

2010. Arnhem, The Netherlands. ISBN:978-90-79754-41-0.
12. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2007;21(3):439-50. [Medline].
 13. Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* Sep 2008;102(7):780-4. [Medline].
 14. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Jan 2005;105(1):18-23. [Medline].
 15. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* Dec 2011;38 Suppl:36-41. [Medline].
 16. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Feb 2009;22(2):124-8. [Medline].
 17. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* May 2009;22(5):423-7. [Medline].
 18. Kodikara H, Seneviratne H, Kaluarachchi A, Corea E. Diagnostic accuracy of nitrite dipstick testing for the detection of bacteriuria of pregnancy. *Public Health.* May 2009;123(5):393-4. [Medline].
 19. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 19 2011;CD002256. [Medline].
 20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* Jul 1 2008;149(1):43-7. [Medline].
 21. Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, Soper DE. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol.* May 2006;194(5):1366-70. [Medline].
 22. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol.* Oct 2008;180(4):1367-72. [Medline]. [Full Text].
 23. Widmer M, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* Dec 7 2011;12:CD000491. [Medline].
 24. Whitehead NS, Callaghan W, Johnson C, Williams L. Racial, ethnic, and economic disparities in the prevalence of pregnancy complications. *Matern Child Health J.* Mar 2009;13(2):198-205. [Medline].
 25. M.Grabe,T.E Bjerklung,Urological infections.EAU Urological Guidelines 2010:11
 26. Sinescu I.Urologie Clinică.Ed.Medicală AMALTEA 1998:105-111
 27. Gluhovschi CH.,Tranafirescu Virindia ,Schilller A.,et al.Urgențe medicale în bolile renale.ed Helicon.Timișoara;1995 :70-74
 28. M.Grabe,T.E Bjerklung,Urological infections.EAU Urological Guidelines 2013:2-40
 29. Chirița D.Urosepsis- diagnostic și tratament.Revista de Urologie.Vol 8.Nr.1;2009:11-20
 30. Naber K.J.,Bishop M.C.,Bjerklund-Johansen T.E et al.The management of urinary and male genitale tract infections.EAU Guidelines.2006:7-40
 31. Marinescu S.Cafrîța A.,Stari patologice cu evoluție critică.București.Ed.Rai.,1996: 80-151.
 32. Farsi H.M.,Mosli H.a.,Al-Yemaity M.F.,et al.Bacteriuria and colonization of double-pigtail uretral stent:long term experience with 237 pacients.J.Endourology.,1995(6) 469-472.
 33. Smaile F.,Vazouez J.C.,Antibiotic for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.Cohran Database Syst.Rev.2007(2): CD 000490.
 34. Glistar L.C.,Ramin S.M.,Urinary tract infections during pregnancy.Obstetric and Gynecology.Clin.North.Am. 2001.28(3):581-91
 35. Patterson T.F.,Andriole V.T.Detection,significance and therapy of bacteriuria in pregnancy.Update in the managed of health care era. *Infect.Dis.Clin.North. Am.*1997.11(3):593-608.
 36. Goto T,Nakame I.,Nishida M et al.Bacterial biofilm and catheters in experimental urinary tract infection.*INT.J.Antimicrobian Agents*,1999,11(3-4):227-231;237-239/
 37. Kunun C.M.,Chin Q.F.,Chambers S.,Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly:types of catheters materials in „blockers”and „nonblockers” *J.Urol.*1987:138(4):899-902

EFICACITATEA UTILIZĂRII EXTRACTULUI DIN AFINE ÎN PREVENIREA RECURENȚEI INFECȚIILOR RECIDIVANTE ALE TRACTULUI URINAR INFERIOR LA FEMEI

Pavel Banov, Emil Ceban, Adrian Tănase

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgică, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Infecțiile tractului urinar prevalează printre bolile de origine infecțioasă, care afectează financiar societatea. În afară de aspectul financiar, creșterea rezistenței la antibiotice face mai problematic tratamentul acestor infecții. În acest context este necesară dezvoltarea strategiilor de prevenire sigure și eficiente, care nu conțin preparate antimicrobiene. O metoda de prevenție, care a fost utilizată timp de decenii, este folosirea în alimentație a afinelor. În articol a fost studiată eficacitatea utilizării extractului din afine în prevenirea recurenței infecțiilor recidivante ale tractului urinar inferior.

Summary

The effectiveness of cranberries extract in prevention of lower urinary tract infection recurrence in women

Urinary tract infections are among the most prevailing infectious diseases with a substantial financial burden on society. In addition to the cost burden, increasing antibiotic resistance is making treatment of these infections more problematic. Thus, safe and effective nonantimicrobial prevention strategies are needed. One preventive approach that has been used for generations is ingestion of cranberry products. The effectiveness of using of cranberries extract in prophylactic treatment of recurrent lower urinary tract infection was studied in the article.

Introducere

Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă o problema frecventă în rândul femeilor tinere și active, care duce la majorarea morbidității și cheltuielilor pentru asistență medicală [1,2].

Infecțiile tractului urinar prevalează printre bolile de origine infecțioasă, care afectează financiar societatea. În SUA, anual se înregistrează > 7 milioane de vizite la medic din cauza ITU [3]. Aproximativ 15% din toate antibioticele prescrise în SUA sunt atribuite tratamentului ITU [4]. Date similare sunt înregistrate și în unele țări europene [5]. În SUA, ITU reprezintă > 100.000 adresări anuale la spital, cel mai frecvent cauza fiind pielonefrita [3]. Aceste date nu includ pacienții cu patologii urologice complicate cu ITU, prevalența cărora nu este bine cunoscută. Cel puțin 40% din infecțiile nozocomiale sunt reprezentate de ITU, majoritatea cazurilor fiind cateter asociate [6]. Bacteriuria se dezvoltă în până la 25% din pacienții, care au avut nevoie de instalare cateterului urinar timp de o săptămână sau mai mult, cu un risc zilnic de 5-7% [7,8]. Studiile recente efectuate de Global Prevalence Infection in Urology (Cercetarea Globală a Prevalenței Infecției în Urologie) au arătat, că 10-12% din pacienții spitalizați în secțiile urologice dezvoltă o infecție nozocomială. Tulpinile prelevate de la acești pacienți au o rezistență crescută [9].

În afară de aspectul financiar, creșterea rezistenței la antibiotice face mai problematic tratamentul acestor infecții [10-12]. În acest context este necesară dezvoltarea strategiilor de prevenire sigure și eficiente, care nu conțin preparate antimicrobiene. O metoda de prevenție, care a fost folosită timp de generații, este ingestia de afine [13,14]. Studiile in vitro au arătat că afinele inhiba P-fimbriile tulpinilor uropatogene principale ale *Escherichia coli*, ceea ce împiedică aderarea lor la uropiteliu, care este o etapă critică în dezvoltarea ITU [15-16]. Cu toate acestea, descoperirile date nu au fost corelate direct cu rezultatele clinice sau verificate în cadrul studiilor clinice. Produsele de afine au fost evaluate, ca agent de prevenire a ITU, la mai multe categorii de pacienți, inclusiv copii și adulți cu vezici neuropatice, vârstnici, femei însărcinate, și la femei sănatoase, neînsărcinate [17-25]. Rezultatele unora studii dintre acestea, sugerează că afinele pot reduce incidența bacteriuriei și ITU, în special la femeile cu cistită acută, necomplicată [14].

Scopul lucrării

Evaluarea eficacității și siguranței preparatului Tsunami® (*Vaccinium macrocarpon*) la pacienții cu infecții recidivante ale tractului urinar inferior.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu infecție non-complicată, recidivantă a tractului urinar inferior tratați ambulator în clinica de Urologie și Nefrologie Chirurgică IP USMF „Nicolae Testițanu”, Spitalul Clinic Republican în perioada 1 mai – 15 septembrie 2015.

Au fost recrutate pacientele de sex feminin, la care s-a diagnosticat și tratat ITU non-complicată, cauzată de *Escherichia coli* (>105 unități formatoare de colonii/ml în urina colectată din jetul urinar mijlociu). Pacientelor, care n-au avut necesitate de tratament profilactic cu preparate antibacteriene și din datele anamnestice au suportat acutizarea precedentă a ITU nu mai mult de 3 luni în urmă, li s-a propus participarea în studiu. După obținerea consimțământului informat femeile

au fost repartizate în 2 loturi de cercetare randomizat, folosind tabele de numere aleatoare (fig 1).

Criteriile de excludere din studiu sunt: prezența maladiilor concomitente grave, necesitatea tratamentului cu preparate antibacteriene, ITU complicată, refuzul la participarea în studiu.

Femeilor din lotul de cercetare de baza (n=28) le-a fost administrat preparatul Tsunami®, care conține într-o capsulă: Concentrat uscat din suc de afine (*Vaccinium macrocarpon*) -200 mg și Extract uscat din fructe de afine -3 mg, în doză de 1 capsulă pe zi, timp de 3 luni.

Lotul de control, a constituit 20 de femei ce au primit recomandări generale (ex.: hidratare adecvată – 2-2,5 l de apă în 24 ore, ceaiuri cu plante diuretice, dieta fără iritanți (iute, piperat, acru, alcool), limitarea cofeinei etc.).

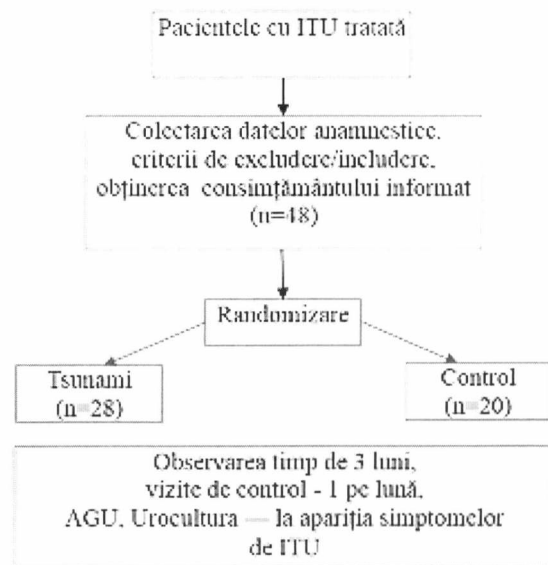


Figura 1. Design-ul studiului (AGU-analiza generală a urinei)

În cazul apariției la participanții din studiu a simptomelor care sugerează ITU (polakiurie, chemări imperative la micție, disurie, algurie, hematurie, tenesme vezicale, nocturie, febra sau dureri lombare) au fost efectuate analiza generală a urinei și urocultura.

Toate analizele au fost efectuate în laboratorul Spitalului Clinic Republican. Colaboratorii laboratorului n-au fost informați despre apartinența pacienților la loturile de cercetare. Analizele au fost efectuate conform procedurilor standarde, bacteriuria >105 UFC/ml a fost apreciată ca criteriu de ITU.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul pachetului de programe MS Excel 2003 și programului SPSS 20 (StatSoft), au fost utilizate statistici descriptive și procentuale, testele t-Student și χ^2 , graficele Kaplan-Meier, testul Log-rank. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții

În studiul prospectiv au fost incluse 48 paciente cu infecție non-complicată recidivantă a tractului urinar inferior. Vârsta medie a pacientelor a fost 36,3 ani (18 - 58 ani).

Vârsta medie a pacientelor lotului de cercetare și de control a fost de $35,5 \pm 12,3$ și $37,2 \pm 14,7$ ani, respectiv ($p > 0,05$). Distribuția pacienților conform loturilor de studiu în funcție de indicii demografici este prezentată în tabelul 1. Loturile de cercetare au fost statistic comparabile conform indicilor demografici și

factorilor de risc a ITU (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților în loturile de cercetare în funcție de indicii demografici

| Indici | Lotul de bază | Lotul de control | p |
|--|---------------|------------------|----------------------------|
| Vârsta, ani (Mean±SD) | 35,5±12,3 | 37,2±14,7 | >0,05 |
| <30; n (%) | 8 (28,6) | 7 (35,0) | >0,05 ($\chi^2=0,22$) |
| 30-55; n (%) | 14 (50,0) | 9 (45,0) | |
| >55; n (%) | 6 (21,4) | 4 (20,0) | |
| ITU în antecedente | | | |
| ≤2; n (%) | 6 (21,4) | 7 (35,0) | >0,05 ($\chi^2=1,35$) |
| 3-5; n (%) | 11 (39,3) | 6 (30,0) | |
| ≥6; n (%) | 11 (39,3) | 7 (35,0) | |
| Nr. de cistita acută în ultimul an (Mean±SD) | 1,2±0,7 | 1,1±0,8 | >0,05 |
| Pielonefrita în antecedente, n (%) | 9 (32,1) | 5 (20,0) | >0,05 ($\chi^2=0,29$) |
| Folosirea contracepției* | 22 (78,8) | 16 (80,0) | >0,05 ($\chi^2=0,02$) |

Nota: *Inclusiv condoame, sterilet și contraceptive orale; nici o femeie n-a folosit diaphragme sau spermicide.

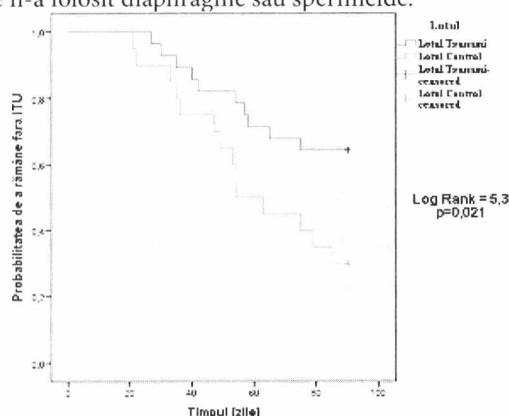


Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru perioada de timp (zile) pînă la recurența ITU.

Efecte adverse severe în lotul de cercetare n-au fost înregistrate. Efectele adverse minore, care au inclus: dereglări gastrointestinale (constipație, diaree, perosis), vaginale (uscăciunea mucoasei) și altele (cefalee), au fost înregistrate la 6 (21,4%) femei. Numai o femeie a întrerupt administrarea preparatului din cauza simptomelor gastrointestinale (suspectând că cauza este preparatul cercetat).

Recurența ITU în lotul de cercetare a fost înregistrată în 10 (35,7%) cazuri, în lotul de control - la 14 (70,0%) pacienți. Diferența între loturile de cercetare și de control a fost statistic semnificativă (Interval de Confidență 95% - 0,03-0,68; p=0,03).

Timpul de observare în ambele loturi a fost de 90 zile. Potrivit criteriului log-rank diferența statistică între loturile de studiu după durata până la recurența ITU a fost semnificativă (p = 0,021). Curba Kaplan-Meier pentru timpul până la recurența ITU este prezentată în figura 2.

Pentru a măsura efectul administrării preparatului Tsunami* a fost calculat Riscul Relativ (RR). Riscul relativ este de 0,51 (Interval de Confidență 95% - 0,29-0,91, p<0,05) deci, rezultă că riscul de recurența ITU este de 1,96 ori mai mic la cei din lotul de cercetare comparativ cu lotul de control.

Concluzii:

1. Preparatul Tsunami* are toleranța bună și efecte adverse minime.
2. Preparatul Tsunami* poate fi o alternativă în tratamentul profilactic a ITU inferior.
3. Studiul efectuat a constatat o diferență semnificativă statistic în eficacitatea, rata și timpul până la recurența ITU între Tsunami* monoterapie și recomandările standard.

Bibliografie

1. Dielubanza E.J., Schaeffer A.J. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):27-41.
2. Griebing T.L. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173(4):1281-1287.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002. 113 Suppl 1A: p. 5s-13s.
4. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol.* 2002. 168(4 Pt 2): p. 1720-2.
5. UVI - nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI - lower urinary tract infections in females]. The Medical Products Agency, Sweden, 2007. 18 (2).
6. Ruden H, et al. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection.* 1997. 25(4): p. 199-202.
7. Maki DG, et al. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis.* 2001. 7(2): p. 342-7.
8. Tambyah P, et al. Urinary catheters and drainage systems: definition, epidemiology and risk factors. In *Urogenital Infections*, Naber KG, et al. Editors. European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands. 2010. p. 523-31.
9. Bjerklund Johansen TE, et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol.* 2007. 51(4): p. 1100-11; discussion 1112.
10. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. EAU Guidelines on Urological Infections - Limited Update March 2015, 86 p. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>
11. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e120.
12. Zalmanovici Trestioreanu A., Green H., Paul M., Yaphe J., Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD007182.
13. Raz R., Chazan B., Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1413-1419.
14. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD001321.
15. Tempera G, Corsello S, Genovese C, Caruso FE, Nicolosi D. Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study. *Int*

- J Immunopathol Pharmacol. 2010;23(2):611-618.
16. Howell AB, Botto H, Combescure C, et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect Dis. 2010;10:94.
17. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urol. 2007;177(6):2357-2360.
18. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ. 2001;322(7302):1571.
19. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can J Urol. 2002;9(3):1558-1562.
20. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. J Pediatr. 1999; 135(6):698-702.
21. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Chodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA. 1994;271(10):751-754.
22. Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. JAMA. 1994;272(8):590.
23. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? a randomized controlled trial in older women. J Antimicrob Chemother. 2009;63(2):389-395.
24. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. J Urol. 2008; 180(4):1367-1372.
25. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. Spinal Cord. 2008;46(9):622-626

PROFILUL BIOCHIMIC AL PROCESELOR PROTEOLITICE DIN SERUL SANGUIN ÎN ADENOMUL PROSTATIC ȘI LA NIVELUL LOJEI DUPĂ ADENOMECTOMIA TRANSVEZICALĂ CU UTILIZAREA DRENULUI ENDOURETRAL ÎN LOJA PROSTATICĂ

V.Bobu², V.Gudumac¹, E.Pleşca¹, C. Guțu¹, V.Caraion², E.Costenco², A.Tanase¹

¹-IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²-IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime”, Secția Urologie

Rezumat

Studiului constă în evaluarea proceselor proteolitice în serul sanguin în perioada pre – și postoperatorie la pacienții cu AP și în eliminările din loja după adenomectomie întru determinarea rolului lor predictiv în evoluția proceselor lezionare concomitente și monitorizării hemostazei în loja prostatică utilizând drenarea endouretrală a lojei. Cercetările actualului studiu sunt de tip prospectiv fiind bazate pe un eșantion de 65 bărbați, conlocuitori ai R. Moldova, cu vârsta între 50-75 ani. Eșantionul general de studiu a fost divizat în două loturi specifice L_C - lotul de cercetare cu AP (n=45) și L_M - lotul martor (n=20). În lotul de cercetare, sa inclus pacienți cu AP rezolvat chirurgical prin metoda transvezicală în modificarea elaborată și propusă de noi, [3] (fig.1). Sa constatat că în cadrul evoluției AP are loc creșterea pronunțată a funcționalității majorității enzimelor proteolitice atât în serul sanguin cât și în eliminările din lojă. Sa stabilit unii parametrii așa ca SN și MMM în serul sanguin și la nivel de lojă, servind drept markeri ale prezenței intoxicației endogene și toxicității din serul sanguin ca rezultat a proceselor proteolitice derulate în cadrul AP și postoperatoriu. Este relevantă importanța rezultatelor obținute privind sensibilitatea diferită a proteazelor acide în AP, fapt ce confirmă că utilizarea drenării lojei deschide noi posibilități a unei tactici medico-chirurgicale și terapeutice alternative în optimizarea unei hemostaze la nivel de lojă.

Summary

Biochemical profile of the proteolytic processes in blood serum and in the prostatic lodge fluid at the patients with transvesical adenomectomy with the usage of endourethral drainage

The aim of study is to appreciate proteolytic processes both in blood serum and the lodge drainage fluid in the pre - and post-operative period in patients with BPH after adenomectomy in order to identify their predictive role in the development of concomitant injurious processes and monitoring of the hemostasis in the prostatic lodge using endourethral drainage. Current research is a prospective study based on a sample of 65 men from the Republic of Moldova, aged 50-75 years. General study sample was divided into two specific lots: Rg - research group with PA, (n = 45) and Cg - control group (n = 20). The research group included patients with PA surgically solved by the changed transvesical method developed and proposed by us. It was found that in the evolution of PA most proteolytic enzymes functionality is increasing both in the blood serum and in the fluid drained from the lodge. Were determined some parameters such as SN and MMM in blood serum and in the lodge, serving as markers of endogenous intoxication presence and toxicity of blood serum as a result of proteolytic processes developed within BPH and postoperatively. The results revealed the importance of the different sensitivity of the acidic proteases in BPH, which confirms that the use of lodge drainage opens new possibilities of alternative surgical and therapeutic tactics to optimize the hemostasis in the prostatic lodge.

Actualitatea

În prezent Adenomul prostatic (AP), numit și hiperplazie benignă de prostată (HPB) se impune în atenția disciplinelor

medicale în special a urologiei ca o problemă de mare actualitate, datorită atât frecvenței de 80-81,4% pe care o înregistrează la vârsta 75-90 ani, pre cum și evoluției grave, complicațiilor pe