât indicii oferți de rapoartele statistice oficiale ale MS RM. Diagnosticul precoce al BCDF necesită o vigilență și depistare precoce atât de către gastroenterologi, hepatologi, infecționiști, dar în primul rând, de către medicii de familie din sectorul primar al sistemului de sănătate. De asemenea, sunt necesare activități de iluminare a populației despre cauzele apariției și progresării BCDF. Persoanele cu anamneză agravată (intervenții chirurgicale, nașteri, donare de sânge, manopere parenterale medicale și paramedicale, piercing, tattoo, parteneri sexuali multipli) necesită o atenție specială și efectuarea investigațiilor suplimentare – evaluarea activității transaminazelor, USG abdominală. Această abordare medico-socială complexă poate duce la scăderea morbidității prin BCDF, progresarea lor până la CH și, ulterior, reducerea mortalității cauzate de patologia ficatului în Republica Moldova și în alte zone.

Concluzii

1. În urma investigării a 1 451 de persoane din diferite zone ale Republicii Moldova, boli cronice difuze ale ficatului (BCDF) au fost depistate în 41,01% (595) cazuri.

2. Printre bolnavii cu BCDF cei mai mulți au avut hepatopatii – 51,60% și hepatite cronice – 26,72%, mai rar a fost diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% și ciroza hepatică – 3,36%.

3. A fost determinată influența factorilor de vârstă, sex și masă corporală asupra frecvenței și caracterului patologiei hepatice. La bărbații cu BCDF au prevalat HC. La persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani, mai frecvent s-au diagnosticat hepatopatiile. Pacienții cu BCDF supraponderali au înregistrat o pondere mai mare a steatozei hepatice, comparativ cu cei fără surplus de masă corporală.

4. Determinarea activității ALT și AST la bolnavii cu BCDF a înregistrat valori maxime în HC, iar histidaza a fost cea mai înaltă în CH, comparativ cu indicii similari în grupurile de pacienți cu altă patologie hepatică și cu valorile din lotul martor.

5. A fost apreciată influența sexului masculin asupra creșterii activității transaminazelor (ALT) la bolnavii cu CH, HC și hepatopatii, comparativ cu parametrii similari la femei.

6. Vârsta mai mare de 40 de ani în HC a condiționat creșteri mai importante ale activității ALT și AST față de pacienții sub 40 de ani.

7. Supravegherea bolnavilor cu BCDF, în special cu HC și CH, trebuie să ia în considerație factorii de risc de progresare a bolii – sexul masculin, vârsta mai mare de 40 de ani, activitatea transaminazelor (ALT, AST) și, după posibilități, a histidazei în ser.

Bibliografie

1. Fattovich G, Pasina M, Cusumano C. Natural history of chronic hepatitis B. Ceska a slovenska gastroenterologie a hepatologie. Abstracts of Prague Hepatology Meeting. 2008, September 18-th – 20-th. Suppl. 2;72-74.
2. Mathers CD, Salomon JA, Ezzati M, et al. Sensitivity and uncertainty analysis for burden of disease and risk factor estimates. In: Global burden of disease and risk factors. New York: Oxford University Press, 2006;399-426. <http://www.dcp2/GBDorg/pubs>
3. Sumiko Nagoshi. Sex – or gender – specific medicine in hepatology. *Hepatology Research*. 2008;38:219-224.
4. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex and age – specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3485648 first time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*. 2004;47:32-40.
5. Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H. An Epidemiologic Study of Hepatitis B Virus in Okinawa and Kyushu. *Japan*. 1983;118(6):787-794.
6. Reau N, Fred Pourdad F. Hepatitis C and the effects of an aging population. *Medscape Gastroenterology*. 2007;1-5. www.medscape.com
7. Dong Hyun Sinn, Seung Woon Paik, Pung Kang, et al. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver International*. 2008;1478-3223, 1363-1369.
8. Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguere B, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin. Infect. Dis*. 2005;41:1423-30.
9. Bakr I, Rekecewicz C, El Hosseiny M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut*. 2006;55:1183-7.
10. Yuen MF, Wong DK. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic determinants. *Gut*. 2005;54:1610-4.
11. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J. Hepatol*. 2005;43:508-14.
12. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335.
13. Perillo RP, Jacobson JM. Halting the Natural History of Hepatitis B. Viral infection: A Paradigm Shift. *Seminars in Liver Disease*. 2007;27(Suppl.):1-8.
14. Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver diseases. *Hepatology Research*. 2007;37:239-247.
15. Думбрава В-Т. Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. Кишинев, 1993;55.

Evaluarea comparativă a spectrului morbidității la studenții admiși la anul I în Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

L. Lupu, A. Gavriliuc, C. Crețu, A. Filimon, R. Ignat, M. Munteanu, L. Oznea, S. Bodoi, *Gh. Curocichin

Department of Family Medicine and Laboratory of Genetics
Nicolae Testemițanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205226. E-mail: curoc@usmf.md
Manuscript received March 05, 2012; revised April 30, 2012

Comparative evaluation of the morbidity spectrum in first year students of the Nicolae Testemițanu State Medical and Pharmaceutical University

The purpose of this work was to comparatively evaluate the morbidity spectrum of the first year students of the SMPHU "Nicolae Testemițanu" enrolled in 2002-2004 and 2010-2011. **Materials and methods:** the data of medical examination performed at the University Clinic of Primary Care were analyzed in order to estimate the morbidity spectra. **Results:** the comparative analysis of the health status of students revealed an increase of students being "sick" from 24.0% in 2002-2004 to 35.0% in 2010-2011. The comparative analysis of morbidity spectra denotes a significant increase in proportions of eye pathology, pathologies of urinary and digestive tracts and endocrine system in the morbidity structure during 2002-2011 period. **Conclusions:** our data support the need of medical examination of first-year students in order to identify the existing chronic pathologies, proper treatment, and monitoring their diseases during the academic years.

Key words: health, students, morbidity spectrum

Сравнительная оценка структуры заболеваемости студентов I курса Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Н. А. Тестемицану

Целью настоящей работы была сравнительная оценка структуры заболеваемости студентов первого курса Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета имени „Николая Тестемицану”, поступивших на учебу в 2002-2004 и 2010-2011 годы. **Материал и методы:** результаты медицинского осмотра студентов первого курса 2002-2004 и 2010-2011 годов поступления, для определения спектра