

Editorial Board

Boris Topor, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)
Editor-in-Chief

Ion Ababii, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ghidirim, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Andrei Usatii, MD, PhD (Chisinau, Moldova)

Anatol Calistru, MD, PhD, Associate Professor (Chisinau, Moldova)
Managing Editor

Editorial Advisory Board

Yuriy T. Akhtemiychuk, MD, PhD, Professor (Chernivtsi, Ukraine)

Ion Bahnarel, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Alin Bour, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Olga Cernetchi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Gheorghe Ciobanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Friptu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Susan Galandiuk, MD, PhD, Professor (Louisville, KY, USA)

Mihai Gavriluc, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Victor Ghicavai, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Nicolae Gladun, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Stanislav Groppa, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Aurel Grosu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eva Gudumac, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Eugen Gutu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Iwata Hisashi, MD, PhD, Professor Emeritus (Nagoya, Japan)

Raymund E. Horch, MD, PhD, Professor (Munich, Germany)

Vladimir Hotineanu, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sawa Kostin, MD, PhD, Professor (Bad Nauheim, Germany)

Vitalie Lisnic, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Lupan, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Sergiu Matcovschi, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Moldovanu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Petru Moroz, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatol Nacu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Anatolii V. Nikolaev, M D, PhD, Professor, Academician (Moscow, Russia)

Hiram Polk, MD, PhD, Professor Emeritus (Louisville, KY, USA)

Irinel Popescu, MD, PhD, Professor (Bucharest, Romania)

Mihai Popovici, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Viorel Prisacari, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

William Rhoten, MD, PhD, Professor (Huntington, WV, USA)

Sergiu Rudic, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Sergio Serano, M D, PhD, Professor (Milan, Italy)

Larisa Spinei, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Eugen Tarcoveanu, MD, PhD, Professor (Iasi, Romania)

Gheorghe Tabarna, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Valeriy N. Zaporozhan, MD, PhD, Professor, Academician (Odessa, Ukraine)

Emeritus Members of the Editorial Advisory Board

Ion Corcimaru, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Constantin Etcu, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Filip Gornea, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Valentin Gudumac, MD, PhD, Professor (Chisinau, Moldova)

Ion Marin, MD, PhD, Professor Emeritus (Chisinau, Moldova)

Nicolae Opopol, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Ieremia Zota, MD, PhD, Professor, Academician (Chisinau, Moldova)

Editorial Staff

Valentina Bureatinschaia

Editorial assistant

Ludmila Covalschi

Romanian copy editor

Svetlana Grabazei

English and Russian copy editor

Natalie Schwab

English copy editor

Anton Breunig

English copy editor

Curierul medical

SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Ministry of Health of the Republic of Moldova
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ministerul Sănătății
al Republicii Moldova.
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”



Министерство здравоохранения
Республики Молдова.
Государственный университет медицины и
фармации им. Н.А. Тестемитану

Issued bimonthly

Vol. 56, No 4
August 2013

Welcome to the scientific and medical journal Curierul Medical!

From its debut in 1958 the journal has striven to support the interests of Moldovan medicine concerning the new concepts of its development. The Editorial Board warmly welcomes both the readers of and the authors for the journal, all those who are enthusiastic in searching the new and more effective ways of solving numerous medicine problems. We hope that those who want to make their contribution into the science of medicine will find our journal helpful and encouraging.

The journal is accredited by the National Council for Accreditation and Attestation. The journal publishes official papers, scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondence. The journal welcomes articles in English, Romanian and Russian. The journal editorial policy provides the prompt publication of papers within 12 weeks on average after receiving.

Bine ați venit la revista științifică medicală Curierul Medical!

De la prima apariție în 1958, revista susține și dezvoltă noile idei în domeniul medicinei, în Republica Moldova. Colegiul de redacție agreează cu multă considerație atât cititorii cât și autorii articolelor, pe toți acei care cu mult entuziasm caută noi și mult mai efective metode de soluționare a multiplelor probleme ale medicinei. Sperăm, că toți acei care doresc să-și aducă aportul la dezvoltarea științelor medicale, vor găsi revista noastră utilă și atractivă.

Revista este acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare. Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii. Revista publică articole în limba engleză, română și rusă. Politica de editare a revistei prevede examinarea operativă și publicarea articolelor timp de 12 săptămâni după înaintare.

Добро пожаловать в научно-медицинский журнал Curierul Medical!

С первого дня своего выпуска в 1958 году журнал стремится поддерживать и развивать новые идеи в области медицины в Молдове. Редакционная коллегия всегда рада, как читателям, так и авторам статей, всем тем, кто с энтузиазмом ищет новые, более эффективные способы решения многочисленных задач медицины. Мы надеемся, что все те, кто хотят внести свой вклад в медицинскую науку, найдут наш журнал полезным и вдохновляющим.

Журнал аккредитован Высшей Аттестационной Комиссией Республики Молдова. В журнале печатаются официальные материалы, научные статьи, наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии и корреспонденция. В журнале публикуются статьи на английском, румынском и русском языках. Издательская политика журнала предусматривает оперативное рассмотрение и публикацию статей в среднем в течение 12 недель после поступления.

Address of the Editorial Office

192, Stefan cel Mare avenue, Chisinau, MD-2004

the Republic of Moldova

Phone: (+37322) 244751, (+37322) 205209

Fax: (+38322) 295384

www.curierulmedical.org

editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

Index for subscription – 32130



Printing House "Tipografia Sirius"
2, A. Lapusneanu str., Chisinau, MD-2004
the Republic of Moldova
www.sirius.md

GUIDE FOR AUTHORS

The articles are accepted for publication in Romanian, English or Russian. All articles are double-blind peer reviewed by 2 independent experts.

The articles must be sent electronically with a cover letter written to Editor-in-Chief, Boris Topor, MD, PhD, Professor, from the author who is responsible for the correspondence. The letter should contain a statement saying that the manuscript has been seen and approved by all the authors and that the article has not been previously published.

The articles from the countries outside of the Republic of Moldova are published at the price of 40 € per page (2-3 pages of the manuscript sent by the author) including tables and figures. If revisions are necessary an additional fee will be charged, 10-50 € depending on the number of the corrections.

The authors are responsible for the content of the articles. The papers describing research involving animal or human subjects should state in the cover letter that the rules of work with animals have been respected and the official consent has been obtained from the patients, and that it has been approved by the designated board of the institution involved. The potential conflict of interests should be acknowledged by all the authors and editorial reviewers. If such a conflict is recognized the reviewer will be excluded from the review process and another reviewer will be assigned.

All papers must be executed in the following manner:

1. Manuscripts should be typed in the format A4, 1.5-spaced, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

2. The title page should include the first and last names of all the authors, their academic degrees, the name of the department and institution from which the paper has arrived, phone number and e-mail address.

3. The abstracts should be written on the title page in English and Russian and be no more than 200-250 words. They should end with 3 to 6 key words.

4. The text of clinical or experimental articles (less than 16 pages long) should consist of an Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 40 References. However, **review articles** must not exceed 25 pages and contain no more than 100 references.

5. Tables and figures must be typed, numbered consecutively with explanatory text. The figures that have to show a comparison or emphasize details will be published in colour. If coloured figures are necessary, the author must pay an additional fee of 95 € per page (1-6 figures on a page).

6. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in [square brackets] at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in the International Committee of Medical Journal Editors uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.

GHID PENTRU AUTORI

Sunt acceptate spre publicare articole în limba română, engleză sau rusă. Toate articolele sunt îndreptate pentru recenzare la 2 experți independenți.

Articolele se expediază prin poșta electronică, în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr. h., profesor, cu o scrisoare de însoțire din partea autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul articolului și că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Articolele de peste hotarele Republicii Moldova sunt publicate la prețul de 40 € pagina (2-3 pagini de manuscris, inclusiv tabelele și imaginile). Pentru redactare este stabilită plata de 10-50 € pentru un articol, în funcție de volumul rectificărilor.

Pentru conținutul articolelor sunt responsabili autorii. Dacă în articol sunt prezentate date despre rezultatele cercetărilor efectuate pe oameni sau animale, este necesar ca în scrisoarea de însoțire să se indice, că au fost respectate regulile de rigoare în privința experiențelor efectuate pe animale sau a fost obținut acordul pacienților și permisiunea administrației instituției. În caz de apariție a conflictului de interese, despre aceasta vor fi informați toți autorii și colegii de redacție al revistei. Dacă conflictul se confirmă, persoanele cointeresate se exclud din procesul de evaluare a articolului și se numește un nou expert.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Articolele se imprimă în formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5, cu câmpurile de 2 cm.

2. Foia de titlu conține prenumele și numele autorilor, titlul și gradul științific, instituția, numărul de telefon și adresa electronică a autorului corespondent.

3. Rezumatele în limba engleză și rusă (200-250 cuvinte) se prezintă consecutiv pe foia de titlu, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6. În rezumat este obligat să fie expus scopul cercetării (dacă nu este clar din titlu), metodologia studiului, rezultatele obținute și concluziile.

4. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) cuprinde: Introducere; Material și metode; Rezultate obținute; Discuții; Concluzii și Bibliografie până la 40 de referințe. Altă structură se acceptă, dacă aceasta corespunde conținutului materialului. **Articolele de sinteză** nu vor depăși 25 de pagini și bibliografia până la 100 de surse.

5. Tabelele și figurile trebuie să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile care necesită contrastare sau evidențierea detaliilor sunt executate color. Figurile color se publică din sursele autorului – 95 €, 1-6 figuri pe pagină.

6. Referințele, în conformitate cu cerințele International Committee of Medical Journal Editors, se expun în ordinea apariției în text. În lista referințelor titlul articolului, se traduce în limba engleză, poziționându-l în paranteze pătrate.

Referințele bibliografice prezentate în grafie chirlică sunt transliterate în grafie latină, utilizând următoarele semne grafice: A–A, B–B, B–V, G–G, D–D, E–E, E–E, J–ZH, 3–Z, I–I, I–Y, K–K, L–L, M–M, H–N, O–O, P–P, P–R, C–S, T–T, Y–U, F–F, X–KH, Ц–TS, Ч–CH, Ш–SH, Щ–SCH, Ы–Y, Э–E, Ю–YU, Я–YA; Ь și Ъ se omit. Imediat după transliterare, în paranteze pătrate, se prezintă traducerea titlului articolului în limba engleză. De exemplu: Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

ГИД ДЛЯ АВТОРОВ

К публикации принимаются статьи на одном из трёх языков: на английском, румынском или русском языке. Все статьи направляются на рецензию двум независимым экспертам.

Статью подают на имя главного редактора, д. м. н., профессора Б. М. Топор, в электронной форме, с сопроводительным письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием статьи, и она нигде ранее не публиковалась.

Статьи из-за пределов Республики Молдова публикуются по цене 40 € за страницу в журнале, что соответствует 2-3 страницам рукописи, включая таблицы и рисунки. В случае необходимости редактирования статьи, взимается дополнительная плата в зависимости от объёма корректуры – от 10 до 50 €.

Ответственность за содержание статьи несут авторы. Если в статье приводятся результаты исследований, проведенных на животных или пациентах, следует в сопроводительном письме указать, что соблюдены правила работы с животными, было получено согласие пациентов и разрешение администрации учреждения. В случае возникновения конфликта интересов об этом извещаются все авторы и редакционный совет журнала. Если конфликт подтверждается, заинтересованные лица исключаются из процесса рассмотрения статьи, и назначается иной эксперт.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Статьи печатают в формате A4, с интервалом 1,5, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, Microsoft Word.

2. Титульный лист включает имя и фамилию, ученые степени и звания авторов, название учреждения, из которого исходит работа, номер телефона, электронный адрес.

3. Рефераты (200-250 слов) на английском и русском языках печатают на титульном листе. В конце рефератов приводят ключевые слова – от 3 до 6. Текст реферата должен кратко отразить цель исследования (если это не понятно из названия), методологию выполнения, полученные результаты и заключение. При составлении реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т. е. "Исследованием установлено", а не "В этом исследовании было установлено".

4. Краткие статьи клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должны содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиография (не более 40 источников). Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию. **Обзорная статья** может быть до 25 страниц и включать не более 100 литературных ссылок.

5. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Рисунки, которые требуют выделения контраста или деталей по цвету, печатаются цветными. Цветные рисунки оплачивают авторы – 95 € от 1 до 6 рисунков на странице.

6. Список литературы печатают в порядке появления ссылок в тексте и в соответствии с едиными требованиями Международного комитета издателей медицинских журналов, предъявляемыми к медико-биологическим статьям. Библиографические ссылки на кириллице транслитерируют на латиницу следующим образом: A–A, B–B, B–V, G–G, D–D, E–E, E–E, J–ZH, 3–Z, I–I, I–Y, K–K, L–L, M–M, H–N, O–O, P–P, P–R, C–S, T–T, Y–U, F–F, X–KH, Ц–TS, Ч–CH, Ш–SH, Щ–SCH, Ы–Y, Э–E, Ю–YU, Я–YA; Ь и Ъ опускают. Сразу же за транслитерацией имени автора и названия статьи в квадратных скобках дают ее перевод на английском языке. Например, Ivanov IV, Sidorov VM, Kozlov NF. Transplantatsiya organov i tkaney [Transplantation of organs and tissues]. Vestnik Khirurgii [Messenger of Surgery]. 2010; 26(6):45-49.

Address of the Journal Office • Adresa redacției • Адрес редакции

Bd. Ștefan cel Mare, 192, MD-2004, Chisinau, Republica Moldova

Telefon: (+37322) 244751, Fax: (+37322) 295384

www.curierulmedical.org editor@curierulmedical.org secretary@curierulmedical.org

www.usmf.md curiermed@usmf.md

CONTENTS

RESEARCH STUDIES

A. Dobrovolskaia-Catrinici, V. Gudumac, V. Mosin, M. Todiras	3
Predictive role of cytokines level in the amniotic fluid and maternal blood in the possible development of gestational hypertension	
K. B. Slivinskaya-Kurchak, Y. S. Korzhinskiy, G. O. Litvin	7
The level of zinc, vitamins A and E in the blood of neonates, who need a mechanical ventilation of lungs	
Ie. Zota, V Bobu, V. Petrovici, L. Sinitsina, A. Tanase	10
The statistical evaluation of concomittant pathologic processes in prostatic adenoma	
I. Mihiu, P. Crudu, O. Tighineanu, D. Clichici	17
Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova	
Yu. E. Pedachenko, E. P. Krasilenko, A. P. Bodiu	23
Reoperations for lumbar spinal stenosis in patients of different age groups	
N. N. Seredinskaya, A. V. Pavlyuk, L. M. Kirichok	28
Analgesic activity of Amlodipine under the condition of adjuvant arthritis	
N. Arnaut, N. Corolcova, E. Mecineanu	31
Factors that influence the placental ageing and the appearance of pathological inclusions in placenta	
A. Ushanly, N. Corolcova, V. Raietscaya	35
Evaluation of the impact of risk factors and gestational age on the perinatal outcome of premature infants	
A. Marian-Pavlenco, V. Vozeac	40
Clinical evaluation of patients with preterm birth	
V. Chihai	44
The impact of electromagnetic millimeter waves on some clinical and biochemical parameters in patients with diabetic neuropathy	

REVIEW ARTICLES

E. Bernaz	49
The consumption and the stocks dynamics of antibiotics for systemic use in hospitals	
O. Galbur	55
Juridical regulations of training the human resources in the health care system	
B. Nedelciuc, M. Bețiu, A. Guțu	62
Acne vulgaris: retrospectives and perspectives	
V. Mazniuc, A. Bulgac, R. Turchin	65
Hirudoterapy – the way to ecological medicine	
A. Lesnic	69
Modern approaches in treatment of hand and finger osteoarthritis	

CLINICAL CASES

R. Scerbina, Gh. Ghidirim, I. Vlad, I. Craciun, O. Constatinica, I. Onufrei, V. Lescov, M. Cupcea, A. Muravca	75
Bouveret's syndrome	

RESEARCH STUDIES

Predictive role of cytokines level in the amniotic fluid and maternal blood in the possible development of gestational hypertension

*A. Dobrovolskaia-Catrinici^{1,2}, V. Gudumac³, V. Mosin^{1,2}, M. Todiras⁴

¹National Center for Reproductive Health and Medical Genetics

²Department of Obstetrics and Gynecology, ³Central Laboratory of Biochemistry

⁴Scientific Center for Drug Evaluation, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: dobrovoliskaia@yahoo.com. Manuscript received Aprilie 25, 2013; accepted July 05, 2013

Abstract

Pregnancy induced hypertension, which includes both gestational hypertension (GH) and preeclampsia, is the most common medical disorder and remains one of the major causes of maternal and fetal death. The pathogenesis of GH is still unknown, yet immunologic and inflammatory causes may play an important role in the pathophysiology of this disease. The purpose of this study is to investigate the midtrimester IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , SDF-1a and VEGF in the amniotic fluid (AF) and maternal blood regarding the above as being predictive for the gestational hypertension outcome. In the group of 128 pregnant women over 35 years old the six ones have developed GH. Our study results demonstrate that GH is associated with a strong increase of IL-6, IL-12 in maternal blood and a significant decrease of serum IL-10. Although AF level of both IL-6 and IL-10 has been significantly lower in GH subjects. In conclusion this study shows the relationship between the midtrimester IL-6, IL-12 and IL-10 concentrations in AF and maternal serum and GH outcome.

Key words: gestational hypertension, pregnancy after 35 years old, amniotic fluid, maternal serum, cytokines.

Прогностическая роль уровня цитокинов амниотической жидкости плода и крови матери в вероятности развития гестационной гипертензии

*А. Добровольская-Катринич^{1,2}, В. Гудумак³, В. Мошин^{1,2}, М. Тодираш⁴

Реферат

Артериальная гипертензия при беременности, включающая в себя гестационную гипертензию и преэклампсию, является наиболее частым из осложнений беременности и остаётся одной из основных причин материнской смертности и гибели плода. Патогенез гестационной гипертензии до сих пор полностью не изучен, однако иммунологические и воспалительные факторы могут играть важную роль в патофизиологии этого заболевания. Целью данного исследования является изучение в период второго триместра беременности соотношения концентраций IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , SDF-1a и VEGF в амниотической жидкости плода и материнской сыворотке крови и их связь с последующим развитием гестационной гипертензии. В группе из 128 беременных в возрасте старше 35 лет, в шести случаях выявлено развитие гестационной гипертензии. Полученные результаты определили, что наличие гестационной гипертензии связано с существенным увеличением концентрации сывороточного IL-6 и IL-12 и одновременным снижением IL-10 в крови матери, при том, что в амниотической жидкости выявлено существенное снижение как IL-10, так и IL-6. В заключении данное исследование доказывает связь между уровнями IL-6, IL-10 и IL-12 в амниотической жидкости плода и крови матери, выявленными во втором триместре беременности, и последующим развитием гестационной гипертензии.

Ключевые слова: гестационная гипертензия, беременные старше 35 лет, амниотическая жидкость, цитокины.

Introduction

Later childbearing has become a widespread phenomenon in the developed countries in the last three decades [1]. In our country the proportion of 35-year-old women and older ones in prenatal medical and obstetrical service institutions has also increased significantly in the recent years. By the evidence of the National Center of Statistics during the last decade the rate of birth for women over 35 years old increased from 5.7% in 2000 to 7.2% in 2011 [2].

The medical risks of the pregnancy for women over 35 years old are related to the ageing of body and reproductive system that includes an increasing risk of a fetal loss, such

chromosome anomalies as a Down syndrome, a multiple pregnancy, diabetes, a placenta previa, a placental abruption, Caesarean birth, a preterm labour and a low birth weight, but the leading causes of maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide still remains preeclampsia, which may occur due to the pregnancy induced hypertension (PIH) [3, 4, 5]. High blood pressure during the pregnancy increases the resistance of blood vessels, which can hinder blood flow in different organ systems including the uterus, liver, kidneys, brain and placenta. That is why a placental abruption sometimes may occur as a result of gestational hypertension what can lead to the fetal problems including an intrauterine

growth restriction and a stillbirth. In this case the preceding diagnosis of GH is of major importance to prevent the possible complications during the labour. The early detection of pregnancy complications such as GH and preeclampsia would allow the maximum time for initiation of treatment and might help prevent some complications of the disease. In practice, the clinical symptoms of the disease often appear too late to allow a worthwhile intervention. Commonly used tests, those that reveal the increase of C-reactive protein, leukocyte subsets and concentrations of pro-calcitonin are non-specific and, certainly, unreliable for a true identification.

Many studies have investigated the role of cytokines in the pathogenesis of the essential hypertension. The experimental evidence shows that the rennin angiotensin system (RAS) and the sympathetic nervous system interact with such pro-inflammatory cytokines as IL-6 and TNF- α and stimulate chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and nuclear factor- κ B. Simultaneously, pro-inflammatory cytokines increase the production of reactive oxygen species; they also affect a vascular function and endothelium-derived factors involved in blood pressure regulation [6, 7, 8, 9]. Several investigations with the usage of amniotic fluid samples suggest the role of pro-inflammatory cytokines as biomarkers for pathological gestations and, especially, for intrauterine infection, but the findings concerning a predictive role of cytokines for PIH and preeclampsia relating to the age of the mother remain inconclusive [10, 11].

In the Republic of Moldova, according to the Guidelines for Perinatology, pregnant women after 35 years old belong to the risk group and require an additional monitoring, which includes specific tests for detecting congenital malformations [12]. The cultivation of amniotic fluid is still considered a gold standard for the identification of certain kinds of birth defects and is done between the 15th and 20th weeks of pregnancy [13].

The aim of this study is to find a correlation between the pregnancy with GH outcome and concentrations of immune mediators IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , VEGF and SDF-1a in fetal amniotic fluid and maternal blood collected during the second trimester of pregnancy from women after 35 years old.

Material and methods

Subjects

A clinical trial has been performed in the National Center of Reproductive Health and Genetics in the Republic of Moldova and has included the pregnant women after 35 years old, who have been subjected to an invasive prenatal diagnostics during the years of 2011 and 2012. According to the pregnancy outcome, from a cohort of 128 women 6 patients have been included in the group with GH and 17 women with uncomplicated normal pregnancies have been included in a comparison group. All the subjects have been normotensive before 20 weeks' gestation and in all the cases the hypertension has been lowered in the postpartum period.

The maternal age has ranged from 35 to 40 years old

(36.8 ± 0.59) in the control group and from 35 to 38 years old (36.2 ± 0.54) in the hypertensive group. The mean arterial pressure (MAP) has been calculated as diastolic pressure plus one third of the pulse pressure.

The study has been approved by the Medical Ethics Committee, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitsanu". An informed consent has been obtained from each subject at the beginning of the study.

Amniocentesis and blood samples

The intervention has been performed transabdominally aseptically under the ultrasound guidance, 20 ml of amniotic fluid has been extracted first for the further diagnostic tests according to the cytogenetical screening, subsequently 10 ml of amniotic fluid has been removed and divided into 2 ml aliquots and stored at -48°C until being analyzed.

The venous blood has been collected after the amniocentesis procedure and drawn into the specimen tubes for serum extractions and tubes containing EDTA as anticoagulant for plasma extractions. The plasma and serum have been prepared by centrifugation, aliquoted and stored at -48°C until being analyzed.

Assay of serum and amniotic fluid cytokines concentrations

The IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , VEGF and SDF-1a concentrations have been measured by specific quantitatively affordable enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits (PeproTech Inc., Minneapolis, USA.) according to the manufacturer's instructions. The assays have been carried out in flat-bottomed 96-well immunoplates (MaxiSorp, Nunc, Wiesbaden, Germany). The amniotic fluid and serum have been measured using BioTek's PowerWave HT microplate spectrophotometer. A standard curve has been made in parallel to each assay and the results have been converted into pg/mL.

Statistical analysis

The statistical analysis of the data has been performed by two-tailed Student's t-test and ANOVA test. The differences have been considered significant for $p \leq 0.05$ and highly significant for $p \leq 0.01$. The data are presented as a mean value \pm SEM.

Results

In a cohort of 128 pregnant women over 35 years old examined in the present study, the six ones have developed the gestational hypertension. In all the cases the hypertension has occurred after 32 weeks of gestation and has not been complicated by proteinuria.

There have not been differences between the two study groups regarding MAP baseline values before the time of 20 weeks of gestation (88.5 ± 2.05 mm Hg in GH group vs. 89.4 ± 1.59 mm Hg in control group; $p = 0.72$). On the other hand, at the 32-35th weeks of gestation a statistically significant increase of MAP ($p < 0.001$) has been noted in GH group (111.1 ± 0.82 mm Hg) while there have not been considerable changes in the control subjects (90.0 ± 1.51 mm Hg) (fig. 1).

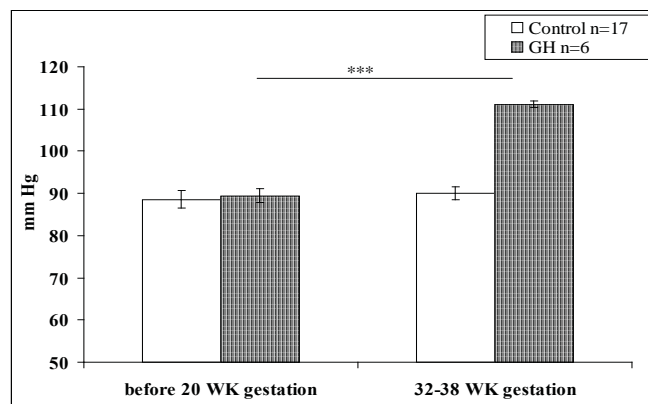


Fig. 1. The mean arterial pressure (MAP) during pregnancy. All the data are expressed as a mean value \pm SEM. *** $p < 0.001$.

a clearly different from the rest of this group (223-1585 pg/ml) IL-10 level (2098 pg/ml) and by excluding it from the calculations a statistically significant difference between the groups ($p = 0.04$) has been obtained. Nonetheless, there has been no difference between IL-12 levels in the AF in the both groups, and the average value has been approximately equal.

TNF- α has been detected in the maternal serum only in a few samples taken from the both investigated groups (the data is not shown). In the AF samples the TNF- α concentrations have been low and approximately similar varied in the both groups ($p = 0.247$).

The concentrations of other investigated cytokines – IL-8, VEGF and SDF-1 α – have not been different both in the maternal blood and the AF in the GH group subjects and control ones (tab. 1).

Table 1

Concentrations of IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , SDF-1 α and VEGF measured in the second trimester maternal blood and amniotic fluid samples obtained from the unaffected women and women who developed gestational hypertension later

Immune mediators	The average pg/mL concentration range					
	In amniotic fluid		p	In maternal serum		p
	GH (n = 6)	Control (n = 17)		GH (n = 6)	Control (n = 17)	
IL-6	1701.67 \pm 199.6	2378.22 \pm 235.66	0.042	1957.00 \pm 314.17	1055.18 \pm 81.14	0.034
IL-8	2886.33 \pm 471.76	2718.71 \pm 315.35	0.77	371.17 \pm 55.06	332.35 \pm 25.06	0.54
IL-10	934.00 \pm 97.48	1776.71 \pm 253.31	0.006	260.00 \pm 11.16	430.82 \pm 63.51	0.017
IL-12	1850.00 \pm 195.29	1898.00 \pm 115.46	0.837	1414.17 \pm 290.58	709.82 \pm 126.73	0.062
SDF-1 α	1473.67 \pm 111.71	1442.71 \pm 72.59	0.821	629.83 \pm 101.01	522.76 \pm 43.66	0.363
VEGF	2342.33 \pm 109.26	2107.65 \pm 492.98	0.648	404.33 \pm 44.22	356.58 \pm 40.98	0.442
TNF- α	55.81 \pm 28.48	18.14 \pm 1.63	0.247	-	-	-

All data are expressed as a mean value \pm SEM.

IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , SDF-1 α and VEGF have all been found in the AF and mothers' blood in the second trimester of pregnancy.

The significant positive correlation has been between pro-inflammatory IL-6 in the blood collected from the pregnant women who have developed the GH ($p < 0.05$) and the control group. On the other side, in the AF the concentrations of IL-6 have showed an opposite trend. There the levels of IL-6 in AF from GH group have been significantly lower ($p < 0.05$) in comparison to the normal pregnancy group.

The concentrations of anti-inflammatory IL-10 also show a positive correlation between GH and the development of pregnancy. The blood levels of IL-10 in the GH group have been significantly lower ($p = 0.017$) than in the control group. Similarly, there has been a significant decrease of IL-10 in the AF collected from the subjects with GH ($p < 0.01$).

The serum levels of IL-12 in the pregnancy complicated by GH have been elevated approximately twice as much in comparison with the control group, however there has been no statistical difference between these groups ($p = 0.06$). One woman from uncomplicated pregnancy group has displayed

Discussion

The pathogenesis of GH is still unknown, yet immunologic and inflammatory factors may play an important role in the pathophysiology of this disease. IL-6 and other pro-inflammatory cytokines are the important components of immune response and according to our findings appear to be involved in the early cellular disorders that underlie GH. The measurement of immune mediators in the period of pregnancy has been the method to diagnose an intrauterine infection; in our case we have considered that this measurement can be correlated with the early identification of GH.

Our results demonstrate that GH is associated with the significant increase of IL-6 in blood in the second trimester of pregnancy when the blood pressure is unchanged. This finding is consistent with some previous reports by Munno et al. [14], Teran et al. [15], Afshari et al. [16], who have found the increase of serum IL-6 in women with preeclampsia and suggested a potential role of this inflammatory cytokine in the etiology of preeclampsia. In our study nobody have had proteinuria which is the main component for the pathogenesis of preeclampsia. It is already well de-

found that IL-6 can increase the permeability of endothelial cells, reduce the prostacyclin synthesis by inhibiting the cyclooxygenase enzyme, increase the thromboxane A₂ to prostacyclin ratio and also stimulate a platelet-derived growth factor [16]. Also, IL-6 can stimulate the expression of RAS components and leads to the increase of angiotensin II level which has a dominant role in the pathogenesis of hypertension [8, 9]. At the same time it has been demonstrated that angiotensin II stimulates the release of IL-6, and angiotensin type I receptor antagonist lowers aortic mRNA expression of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-6 as well as plasma levels of IL-6 and IL-1 β . Also, the effects of IL-6 on vascular contractile mechanisms have been shown, the fact that supports the hypothesis that IL-6 can play its role in the hypertensive actions of angiotensin II [17, 18, 19]. Furthermore, IL-6 can induce secreting of auto antibodies that activate angiotensin II type I receptor (AT1-AA) [20], what supports the hypothesis that IL-6 can play an important role in the development of PIH.

Our results on IL-6 in the AF are consistent with those from the previous studies that show the relationship between PIH and the concentrations of IL-6. Silver et al. [21] has found that the low levels of IL-6 correlate with small-for-gestational-age fetuses and preeclampsia, whereas its elevated levels correlate with preterm labour and delivery. Different observations show the elevated midtrimester levels of IL-6 in the AF in the pregnancies with subsequent preeclampsia, but it is not clear if there has been any maternal infection; yet the maternal infection is a potent stimulus for IL-6 production.

IL-10 is a particularly intriguing cytokine as it is characterized as pleiotropic and having a dual immunologic function. The previous studies have evaluated the concentrations of circulating IL-10 in pregnant women with PIH and preeclampsia; however, the results remain controversial [22, 23]. Our finding of a significant decrease of IL-10 in the AF and maternal serum in the GH group compared with the control group suggests that this cytokine is involved in the pathogenesis of GH. It is suggested that IL-10 has a protective effect on the fetal-placental unit because it inhibits the secretion of such inflammatory cytokines as IL-6 and TNF α [23]. According to the above authors, IL-10 reconstitution prevents the onset of preeclampsia-associated features in both in vivo and in vitro models of preeclampsia.

We have observed a strong tendency towards the higher levels of IL-12 in the blood of the GH group subjects compared with the unaffected pregnancy subjects. Our results comply with the similar findings that have found that serum IL-12 concentrations are elevated in women with both severe preeclampsia and HELLP syndrome. The authors in the modern literature suggest that the regulation of the IL-12 production and metabolism are abnormal in women with preeclampsia and HELLP syndrome what, perhaps, contributes to the immunologic alterations characteristic of these disorders [24].

In conclusion the research group demonstrates the relationship between the midtrimester IL-6, IL-12 and IL-10

concentrations in the AF and maternal serum and GH outcome. We report the dependence between the elevated maternal level of IL-6 and IL-12 and the decreasing concentration of IL-10 and the subsequent development of GH, mostly after 32 weeks of gestation. We also provide the evidence of the association between the decreased levels of IL-6, IL-10 in the AF and GH in women aged over 35. Further studies are required to produce more consistent results that can benefit the field of obstetrics.

References

- Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. A review of pregnancy in women over 35 years of age. *Open Nurs J*. 2009;3:33-8.
- Dobrovolskaia-Catrinici Aliona. Particularitățile evoluției sarcinii la femeile după 35 de ani: avantaje și preocupări [Particularities of pregnancy evolution in women after 35 years old: advantages and concerns]. *Public health, economy and management in medicine*. 2012;2(41):41-5.
- Wang Y, Tanbo T, Abyholm T, et al. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):31-7.
- Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, et al. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*. 2002;19(1):1-8.
- Chan BC, Lao TT. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(3):237-41.
- Zhang ZH, Wei SG, Francis J, et al. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rats: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R916-R927.
- Alexander BT, Cockrell KL, Massey MB, et al. Tumor necrosis factor- α -induced hypertension in pregnant rats results in decreased renal neuronal nitric oxide synthase expression. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 1):170-5.
- Sanz-Rosa D, Oubiña MP, Cediel E, et al. Effect of AT1 receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: the role of NF- κ B/I κ B system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(1):H1111-5.
- Granger JP. An emerging role of inflammatory cytokines in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(3):H923-4.
- Heikkinen J, Möttönen M, Pulkki K, et al. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of preeclampsia. *Scand J Immunol*. 2001;53:310-4.
- LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, et al. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(6):480-5.
- Ghidul Național de Perinatologie. Principii de organizare și furnizare a asistenței perinatale. [Principles of organization and provision of perinatal assistance]. Ministerul Sănătății RM. Chisinau, 2006;167.
- Dobrovolskaia-Catrinici A, Moșin V, Halabudenco E, ș.a. Aplicarea metodelor invazive în diagnosticul prenatal: retrospectiva rezultatelor pe anii 2009-2011. [Application of invasive prenatal diagnosis: retrospective results between 2009 and 2011]. *Bulletin of the Academy of Sciences. Medical Sciences*. 2012;4:172-5.
- Munno I, Chiechi LM, Lacedra G, et al. Evaluation of nonspecific immunity and plasma levels of interferon-gamma, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in preeclampsia. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1999;21:551-64.
- Teran E, Escudero C, Moya W, et al. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;75:243-9.
- Afshari JT, Ghomian N, Shameli A, et al. Determination of Interleukin-6 and TNF- α concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC pregnancy childbirth*. 2005;1(5):14.
- Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, et al. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1999;34:118-25.
- Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623-1629.

19. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(3):H935-40.
20. Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during preeclampsia: potential therapeutic role of magnesium sulfate? *Int J Inflamm Cytokine Mediator Res.* 2011;2011(3):59-64.
21. Silver RM, Schwitzer B, McGregor JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small-for-gestational-age fetus and premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(5):1101-5.
22. Wilczyński JR, Tchórzewski H, Głowacka E, et al. Cytokine secretion by decidual lymphocytes in transient hypertension of pregnancy and preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2002;11(2):105-11.
23. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):482-491.
24. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, et al. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *J Reprod Immunol.* 1996;31(1-2):97-107.

The level of zinc, vitamins A and E in the blood of neonates, who need a mechanical ventilation of lungs

*K. B. Slivinskaya-Kurchak¹, Yu. S. Korzhinskiy², G. O. Litvin²

¹Lviv City Children's Clinical Hospital

²Danilo Halitski Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

*Corresponding author: ucpink@yandex.ru. Manuscript received June 18, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

The number of infants who need mechanical lung ventilation in the neonatal period increases due to the increasing number of premature births. The prolonged lung ventilation is associated with the development of ventilation-associated complications. It is important to search the means of reducing the duration of traditional invasive ventilation and more common non-invasive methods of ventilation. The aim of this study is to determine the levels of vitamins A, E and zinc in the blood of neonates with respiratory disorders, needing lung ventilation, and evaluate the prognostic value of the above. According to the applied methods of respiratory therapy the infants have been divided into 2 groups: 1st – 17 children, who have had synchronized intermittent ventilation with pressure support (invasive ventilation), 2nd – 11 children with spontaneous breathing along with continuous positive airway pressure via nasal cannulas (non-invasive ventilation). The levels of vitamins A and E in serum have been determined by means of liquid chromatography, the levels of zinc – by means of atomic adsorption spectrophotometry. The results show that the serum level of vitamin A has been by 3.2 times, of vitamin E – by 2.1 times and of zinc – by 2.2 times lower in the neonates of group 1 than in group 2. Low serum levels of vitamins A, E and low zinc blood levels are associated with the necessity of more prolonged ventilation in neonates with respiratory disorders. We have concluded that using zinc, vitamins A and E in the complex treatment of neonates with respiratory disorders being on mechanical ventilation will help to reduce the duration of invasive ventilation and decrease the frequency of its complications.

Key words: zinc, vitamins, neonates, mechanical lung ventilation.

Уровень цинка, витаминов А и Е в крови новорожденных, нуждающихся в искусственной вентиляции легких

К. Б. Сливинская-Курчак, Ю. С. Коржинский, Г. О. Литвин

Реферат

Число младенцев, нуждающихся в механической вентиляции легких в неонатальном периоде, увеличивается с ростом числа преждевременных родов. Длительная вентиляция легких связана с риском развития вентиляторно-ассоциированных осложнений. Важно найти средства снижения продолжительности традиционной инвазивной вентиляции, а также более распространенного использования неинвазивных методов. Цель данного исследования – определить уровни витаминов А, Е и цинка в крови новорожденных с дыхательными расстройствами, нуждающихся в вентиляции легких, и оценить их диагностическое и прогностическое значение. В зависимости от применяемой методики респираторной поддержки младенцы разделены на 2 группы: 1 группа – 17 детей, которые были на синхронизированной перемежающейся вентиляции при поддержке давления (инвазивная вентиляция), 2 группа – 11 детей на самостоятельном дыхании с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые канюли (неинвазивная вентиляция). Уровни витаминов А и Е в сыворотке определяли с помощью жидкостной хроматографии, уровни цинка – с помощью атомно-адсорбционной спектрофотометрии. Результаты исследования показывают, что сывороточные уровни витамина А в 3,2 раза, витамина Е в 2,1 раза и цинка в 2,2 раза ниже у новорожденных первой группы, чем у новорожденных второй группы. Низкие уровни витаминов А и Е в сыворотке и низкий уровень цинка в крови ассоциируются с необходимостью более длительной вентиляции у новорожденных с респираторными расстройствами. Опираясь на полученные результаты, мы пришли к выводу, что применение препаратов цинка, витаминов А и Е в комплексном лечении новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на вентиляции легких, даст возможность уменьшить продолжительность инвазивной вентиляции и, следовательно, снизит риск осложнений.

Ключевые слова: цинк, витамины, новорожденные, искусственная вентиляция легких.

Introduction

Traditional mechanical ventilation (MV) is the most common method to treat infants with respiratory failure and one of the cornerstones of intensive care unit treatment [1]. Despite the improved modes of ventilation and surfactant replacement therapy, which reduce the mortality of infants, in some cases the MV leads to serious complications in both term and preterm neonates. The pathogenesis of ventilation-associated complications is not quite clear, but several studies support the role of oxidative stress [2]. The increase of lipid peroxidation activity occurs due to either inadequate concentrations of antioxidants at birth or inability to increase the synthesis of antioxidants in response to oxidative stress [3]. The antioxidant defense system consists of both enzymatic (glutathione peroxidase catalase, superoxide dismutase – Mn- and Cu/Zn-dependent) and non-enzymatic (vitamins A, E and C, ubiquinone, carotenoids, glutathione, urea, uric acid, bilirubin, epinephrine, polyamines, ceruloplasmin, transferrin, ferritin, haptoglobin, melatonin, neuropeptides) components [4-6].

Vitamin A plays an essential role in the functioning of retina (adaptation to dim light), it is also necessary for the growth and differentiation of epithelial tissue, as well as for the growth of bone, reproduction and embryonic development. Along with certain carotenoids vitamin A enhances the immune function, reducing the consequences of some infectious diseases. The antioxidant function of vitamin A is the protection of biological membranes from the damage by reactive oxygen species [7].

Vitamin E contributes to the normal maintenance of biomembranes by reacting with the hydroxyl radical, absorption of singlet oxygen, inactivation of superoxide radicals and inhibition of lipid radicals. Besides, it provides an antioxidant protection for vitamin A. The activity of vitamin E increases with gestational age [7]. The World Health Organization recommends the supplementation of vitamin A when its level falls below 0.6 mkmol/L. A severe deficiency is indicated at the level less than 0.3 mkmol/L. In turn, the supplementation of vitamin E is recommended when its level is less than 4.6 mkmol/l [7, 8].

Zinc is a part of more than 300 enzymes, including antioxidant zinc-copper superoxide dismutase. It is an essential microelement and, probably, most intensively studied by newborn nutrition specialists, also because it is important for the growth, neuro-psychological development and for the normal function of immune system. Zinc deficiency is diagnosed when its level is less than 15 mkmol/l [9, 10].

The number of infants, who need mechanical lung ventilation in the neonatal period increases due to the increasing number of premature births. The prolonged lung ventilation is associated with the development of ventilation-associated complications. So, it is important to search the means of reducing the duration of traditional invasive ventilation and non-invasive modes of more common use.

The purpose of this study is to determine the levels of zinc, vitamins A and E in the blood of neonates being on

mechanical lung ventilation, evaluate their diagnostic and prognostic value.

Material and methods

Blood levels of zinc and serum levels of vitamins A and E have been determined in 28 newborns treated in the neonatal intensive care unit of Lviv City Children's Hospital. All the infants had the symptoms of respiratory distress that appeared on the first day after birth due to the hyaline membrane disease, congenital pneumonia, birth asphyxia and transient tachypnea. The clinical diagnosis has been made on the base of the evaluation of data history and the results of objective, instrumental (chest X-ray, neurosonography, electro- and echocardiography) and laboratory (general blood and urine tests, biochemical parameters of blood serum, standard bacteriological tests) investigations. All the children received respiratory therapy (mechanical ventilation by nCPAP), standard infusion therapy, antibiotics, etc. According to the applied methods of respiratory therapy the infants were divided into 2 groups: 1st – 17 children, who were on synchronized intermittent ventilation with pressure support (SIMV/PS), 2nd – 11 children on spontaneous breathing with continuous positive airway pressure via nasal cannula (by nCPAP). The average gestational age of the children in the first group was 36.4 ± 3.78 weeks, the mean birth weight was 2805.9 ± 1165.58 g. For the newborns of the second group the average gestational age was 36.1 ± 3.57 weeks and the mean birth weight – 2856.4 ± 1007.1 g respectively. Boys predominated in the both groups (82.4 % – 1st group, 63.6% – 2nd group).

The patients received respiratory support with the help of the following medical devices: VIP "BIRD", VIP "Newport", VIP "Inspiration" and nCPAP – Infant Flow system. The respiratory therapy started on the 1st day of life in the both groups. In the first group the mechanical ventilation was launched during the first 6 hours of life in 8 newborns (47.1%), in 1 infant – from 7 to 12 hours of life and in 8 infants (47.1%) – from 13 to 24 hours. In the 2nd group nCPAP was launched during the first 6 hours of life in 2 children (18.2%), in 3 children (27.3%) – from 7 to 12 hours and in 6 children (54.6%) – from 13 to 24 hours. The average duration of ventilation in infants of the first group was 5.0 ± 2.6 days, in neonates from the second group – 3.7 ± 1.56 days.

Considering the heterogeneity of lung diseases in the both groups of newborns, the index of the pulmonary injury severity (IPIS) has been determined by the method of M. Palta et al. [11]. According to the received scores 6 infants on mechanical ventilation mode SIMV/PS had the heaviest pulmonary injury (IPIS > 50 scores), 5 – heavy (IPIS > 20 scores), 1 – light pulmonary injury (IPIS < 20 scores). Of the newborns kept on nCPAP one had a moderate lung injury (IPIS = 20 scores) and 9 newborns – a heavy lung injury.

The levels of vitamins A and E in the serum were determined on the 2-3rd day of ventilation by liquid chromatography apparatus "Milihrom-4".

Zinc was determined in blood on 3-4th day of respiratory therapy by means of atomic adsorption spectrophotometry.

The analysis of the data has been made according to the requirements for medical and biological research.

The statistical analysis of the data has been performed by the program STATISTICA 10 (Statsoft, USA). The values are presented as an arithmetic mean (M), standard deviation (SD) of the mean, n-sample size. The differences between the groups have been established by Mann-Whitney test (U-test). The differences in nominal values have been evaluated using χ^2 criteria or Fisher's exact test. All the results have been considered reliable at $p < 0.05$. In order to determine the relationship between the studied parameters we have defined Spearman's correlation coefficient.

Results and discussion

The analysis of data history has revealed that 12 neonates (70.6%) of the first group were born as a result of pregnancies with complicated course (threatened miscarriage, hypamnion, preeclampsia, gestosis of the second half of pregnancy). In 9 cases (52.9%) the labour was with complications (premature discharge of amniotic fluid, fetal distress, weakness of labour, tight loop of cord around the neck, placental presentation). In addition, in 10 cases (58.8%) the delivery was realized by Cesarean section, 6 of them – repeatedly. Five babies (29.4%) were born with Apgar score at the 1st minute less than 4 points, 5 infants (29.4%) – with Apgar scores from 4 to 6 points. Ten newborns (58.8%) needed the resuscitation procedures in the delivery room.

In the 2-nd group 2 children (18.2%) were born from the pregnancies with complicated course (threatened miscarriage, hydramnion). In 2 cases (18.2%) the labour was with complications (bleeding due to the placental presentation, tight loop of cord around the neck). In 4 cases (36.4%) Cesarean section was performed, in 1 of them – repeatedly. One child was born with Apgar score at the 1st minute less than 4 points and 1 infant – 4-6 points. Two infants (18.2%) needed the resuscitation in the delivery room.

There have not been significant differences found between these groups in terms of maternal infectious morbidity.

Among the primary diseases, which have been presented with respiratory distress in infants, the hyaline membrane disease (HMD) has made up 45.8%, congenital pneumonia – 28.6%, birth asphyxia – 25%, transient tachypnea – 3.6%. No significant difference has been found between the groups concerning the frequency of HMD ($\chi^2 = 0.35$, $p = 0.56$), congenital pneumonia ($\chi^2 = 0.26$, $p = 0.61$), asphyxia ($\chi^2 = 0.81$, $p = 0.37$). We have not revealed significant differences between the groups regarding the age of neonates at the beginning of respiratory support either – in 9 neonates (52.9%) from the 1st group and 5 ones (45.5%) from the 2nd the ventilation was started during the first 12 hours of life ($\chi^2 = 0.15$, $p = 0.70$).

The resulting data of the conducted experiment are presented in table 1.

The level of zinc is by 2.2 times, of vitamin A – by 3.2 times, of vitamin E – by 2.1 times lower in newborns on synchronized intermittent ventilation with pressure support compared to the neonates on spontaneous breathing with continuous positive airway pressure via nasal cannula.

Table 1

Zinc, vitamins A and E levels in the blood of neonates being on synchronized intermittent ventilation with pressure support and on spontaneous breathing with continuous positive airway pressure via nasal cannula

Data	Group 1 n = 17	Group 2 n = 11	p 1-2
Vitamin A, mkmol/l	0.7 ± 0.45	2.2 ± 0.39	< 0.01
Vitamin E, mkmol/l	7.6 ± 3.15	16.1 ± 2.58	< 0.01
Zinc, mkmol/l	10.5 ± 3.74	22.8 ± 6.16	< 0.01

The vitamins deficiency may be associated with neonatal hypoxia (due to the respiratory failure), which disrupts the synthesis of coenzyme forms of vitamins. Besides the persistent inflammation in the airways with increased activity of lipid peroxidation, the catabolism of vitamins dramatically increases. The reliable inverse correlation has been found between the duration of ventilation and levels of vitamins A and E ($r = -0.37$, $p < 0.05$; $r = -0.38$, $p < 0.05$ respectively).

The literary data show that zinc deficiency in fetuses causes the development of congenital lesions, low birth weight, low Apgar scores and a severe respiratory distress [10]. We have also revealed some significant direct correlations between Apgar scores at the 1st and 5th minutes and zinc levels in the blood of neonates ($r = 0.71$, $p < 0.001$; $r = 0.69$, $p < 0.001$ respectively). The reliable inverse correlation has been found between the IPIS, duration of ventilation and zinc blood level ($r = -0.54$, $p < 0.01$; $r = -0.44$, $p < 0.01$ respectively). Furthermore, the significant direct correlation has been found between the vitamins A and E levels and zinc level ($r = 0.62$, $p = 0.0005$; $r = 0.67$, $p = 0.00008$ respectively).

Our previous study proved that the prolonged ventilation leads to the development of serious complications in neonates [12]. So, zinc, vitamins A and E supplementation in the treatment of the neonates with established deficiency of these elements can, evidently, reduce the duration of ventilation and the risk of the development of ventilation-associated complications.

The received results show, that further studies are necessary to determine the maternal blood levels of zinc, vitamins A and E and compare them with cord blood levels and serum levels in newborns. We suppose that initial deficiency of these compounds in mothers leads to pregnancy and labour complications, which, in turn, lead to the births of neonates with severe respiratory distress when the invasive mechanical ventilation is necessary.

Conclusions

In infants on mechanical ventilation mode SIMV/PS a decrease of antioxidant vitamins A, E and zinc is observed.

Low serum levels of vitamins A, E and low blood levels of zinc are associated with the necessity of more prolonged mechanical ventilation in the neonates with respiratory disorders.

Zinc, vitamins A and E supplementation in the complex

treatment of neonates with respiratory disorders being on ventilation will, obviously, help to reduce the duration of invasive ventilation and decrease the frequency of its complications.

References

1. Halbertsma FJJ, Vaneker V, Sheffer GJ, et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of literature. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2005;10:382-391.
2. Lee WJ, Davis JD. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr. Opin. Pediatric*. 2011;23(2):161-166.
3. Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(4):191-196.
4. Shevchenko LI, Znamenskaja TK, Rosova KV. Status of pro-antioxidant system in healthy neonates during the period of adaptation. *Perinatology and pediatrics*. 2008;2(34):42-43.
5. Dobriansky DO. Lipid peroxidation, antioxidant defense and pulmonary injury in neonates. *Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2000;6:15-21.
6. Sokodayeva SK. Oxidative stress and antioxidant therapy in pulmonary diseases. *Pulmonology*. 2006;5:122-126.
7. Nagornaja NV. Oxidative stress: influence on human organism, methods of evaluation. *Child's health*. 2010;2(23):140-145.
8. Ross AC. Vitamin A and Carotenoids In Modern Nutrition in Health and Disease (10th edition). Philadelphia, 2006;351-375.
9. Traber MG. Vitamin E in Modern Nutrition in Health and Disease (10th edition). Philadelphia, 2006;434-441.
10. Legonkova TI. Clinical role of zinc deficiency for mother and child. *Russian pediatric journal*. 2003;5:62-63.
11. Palta M, Gabbert D, Fryback D. Development and validation of an index scoring baseline respiratory disease in very low birth weight neonate. *Pediatrics*. 1990;86(5):714-721.
12. Slivinska-Kurchak Khr. B. Ventilation-associated complications in neonates. *Modern pediatrics*. 2013;2:58-61.

The statistical evaluation of concomittant pathologic processes in prostatic adenoma

Ie. Zota, *V. Bobu, V. Petrovici, L. Sinitsina, A. Tanase

Department of morphopathology, Department of urology and surgical nephrology
Nicolae Tesmitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: victor.bobu64@gmail.com. Manuscript received April 22, 2013; revised June 11, 2013

Abstract

This study aims to assess the statistical figures of morphopathological aspects of prostatic adenoma using the methods of statistical processing and analyzing to determine the informative indices of variability and the trend of the development of the pathological processes concurrent to the Benign Prostate Hiperplasia (BPH). It has been found that in 30 patients aged 45-68 along with BPH the pathological processes with a predominance of the inflammatory, dystrophic and discirculatory ones, involving all the structural elements of the adenoma and its bordering zones, have been identified. The level of activity of the processes, including the inflammatory processes in the peripheral area has been found out. The inflammatory processes of moderate and emphasized activity (the IInd and III^d degrees) have made up a maximum frequency and accounted for 77% of the cases, being followed by circulatory disorders of the IInd and III^d degrees of activity, what has corresponded to 76% of cases.

Key words: adenoma, prostate, benign prostatic hyperplasia, prostatitis, statistics.

Статистическая оценка сопутствующих патологических процессов при аденоме простаты

Ие. Зота, В. Бобу, В. Петрович, Л. Синицина, А. Танасе

Реферат

В данном исследовании отражена статистическая оценка морфопатологических аспектов, выявленных при аденоме простаты, использованы методы статистической обработки и анализа для выявления информативных параметров вариабельности, а также тенденции развития патологических процессов, которые сопутствуют доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП). Установлено, что у 30 пациентов в возрасте 45-68 лет, одновременно с ДГП присутствуют патологические процессы, преимущественно воспалительные, дисциркуляторные и дистрофические, включающие все структурные элементы аденомы и ее пограничной зоны. Выявлена степень активности процессов, в том числе на периферии, что соответствовало зоне энуклеации аденомы. Воспалительные процессы умеренной и выраженной степени активности (II-III степень) соответствовали максимальной частоте и составили 77% случаев, за ними следовали дисциркуляторные нарушения II-III степени, которые составили 76%.

Ключевые слова: аденома, доброкачественная гиперплазия простаты, простатит, статистика.

Actualitatea problemei

Adenomul de prostată, actualmente mai des întâlnită noțiunea de hiperplazie benignă a prostatei (HBP), este una din cele mai frecvente patologii urologice la bărbații de vârstă

înaintă [22, 4, 21, 16]. McNeal JG, (1983) remarcă că HBP reprezintă o proliferare celular-tisulară, care are loc exclusiv în zona de tranziție și la nivelul glandelor periuretrale [13, 15]. Frecvențe maxime ale HBP fiind înregistrate după vârsta de

50 de ani, este caracterizată histopatologic prin hiperplazia difuză sau focală a prostatei cu o simptomatologie predominantă clinic de dereglările micțiunii [22, 17].

O revizuire a literaturii de specialitate, autohtonă și din străinătate, din ultimele decenii, efectuată de noi, demonstrează opinii contradictorii referitor la originea, caracterul clinico-morfologic și gradul de activitate a proceselor patologice, precum și evoluția manifestărilor simptomatice ale HBP. Trebuie de menționat faptul că până în prezent nu există un consens în stabilirea cu certitudine a diagnosticului imagistic și morfopatologic al gradului de extindere a HBP, opinie similară expusă și de alți autori (Lepor H., 2004) [10]. În opinia unor autori, rolul-cheie în HBP îl constituie tulburările hormonale și sindromul metabolic, de asemenea fiind expuse și unele opinii referitor la rolul patologiei inflamatoare, acestea fiind într-un număr infim de mic [19, 20, 11]. În același context autorul remarcă că aspectele fiziopatologice, epidemiologice, și proveniența patogenetică a HBP sunt până în prezent incomplet relatate [11, 1]. Referitor la incidența HBP în coraport cu vârsta pacienților, de asemenea, în literatura de specialitate sunt expuse diverse opinii, frecvent contradictorii. În baza unui studiu efectuat la problema HBP, Калиниченко С.Б. (2009), afirmă că în mare parte bărbații cu vârsta cuprinsă între 40-50 de ani deja suportă schimbări hiperplazice glandulare în parenchimul prostatic [6, 21]. Conform opiniei majoritare din ultimele decenii, circa 60% dintre pacienți manifestă schimbări histologice ale HBP după vârsta de 60 de ani, din care în circa 40% din cazuri manifestă o simptomatologie clinică respectivă. În acest context Dr. F. Miclea menționează că frecvența manifestărilor clinice ale HBP la vârsta de 60 de ani constituie 60%, iar la 70 de ani și 80 de ani se înregistrează respectiv în 70% și 80% cazuri, afirmație exprimată și de alți cercetători. În această ordine de idei, unii autori remarcă faptul că probabilitatea incidenței HBP la vârsta de 40-49 de ani este de 11,3 % și la vârsta de 80 de ani - 81,4 % [14, 17, 6, 23]. O altă problemă nu mai puțin semnificativă, în pofida variației largi a tacticilor medico-chirurgicale și destul de problematică, o constituie evoluția perioadei pre- și postoperatorii, frecvent determinată de apariția diverselor complicații. Cu referință la dinamismul progresării anuale a HBP, conform unor studii din ultimii ani, aceasta are o evoluție de circa 0,6 mm pe an [13].

Astfel, numărul infim de mic al lucrărilor, inclusiv în Republica Moldova, cu referință la particularitățile proceselor patologice care însoțesc HBP, cele existente nefiind relevante și neelucidând detaliat problema particularităților morfopatologice, uneori fiind și contradictorii, constituie un argument concludent pentru efectuarea unui studiu asupra evaluării aspectelor morfopatologice lezionale în HBP. Lucrarea de față reflectă cele mai importante particularități relevate de noi în cadrul HBP la nivel de noduli și la limita lojei de adenomectomie.

Scopul studiului dat vizează evaluarea statistică a aspectelor morfopatologice constatate în adenomul de prostată prin utilizarea metodelor de prelucrare și analiză statistică în determinarea indicilor informaționali ai variabilității, precum și a tendinței de evoluție a proceselor lezionale în HBP.

Material și metode

Drept material pentru studiul dat a servit rezultatul explorărilor histologice ale pieselor operatorii (structurile nodulare adenomatoase) și biopsiile prelevate la limita enucleării nodulilor (10 cazuri) în rezultatul adenomectomiei transvezicale în HBP de la 30 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 45-68 de ani. Probele tisulare au fost inițial fixate în sol. formol neutru de 10%, ulterior tratate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice. La etapa de colorație au fost utilizate colorațiile *H&E*, *van Gieson*, *Azur-eozină*. Pentru evaluarea statistică comparativă a caracterului și gradului de activitate a proceselor patologice atestate concomitent adenomului prostatic, în dependență de componentul structural tisular (*stroma fibromusculară, componentul acinar-ductal glandular și la limita zonei periferice de enucleere*) s-a elaborat o scară de apreciere a modificărilor atestate, în care: 0 – fără modificări; 1 – gradul I (activitate slabă); 2 – gradul II (activitate moderată); 3 – gradul III (activitate pronunțată). Datele obținute în baza explorărilor histologice s-au prelucrat, utilizând prelucrarea statistică în pachetul de Soft STATISTICA 7.0.61.0 En al companiei StatSoft, Inc. (SUA), (2006) prin metode de analiză statistică variațională, construirea histogramelor [2, 15].

Rezultate

În cadrul studiilor întreprinse și realizate pe parcursul ultimilor 2-5 ani asupra HBP și evaluării managementului medico-chirurgical s-a remarcat faptul că odată cu particularitățile hiperplazice ale parenchimului glandular (fig. 1A) s-a constatat o gamă largă de modificări patologice la nivel de stromă (fig. 1B), structurilor acinar-glandulare și în zona de enucleere a nodulilor în HBP (fig. 2-4). Analiza particularităților lezionale efectuată de noi de pe poziții anatomice și patogenetice au permis o cuantificare a acestora în: *proces inflamatorii (infiltrativ celulare și proliferativ-fibroplastice)*, *proces distrofice, tulburări vasculare-circulatorii*, fiind evaluate statistic conform zonelor morfostructurale ale nodulilor în HBP (fig. 5).

În conformitate cu datele analizelor statistice comparative (fig. 6), procesele patologice identificate histologic concomitente adenomului prostatic cu implicarea stromei fibro-musculare au alcătuit $21,2 \pm 2,35$; ale componentului acinar-ductal – $22,76 \pm 2,35$ și în zona periferică de enucleere $22,3 \pm 1,99$. Astfel, analiza comparativă a proceselor patologice detectate în adenomul voluminos de prostată, în coraport cu zonele examinate, la diferite niveluri ale componentelor structurale, efectuată în baza datelor obținute nu a stabilit deosebire statistică între acestea ($p > 0,05$).

Conform analizei reflectate în histogramele de distribuție a pacienților (fig. 7) în baza activității proceselor patologice decelate în componentul *structural stromal fibromuscular* s-a constatat că în cadrul proceselor inflamatorii *infiltrativ-celulare (A)*, incidența activității s-a repartizat aproximativ egal, cu predominarea nesemnificativă a activității de gr. III, constituind 37%. O altă incidență s-a stabilit la procesele inflamatorii *proliferativ-fibroplastice (B)*, unde valorile maxime au revenit activității de gr. I (43%), fiind urmată de gr. II

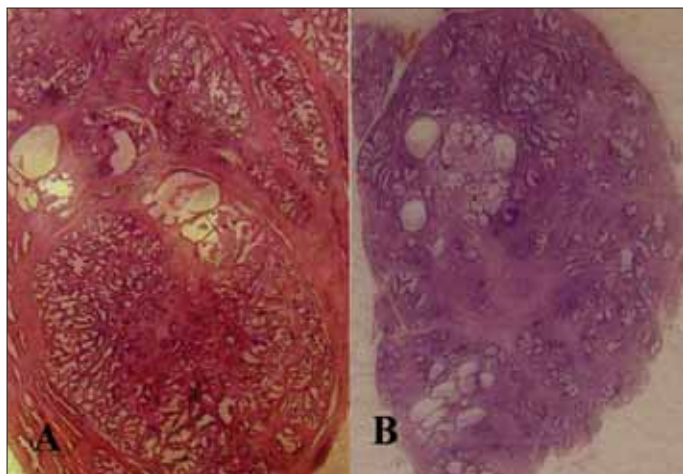


Fig. 1. Aspect microtopografic al prostatei în hiperplazia benignă x 4 Colorație VG (A) și H&E *B).

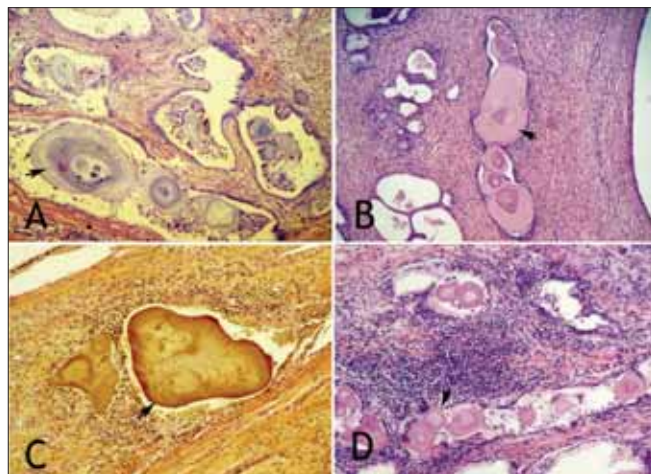


Fig. 2. Aspect microscopic de ansamblu al leziunilor distrofice (a-b) și distrofico-inflamatorii (c-d) în HBP x 75. Colorație H&E (ABD) și van Gieson (C).

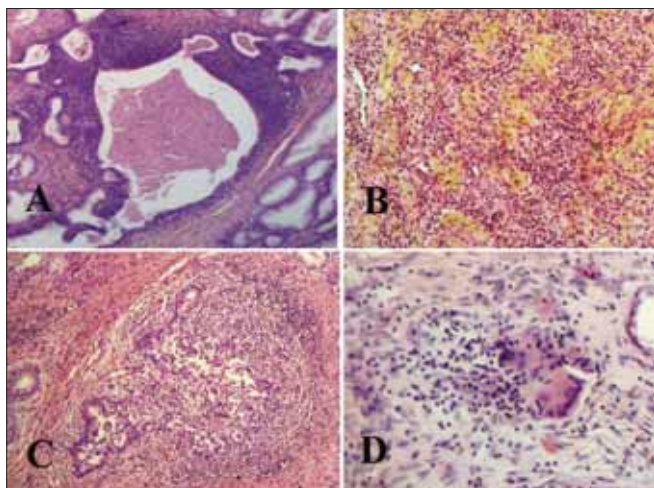


Fig. 3. Leziuni inflamatorii acinar-ductale (a, c) și stromale (b, d) în HNP Colorație H&E (ACD) și van Gieson (B) x 100.

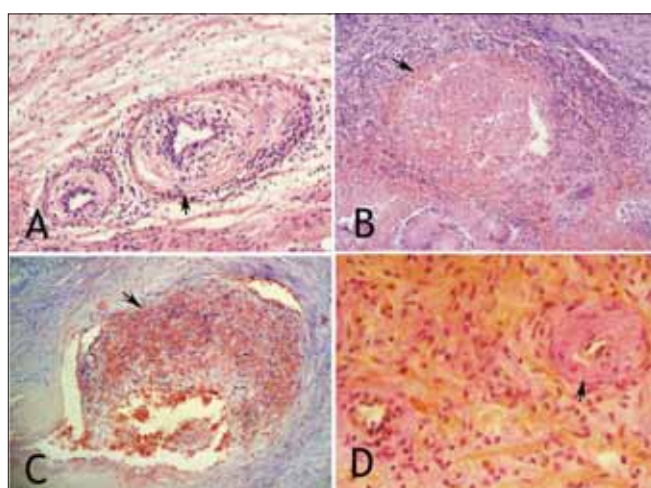


Fig. 4. Leziuni vasculare și circulatorii în HNP Colorație H&E (ABC) și van Gieson (D) x 100.

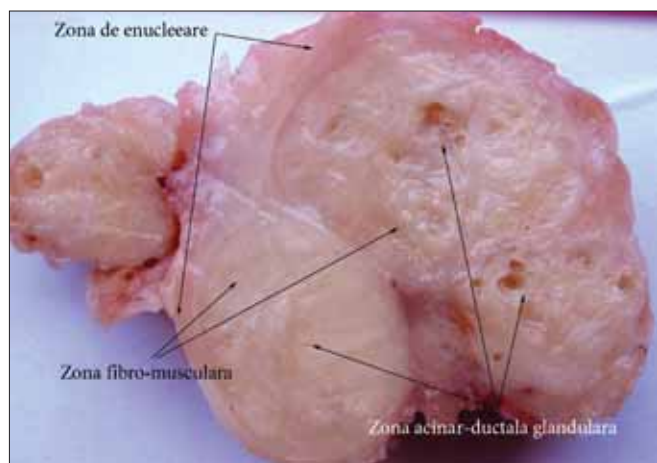


Fig. 5. Aspect macroscopic al adenomului prostatic și zonelor examinate. Macropreparat.

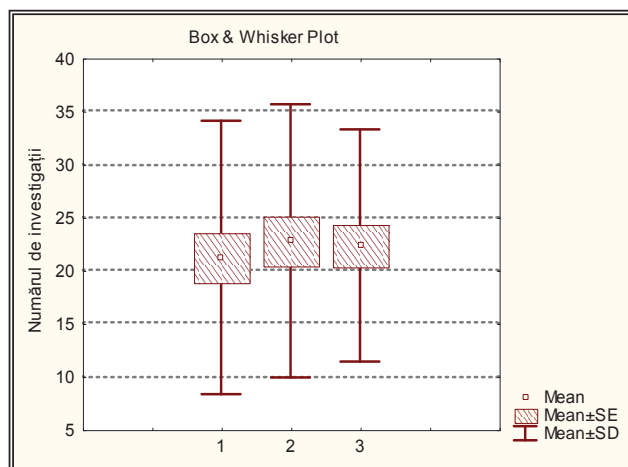


Fig. 6. Date comparative ale repartiției proceselor patologice concomitente adenomului prostatic. 1) Stroma fibro-musculară; 2) Componentul acinar.

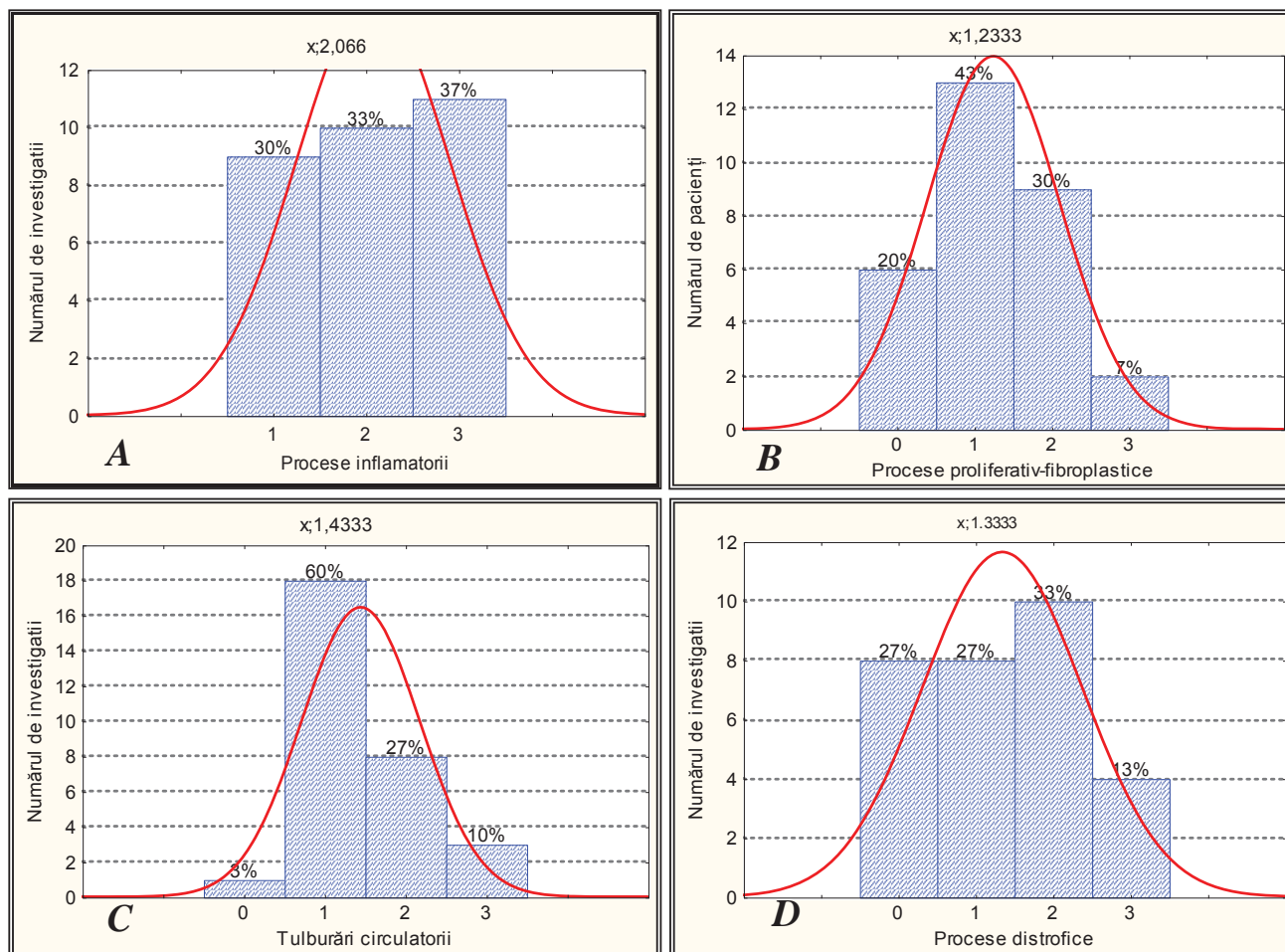


Fig. 7. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în stroma fibromusculară, unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – dereglări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

cu 30% și fără activitate 0 (20%). Totodată, în componentul stromal fibro-muscular s-a stabilit o tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvenței în direcția valorilor mici ale activității proceselor inflamatorii proliferativ-fibroplastice.

Tulburările circulatorii (C) au manifestat valori maxime ale gradului I de activitate, constituind 60%, comparativ cu gr. II (27%), gradul III (10%) și fără activitate 0 (3%). Conform histogramei respective, centrul de distribuție a frecvențelor, de asemenea, are o simetrie de stânga, deci spre valorile mici ale activității tulburărilor circulatorii. Histograma activității proceselor distrofice (D) a constatat absența activității, gr. 0 și activitate de gradul I în 27% din cazuri. Activitatea de gr. II s-a stabilit în 33%, iar incidența minimă revine activității de gr. III cu 13%. În cadrul proceselor distrofice, centrul de distribuție a frecvențelor are, de asemenea, o simetrie de stânga, deci având o tendință de deplasare în direcția valorilor mici ale activității proceselor distrofice.

Prin urmare, comparând valorile gradelor de activitate II și III s-a stabilit că locul primordial le revine proceselor inflamatorii celulare, care alcătuiesc 70%, urmate de procesele distrofice cu 46%, procesele proliferativ-fibroplastice 37% și tulburările circulatorii cu 37% din cazuri (fig. 5).

Prin analiza histogramelor de distribuție a proceselor

patologice în componentul *acinar-ductal glandular* (fig. 8), s-a constatat că în cadrul proceselor patologice inflamatorii *infiltrativ-celulare* (A), incidența maximă îi revine activității de gr. II, care alcătuiește 57%, după care urmează activitatea de gr. III cu 27% și gr. I cu 17% din cazuri. S-a stabilit o tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvențelor în direcția valorilor mari ale activității proceselor inflamatorii celulare. Histograma de distribuție a valorilor activității proceselor inflamatorii *proliferativ-fibroplastice* (B) a stabilit că incidența activității proceselor inflamator-proliferative s-a repartizat între gradele I și II de activitate, alcătuind 43% și 57%, respectiv.

În cadrul modificărilor circulatorii (C), incidența maximă le-a revenit dereglărilor de activitate slabă gr. I, alcătuind 60%, după care urmează, în descendență, gradele II (20%), III (13%) și fără activitate (17%). O tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvențelor se observă în direcția valorilor mici ale activității. Procesele distrofice reflectate prin histograma D au predominat în cazurile fără activitate și în activitatea de gr. II, constituind fiecare câte 33% din cazuri, iar gradele I și III au alcătuit fiecare câte 17%.

Așadar, analizând histogramele de distribuție a pacienților în baza activității proceselor patologice în componentul

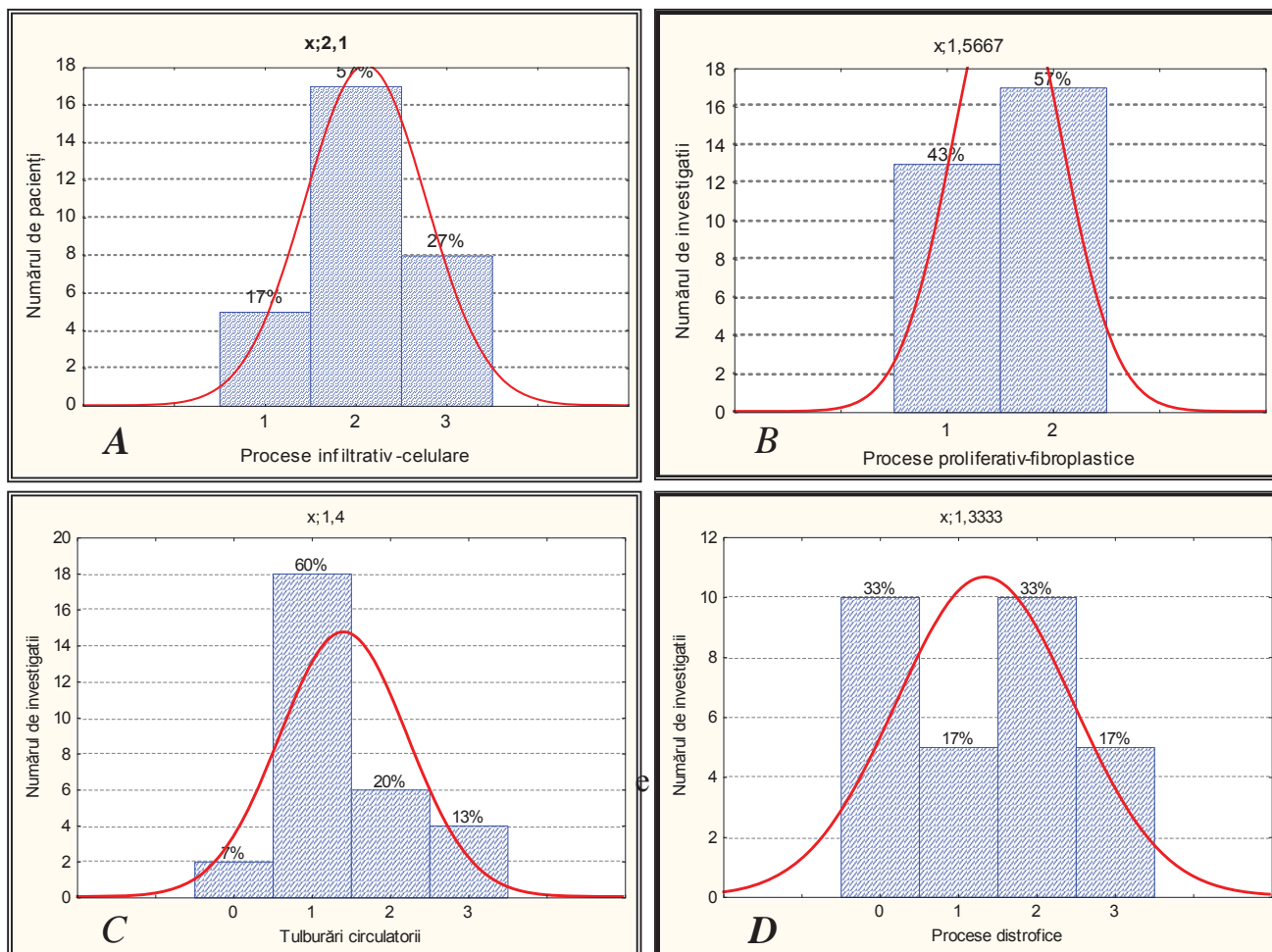


Fig. 8. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în componentul glandular acinar - ductal prostatic unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – tulburări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

structural acinar-ductal prostatic în hiperplazia de prostată s-a stabilit că incidența maximă le-a revenit proceselor inflamatorii infiltrativ celulare, unde gradele majore de activitate (II, III) alcătuiesc 84% din cazuri, iar activitatea proceselor proliferativ-fibroplastice s-a repartizat între gradele I și II, 43% și 57%, respectiv.

O particularitate semnificativă relevată în studiul dat au constituit-o rezultatele analizei reflectate în histogramele de distribuție a pacienților în baza activității proceselor patologice atestate în zona periferică, de enucleere a adenomului (fig. 9). În baza analizei s-a stabilit că în cadrul proceselor inflamatorii în această zonă (A) incidența maximă îi revine gradului II de activitate a leziunilor inflamatorii, alcătuind 40%, după care urmează gradul III cu 37%, apoi gradul I cu 20% și fără activitate a proceselor în cauză gr. 0 constituind doar 3%.

Conform histogramei din figura 9, s-a stabilit o tendință de deplasare spre dreapta a centrului de distribuție a frecvențelor, deci în direcția valorilor mari ale activității procesului inflamator celular. Analiza histogramei de distribuție în cadrul

proceselor proliferativ-fibroplastice (B) a stabilit că incidența maximă îi revine activității procesului patologic de gr. I, constituind 57% din cazuri, după care urmează gr. II – 27%, gr. III – 7% și lipsa activității proceselor – 10%. Gradul de distribuție a valorilor are o tendință de deplasare spre valorile mici ale proceselor proliferativ-fibroplastice. Incidența maximă în cadrul tulburărilor circulatorii (C) îi revine gradului II de activitate și alcătuiește 43%, după care urmează activitatea de gradul III cu 33% din cazuri. Gradul I a constituit 20% dintre pacienți și în 3% din cazuri nu s-a manifestat o activitate a tulburărilor circulatorii. În cadrul procesului distrofic (D) incidența maximă îi revine gradului de activitate 1-40%, după care urmează gradul II – 37%. Totodată, la 23% dintre pacienți nu s-a determinat o activitate a procesului distrofic.

Prin urmare, este de remarcat faptul că în baza histogramelor de distribuție a activității în zona de enucleere s-a stabilit că incidența maximă le revine proceselor inflamatorii cu grad avansat al activității (II și III), ele alcătuind 77%. Urmează tulburările circulatorii, unde gradele II și III de activitate au constituit 76%.

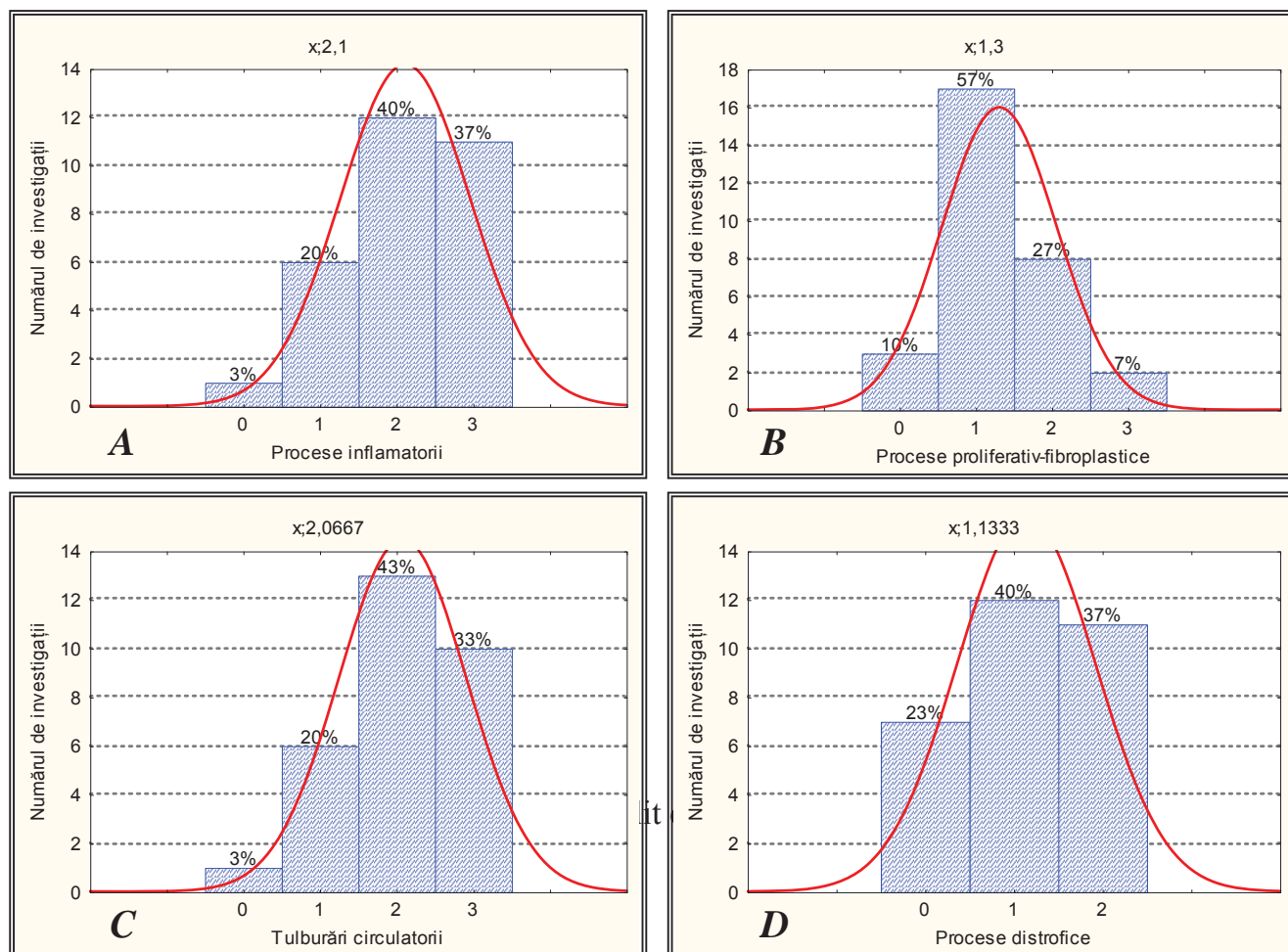


Fig. 9. Histogramele de distribuție a pacienților în funcție de activitatea proceselor patologice în zona de enucleere, unde: A – procese inflamatorii infiltrativ-celulare; B – procese inflamatorii proliferativ-fibroplastice; C – tulburări circulatorii; D – procese distrofice. Gradele de activitate: 0 – fără activitate; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

Discuții

Prezentul studiu a prezentat explorările țesutului prostatic în HBP și a relevat prezența unor particularități patologice evolute concomitent în componentul structural și la limita de enucleere, manifestând frecvent o consecutivitate a acestora în coraport cu zonele examinate, care au relevat un coraport dintre acestea de $21,2 \pm 2,35$ și $22,76 \pm 2,35$, fapt reflectat de rezultatele analizei statistice comparative, unde s-a atestat că $p > 0,05$, adică lipsa deosebiriilor statistice. În paralel s-a constatat că dezvoltarea HBP este însoțită frecvent de procese distrofice, acestea fiind caracterizate de diferite grade de activitate cu o frecvență de la 13% la 40%.

Una din particularitățile patologice atestate erau caracterizate de prezența corpusurilor amilacee și de calculi, fapt care indică la evoluția și frecvența litiazei de prostată în HBP. Conform unor studii la acest subiect, acestea conțin săruri: fosfat de calciu, magneziu, potasiu, carbonat de calciu sau calciu oxalat [5].

O altă particularitate relevată în rezultatul studiului morfopatologic și al analizelor statistice a constituit-o aprecierea caracteristicilor proceselor inflamatorii și a activității acestora,

care conform observațiilor noastre însoțesc HBP. Acest fapt, în ultimele decenii, constituie obiectul-cheie în discuțiile științifice, și anume, rolul proceselor inflamatorii în patogeneza HBP [18, 8].

De remarcat faptul, că procesele inflamatorii atestate în cadrul HBP manifestă frecvent un caracter cronic sau acut, cu o repartizare focală și difuză. Conform datelor literaturii de specialitate străine, frecvența proceselor inflamatorii în HBP oscilează de la 52,2% [24] la 98,0% [7].

Conform rezultatelor studiului efectuat de noi, incidența maximă le-a revenit proceselor inflamatorii cu activitate avansată, care a constituit în componentul acinar-ductal 84%, în stromă 70% și în zona de enucleere 77% din cazuri. Prin urmare, trebuie de menționat că în stromă și în zona de enucleere a nodulilor, comparativ cu zona acinar-ductală, procesele inflamatorii sunt asociate destul de des cu tulburările vascular-circulatorii cu o frecvență de 37% și 76% din cazuri, respectiv. În mare parte, procesul inflamator era prezentat cu predilecție de elementele limfocitare. În opinia noastră, specificarea completă a caracterului proceselor inflamatorii demonstrează că în HBP, preexistența sau coexistența unei

prostatite cronice, vorbesc despre originea acestei maladii, particularități observate și de alți cercetători [8, 9].

Astfel, constatăm că rezultatele examinărilor morfopatologice și analizei statistice efectuate au relevat date concludente cu impact științifico-practic asupra aprecierii activității principalelor procese patologice, care însoțesc HBP, în cadrul cărora predomină cele de origine inflamatorie cu un caracter cronic și acut, inclusiv în zona de enucleere. Acest fapt argumentează cu certitudine că la nivelul lojei după adenomectomie persistă un proces inflamator semnificativ, care constituie un risc major în pronosticul postoperatoriu.

Concluzii

În conformitate cu rezultatele examinărilor histologice și tehnologiilor informaționale statistice în HBP, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 45-68 de ani, concomitent cu evoluția hiperplaziei nodulare predomină procese de origine inflamatorie cronică cu divers grad de activitate, atât în structurile nodulare cât și la nivelul lojei adenomului.

Prin analiza histogramelor de distribuție a activității proceselor patologice în zona de enucleere s-a stabilit că incidența maximă le revine proceselor inflamatorii de activitate moderată și pronunțată (gradul II și III), ele alcătuind 77%, fiind urmate de dereglările circulatorii, unde gradele II și III de activitate au constituit 76% din cazuri.

Este relevantă importanța rezultatelor detectate prin aprecierea caracterului și gradului de activitate a proceselor patologice în HBP, astfel încât cunoscând nivelul activității lezionale în structurile HBP, se poate recurge la noi tentative chirurgicale-terapeutice în optimizarea unei terapii adecvate și de restabilire a hemostazei regionale.

References

1. Briganti Alberto, Capitanio Umberto, Suardi Nazareno, et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. *European Urology*. 2009;8(supliment):865-871.
2. Brehm K, Wolf M, Beland H, et al. Analysis of differential gene expression in *Echinococcus multilocularis* larval stages by means of spliced leader differential display. *Int. J. Parasitol.* 2003;33(11):1145-59.
3. Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med. J.* 2003;44(12):614-619.
4. Emberton M, Andriole G, De la Rosette I, et al. BPH. A progressive disease of the ageing male. *Urology*. 2003;61:267-273.
5. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol*. 2004;45:333-8.
6. Irani J, Brown CT, Meulen J, et al. A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int*. 2003;92:937-42.
7. Kohnen PW, Drach GW. Pattern of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J. Urol*. 1979;121:755-60.
8. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002;52:43-58.
9. Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol*. 2006;16:25-9.
10. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev. in Urology*. 2004;6(Suppl. 9):S3-S10.
11. Liu L, Li Q, Han P, et al. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2009;74:340-4.
12. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *J Urol*. 2009;182:1458-62.
13. McNeal JG. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Mono-grafy Urological*. 1983;4:3-33.
14. Miclea F. Hiperplazia benignă de prostată aspecte actuale de diagnostic și tratament. [Benign hiperplazia of prostate – actual aspects of diagnosis and treatment]. *Arta Medica*. 2006;Ed. specială:27-30.
15. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2008;53:1228-35.
16. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameter in international prostate symptoms core with dutasteride tamsulosin and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*. 2009;55:461-71.
17. Rosette JJMCH, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol*. 2001;40:256-64.
18. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest*. 1992;66:96-107.
19. Thompson TC, Yang G. Regulation of apoptosis in prostatic disease. *Prostate Suppl*. 2000;9:25-8.
20. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol*. 2005;40:121-8.
21. Kalinichenko SJu, Tyuzikov IA. Prakticheskaya andrologiya [Practical andrology]. M.: Prakticheskaya meditsina [M: Applied medicine]. 2009;399.
22. Kraevskiy NA, Smolyanikova AV, Sarkisova DS. Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholy cheloveka. [Pathoanatomical diagnostics of human tumours]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine], 1982;512.
23. Trapeznikova MF, Kazantseva IA. Morfologicheskaya otsenka roli vospaleniya predstatel noy zhelezy v razvitiy ostroy zaderzhki mocheispuskaniya u patsientov s dobrokachestvennoy giperplaziei prostaty [Morphological assessment of the role of the prostate gland inflammation in the development of a sharp delay of the urination in the patients with a good-quality hyperplasia of prostate]. Materialy 3-y Vserossiyskoy konferentsii [Materials of the 3rd All-Russian conference]. Moskva [Moscow], 2006;123-124.
24. Holafyan AA. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskih issledovaniy [Modern statistical methods of medical researches]. 2008;320.

Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova

*I. Mihu¹, P. Crudu², O. Tighineanu¹, D. Clichici³

¹Research Institute of Mother and Child Health Care, ²Department of Pediatrics, ³National Center of Health Management Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: mihu_ion@yahoo.com. Article received May 03, 2013, accepted June 12, 2013

Abstract

The article presents the morbidity analysis of gastrointestinal pathologies among the children's population in Moldova during the period of 2006-2011 in terms of statistical indicators of such digestive diseases as gastritis and duodenitis, gallstones, pancreatitis, stomach and duodenal ulcers as well as inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). The data of National Bureau of Statistics, National Center of Health Management and other investigations, containing official data, have been used. During these 5 years both the prevalence and incidence of the digestive pathologies were rising, taking the second and the third places in the rating of the first three nosologies being after respiratory diseases and injuries. Yet, the trigger factors as well as the relapses of gastrointestinal and hepatobiliary diseases remain completely neglected in clinical assessments and in the management of children's behaviour. Thus, maintaining the health of children is crucial to the health condition and longevity of future adults. After the multidimensional analysis of the indicators a number of proposals have been outlined to reduce the level of digestive diseases morbidity.

Key words: morbidity, gastrointestinal diseases, children.

Заболееваемость желудочно-кишечного тракта у детей Республики Молдова

*И. Миху¹, П. Круду², О. Тигиняну¹, Д. Кликич³

Реферат

В статье приводится анализ патологий желудочно-кишечного тракта у детей Республики Молдова на период 2006-2011 гг. Используются статистические показатели таких пищеварительных заболеваний как гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, панкреатит, язва и воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона). Задействованы данные Национального Бюро Статистики, Национального Центра Менеджмента Здравоохранения, а также результаты других исследований, содержащих официальные данные. На протяжении этих 5-ти лет, как распространенность, так и рост заболеваемости патологиями пищеварительной системы постоянно увеличиваются, занимая вторую и третью позиции после заболеваний дыхательных путей и травм в рейтинге первых трех нозологий. Несмотря на это, факторы вызывающие данные патологии, а также рецидивирующие желудочно-кишечные и гепатобилиарные заболевания остаются полностью без внимания в клинических исследованиях и, соответственно, терапевтическое поведение детей не корректируется должным образом. А поддержание здоровья ребенка является решающим для состояния здоровья и долголетия будущего взрослого. После многомерного анализа показателей приведен ряд предложений для снижения порога заболеваемости пищеварительными патологиями.

Ключевые слова: заболеваемость, желудочно-кишечные болезни, дети.

„Copilul are dreptul de a se bucura de cea mai bună stare de sănătate, pe care o poate atinge, și de a beneficia de serviciile medicale și de recuperare, necesare pentru asigurarea realizării efective a acestui drept” (Convenția Drepturilor Copilului adoptată în 20 noiembrie 1989 de Adunarea Generală a Națiunilor Unite, art. 43) [1]. Actualmente, direcțiile orientate spre ameliorarea sănătății au devenit parte componentă a celor mai importante decizii statale (SCERS, Planul de Acțiuni UE – Republica Moldova, Obiectivele de dezvoltare ale Mileniului, Politica Națională de Sănătate, Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate etc.) [2, 3]. Politica Națională de Sănătate a RM susține că „asigurarea unui început sănătos în viață va fi considerată o prioritate a statului, fiind stabilite mecanismele de finanțare și de asigurare a serviciilor de asistență medicală și socială calitative pentru mamă și copil, în vederea respectării prevederilor stipulate în Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului” [3, 12]. Aceste decizii statale, la fel, au o prerogativă majoră de a crește accesibilitatea la asistență medicală, având ca unul din obiective diminuarea patologiei cronice. Deoarece,

cercetările naționale anterioare (1985-1997) au demonstrat, că nivelul incidenței stabilite în baza adresării după servicii medicale a pacienților, constituie doar a treia parte din morbiditatea real estimată [4]. Totodată, creșterea adresabilității, va permite o analiză minuțioasă a morbidității și aprecierea factoriilor de risc, ce au condiționat modificarea structurii morbidității populației în secolul trecut, dominată de maladii infecțioase, într-o morbiditate determinată preponderent de maladii nontransmisibile. Iar polimorfismul etiologic exogen dictează implementarea măsurilor raționale de prevenire și diminuare a impactului factorilor nocivi asupra organismului uman [4, 5], în special asupra organismului în dezvoltare.

Material și metode

În acest studiu, ne propunem o analiză a morbidității în patologia gastrointestinală la copiii din Republica Moldova, fundamentată pe datele colectate la *Centrul Național de Management în Sănătate și Biroul Național de Statistică*. Sunt analizate incidența, prevalența și structura acestor maladii în funcție de timp, loc și principalele forme nozologice.

Rezultate obținute

Pe parcursul ultimilor ani, în Republica Moldova se relevă o expansiune a patologiei gastrointestinale, vizând direct morbiditatea generală în populația pediatrică, astfel că pe parcursul anilor 2007-2011, ea a ocupat poziția a II-a – III-a din clasamentul primelor trei nozologii, după bolile aparatului respirator și leziunile traumatice (tab. 1).

suficiența sau chiar lipsa asigurării cu medici pediatri, astfel că pe parcursul anilor 2010 și 2011, în sistemul de sănătate au activat 332 și respectiv 376 de medici pediatri, iar medici gastroenterologi 81 și respectiv 90, la o populație pediatrică de 727,2 mii, la 1 ianuarie 2012 (tab. 2).

Conform datelor statistice oficiale morbiditatea gastro-intestinală este dominată de gastrită și duodenită, urmată de

Tabelul 1

Morbiditatea în populația pediatrică

Patologiile	2007		2008		2009		2010		2011	
	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I
Boli ale ap. respirator	41,3	48,95	34,89	41,6	46,8	55,5	41,03	49	47,26	56,3
Leziuni traumatice	8,86	11,35	8,52	11,29	6,15	7,7	8,86	11,35	5,47	-
Boli ale ap. digestiv	7,12	4,47	7,7	4,53	6,61	3,82	7,12	4,47	7,05	4,48
Boli ale pielii	5,7	6,94	5,63	7,03	4,97	5,86	5,7	6,93	5,2	6,18
Boli ale sângelui	5,66	4,03	5,81	4,02	5,26	3,51	5,66	4,03	5,73	4
Boli oculare	3,4	2,29	3,74	2,65	3,31	2,2	3,49	2,28	3,51	2,34
Boli ale urechii	1,93	2,11	2,08	2,31	1,84	2,02	1,93	2,11	2,1	2,32
Boli ale ap. genito-urinar	3,59	1,88	3,75	1,9	3,35	1,7	3,59	1,9	3,32	1,7
Boli ale SNC	3,4	1,46	3,27	1,6	2,94	1,5	3,16	1,5	2,82	1,4
Tulburări mentale	3,61	1,32	3,76	1,31	3,57	1,24	3,61	1,32	3,3	1,2
Boli endocrine	1,95	1,05	2,03	1,06	1,7	0,93	1,95	1,05	2	1,09
Boli ale ap.osteo-articular	1,52	1,15	1,43	1,1	1,29	1	1,52	1,1	1,3	0,9
Malformații congenitale	0,15	0,7	1,6	0,6	1,37	0,5	1,63	0,7	1,7	0,7
Boli ale ap. circulator	0,91	0,34	1,21	0,5	0,93	0,3	0,91	0,3	0,9	0,4
Sarcina, nașterea, lăuzia	0,1	0,13	0,15	0,2	0,11	0,14	0,1	0,13	0,1	0,12
Tumori	0,2	0,1	0,18	0,09	0,15	0,07	0,2	0,1	0,18	0,1

Atât prevalența (P), cât și incidența (I) morbidității prin patologiile digestive este în ascensiune continuă (fig. 1), însă factorii triggeri declanșatori și cei de recidivare a maladiilor gastrointestinale și hepatobiliare nu sunt elucidați complet sau sunt neglijați în evaluarea clinică și conduita terapeutică a copiilor.

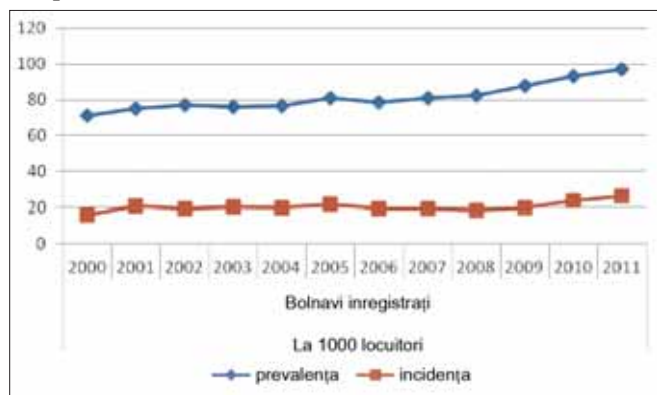


Fig. 1. Morbiditatea generală prin bolile aparatului digestiv. Datele Biroului Național de Statistică, 2012.

Un alt dezavantaj major în creșterea morbidității este in-

pancreatită, litiază biliară, ulcer gastric și duodenal și, în final, colita ulceroasă și boala Crohn (fig. 2, 3). Însă, gastroenterologia contemporană include o gamă mult mai vastă de patologii, cum ar fi boala celiacă, malabsorbția intestinală, afecțiuni care se remarcă prin complicații severe și ireversibile, ceea ce favorizează un pronostic rezervat pentru pacienți, însă datele acestor maladii nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

Morbiditatea gastro-intestinală poate fi caracterizată și prin variabilitate zonală (fig. 4, 5, 6), însă această diferență de morbiditate este ireală, deoarece considerăm că este bazată pe subestimarea cazurilor de maladii digestive.

Cea mai înaltă incidență a gastritei și duodenitei este înregistrată în regiunea Centru (1184 de cazuri), dintre care în Anenii Noi (219); Strășeni (211); Hâncești și Ialoveni (147), iar cea mai mică este în Nisporeni (29 de cazuri) și Criuleni (37 de cazuri). În regiunea de Nord, incidența maximă de 943 de cazuri este înregistrată în orașul Bălți (161); Sângerei (146); Soroca (143), iar cea mai mică - în Râșcani și Ocnița, cu 6 și respectiv 11 cazuri. Regiunea de Sud se caracterizează prin cea mai mică incidență, Cantemir - 98 de cazuri și Leova - 7 cazuri (fig. 7).

Gastrita și duodenita este urmată de pancreatită, pato-

Tabelul 2

Asigurarea cu medici pediatri și gastroenterologi, în arealul Republicii Moldova

	Pediatri				Coeficientul cumulării		Gastroenterologi				Coeficientul cumulării	
	abs.		La 10 mii loc.		%		abs.		La 10 mii loc.		%	
	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011
RDD mun. Chișinău	65	66	0,8	0,8	1,0	1,0	17	19	0,2	0,2	0,9	1,0
RDD "Nord"	44	57	0,4	0,6	1,5	1,4	9	9	0,1	0,1	1,1	1,1
mun. Bălți	19	19	1,3	1,3	1,3	1,3	4	4	0,3	0,3	0,9	0,8
Briceni	3	3	0,4	0,4	1,3	0,8	-	-	-	-	-	-
Dondușeni	1	3	0,2	0,7	2,0	1,2	-	-	-	-	-	-
Drochia	3	4	0,3	0,4	1,5	1,4	-	-	-	-	-	-
Edineț	3	4	0,4	0,5	1,3	1,1	3	3	0,4	0,4	1,0	1,0
Fălești	2	2	0,2	0,2	1,3	1,3	-	-	-	-	-	-
Florești	3	6	0,3	0,7	2,8	1,8	1	1	0,1	0,1	1,0	1,0
Glodeni	2	3	0,3	0,5	1,1	1,3	-	-	-	-	-	-
Ocnîța	-	1	-	0,2	-	2,0	-	-	-	-	-	-
Râșcani	2	5	0,3	0,7	1,3	1,2	-	-	-	-	-	-
Sângerei	2	2	0,2	0,2	1,1	2,3	-	-	-	-	-	-
Soroca	4	5	0,4	0,5	1,8	1,6	1	1	0,1	0,1	1,0	1,0
RDD "Centru"	45	45	0,4	0,4	1,2	1,3	7	7	0,1	0,1	1,1	1,1
Anenii Noi	3	3	0,4	0,4	1,2	1,3	1	1	0,1	0,1	2,0	2,0
Călărași	4	4	0,5	0,5	0,8	0,9	-	-	-	-	-	-
Criuleni	5	6	0,8	0,8	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-
Dubăsari	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hâncești	6	8	0,5	0,7	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-
Ialoveni	5	5	0,5	0,5	0,8	1,0	1	1	0,1	0,1	1,0	1,0
Nisporeni	2	2	0,3	0,3	1,5	1,1	-	-	-	-	-	-
Orhei	6	6	0,5	0,5	1,3	1,3	3	3	0,2	0,2	1,0	1,0
Rezina	3	2	0,6	0,4	1,2	1,5	-	-	-	-	-	-
Strășeni	4	3	0,4	0,3	1,6	2,2	1	1	0,1	0,1	1,0	1,0
Șoldănești	1	2	0,2	0,5	1,5	1,3	-	-	-	-	-	-
Telenești	2	1	0,3	0,1	1,5	3,0	-	-	-	-	-	-
Ungheni	4	3	0,3	0,3	1,4	1,8	1	1	1	0,1	1,0	1,0
RDD "Sud"	17	22	0,3	0,4	1,7	1,7	2	3	0,04	0,1	1,3	1,2
Basarabeasca	1	2	0,3	0,7	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-
Cahul	6	7	0,5	0,6	1,3	1,4	1	1	0,1	0,1	1,0	1,0
Cantemir	1	2	0,2	0,3	2,0	3,0	-	1	-	0,1	-	1,0
Căușeni	2	2	0,2	0,2	2,8	3,4	-	-	-	-	-	-
Cimișlia	3	4	0,5	0,7	1,8	1,4	-	-	-	-	-	-
Leova	2	2	0,4	0,4	1,0	1,4	-	-	-	-	-	-
Ștefan-Vodă	1	2	0,1	0,3	2,0	1,0	1	1	0,1	0,1	1,5	1,5
Taraclia	1	1	0,2	0,2	2,3	2,0	-	-	-	-	-	-
RDD "UTA Găgăuzia"	6	9	0,4	0,6	1,1	1,2	-	-	-	-	-	-
Comrat	2	2	0,3	0,3	1,1	1,6	-	-	-	-	-	-
Ceadăr-Lunga	3	6	0,5	0,9	1,0	0,8	-	-	-	-	-	-
Vulcănești	1	1	0,4	0,4	1,5	2,5	-	-	-	-	-	-
Total pe municipii	84	85	0,9	0,9	1,1	1,0	21	23	0,2	0,2	0,9	0,9
Total pe raioane	93	114	0,4	0,4	1,4	1,4	14	15	0,1	0,1	1,2	1,2
Instituții republicane	120	120	-	-	0,5	0,5	35	35	-	-	0,7	0,8
Total pe MS	297	319	0,8	0,9	0,9	0,9	70	73	0,2	0,2	0,9	0,9
Alte ministere	35	57	-	-	0,1	0,1	11	17	-	-	0,6	0,5
Total pe Republică	332	376	0,9	1,1	0,8	0,8	81	90	0,2	0,3	0,8	0,8

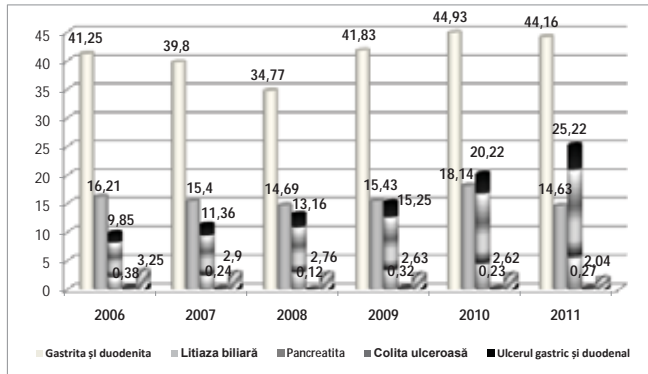


Fig. 2. Incidența patologiilor gastrointestinale la copii.

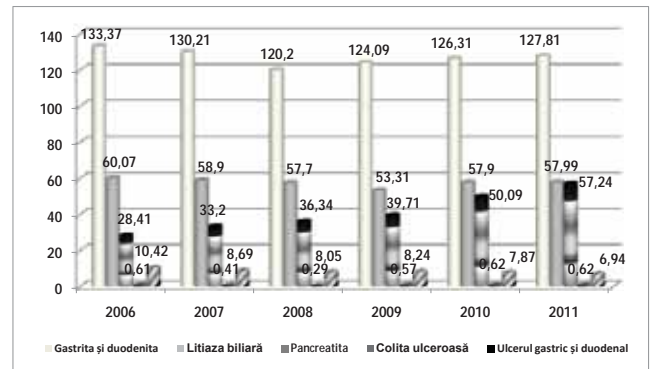


Fig. 3. Prevalența patologiilor gastrointestinale la copii.

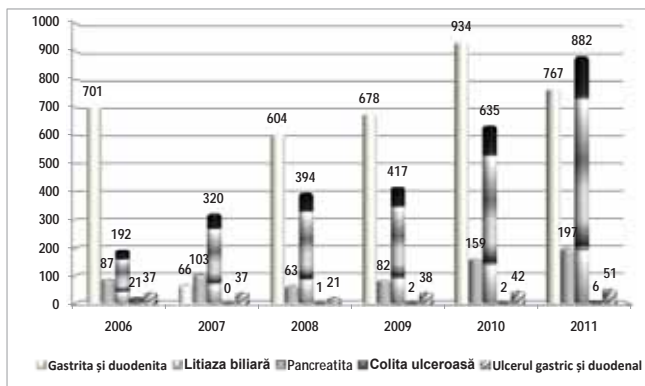


Fig. 4. Morbidity prin maladiile digestive, în mun. Chișinău.

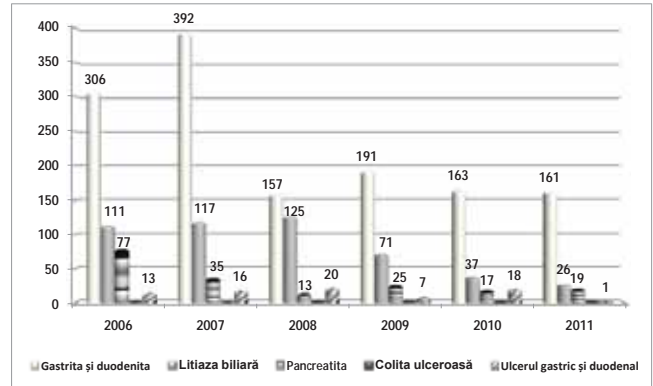


Fig. 5. Morbidity prin maladiile digestive, în orașul Bălți.

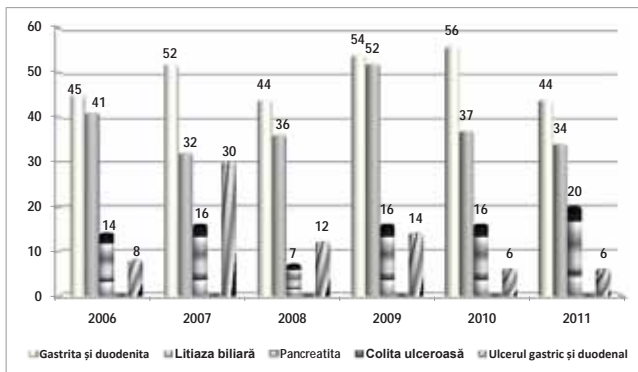


Fig. 6. Morbidity prin maladiile digestive, în orașul Cahul.

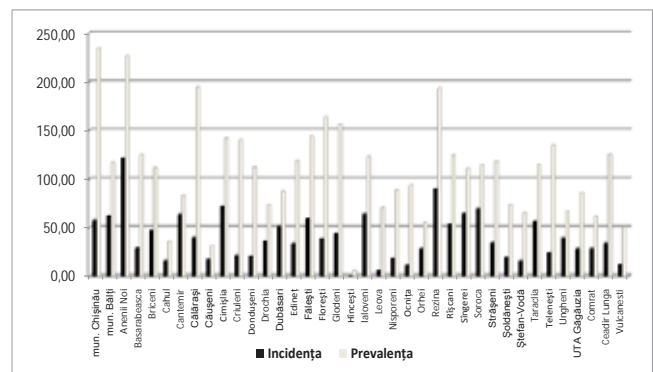


Fig. 7. Incidența și prevalența gastritei și duodenitei la copii, 2011.

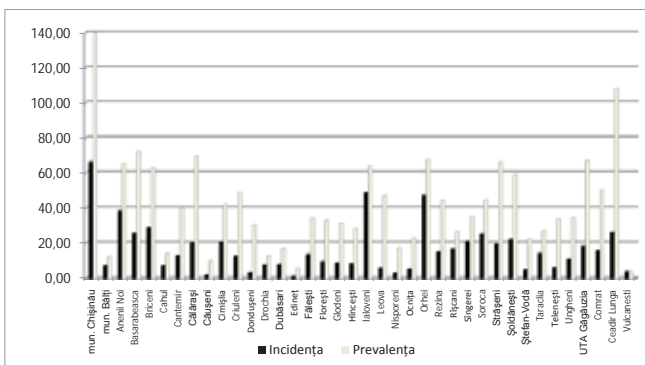


Fig. 8. Incidența și prevalența pancreatitei la copii.

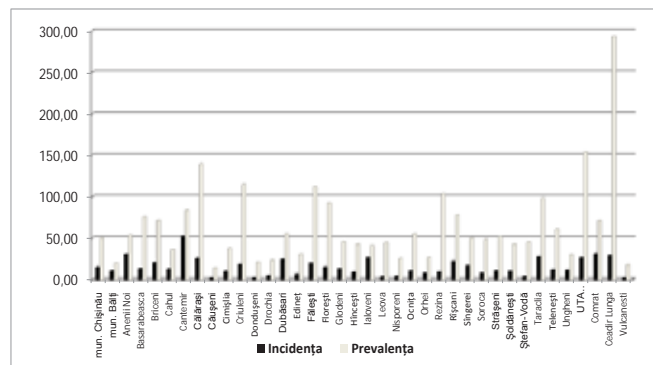


Fig. 9. Incidența și prevalența litiazei biliare la copii.

logie mai puțin specifică pentru copii, dar cu o pondere în expansiune, în ultimii ani. Atât incidența, cât și prevalența pancreatitei la copii este în creștere continuă (fig. 8), având o incidență maximală în zona de Centru, Hâncești și Ialoveni câte 112 cazuri, iar la Nisporeni - doar 5 cazuri. În zona de Nord, incidența de predilecție o deține Soroca cu 52 de cazuri, urmată de Sângerei cu 48 de cazuri, iar raioanele cu incidență minimă sunt Edineț și Ocnița, câte 2 și, respectiv, 5 cazuri. În regiunea de Sud, întâietatea o deține Cimișlia (28 de cazuri), iar cele mai puține cazuri sunt înregistrate în Căușeni (4 cazuri).

Dintre alte patologii ale tractului gastrointestinal care, de asemenea, se atestă într-o proporție mare în republica noastră, face parte litiaza biliară, ocupând locul III în morbiditatea patologiei gastrointestinale la copii, preponderent în localitățile: Călărași, Criuleni, Taraclia, Ciadăr-Lunga (fig. 9). Ulcerul gastric și duodenal s-a remarcat cu predilecție în Călărași, Glodeni, Telenești, Ciadăr-Lunga (fig. 10).

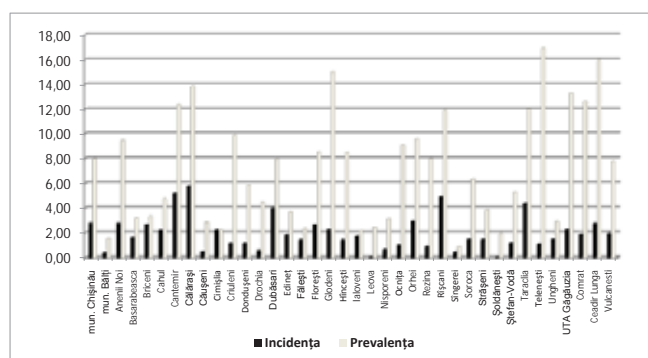


Fig. 10. Incidența și prevalența ulcerului gastric și duodenal la copii.

Pe ultimul loc în structura morbidității copiilor de diferite vârste și a adolescenților se află bolile inflamatorii intestinale: colita ulcerosă și boala Crohn, având ponderea cea mai înaltă în Telenești, Ștefan-Vodă și Căușeni (fig. 11).

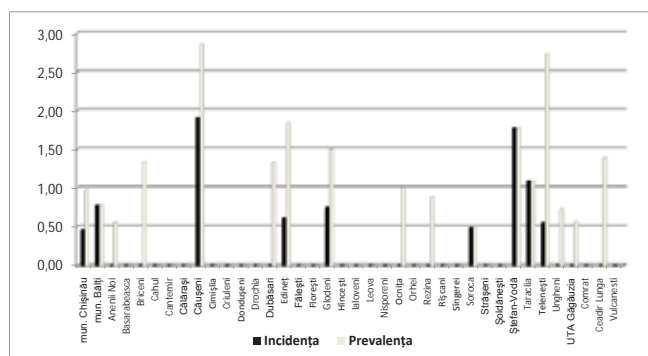


Fig. 11. Incidența și prevalența colitei ulcerose și bolii Crohn la copii.

Asigurarea și menținerea stării de sănătate a copiilor este extrem de importantă, începând cu perioada precoce de dezvoltare a organismului și continuând cu deprinderile favorabile și vicioase ce vor avea o influență decisivă asupra stării de sănătate și a longevității viitorului adult. Însă, în Republica Moldova acest obiectiv rămâne a fi un deziderat greu de atins, luând în considerație ascensiunea afecțiunilor

tumorale (fig. 12), care ocupă locul II după mortalitate, iar locul III - maladiile sistemului digestiv.

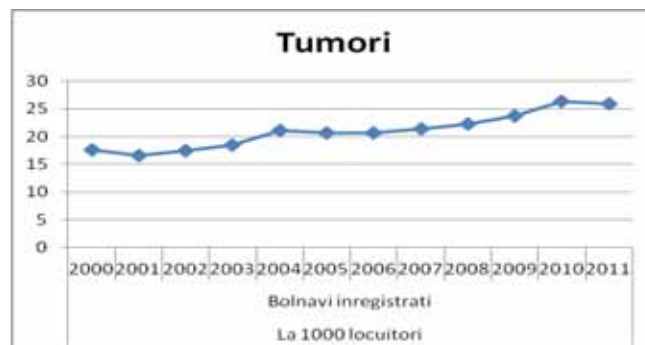


Fig. 12. Morbiditatea prin tumori maligne. Datele Biroului Național de Statistică, 2012.

Tumorile gastrointestinale se remarcă printr-o ascensiune continuă, în special tumorile maligne ale rectului, joncțiunii recto-sigmoidiene și anus (fig. 13), care pot fi condiționate și de depistarea tardivă a bolilor inflamatorii intestinale (colita ulcerosă și boala Crohn), care sunt în ascensiune, chiar și în populația pediatrică, inclusiv la vârstă fragedă, favorizând și mai mult pronosticul rezervat.

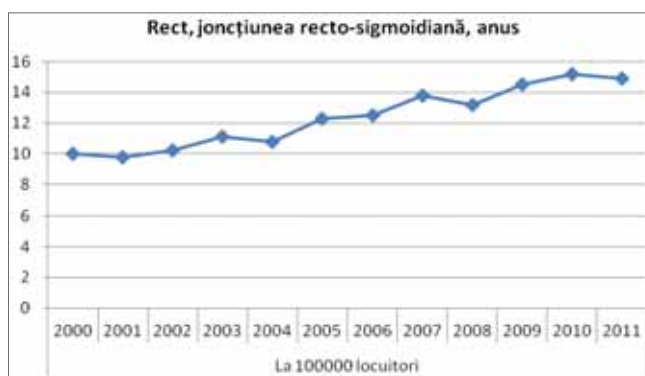


Fig. 13. Morbiditatea prin tumori ale intestinului gros. Datele Biroului Național de Statistică, 2012.

Conform actelor legislative și normative în vigoare, măsurile de prevenire și profilaxia stărilor morbide, în special a celor mai frecvente (patologia organelor respiratorii, digestive), trebuie să fie realizate începând cu etapa de supraveghere sanitaro-epidemiologică preventivă [5, 9, 10], adică prin examenele medicale ale copiilor instituționalizați (creșe, grădinițe, gimnazii, licee). Depistarea precoce, în perioada copilăriei, a patologiei gastrointestinale, în special a colitei ulcerose, boala Crohn, boala celiacă, ulcerului gastric și elaborarea unui management de conduită rațională ar minimaliza aceste situații îngrijorătoare. Însă, sistemul de sănătate se remarcă prin rezerve semnificative de depistare precoce și supraveghere a maladiilor cronice, dar și în aprecierea factorilor de risc în raport cu starea de sănătate a populației. Ar fi utile activități, care ar avea ca scop monitorizarea, evidența și analiza periodică a stării de sănătate a populației în relație cu factorii prioritari de mediu, elaborarea recomandărilor de prevenire a bolilor și fortificare dirijată a sănătății populației

[2, 8, 10, 13-15]. OMS, 2010 a reafirmat necesitatea implementării de către țări a unui sistem de informații despre sănătate și mediu, bazat pe indicatori [8, 13].

Ipoteza de prevenție a patologiilor, prin aprecierea factorilor determinanți, este sugerată și de Raportul privind starea globală a bolilor netransmisibile 2010, care a stipulat că maladiile cronice netransmisibile reprezintă principala cauză de deces la nivel mondial și că mai mult de 9 milioane din aceste decese au avut loc înainte de vârsta de 60 de ani și ar fi putut fi prevenite în mare parte („WHO Global status report on noncommunicable diseases 2010 – GSR 2010”) [8, 13, 15]. Astfel, managementul promovării sănătății cu scop de profilaxie a maladiilor tractului gastrointestinal ar trebui să urmeze principiul: a preveni este mai ușor decât a trata.

Concluzii

În baza sintezei statistice efectuate, putem constata că morbiditatea copiilor prin maladiile tractului gastrointestinal și hepatobiliar este foarte înaltă, iar factorii care ar condiționa direct ascensiunea morbidității, rămân incomplet elucidați, deși printre aceștia putem menționa alimentația incorectă, mediul ecologic precar, fundamentate pe un nivel socio-economic imatur. Pentru ameliorarea și evaluarea situației reale a morbidității prin maladiile tractului gastrointestinal și hepatobiliar, este necesar de pus accentul pe mai multe repere:

- colectarea datelor în raport cu vârsta și genul, pentru a evidenția grupurile cele mai afectate;
- specificarea unor entități patologice, după forma nosologică (gastrită eritematoasă sau erozivă) și evoluție (pancreatită acută sau cronică);
- departajarea în compartimente diferite a ulcerului gastric și duodenal, luând în considerație creșterea continuă a cancerului gastric în populația aptă de muncă;
- elaborarea rubricilor pentru colectarea informațiilor vizavi de patologiile cu ascensiune evidentă, cum ar fi malabsorbția intestinală și boala celiacă;
- elucidarea factorilor care ar condiționa avansarea incidenței litiazei biliare și a pancreatitei în populația pediatrică;
- analizarea minuțioasă a zonelor cu pondere înaltă a morbidității prin boli gastrointestinale pentru aprecierea factorilor etiologici și favorizanți, și elaborarea unui management de conduită în minimalizarea acestora;
- evaluarea situației reale din zonele cu o morbiditate mai diminuată, deoarece nu este exclusă subestimarea datelor, fundamentate pe accesibilitatea redusă a populației la asistența medicală primară și specializată.

References

1. Convenția cu privire la drepturile copilului, adoptată de Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite la 20 noiembrie 1989 [Convention on the rights of the child, adopted by the General Assembly of the United Nations on 20 November 1989]. *Monitorul Oficial*. 1990;109/28 septembrie [Official Monitor. 1990;109/28 September].
2. Opopol N, Bahnarel I, Pantea V. Sănătatea populației – scop primar al dezvoltării durabile în medicina preventivă – strategie oportună a sistemului de sănătate [Health of the population – the main goal of the long-term development of preventive medicine – a timely strategy of the health care system]. Chisinau: Sirius, 2005;376.
3. Politica națională de sănătate 2007-2021 [National Policy of Health 2007-2021].
4. Anuarul statistic, Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova [Statistical catalogue, National Bureau of Statistics]. Chisinau, 2006.
5. Pîntea V, Opopol N, Ețco C, ș. a. Argumentarea direcțiilor de organizare a supravegherii epidemiologice și de profilaxie a maladiilor nontransmisibile [Justification of the ways of organization of epidemiological surveillance and prevention of noncommunicable diseases]. *Sănătate publică, economie și management în medicină [Public health, economy and management in medicine]*. 2009;2(29):12.
6. Anuar statistic medical. Sănătatea publică în Moldova 2007-2011. Centrul Național de Management în Sănătate [Statistical catalogue of medicine. Public health in Moldova for 2007-2011. National centre for health Management].
7. Biroul Național de Statistică [National Bureau of Statistics]. <http://stat-bank.statistica.md/pxweb/Database/RO/08%20SAN/SAN02/SAN02.asp>
8. World Health Organization. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2010 - GSR, 2010.
9. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastro*. 2004; 126(6):1504-17.
10. Prisacari V, Sofronie V. Supravegherea epidemiologică a sănătății populației: elemente de esență și actualități la zi. În: Materialele Conferinței V a igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova [Epidemiological monitoring of the health of the population: the basic actual tasks of the day. In: the proceedings of the V Conference of hygienists, epidemiologists and microbiologists in the Republic of Moldova]. Chisinau, 2003;11-14.
11. Opopol N, Gladun E, Capcelea A, et al. The state of Environment and Population Health in the Republic of Moldova. Chisinau: Știința, 1999;41.
12. Hotărârea Guvernului RM nr. 886 din 06.08.2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate [Resolution of the Government of the Republic of Moldova no. 886 from 06.08.2007 about the adoption of a National Policy on Health]. *Monitorul Oficial [Official Monitor]*. 2007;127-130.
13. World Health Organization. Infant and young child feeding. Fact sheet №34, July 2010.
14. WHO global report. Noncommunicable diseases country profiles 2011. September 2011.
15. General Assembly. United Nations. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. 2012.

Reoperations for lumbar spinal stenosis in patients of different age groups

*Yu. Pedachenko^{1,2}, E. P. Krasilenko², A. P. Bodiu^{3,4}

¹Academician A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine

²Department of Neurosurgery, National Academy of Postgraduate Study, Kiev, Ukraine

³Institute of Nuclear Medicine and Radiation Therapy, Kiev, Ukraine

⁴Department of Spinal Surgery, Institute of Neurology and Neurosurgery
2, Korolenko Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: bodiu.aurel@gmail.com. Article received May 20, 2013; accepted August 15, 2013

Abstract

Introduction. Lumbar spinal stenosis (LSS) is a widespread pathology. In the modern literature there are a lot of descriptions of the methods of its treatment. The patients of different age groups need different types of treatment. **Material and methods.** Our material is based on the data obtained from the treatment of 570 patients, who have been operated for LSS (with or without disc pathology) in the department of minimally invasive and laser spinal neurosurgery in the Institute of neurosurgery named after Acad. A. P. Romodanov, Kiev, Ukraine. Among them there were 33 patients who needed reoperation. **Results.** In different terms after the operation 33 (5.8 %) reoperations have been made: in the young patients group (15-29 years old) 3.5% patients have been reoperated, in the group of mature age patients (30-44 years old) – 5.6 %, in the group of middle age patients (45-59 years old) – 5.2%, in the group of old age patients (60-75 years old) – 6.7%, in the senile group (more than 75 years old) – 20%. **Conclusions.** The main cause of reoperation for the young age group is a paraspinal hematoma, which is the result of excessive physical activity of the patients, for the older patients of 30-44 years old it is a disc hernia recurrence (35.3%), for the patients of 45-59 years old it is insufficient decompression or restenosis (37.5%) and recurrence of disc hernia (31.3%), for the old age group it is non-radical decompression (50%). In the group of patients of over 75 years old the reoperation has been performed in one patient with the recurrence of disc hernia

Key words: lumbar spinal stenosis, reoperation, age groups.

Повторные операции при стенозе поясничного отдела позвоночного канала у больных разных возрастных групп

*Ю. Е. Педаченко^{1,2}, Е. П. Красиленко², А.П. Бодю^{3,4}

Реферат

Введение. Стеноз позвоночного канала на поясничном уровне является весьма распространённой проблемой современного общества. В современной литературе описывается множество методов лечения данной патологии. При этом подходы к лечению разнятся у лиц разных возрастных групп. **Материал и методы.** Обследовано 570 больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала (как с патологией диска так и без нее), которые получили лечение в отделении малоинвазивной и лазерной спинальной нейрохирургии Института нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова, Киев, Украина. Нами проведена катamnестическая оценка 33 случаев, в которых потребовалось проведение повторного хирургического вмешательства. **Результаты.** В разные сроки после декомпрессии и декомпрессивно-стабилизирующих хирургических вмешательств проведено 33 повторных операции (5,8%). В группе лиц молодого возраста (15-29 лет) повторно прооперированы 3,5% больных, в группе зрелого возраста (30-44 года) – 5,6%, среднего возраста (45-59 года) – 5,2%, пожилого возраста (60-75 года) – 6,7%, старческого возраста (более 75 лет) – 20,0%. **Выводы.** Основная причина реоперации в молодом возрасте – парадидкулярная гематома, как следствие чрезмерной физической активности пациента. В старших возрастных группах доминирующими причинами являются рецидивы грыж межпозвоночных дисков, недостаточная радикальность проведенного хирургического вмешательства или сочетание этих факторов. Основным показанием к повторной операции в зрелом возрасте являются рецидивы грыж дисков (35,3%), в среднем возрасте – недостаточная декомпрессия (37,5%) и рецидивы грыж (31,3%), в пожилом возрасте – нерадикальная декомпрессия (50,0%). В старческом возрасте реоперация сделана одному больному с рецидивом грыжи диска.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала, повторная операция, возрастные группы.

Введение

В повседневной практике спинального нейрохирурга частыми причинами повторных обращений ранее прооперированных пациентов являются рецидивы болевого синдрома и неврологической симптоматики после хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала [6, 19, 24, 26]. Анализ повторных хирургических вмешательств представляет практический интерес, и мы надеемся, что это позволит улучшить результаты лечения данной патологии.

Целью работы является изучение возрастных особенностей, частоты и причин повторных операций в

разные сроки после хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала.

Материал и методы

В отделении малоинвазивной и лазерной нейрохирургии института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова, в период с сентября 2002 по декабрь 2010 года было прооперировано 570 больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала в возрасте от 16 до 80 лет. Средний возраст 48 ± 12 лет, из них мужчины составили 306 (53,7%) случаев, женщины – 264 (46,3%) случаев.

Распределение больных по возрастным группам (ВГ)

соответствует классификации ВОЗ от 1983 г. В соответствии с данной классификацией молодой возраст составил 15-29 лет (ВГ-1), задействовано 29 человек; зрелый возраст – 30-44 года (ВГ-2) – 197 человек; средний возраст – 45-59 лет (ВГ-3) – 250 человек; пожилой возраст – 60-74 года (ВГ-4) – 89 человек; старческий возраст – более 75 лет (ВГ-5) – 5 человек.

По срокам проведения повторные вмешательства можно разделить на ранние (до 3 недель), поздние (от 3 недель до 6 месяцев) и отдалённые (после полугодия). Послеоперационный катамнез составил от 2 до 10 лет.

Показания к первому и повторному хирургическому вмешательству и выбор его метода (декомпрессивный, декомпрессивно-стабилизирующий) базировались на результатах клиничко-неврологического и инструментального обследования, которое включало обзорную и функциональную спондилографию, МРТ, СКТ поясничного отдела позвоночника, а также методы нейрофизиологической диагностики.

В отдельных случаях проводилось плановое двухэтапное хирургическое лечение. Целью такого разделения во времени (от нескольких суток до 2,5 недель) является уменьшение длительности каждой операции, а также минимизация хирургической травмы. На первом этапе выполнялась декомпрессия с одной стороны. Если после этого не достигался необходимый для пациента результат, на втором этапе производилось устранение стеноза с противоположной стороны на том же уровне, либо на других позвоночно-двигательных сегментах.

В большинстве случаев отмечалось сочетание стеноза позвоночного канала с грыжевой патологией. Естественно, во время одного оперативного вмешательства производилось устранение двух патологических факторов, обуславливающих тяжесть состояния больного.

Частота двухэтапных оперативных вмешательств повышалась по мере увеличения возраста пациентов, что связано как с возрастанием риска, провоцируемого наркозом, так и с повышением частоты полисегментарных и комбинированных (центральных и латеральных) стенозов [4, 15]. И только в группе лиц старческого возраста (ВГ-5), несмотря на большой удельный вес таких стенозов, операции были проведены на одном, наиболее клинически значимом (проблемном) уровне, чётко определённом неврологически и нейрофизиологически.

Результаты

В исследуемой группе в разные сроки (от нескольких дней до 7 лет) после декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств 32-м больным (5,6%) сделаны 33 повторные операции (табл. 1, рис. 1).

В группе лиц молодого возраста (ВГ-1) причиной единственного (в нашем клиническом исследовании) повторного оперативного вмешательства в позднем послеоперационном периоде стала парапараличная гематома. Она возникла при подъёме штанги пациентом спустя 2,5 недели после операции.

В зрелом возрасте (ВГ-2) в раннем послеоперационном

периоде ведущей причиной (40%) неудовлетворительного результата после первой операции также было появление парапараличной гематомы. Реже с одинаковой частотой (20%) отмечались рецидивы грыжи диска, которые удалялись одновременно с устранением стеноза и недостаточной декомпрессией нервно-сосудистых структур на уровне оперированного позвоночно-двигательного сегмента. В одном случае больной, которому была установлена система межостистой фиксации Soflex, упал на ягодицы с высоты собственного роста и ему пришлось проводить реоперацию по транспозиции имплантата. Через 3 недели – 6 месяцев повторные операции в ВГ-2 выполнены на ранее оперированном уровне (66,7%) в связи с рецидивом грыжи, а также на смежном уровне (33,3%) по причине возникновения грыжевой патологии на смежных уровнях. В отдалённом периоде в ВГ-2 одинаково часто отмечены рецидивы грыж (28,6%), стеноз канала на смежном уровне, послеоперационный эпидуральный фиброз. Реже (14,3%) возникала необходимость в удалении грыжи диска, которая появлялась контрлатерально. Особо следует отметить, что в ВГ-2 в отдалённом периоде (через 7 лет после первой операции – микродискэктомии и реконструкции позвоночного канала) один пациент прооперирован в связи с грыжей соседнего межпозвоночного диска. В данных случаях речь может идти о независимом прогрессировании дегенеративно-дистрофического процесса, который изначально и привёл к проведению первой операции [5, 8, 13, 27].

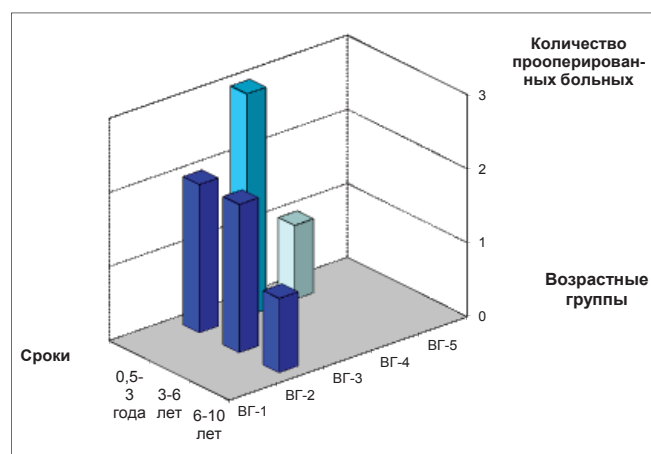


Рис. 1. Сроки повторных операций в отдаленном периоде у больных разных возрастных групп.

В среднем возрасте (ВГ-3) в структуре причин повторных операций в раннем периоде преобладают недостаточная декомпрессия на оперированном уровне (40%) и рецидив грыжи межпозвоночного диска, удалённой одновременно с декомпрессией (30%). Наряду с этим потребовалось устранение стеноза позвоночного канала на смежном уровне, клиническое значение которого было недооценено на этапе планирования операции (20%). Удельный вес парапараличных гематом составил 20%. Технические погрешности – травма твёрдой мозговой оболочки с последующим формированием ликворной кисты и некорректная установка одного из винтов транс-

Таблица 1

Основные причины и сроки повторных оперативных вмешательств

Причины повторных операций		Возрастные группы и послеоперационные периоды															
		ВГ-1 n* = 1			ВГ-2 n* = 12			ВГ-3 n* = 13			ВГ-4 n* = 6			ВГ-5 n* = 1			
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Парадидкулярная гематома			1		2			2			2						
Травма ТМО с ликвореей и формированием ликворной кисты								1									
Необходимость декомпрессии на оперированном уровне	гомолатерально				1			3♦♦			1♦						
	контрлатерально							1♦									
	с 2 сторон									1	1						
Необходимость декомпрессии на смежном уровне	гомолатерально				1♦	2♦	1♦			1♦							
	контрлатерально							1♦									
Стенозирующий послеоперационный эпидуральный фиброз								2♦ (♦■)					1♦				
Грыжеобразование на оперированном уровне	гомолатерально				1■	2	2♦ (♦■)	3♦		2			1♦		1		
	контрлатерально							1									
Грыжеобразование на смежном уровне	гомолатерально					1♦											
	контрлатерально							1									
Послеоперационное травматическое повреждение стабилизирующих систем					1												
Нейрокомпрессионный синдром вследствие некорректной установки ТПС									1								
Нестабильность на оперированном уровне										1							
Всего повторно прооперированных больных		0	1	0	5■	3	4■	10	0	3	4	1	1	0	1	0	
		n	1			11■			13			6			1		
		%	3,5			5,6			5,2			6,7			20,0		
		n	32■														
		%	5,6														

Примечания: n* – количество повторных операций; (число)♦ – из них пациенты, имевшие несколько причин для проведения повторной операции; (число)■ – из них 1 пациент, повторно прооперированный дважды в разные сроки после первой операции; ТПС – транспедикулярная стабилизирующая систем; ТМО – твердая мозговая оболочка.

педикулярной стабилизирующей системы (устанавливалась в дополнение к декомпрессии позвоночного канала) – отмечены с одинаковой частотой (10%). В позднем периоде в ВГ-3 хирургические вмешательства выполнены на ранее оперированном уровне вследствие рецидива грыж диска (66,7%) и формирования нестабильности позвоночника (33,3%).

Изучение частоты повторных операций, связанных с развитием нестабильности оперированного позвоночно-двигательного сегмента, представляет особый интерес, поскольку за последние десятилетия в мире резко возросло количество оперативных вмешательств с при-

менением различного типа стабилизирующих систем [3, 12, 14, 17]. Вопрос о целесообразности расширения показаний к их установке до сих пор остаётся открытым. В ходе продолжающейся дискуссии на страницах научных изданий сопоставляются результаты декомпрессивных и декомпрессивно-стабилизирующих операций, в том числе выполненных из передних либо задних доступов с использованием новых типов стабилизирующих систем [21, 22, 28].

Операции по декомпрессии сосудисто-нервных структур в исследуемой группе больных со стенозом позвоночного канала дополнялись установкой транс-

дикулярной стабилизирующей системы только по традиционным показаниям – при выявлении нестабильного спондилолистеза [10, 11, 16, 30] (табл. 2).

Таблица 2

Распределение декомпрессивно-стабилизирующих операций при стенозе поясничного отдела позвоночного канала в разных возрастных группах

Возрастные группы	Операции			
	Дискэктомия и реконструкция позвоночного канала + ТПС		Реконструкция позвоночного канала + ТПС	
	n	%	n	%
ВГ-1	2	6,9	0	0
ВГ-2	2	1,0	1	0,5
ВГ-3	3	1,2	9	3,6
ВГ-4	1	1,1	4	4,5
ВГ-5	0	0	1	20,0
Всего	8	1,4	15	2,6

Примечание: ТПС – транспедикулярная стабилизация.

Несмотря на столь ограниченное использование транспедикулярной стабилизации, лишь в 1 случае потребовалась хирургическая коррекция нестабильности оперированного сегмента – в отдалённом послеопераци-

онном периоде у больного со стенозом позвоночного канала после дискэктомии и соответствующей декомпрессии, что составило 0,4% в ВГ-3 и 0,17% – в общей группе.

У лиц пожилого возраста (ВГ-4) в раннем послеоперационном периоде основными причинами повторных вмешательств являются парарадикулярные гематомы и недостаточная декомпрессия на оперированном уровне (40%). Ещё в 20% случаев возникла необходимость в дополнительной декомпрессии на смежных уровнях. В период от 3 недель до 6 месяцев поводом к следующей операции в ВГ-4 послужило сохранение симптомов двусторонней компрессионной радикулопатии на фоне спондилолистеза у пациента, первоначально отказавшегося от установки системы транспедикулярной фиксации. В позднем периоде в ВГ-4 необходимость операции обусловлена рецидивом грыжи диска (50%) в сочетании со стенозирующим эпидуральным фиброзом (50%).

В старческом возрасте (ВГ-5) повторная операция проведена одному пациенту с рецидивом грыжи в период от 3 недель до 6 месяцев.

Подводя итог вышесказанному, подчеркнём, что основной (и единственной) причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала в молодом возрасте (ВГ-1) является избыточная физическая активность в раннем послеоперационном периоде. Во всех других возрастных группах доминирующими причина-

Таблица 3

Структура причин повторных операций в разных возрастных группах

Причины		Возрастные группы					Всего
		ВГ-1	ВГ-2	ВГ-3	ВГ-4	ВГ-5	
Всего		1	17	16	8	1	43
Парарадикулярная гематома	n	1	2	2	2		7
	%	100,0	11,8	12,5	25,0		16,3
Травма ТМО с ликвореей и формированием ликворной кисты	n			1			1
	%			6,3			2,3
Необходимость декомпрессии на оперированном уровне	n		1	4	3		8
	%		5,9	25,0	37,5		18,6
Необходимость декомпрессии на смежном уровне	n		3	2	1		6
	%		17,7	12,5	12,5		14,0
Стенозирующий послеоперационный эпидуральный фиброз	n		2		1		3
	%		11,8		12,5		7,0
Грыжеобразование на оперированном уровне	n		6	5	1	1	13
	%		35,3	31,3	12,5	100,0	30,2
Грыжеобразование на смежных уровнях	n		2				2
	%		11,8				4,7
Травматическое послеоперационное повреждение стабилизирующих систем	n		1				1
	%		5,9				2,3
Нейрокомпрессионный синдром вследствие некорректной установки ТПС	n			1			1
	%			6,3			2,3
Нестабильность на оперированном уровне	n			1			1
	%			6,3			2,3

ми повторных операций явились рецидив грыжи межпозвоночного диска или недостаточная радикальность декомпрессии, или сочетание того и другого (табл. 3).

При этом в ВГ-2 значительно превалировал фактор грыжеобразования. В ВГ-3 ведущими причинами были недостаточная декомпрессия (преимущественно на оперированном уровне) (37,5%) и рецидивы грыж дисков (31,3%). В ВГ-4 первое место занимала нерадикальная декомпрессия (50%), в большинстве случаев (3/4) имевшая место на оперированном уровне. Кроме того, в ВГ-4 был высоким удельный вес парапарадикулярных гематом (25,0%). Таким образом, в возрастном промежутке от 30 до 74 лет «пальма первенства» среди причин повторных операций переходит от рецидивов грыж дисков к недостаточной радикальности хирургического вмешательства.

Логично было бы предположить, что в старческом возрасте (ВГ-5), при значительной частоте полисегментарного и комбинированного стенозирования позвоночного канала [9, 23, 25, 29] и естественном стремлении хирурга к минимально травматичному вмешательству у этих больных, ведущее место в структуре причин повторных операций занимает недостаточно радикальная декомпрессия. Однако данное предположение не подтвердилось – в этой возрастной группе единственной причиной реоперации был рецидив грыжи диска. Стоит, все же, отметить, что количество наблюдаемых случаев лиц старческого возраста в нашем материале не соответствует критериям доказательной медицины [1, 18, 20], и по ним нельзя судить однозначно. Также, повторное оперативное вмешательство у лиц старческого возраста может быть отложено в связи с наличием соматических проблем [2, 7].

Выводы

1. Частота повторных операций, выполненных в разные сроки после хирургического лечения стеноза поясничного отдела позвоночного канала, составляет, в среднем, 5,8%. Удельный вес реопераций и их основные причины в разных возрастных группах неодинаковы.

2. В группе лиц молодого возраста повторно прооперированы 3,5% больных; в группе лиц зрелого возраста – 5,6%, среднего возраста – 5,2%, пожилого возраста – 6,7%, старческого возраста – 20%.

3. Причиной повторного хирургического вмешательства в молодом возрасте чаще всего является формирование парапарадикулярной гематомы вследствие чрезмерной физической активности пациента в раннем послеоперационном периоде.

4. В старших возрастных группах в структуре причин повторных операций доминируют рецидивы грыж межпозвоночных дисков, недостаточная радикальность проведенного хирургического вмешательства (неадекватная декомпрессия сосудисто-нервных структур на оперированном уровне и/или недооценка её необходимости и, соответственно, ее невыполнение на смежном уровне), а также сочетание этих факторов.

5. В возрастном периоде от 30 до 74 лет рецидивы грыж постепенно уступают лидирующее место недостаточной радикальности хирургического вмешательства. Основным показанием к повторной операции в зрелом возрасте являются рецидивы грыж дисков (35,3%), в среднем возрасте – недостаточная декомпрессия (37,5%) и рецидивы грыж (31,3%), в пожилом возрасте – нерадикальная декомпрессия (50%).

References

- Afanasev VV, Sivov MA. *Matematicheskaya statistika v pedagogike* [Mathematical statistics in pedagogics]. Yaroslavl: YAGPU, 2010;76:63-65.
- Briskin BS. *Polimorbidnosti pozhylykh i khirurgicheskie problemy* [Multiple morbidity of elderly people and surgical complications]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007;5:3-7.
- Kozlov DM, Kolotov EB, Ahmetyanov ShA. *Otdalennye rezultaty khirurgicheskogo lecheniya degenerativnykh zabolevaniy poyasnichnogo otdela pozvonochnika u patsientov starshe 60 let* [Long-term results of surgery of degenerative lumbar disc disease in patients older than 60 years old]. *Voprosy neyrokhirurgii*. 2011;76(3):57-61.
- Pedachenko YuE, Krasilenko OP. *Kliniko-morfologichni osoblivosti stenozi valnih procesiv poperekovogo viddilu hrebtovogo kanalu u hvorih riznih vikovih grup* [Clinical and morphological aspects of surgical treatment of patients of different age groups]. *Visnik Sumskogo derzhavnogo universitetu. Seriya Medicina*. 2011;2:66-76.
- Wang H, Cheng J, Xiao H, et al. *Adolescent lumbar disc herniation: Experience from a large minimally invasive treatment centre for lumbar degenerative disease in Chongqing, China*. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2013. [Epub. ahead of print].
- Alvarez JA, Hardy JrRH. *Lumbar spine stenosis: a common cause of back and leg pain*. *Am. Fam. Phys*. 1998;1825-1840.
- Ciol MA, Deyo RA, Howell E, et al. *An assessment of surgery for spinal stenosis: time trends, geographic variations, complications and reoperations*. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1996;44(3):285-290.
- Vo N, Niedernhofer LJ, Nasto LA, et al. *An overview of underlying causes and animal models for the study of age-related degenerative disorders of the spine and synovial joints*. *J. Orthop. Res*. 2013;31:831-837.
- Cinotti G, DeSantis P, Nofroni J, et al. *Stenosis of lumbar intervertebral foramen. Anatomic study on predisposing factor*. *Spine*. 2002;27(3):223-229.
- Kwon DW, Kim KH, Park JY. *Clinical outcomes and considerations of the lumbar interbody fusion technique for lumbar disc disease in adolescents*. *Childs Nerv. Syst*. 2013. [Epub. ahead of print].
- Jang JW, Park JH, Hyun SJ, et al. *Clinical Outcomes and Radiologic Changes Following Microsurgical Bilateral Decompression via a Unilateral Approach in Patients with Lumbar Canal Stenosis and Grade I Degenerative Spondylolisthesis with a Minimum 3-year Follow-up*. *J. Spinal Disord. Tech*. 2012. [Epub. ahead of print].
- Wei J, Song Y, Sun L. *Comparison of artificial total disc replacement versus fusion for lumbar degenerative disc disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int. Orthop*. 2013. [Epub ahead of print].
- Paul CP, Schoorl T, Zuiderbaan HA, et al. *Dynamic and static overloading induced early degenerative processes in caprine lumbar intervertebral discs*. *PLoS One*. 2013;30:e62411.
- Zhou D, Nong LM, Du R. *Effects of interspinous spacers on lumbar degenerative disease*. *Exp. Ther. Med*. 2013;5:952-956.
- Epstein NE. *Spine surgery in geriatric patients: sometimes unnecessary, too much or too little*. *Surg. Neurol. Int*. 2011;2:188.
- Guo S, Sun J, Tang G. *Clinical study of bilateral decompression via vertebral lamina fenestration for lumbar interbody fusion in the treatment of lower lumbar instability*. *Exp. Ther. Med*. 2013;5:922-926.
- Kazemi N, Crew LK, Tredway TL. *The future of spine surgery: new horizons in the treatment of spinal disorders*. *Surg. Neurol. Int*. 2013;4(Suppl. 1):15-21.
- Kruskal WH, Wallis WA. *Use of ranks in one-criterion variance analysis*. *Journal of the American Statistical Association*. 1952;47:583-621.
- Amundsen T, Weber H, Nordal HJ, et al. *Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management? A prospective 10-year study*. *Spine*. 2000;25:1424-1435.

20. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18:50-60.
21. Niggemeyer O, Strauss JM, Schulitz KP. Comparison of surgical procedures for degenerative lumbar spinal stenosis: a meta-analysis of the literature from 1975 to 1995. *European Spine Journal*. 1997;6(6):423-429.
22. North American Spine Society. Evidence-based clinical guidelines for multidisciplinary spine care. Diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis [Electronic source]. NASS. 2007;261. Access: http://www.spine.org/Documents/NASSCG_stenosis.pdf
23. Friedman B, Arinzon Z, Zohar E, et al. Observations on the safety and efficacy of surgical decompression for lumbar spinal stenosis in geriatric patients. *Eur. Spine J*. 2002;11:571-574.
24. Thome C, Zevgaridis D, Leheta O, et al. Outcome after less-invasive decompression of lumbar spinal stenosis: a randomized comparison of unilateral laminotomy, bilateral laminotomy and laminectomy. *J. Neurosurg. Spine*. 2005;3:129-141.
25. Zausinger S, Mehrkens JH, März U, et al. Surgical treatment of lumbar spinal stenosis in elderly patients. *MMV Fortschr Med*. 2006;148:29-32.
26. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N. Engl. J. Med*. 2007;356:2257-2270.
27. Jacobs WC, Rubinstein SM, Willems PC, et al. The evidence on surgical interventions for low back disorders, an overview of systematic reviews. *Eur. Spine J*. 2013. [Epub ahead of print].
28. Schoenfeld AJ, Thomas D, Bader JO, et al. Transforaminal lumbar interbody fusion: prognostic factors related to retention in an active duty military population. *Mil. Med*. 2013;178:228-233.
29. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al. Trends, major medical complication and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*. 2010;303:1259-1265.
30. Bozkus H, Sasani M, Oktenoglu T, et al. Unilateral dynamic stabilization for unilateral lumbar spinal pathologies; a new surgical concept. *Turk Neurosurg*. 2012;22:718-723.

Analgesic activity of Amlodipine under the condition of adjuvant arthritis

N. N. Seredinskaya, *A. V. Pavlyuk, L. M. Kirichok

Department of Pharmacology of Cardiovascular Disease, Institute of Pharmacology and Toxicology
National Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: Hanna.Pavliuk@takeda.com. Manuscript received April 25, 2013; accepted June 15, 2013

Abstract

The development of the adjuvant disease, induced by the introduction of subplantar Freund's complete adjuvant, is characterized by decreased sensitivity to pain in rats, starting from the first day after the damage. The maximum decrease of this index (by 49.2%) was on the 14th day of the observation. Taking into consideration the pharmacodynamics of calcium dihydropyridine antagonist Amlodipine and the possibility of its usage as an antihypertensive agent against the development of hypertension in rheumatoid arthritis, it has been suggested that this medication also shows the analgesic activity. The analgesic activity of Amlodipine has been established at the peak of inflammatory process and during its decay in albino rats with adjuvant arthritis while the control group animals are characterized by 17.7-36.5% increase of sensitivity to pain with respect to this indicator. The assumption is made about the usefulness of Amlodipine application for the treatment of rheumatoid arthritis accompanied by hypertension in order not only to reduce the blood pressure, but also to relieve the pain during the decay of pathological process or in the remission period with mild to moderate pain. The application of non-steroidal anti-inflammatory agents for weak pain relief in rheumatoid arthritis cannot be justified due to the side effects of the latter, including their ability to increase blood pressure.

Key words: adjuvant arthritis, Amlodipine, analgesic activity.

Анальгетическая активность Амлопидина при адьювантном артрите

Н. Н. Серединская, *А. В. Павлюк, Л. М. Киричок

Реферат

Развитие адьювантной болезни, индуцированное субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда, характеризуется снижением порога болевой чувствительности у крыс, начиная с первых суток после поражения. Максимальное снижение этого показателя (на 49,2%) приходится на 14 сутки наблюдения. Принимая во внимание фармакодинамические свойства антагониста кальция дигидропиридинового ряда Амлодипина, а также возможность его применения как антигипертензивного препарата при развитии гипертензии на фоне ревматоидного артрита, было сделано предположение о наличии у него анальгетической активности. При адьювантном артрите у белых крыс на пике воспалительного процесса и в период его затухания установлена противоболевая активность Амлодипина. У животных контрольной группы порог болевой чувствительности повышен на 17,7-36,5% по отношению к данному показателю. Сделано предположение о том, что для лечения ревматоидного артрита, сопровождающегося артериальной гипертензией, целесообразно применять Амлодипин не только с целью снижения артериального давления, но и для обезболивания в период затухания патологического процесса или в период ремиссии при слабо выраженном или умеренном болевом синдроме. Применение нестероидных противовоспалительных средств для купирования слабого болевого синдрома при ревматоидном артрите в указанные периоды нельзя считать оправданным, учитывая побочное действие последних, в том числе, их способность повышать артериальное давление.

Ключевые слова: адьювантный артрит, Амлодипин, противоболевая активность.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – сложное, недостаточно изученное, гетерогенное заболевание, обусловленное дефектами иммунномодулирующих механизмов. Эти дефекты могут быть генетически детерминированными или приобретенными [1-5]. Фармакотерапия ревматоидного артрита остается далеко не решенной и очень важной медицинской проблемой. Прежде всего, это обусловлено малой эффективностью базовых лекарственных средств, их недостаточностью и тяжестью побочных эффектов. В связи с этим, очень часто – в 30-40% случаев – клиницистам приходится отменять средства базовой терапии и назначать нестероидные противовоспалительные средства, так как отличительной особенностью ревматоидного артрита является воспаление суставов, которое сопровождается выраженным болевым синдромом и снижением двигательной активности. Основанием для назначения препаратов этой фармакотерапевтической группы является их противовоспалительная и противоболевая эффективность. Однако, ревматоидный артрит, как правило, сопровождается сопутствующей патологией, в частности, со стороны сердечнососудистой системы. Иногда эти патологические процессы уже имеются у лиц, у которых развивается ревматоидный артрит, в других случаях они появляются на фоне ревматоидного артрита [1, 6]. Наиболее частые сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия и сердечная недостаточность – требуют соответствующей фармакологической коррекции. В таких случаях применяются препараты разных фармакотерапевтических групп [7-10].

Согласно данным литературы, выбор, например, антигипертензивного средства при повышенном артериальном давлении во время приема нестероидных противовоспалительных средств целесообразно делать среди антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [11-15]. Именно эти препараты назначаются на длительный период пациентам пожилого возраста, у которых воспалительные заболевания наиболее часто сопровождаются осложнениями в функционировании сердечнососудистой системы, они могут также применяться для лечения детей. Полагают, что эти препараты не оказывают влияния на эффективность нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, известно, что антагонистам кальция дигидропиридинового ряда, как и многим нестероидным противовоспалительным средствам, которые используются при ревматоидном артрите, присуща спазмолитическая активность [16], что может оказывать положительное влияние на терапию данного заболевания.

Анализируя данную научную информацию, мы предположили, что при наличии воспалительных процессов, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут обладать противоболевой активностью, в частности, при адьювантном артрите, что и представилось целесообразным доказать в опытах на лабораторных животных.

Материал и методы

Тест-образец: полный Адьювант Фрейнда (АФ). Адьювантный артрит (АА) или адьювантная болезнь, вызванная введением АФ, является наиболее адекватной моделью ревматоидного артрита [10, 17]. Во-первых, это обусловлено патогенезом самого ревматоидного артрита, в основе которого лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа, и который, согласно данным современных исследований, характеризуется как аутоиммунное заболевание, сопровождающееся сильной воспалительной реакцией суставов. Во-вторых, ревматоидный артрит – хроническое, фактически неизлечимое заболевание, очень трудно поддающееся фармакотерапии. В-третьих, ревматоидный артрит зачастую сопровождается сопутствующими заболеваниями либо возникает на фоне патологических процессов. Указанные особенности характерны и для адьювантной болезни, клинические симптомы которой аналогичны симптомам, проявляющимся при РА.

Экспериментальный ревматоидный артрит вызывали однократным подкожным введением в подошвенную часть (под плантарный апоневроз) задней левой конечности полного АФ в объеме 0,1 мл.

Тест-система: белые нелинейные крысы.

Опыты проведены на половозрелых крысах обоих полов с исходной массой $164,3 \pm 5,1$ г, которые содержались на стандартном рационе питания в виварии в условиях свободного доступа к воде и еде.

После акклиматизации (14 суток) и рандомизации животных были определены три группы, каждая из которых включала определенное количество крыс каждого пола. К первой группе были отнесены интактные животные, которые находились в тех же лабораторных условиях, что и животные опытных групп. Второй (контрольной) группе крыс был введен АФ. В третью группу животных входили крысы, которым вводили Амлодипин (АМ). Выбор Амлодипина продиктован его широким применением в качестве антигипертензивного препарата группы дигидропиридинов третьего поколения. Использовался Амлодипин в форме таблеток по 10 мг, который в условно терапевтической эффективной дозе 1,5 мг/кг массы тела животного вводили через специальный металлический зонд в желудок. Амлодипин в 1% крахмальной взвеси вводили ежедневно, в течение 7 суток до введения АФ, затем – на 7-й день, через 60 мин после введения АФ, затем – 1 раз в день в течение 60 суток.

Длительность наблюдения за животными первой и второй групп составила 60 суток после однократного введения АФ, наблюдение за крысами третьей группы начиналось за 7 суток до введения АФ и продолжалось 60 суток после моделирования патологического процесса.

Обезболивающая активность Амлодипина исследовалась методом tail flick (раздражение проксимальной части хвоста путем фокусирования луча) и оценивалась по показателю порога болевой чувствительности на

анальгезиметре Ugo Basil (Италия) с дальнейшим формированием групп животных с исходным уровнем болевой чувствительности от 4 до 12 условных единиц (у.е.).

Исследования по регистрации анальгетической активности Амлодипина проводились в динамике, а именно, до введения АФ, а также в сроки, отвечающие определенным этапам развития патологического процесса: через 7, 14, 28, 42 и 60 суток после введения патогенного агента.

Результаты исследований

Как свидетельствуют данные таблицы 1, у интактных животных наблюдалось повышение порога болевой чувствительности в течение периода наблюдения, что может быть связано как с привыканием животных к действию болевого раздражителя, так и с возрастными изменениями, в частности, кожи. Этот факт оказался важным и был

Результаты проведенных исследований засвидетельствовали не описанные ранее в литературе свойства Амлодипина, касающиеся его обезболивающей активности на фоне экспериментального ревматоидного артрита (адьювантного артрита): повышение порога болевой чувствительности на 62,6-20,1% в период появления воспалительного процесса на 14-28 сутки наблюдения соответственно.

Анальгетическая активность Амлодипина проявлялась и в период затухания патологического процесса, о чем свидетельствовало повышение порога болевой чувствительности на 17,7-36,5% по отношению к данному показателю у животных контрольной группы. Более того, болевая чувствительность у животных третьей группы была на 11,7% ниже, чем у интактных животных через 60 суток после введения АФ.

Таблица 1

Динамика порога болевой чувствительности ($M \pm m$, у.е.) и степень его изменения (в %) по отношению к данным у крыс с адьювантным артритом при применении Амлодипина

Группа, количество животных (n), % изменения ($\uparrow\downarrow$) ^Δ	Срок наблюдения, сутки					
	Исходные данные	7	14	28	42	60
Интактные, n = 45 % (к исходным данным)	6,73 ± 0,58	7,32 ± 0,67 ↑8,8	7,74 ± 0,52 ↑15,0	7,32 ± 0,61 ↑8,8	7,88 ± 0,72 ↑17,1	8,43 ± 0,68 ↑25,3
АФ, n = 30 % (к интактным животным)	6,75 ± 0,65	6,42 ± 0,49 ↓12,3	3,93 ± 0,47* ↓49,2	5,47 ± 0,47* ↓25,3	6,68 ± 0,58* ↓15,2	6,90 ± 0,62* ↓18,2
АФ + АМ, n = 30 % (к контрольным животным)	6,71 ± 0,30	5,67 ± 0,60 ↓11,7	6,39 ± 0,56 [#] ↑62,6	6,57 ± 0,65 ↑20,1	7,86 ± 0,40 ↑17,7	9,42 ± 0,60 [#] ↑36,5

Примечание: 1. * - $p \leq 0,05$ по отношению к данным у интактных животных; 2. [#] - $p \leq 0,05$ по отношению к данным у животных контрольной группы; 3. ^Δ - увеличение или снижение эффекта.

учтен при дальнейшем анализе анальгетической активности препарата и расчете порога болевой чувствительности. Анализ проводился не по отношению к исходным величинам соответствующей группы, а по отношению к данному показателю у животных интактной группы на каждый срок наблюдения.

Влияние АФ характеризовалось снижением порога болевой чувствительности у крыс, начиная с первых суток после поражения; этот показатель на 14 сутки наблюдения был на 49,2% ниже, чем у интактных животных. Существенное снижение порога болевой чувствительности наблюдалось в течение всего срока, и возвращения этого показателя на исходные величины не наблюдалось даже в период затухания патологического процесса: на 60 сутки он оставался сниженным на 18,2% по отношению к показателю, который регистрировался в этот же период у интактных животных. Данный результат позволяет констатировать, что АФ вызывает существенное повышение болевой чувствительности.

Обсуждение

Наличие болевого синдрома при ревматоидном артрите обосновывает целесообразность применения нестероидных противовоспалительных средств, в том случае, когда невозможно использовать средства базисной терапии из-за их непереносимости или выраженных побочных эффектов. Степень интенсивности боли меняется с течением патологического процесса и, в значительной степени, зависит от эффективности средств фармакологической коррекции. Проявление анальгетической активности Амлодипина осуществляется, очевидно, благодаря его фармакодинамическим свойствам, в частности, спазмолитического эффекта. Принимая во внимание достаточно выраженное анальгетическое действие Амлодипина, можно предположить, что для обезболивания в период затухания патологического процесса или в период ремиссии при слабо выраженном или умеренном болевом синдроме на фоне артериальной гипертензии, целесообразным и достаточным будет применение Ам-

лодипина, а не нестероидных противовоспалительных средств. Учитывая побочные действия последних, в том числе, их способность повышать артериальное давление, нельзя считать оправданным применение вышеназванных препаратов для снятия слабого болевого синдрома при ревматоидном артрите, сопровождающемся артериальной гипертензией.

Выводы

1. Амлодипин вызывает существенное повышение порога болевой чувствительности.

2. Амлодипину присуща существенная анальгетическая активность при адьювантном артрите, особенно значимая на пике воспалительного процесса и в период его затухания.

References

1. Maliy M. Current approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. *Health of Ukraine*. 2010;8(237):57-66.
2. Matveev AV. Monitoring of drug safety basic therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis: Thesis. candidate. med. sciences: 14.01.28/ Crimean GMU. K., 2010;20.
3. Nasonov EL. New aspects in pharmacotherapy of rheumatoid arthritis - a block costimulation of lymphocytes. *Breast cancer*. 2009;3(17):2-7.
4. Shishkov KV. Features of the functional state of the cardiovascular system of patients with rheumatoid arthritis combined with coronary artery disease. *Ukr. med. Almanac*. 2009;12(6):219-221.
5. Aubry MC, Maradit-Kremens H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without

- rheumatoid arthritis *J. Reumatol*. 2007;34:937-942.
6. Farazhalla AI. Assessment of the effectiveness of Dalargin for lesions of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis. Diss. candidate of med. sciences: 14.01.12/Institute of Cardiology. K., 2006;20.
7. Karateev AE, Alexeeva LI, Bratygina EA, et al. Assessment of the frequency of side effects with prolonged use of Nimesulide in clinical practice. *Breast cancer*. 2009;17(21):1466-1471.
8. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-481.
9. Mareev VY. A heart disease patient and comorbidities. Once again about the cardiac safety of NSAIDs. Materials of the symposium "A man and drugs", 2005. www.OSSN.ru
10. Saratikov AS, Vengerovskiy AI, Prischep TP. Adjuvant disease (morphology, pathogenesis, experimental therapy). Tomsk, 1983;104.
11. Liebson PR. Calcium channel blockers in the spectrum antihypertensives. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2008;17(7):2385-2401.
12. Polosyants OB, Silin EG. Amlodipine as a new look at calcium antagonists. *Breast cancer*. 2010;18(9):570-574.
13. Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubtsev AK. Calcium antagonists: current aspects of the application in cardiology *Consilium medicum*. 2006;8(11):9-14.
14. Galyavich AS. Dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension: a new representative – Lercanidipine. *Consilium medicum*. 2007;9(5):17-21.
15. Nebieridze DV. Calcium antagonists in clinical practice: a modern approach to the problem. *Consilium medicum*. 2007;9(5):22-26.
16. Nefedov AA. Experimental study of antispasmodic analgesic properties neopioides. PhD Thesis, 14.03.05 - Pharmacology. Kiiiv, 2010;20.
17. Bendele AM. Animal models of rheumatoid arthritis. *J. Musculoskel. Neuron Interact*. 2001;1(4):377-385.

Factors that influence the placental ageing and the appearance of pathological inclusions in placenta

*N. Arnaut, N. Corolcova, E. Mecineanu

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: damir_natashka@yahoo.com. Article received May 17, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

Along with advancing pregnancy the placenta undergoes the process of ageing. In certain pathological conditions of the mother these degenerative processes occur sooner and more pronouncedly, leading to the premature birth or fetal death in the uterus. The aim of the study is to evaluate the factors that influence the placental maturation and the formation of pathological inclusions in this organ. An important element of this study is the evaluation of the maturity of placental tissue by ultrasound investigation as well as the postpartum macroscopic examination of placenta. As a result we have highlighted the risk factors that can lead to the placental alterations. They are: first pregnancy – 70%, the presence of a complex gynecological history (TORCH- infections) – 22%, the presence of a complex obstetric history (medical abortion) – 30% and the presence of extra genital pathology (urinary system – 30% and respiratory system – 12%). The ultrasound examination can not always detect the abnormal changes in the placenta. The inclusions have been found after the delivery in the placentas without changes according to the ultrasound examination: 7.1% of cases – in the placentas with II degree of maturation and in 48.3% of cases – in the placentas with III degree of maturation.

Key words: risk factors, placenta, ageing.

Факторы, влияющие на старение плаценты и появление в ней патологических включений

*Н. Арнаут, Н. Королькова, Е. Мечиняну

Реферат

По мере развития беременности плацента претерпевает процесс старения. В некоторых патологических состояниях матери эти дегенеративные процессы происходят раньше и более выражено. Это приводит к преждевременным родам или внутриутробной гибели плода. Целью исследования явилась оценка факторов, влияющих на процесс созревания плаценты и появления в ней патологических включений. Важной частью данного исследования является оценка зрелости плацентарной ткани по показателям эхографии, а также послеродовая макроскопическая оценка плаценты. В результате исследований мы выявили факторы риска, которые могут привести к изменениям плаценты. Ими являются: первая беременность – 70% случаев, присутствие сложного гинекологического анамнеза (TORCH-инфекции) – 22%, сложного акушерского анамнеза (медицинский аборт) – 30%, наличие экстрагенитальной патологии мочевой системы – 30% и дыхательной системы – 12%. Ультразвуковое исследование не всегда может обнаружить патологические изменения в плаценте. Патологические включения обнаружены после родов в плацентах без изменений по данным ультразвукового исследования: в 7,1% случаев – в плацентах с II степенью созревания и в 48,3% случаев – в плацентах с III степенью созревания.

Ключевые слова: факторы риска, плацента, старение.

Introducere

În evoluția unei sarcini normale placenta suferă modificări morfologice și enzimatice gradate, indicând maturarea sa treptată [1, 2]. Dacă la începutul sarcinii placenta reprezintă mai mult un organ de elaborare, reclamat de procesul de embriogeneză și diferențiere a embrionului, ulterior ea devine un organ de transfer, care asigură fătului aportul necesar de substanțe nutritive [3]. Odată cu avansarea sarcinii, în ultimele luni, placenta suferă un proces de îmbătrânire. În stări patologice ale mamei: boli cardiovasculare, lues, nefropatii, instalarea acestor procese degenerative apare precoce și mult mai accentuată, ducând la nasteri premature și la moartea fătului în cavitatea uterină [4, 5, 6]. La sfârșitul sarcinii se produce așa-numita senescență fiziologică placentară, însoțită de o scădere a suprafeței de schimb, apariția incluziunilor placentare [5]. Apariția gradului III de maturare mai devreme de 35-37 de săptămâni de sarcină este, de obicei, considerată ca fiind îmbătrânire placentară prematură (patologică) – un indicator de insuficiență placentară, care necesită o monitorizare constantă și atentă a fătului [3, 6]. Senescența patologică nu este altceva decât o îmbătrânire fiziologică apărută prematur, sau o îmbătrânire exagerată interesând placenta la termen [5, 7, 8]. Cauzele de senescență prematură a placentei sunt diferite: infecție intrauterină, preeclampsie, eliminări sanguine în primul trimestru de sarcină, tulburări hormonale (cum ar fi diabetul zaharat matern), risc de avort spontan, sarcină gemelară și altele [2, 5, 7].

Scopul studiului

Aprecierea factorilor care au influență în procesul de maturizare placentară și formarea incluziunilor cu caracter patologic în acest organ.

Material și metode

Studiul prospectiv a fost efectuat pe un lot de 100 de gravide, termenul sarcinii 37-42 de săptămâni, care au fost internate și care au născut în IMSP SCM Nr. 1, în perioada decembrie 2010 – decembrie 2011.

Informațiile necesare studiului au fost obținute prin

chestionarea directă a pacientelor precum și din foile de observații ale acestora.

Chestionarele create special în acest scop au inclus întrebări referitoare la datele generale despre paciente, anamneză ginecologică, patologie extragenitală, date privind evoluția sarcinii prezente, date ultrasonografice despre placenta și făt, conduita în timpul nașterii, date despre nou-născut precum și date privind aspectul macroscopic *postpartum* al placentei.

Gravidele au fost divizate în două loturi de studiu în dependență de gradul de maturizare placentară:

- lotul I (20 de paciente) – placenta cu gradul II de maturizare;
- lotul II (80 de paciente) – placenta cu gradul III de maturizare.

La rândul lor, fiecare lot a fost divizat în două subloturi în dependență de prezența sau absența incluziunilor placentare: *sublotul "a"* – lipsa incluziunilor și *sublotul "b"* – prezența incluziunilor.

Criterii de includere a pacientelor în studiu:

- Vârsta de gestație 37-42 de săptămâni.
- Examinare ecografică efectuată în cadrul secției Patologiei sarcinii, cel mult 7 zile *antepartum*.

Criterii de excludere:

- Lipsa examinării sau examinare ecografică incompletă *antepartum*.
- Vârsta de gestație < 37 de săptămâni.

Metodologia de lucru

Un element important în acest studiu a fost aprecierea ecografică a maturității țesutului placentar în loturile de gravide evaluate.

Pentru aprecierea maturității placentare am utilizat clasificarea uzuală Grannum.

Din metodele de evaluare morfologică, prevăzute de standardul de examinare anatomo-patologică a produselor biologice recoltate, am avut posibilitatea de a efectua doar examinarea macroscopică, cea microscopică nefiind posibilă.

Metoda examinării macroscopice a fost realizată în baza următorilor parametri:

- Greutate (exprimată în grame).
- Diametre (cm).
- Grosime (cm).

Placentele studiate au fost măsurate, cu stabilirea diametrelor maxim și minim. Greutatea placentelor a fost măsurată la un interval de 30 de minute după declamparea cordonului ombilical, realizată imediat după delivrență.

Măsurarea grosimii centrale a fost realizată după cântărirea indirectă, folosind un ac de puncție cu lungimea de minim 80 mm.

Constatările examinării macroscopice referitoare la aspectul feței amniotice (culoarea membranelor, transparența, vasele tugescente sau nu, depozitele fibrinoide, zonele de hemoragie), aspectul feței materne (lobulat, culoare, consistență, prezența calcificărilor, prezența zonelor de hemoragie, prezența hematoamelor și infarctelor) și a aspectului cordonului ombilical (insertie centrală/paracentrală, lungime, răscucit dreapta/stânga, culoare, număr vase, +/- zone ectaziate etc.) au fost menționate în fișa de examinare a placentei.

S-a purces apoi la descrierea suprafeței de secțiune: culoare, consistență, precizarea leziunilor asociate (infiltrate hemoragice, hematoame, calcificări, infarcte).

Rezultatele evaluării macroscopice au fost coroborate cu datele obținute în urma evaluării ecografice.

Măsurătorile au fost efectuate de aceeași persoană, cu același instrumentar, cu o marjă de eroare de 0,3-0,5 cm.

Rezultate și discuții

Din analiza datelor referitor la statutul social, la divizarea pacientelor după nivelul de școlarizare, s-a constatat că 32 de femei (32%) aveau studii superioare, 36 de femei (36%) – studii medii, iar 12 femei (12%) nu aveau studii. Astfel, majoritatea gravidelor aveau studii medii, situație ce ține probabil de gradul de informare și de cunoștințe al pacientelor privind problema, pe care o impune sarcina prelungată.

Din cele 100 de paciente incluse în studiu, 79 (79%) de paciente proveneau din mediul urban, iar 21 de paciente (21%) – din mediul rural.

Astfel, s-a constatat o incidență mai mare a pacientelor, care provin din localitățile urbane, comparativ cu cele din localitățile rurale.

Toate pacientele incluse în studiu au fost la evidență la medicul de familie.

Levinson L. (1969) și Ярков Л. și Кацулов А., (1971), Munster K. Ș. A. (1992), Blondel B. Ș. A. (2002), bazându-se pe teoria Ogino-Knaus, consideră că între durata ciclului menstrual și durata sarcinii există un raport direct proporțional. Este important de menționat faptul că dereglarea ciclului menstrual, de regulă, duce la creșterea duratei sau prelungirea sarcinii.

Datele anamnezice au relevat, în studiul respectiv, că vârsta medie a menarhei a constituit $14,63 \pm 0,37$ ani, cu extreme cuprinse între 11 și 17 ani.

Ciclul menstrual s-a stabilit de la debutul său în 76% (76 de paciente) și în 24% cazuri (24 de paciente) ciclul menstrual s-a stabilit în decurs de 6-12 luni.

A fost efectuată analiza pacientelor cu termenul sarcinii

37-42 de săptămâni, în funcție de vârstă. Se știe că există o corelație între vârsta gestantei și riscul de apariție a sarcinii prelungite. Sarcina prelungită are incidența cea mai mare la vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani. În baza cercetărilor efectuate s-a constatat, că cota cea mai mare – 68% îi revine grupului de vârstă de 21-30 de ani (tab. 1), ceea ce corespunde datelor literaturii de specialitate.

Tabelul 1

Structura lotului de paciente cu termenul sarcinii 37-42 de săptămâni în funcție de vârstă (%)

	Vârsta (ani)				Total
	≤ 20	21-30	31-40	≥ 40	
Nr. cazuri	12	68	20	-	100
%	12	68	20	-	100

Conform datelor din literatura de specialitate și celor obținute de noi, sarcina prelungită se întâlnește mai frecvent printre primipare. Primiparele, în număr de 77 de gestante au constituit 77%, secundiparele, în număr de 21–21%, iar multiparele, în număr de 2, respectiv, 2% din cazuri.

Conform rezultatelor studiului nostru, o anamneză obstetricală și ginecologică complicată s-a atestat la aproximativ fiecare a 4-a gravidă. Structura AOC a fost următoarea: s-a înregistrat rata cea mai înaltă de avorturi medicale – 30% din cazuri, dintre care la 12 femei s-a constatat 1 avort medical și 18 femei au suportat mai mult de 2 avorturi medicale. Acestea sunt urmate de avorturile spontane cu o rată de 18% din cazuri. Sarcinile stagnante se întâlnesc cu o incidență de până la 16% cazuri.

În structura AGC cea mai înaltă rată a avut-o TORCH-infecțiile cu 22% din cazuri. Boala inflamatorie pelvină s-a înregistrat în 6% din cazuri. Au urmat sterilitatea primară și secundară cu o rată de 2%. Chisturile ovariene s-au înregistrat cu o rată de 6% și miomul uterin – în 4% din cazuri. Prin urmare, din rezultatele obținute putem afirma, că la pacientele din lotul de studiu, patologii ginecologice, precum și anamneza obstetricală complicată au avut un rol primordial, dar poate și decisiv în dezvoltarea unei sarcini prelungite.

Este cunoscut faptul că prezența patologiei extragenitale la gravidă poate condiționa dezvoltarea unei sarcini prelungite. Un factor etiopatogenetic important îl prezintă dereglările funcționale din SNC, dereglările endocrine și vegetative din organismul femeii gravide. Din cauza lipsei dominantei nașterii se dereglează legătura dintre SNC și organele periferice, la fel se determină scăderea activității bioelectrolitice a uterului, se constată sensibilitatea joasă a receptorilor din colul uterin.

Alți factori care pot cauza sarcina prelungită sunt maladiile sistemului cardiovascular, celui renal, dereglarea metabolismului lipidic, prezența patologiilor autoimune, ceea ce implică maturarea întârziată sau disociativă a placentei, insuficiența placentară cronică, precum și prezența toleranței placentare imunologice, care preîntâmpină reacția imunologică a fătului [7].

Antecedentele personale patologice ale pacientelor incluse în studiul nostru s-a caracterizat printr-un procent relativ înalt de asociere.

Astfel, rata cea mai mare printre patologiile extragenitale au avut-o maladiile sistemului urinar (pielonefrita acută și cronică, colica renală, anomalia tractului urinar și bacteriuria), cu o incidență în ansamblu de 30%.

Pe locul II s-au situat patologiile tractului respirator cu o rată totală de 12%. O rată destul de înaltă au avut și patologiile sistemului digestiv și cardiovascular, ambele cu o incidență de 6%. Patologia sistemului endocrin (hipo- și hipertireoza, obezitatea) s-a înregistrat cu o rată de 7% din cazuri. Patologia sistemului nervos (tensiunea intracraniană mărită, traumatismul cranio-cerebral în anamneză) cu o rată de 4%. Patologia oculară (miopie de diferit grad de severitate, astigmatism) în 3% din cazuri.

Din datele anamnezice obținute de la pacientele incluse în studiu, am determinat că majoritatea sarcinilor au evoluat pe un fundal de gestație patologică cu utilizarea tratamentului tocolitic de durată. În 27% din cazuri, sarcina a evoluat pe fundal de naștere prematură. Iminența de avort spontan precoce s-a înregistrat în 18% din cazuri. Iminența de avort spontan tardiv, situat pe locul trei după incidență, s-a determinat în 13% din cazuri. Toate aceste gestante au administrat tratament tocolitic și/sau hormonal pentru a menține sarcina.

În 33% din cazuri, sarcina actuală a debutat pe un fundal de gestoza precoce de diferit grad de severitate, iar gestoza tardivă (HTA indusă de sarcină, preeclampsie) cu o incidență de 6%.

De asemenea, s-a constatat că fiecare a 3-a pacientă din lotul de studiu a suportat anemie de diferit grad în timpul sarcinii, aceasta fiind înregistrată în 31% din cazuri, moment foarte important în patogenia și evoluția hipoxiei cronice intrauterine a fătului.

Patologia lichidului amniotic: polihidroamnios s-a semnalat cu o incidență de 6% și oligoamnios – în 4% din cazuri.

La repartizarea gravidelor, incluse în studiu, conform termenului sarcinii am obținut următoarea divizare (tab. 2):

gravide cu termenul sarcinii 38-39 de săptămâni – 21%, 39 sp + 1 zi – 40 de săptămâni – 17%, 40 sp + 1 zi – 41 de săptămâni – 23%, 41 sp + 1 zi – 42 de săptămâni – 35% și cu termenul sarcinii mai mare de 42 de săptămâni – 4% din cazuri.

Termenul la gravidele incluse în studiu a fost calculat după data ecografiei efectuate la termenul de 8-12 săptămâni.

Studiile efectuate asupra complexului structural și circulației placentare, demonstrează rolul primordial al particularităților componentului structural-funcțional placentar și mecanismelor hemodinamicii în placentă asupra evoluției nașterii, stării și prognosticului nou-născutului.

În opinia lui Emmanouilides G. C., 1994 [6], un rol decisiv, defavorizant inducând evoluția tulburărilor patologice, inclusiv circulatorii, în complexul placentar le revine modificărilor involutive din placentă prezente la o sarcină prelungită. Procesul de îmbătrânire a placentei trebuie conceput ca o scădere a capacității funcționale a acestui organ după ce a atins deplina maturitate, ca o fază terminală a dezvoltării sale normale [9].

Placenta ar atinge astfel limita maturității sale în săptămâna a 38 - 40 de gestație, după care suferă modificări morfologice, care antrenează alterarea progresivă a adaptării la necesitățile nutriționale fetale [10]. Astfel, s-ar explica în sarcinile de peste 42 de săptămâni, creșterea ratei mortalității perinatale, oprirea dezvoltării fătului sau, mai rar, o stare de subnutriție fetală. Actualmente, se consideră că aprecierea ecografică a placentei este la fel de importantă ca și studiul morfofuncțional al fătului. Examinarea ultrasonografică a placentei joacă un rol, în primul rând, în evaluarea sarcinilor normale și anormale. Informația ultrasonografică a placentei ar trebui să includă: locul de amplasare, mărimea placentei: grosimea și/sau volumul, morfologia, precum și lobiul suplimentari și tumorile.

La toate gestantele incluse în studiu a fost efectuat examenul ultrasonografic anterior nașterii, în scopul studierii parametrilor ecografici placentari. Ulterior, a fost studiat as-

Tabelul 2

Repartizarea pacientelor în funcție de termenul de gestație

	Termenul de gestație					Total
	38-39 sp	39 + 1zi – 40 sp	40 + 1zi – 41 sp	41 + 1zi – 42 sp	> 42 sp	
Abs.	21	17	23	35	4	100
%	21	17	23	35	4	100

Tabelul 3

Coroborarea datelor macroscopice cu cele ecografice ale placentei

Placenta	Lotul I				Lotul II			
	I „a”		I „b”		II „a”		II „b”	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Ecografic	-	-	6	100	-	-	20	100
Macroscopic	1	7,1	6	100	29	48,3	20	100
Total	14		6		60		20	

pectul macroscopic al complexelor placentare cu scopul evaluării informativității și veridicității datelor ultrasonografice.

Constatările examinării macroscopice referitoare la aspectul feței amniotice (culoarea membranelor, transparența, vasele tugescente sau nu, depozitele fibrinoide, zonele de hemoragie), aspectul feței materne (lobulat, culoare, consistență, prezența calcificărilor, prezența zonelor de hemoragie, prezența hematoamelor și infarctelor) și a aspectului cordonului ombilical (insertie centrală/paracentrală etc, lungime, răsucit dreapta/stânga, culoare, număr vase, +/- zone ectaziate etc.) au fost menționate în fișa de examinare a placentei.

Rezultatele evaluării macroscopice au fost coroborate cu datele obținute în urma evaluării ecografice (tab. 3).

Astfel, am constatat că nu în toate cazurile datele ecografice coincid cu cele obținute macroscopic. Aproximativ jumătate din examinările ultrasonografice efectuate n-au constatat incluziuni patologice, acestea însă au fost semnalate la examenul macroscopic *postpartum*.

Concluzii

1. Majoritatea placentelor la termen prezintă gradul III de maturizare (80%), dintre care 25% cu incluziuni.

2. Nu întotdeauna examinarea ultrasonografică poate depista modificările patologice în placentă. Astfel, *postpartum* au fost constatate incluziuni, neidentificate ecografic, la placentele cu gradul II de maturizare în 7,1% cazuri și în 48,3% la placentele cu gradul III de maturizare după Grannum.

3. Factorii de risc pentru apariția alterărilor placentare

sunt: primiparitatea – 70%, prezența Anamnezei Ginecologice Complicate (TORCH infecții) – 22%, Anamneza Obstetrială Complicată (avorturi medicale) – 30% precum și prezența patologiilor extragenitale: sistemul urinar – 30% și sistemul respirator – 12%.

References

1. Bakketeig L, Bergsjø P. Post term pregnancy: magnitude of the problem. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 2000;765-775.
2. Baschat AA, Galan HL, Ross MG, et al. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012;31.
3. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;170.
4. Bergsjø P, Gui-dan H, Su-qin Y, et al. Comparison of induced versus non-induced labor in post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989;68-73.
5. Foong LC, Vanaja K, Tan G, et al. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96.
6. Boulvain M, Irion O, Marcoux S, et al. Sweeping the membranes to prevent post-term pregnancy and to induce labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106.
7. Paladi Gh, Cernetchi O. *Bazele Obstetricii Fiziologice [Bases of Physiological Obstetrics]*. Vol. I. Chisinau, 2006;186.
8. Dudley NJ, Fagan DG, Lamb MP. Short communication: ultrasonographic placental grade and thickness: associations with early delivery and low birthweight. *Br J Radiol*. 1993;66 (782):175-7.
9. Doherty L, Norwitz ER. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2008;156.
10. Tunon K, Eik-Nes S, Grotten P. Fetal outcome in pregnancies defined as post-term according to the LMP estimate, but not according to the ultrasound estimate. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;287.

Evaluation of the impact of risk factors and gestational age on the perinatal outcome of premature infants

*A. Ushanly, N. Corolcova, V. Raietscaia

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
20, Melestiu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: Nebesnoesolnishko@mail.ru. Article received April 22, 2013; accepted July 10, 2013

Abstract

The preterm birth continues to remain a medical and social problem. Among the problems of modern obstetrics miscarriage is placed on one of the first places. This is due to the fact that premature birth is a major cause of perinatal morbidity and mortality. Premature infants are an actual problem in modern obstetrics. We have studied and analyzed 51 pregnant women and 60 live-birth infants with different degrees of prematurity. By correlation and regression analyses the risk factors, contributing to the miscarriage and preterm birth, have been defined. The risk factors of preterm birth have been the mother's age over 30 and under 18, bad habits, complicated obstetric and gynecological history, extragenital pathology, complications in the course of pregnancy. Our results have showed that every second woman had violations of the flow of labour, the fact that later had a significant impact on their perinatal outcomes. The prematurity is connected with the gestational age, health condition at the birth time and a combination of adverse factors of intra- and antenatal periods.

Key words: risk factors, gestational age, perinatal outcome, premature infants.

Оценка влияния факторов риска и гестационного срока на перинатальные последствия у недоношенных детей

*А. Ушанлы, Н. Королькова, В. Раецкая

Реферат

Преждевременные роды продолжают оставаться медицинско-социальной проблемой. Среди проблем современного акушерства невынашивание беременности занимает одно из первых мест. Это связано с тем, что преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Недоношенные дети являются актуальной проблемой в современном акушерстве. Мы изучили и проанализировали 51 беременную и 60 живорожденных детей с разной степенью недоношенности. Посредством корреляционного и регрессионного анализов определены факторы риска перинатального периода, которые способствуют невынашиванию беременности и рождению недоношенных детей. Факторами риска наступления преждевременных родов явились возраст матери старше 30 и моложе 18 лет, вредные привычки, осложненный акушерский и гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология, осложнения течения беременности. Полученные нами результаты показали, что у каждой второй женщины имелись нарушения течения родов, которые впоследствии оказали существенное влияние на перинатальные последствия. Невынашивание детей связано с гестационным возрастом, состоянием при рождении ребенка и сочетанием ряда неблагоприятных факторов интра- и антенатального периодов.

Ключевые слова: факторы риска, гестационный возраст, перинатальные последствия, недоношенные дети.

Введение

Несмотря на множество доказанных факторов риска в развитии недоношенной беременности [1, 2], поиск других факторов, имеющих значение в ее развитии, также актуален. По данным различных авторов частота преждевременных родов колеблется от 7 до 25% от числа всех беременностей и существенно влияет на демографические показатели. Актуальность данной проблемы определяется не только медицинской, но и её социальной значимостью, так как заболеваемость и смертность среди недоношенных детей и, особенно, детей с небольшим весом составляет до 70% и не имеет тенденции к снижению [3]. Недоношенность представляет серьезную социальную проблему также в связи с большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с выхаживанием этих детей, а также значительной их долей среди инвалидов детства и больных с хронической патологией [4].

Цель исследования: изучить влияние неблагоприятных факторов и гестационного возраста на формирование недоношенности и оценить перинатальные последствия.

Материал и методы

В соответствии с целью и задачами работы был проведен ретроспективный анализ 51 клинического случая беременных женщин и 60 недоношенных детей. Их разделили соответственно гестационному возрасту и степени недоношенности на 4 подгруппы: с 35 по 37 неделю – I степень недоношенности (1-я подгруппа), наблюдалось 18 (30%) детей, с 32 по 34 неделю – II степень недоношенности (2-я подгруппа) – 22 (36,7%) ребенка, с 29 по 31 неделю – III степень и менее 28 недель – IV степень недоношенности (3-я и 4-я подгруппы) – 16 (26,7%) и 4 (6,7%) ребенка соответственно. Использовалась анкета, состоящая из 100 вопросов. Результаты были статистически обработаны программами SPSS 20 и Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования

На развитие недоношенности оказывают большое влияние различные неблагоприятные факторы.

Возраст матери старше 30 лет в 39,2% случаев является причиной развития преждевременных родов. Анализ вредных привычек во время беременности показал, что у 14 (27,5%) курящих пациенток, у 2 (3,9%) употреблявших алкоголь и у 1 (2%) принимавшей наркотические вещества, наступили преждевременные роды. По данным W. Gibel и H. Blumberg (2002) у курящих женщин в 2 раза чаще, чем у некурящих, имели место выкидыши, недоношенные и мертворожденные дети. O. Vangen (2007) приводит данные о том, что среди курящих женщин частота преждевременных родов составила 22%, в то время как у некурящих этот показатель равнялся 4,5% [1].

Важно отметить тот факт, что 1/3 пациенток (17, 33,3%) были беременными первый раз. Первородящих было 29 (56,9%), повторнородящих – 22 (43,1%), что соответствует результатам Xavier Chang с соавторами из Эквадора (2007), где 57% женщин с преждевременными родами были первородящими.

Результаты проведенной работы показали, что акушерский анамнез у пациенток достоверно чаще был осложнен медицинскими абортми – 20 (39,2%), спонтанными абортми – 8 (15,7%), внематочной беременностью – 4 (7,8%), кесаревым сечением в анамнезе – 1 (2%). Осложненный гинекологический анамнез имел место в виде кисты яичника и кистэктомии у 1 пациентки (2%); первичного бесплодия – у 2 (3,9%), вторичного бесплодия – у 2 (3,9%); миомы матки – у 2 (3,9%) пациенток, что также оказало своё влияние на исход беременности.

Немаловажную роль в возникновении преждевременных родов играют TORCH-инфекции. В нашем исследовании выявлено наличие токсоплазмоза у 2 (3,9%) обследованных во время беременности пациенток, у 3 (5,9%) – цитомегаловирусной инфекции, у 2 (3,9%) – хламидиоза, у 2 (3,9%) – простого герпеса.

В структуре экстрагенитальных заболеваний у наших пациенток лидирует железодефицитная гипохромная анемия – 31 случай (60,7%). По данным литературы [5], анемия способствует развитию различных осложнений во время беременности: угроза прерывания беремен-

ности (20-42%), гестоз (40%), артериальная гипотония (40%), преждевременная отслойка плаценты (25-35%), задержка развития плода (25%), преждевременные роды (11-42%). В послеродовом периоде могут возникать различные воспалительные осложнения (12%).

Таким образом, наши данные полностью подтверждают результаты исследований вышеперечисленных авторов о неблагоприятном влиянии железодефицитной гипохромной анемии на частоту преждевременных родов.

Почти 1/3 патологий в нашем исследовании занимают заболевания мочевыделительной системы, а, именно, хронический пиелонефрит – 15 (29,4%) случаев. Это соответствует данным Г. М. Савельевой с соавт. (2001) [6] и составляет 10,8% случаев, при этом у 6,6% заболевание диагностировано до беременности. По данным других авторов задержку внутриутробного развития плода выявили у 8,3% беременных с этой патологией, преждевременные роды – у 3,8%, плацентарная недостаточность обнаружена у каждой третьей беременной женщины (34,4%).

Острый цистит во время беременности наблюдался у 1 пациентки (2%), что соответствует данным и других авторов, о том, что он встречается в 1-3% случаев и преимущественно в I триместре (1994) [7].

Острые заболевания дыхательного аппарата отмечались у 5 женщин (9,8%), ОРВИ – у 3 (5,9%), пневмония – у 2 (3,9%), острый энтероколит – у 2 (3,9%), эндокринная патология (узловой зоб) – у 1 (2%), заболевания ЛОР-органов (фолликулярная ангина) – у 1 (2%), миопия – у 1 (2%).

По данным многих авторов, в этиологии преждевременных родов большую роль играют осложнения течения настоящей беременности. Угроза преждевременных родов имела место у 40 женщин (78,4%), у 33 (64,7%) пациенток был токсикоз первой половины беременности, а угроза прерывания текущей беременности наблюдалась у 12 (23,5%), у 2 (3,9%) пациенток отмечалась преэклампсия. Из осложнений родовой деятельности также наблюдалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 3 (5,9%) случаях. По данным литературы частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты колеблется от 0,4 до 1,4% случаев и имеет тенденцию к росту.

Таким образом, проведенный анализ показал, что практически все пациентки с преждевременными родами имели патологическое течение беременности.

Полученные нами данные подтверждают, что у 32 (53,3%) женщин родовая активность осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), что соответствует данным W.J. Morales (2005) [8], где частота ПРПО варьирует от 34 до 56% всех преждевременных родов. Однако некоторые авторы считают, что частота ПРПО до начала родовой активности колеблется в широких пределах и составляет от 1,0 до 19,8% [9]. Результатом ПРПО является длительный, угрожающий здоровью ребенка безводный период (больше 10-12 часов), который наблюдался у 21 (41,1%) пациентки.

Полученные нами результаты показали, что у каждой второй женщины имелись нарушения течения родовой активности, которые впоследствии оказали существенное влияние на перинатальные результаты.

При преждевременных родах ведущее место занимали живорожденные – 57 детей (95%), имели место 2 антенатальные потери до 28 недель (3,3%) и 1 ранняя неонатальная смерть новорожденного (1,7%). Общее состояние новорожденных сразу после рождения было оценено по шкале Апгар 0-2 балла – у 7 (11,6%), 3-4 балла – у 33 (55%), 5-6 баллов – у 17 (28,3%), 7-8 баллов только у 3 (5%). Большинству новорожденных, родившимся в крайне тяжёлом и тяжёлом состоянии была оказана реанимационная помощь в течение первого часа – в 76,7% (46) случаев. Через 2 и более часов реанимационные мероприятия были проведены только в 5% (3) случаев, и лишь у 15% (11) детей наблюдался нормальный адаптационный период.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о достаточно высокой степени компенсации неблагоприятного состояния новорожденных в результате квалифицированных медицинских мероприятий.

Результаты проведенного исследования оценки психомоторного развития у недоношенных детей представлены в 8 (13,3%) случаях арефлексией, в 28 (46,7%) – гипорефлексией, в 24 (40%) – норморефлексией. Мышечный тонус является важной характеристикой состояния новорожденных. У недоношенных и незрелых детей, как правило, он снижен. Наши результаты показали наличие гипотонии у половины недоношенных новорожденных – 30 (50%) случаев, дистонии – в 25 (41,7%), атонии – у 3 (5%), гипер- и нормотонус – по 1,7% (2).

Также выявлено, что у 56 (93,3%) недоношенных новорожденных детей возникали инфекционно-воспалительные заболевания дыхательного аппарата в виде бронхопневмоний в течение первой недели. При этом возникновению бронхопневмонии, как правило, предшествовал синдром дыхательных расстройств. Профилактика респираторного дистресс синдрома (РДС) была проведена 30 (60%) женщинам. Несмотря на это, РДС развился у 24 (40,8%) недоношенных новорожденных, из которых I степени – у 12 (20%), II степени – у 11 (18,3%), III степени – у 1 (1,7%). При углубленном анализе, в зависимости от срока наступления родов, выявлена взаимосвязь между факторами риска и степенью недоношенности. Все полученные данные приведены в таблице 1.

Полученные данные доказывают, что перинатальные результаты при преждевременных родах определяются условиями пренатального развития и массой тела при рождении и коррелируют с низким уровнем здоровья беременных и высокой частотой акушерской патологии. Течение периода ранней адаптации у недоношенных новорожденных также тесно коррелирует с гестационным возрастом, массой тела при рождении и степенью перенесенной асфиксии при рождении.

Сравнительная характеристика неблагоприятных

Таблица 1

Перинатальные результаты при преждевременных родах в зависимости от срока гестации

Показатели	До 28 недель	С 29 по 31 неделю	С 32 по 34 неделю	С 35 по 37 неделю
Количество детей в группе	7	11	20	22
Средняя масса	1032 г	1522 г	1844 г	2377 г
Средняя длина (см)	35 см	40 см	43,1 см	46,25 см
Средняя окружность головы/груди	24,8/22 см	29/27,6 см	31/28,6 см	32/30,5 см
Шкала Апгар на 1 минуте (баллы)	46 – 5,1% (3) 56 – 3,3% (2) 76 – 1,7% (1)	46 – 3,3% (2) 66 – 1,9% (7) 76 – 3,3% (2)	46 – 1,7% (1) 56 – 1,7% (1) 66 – 17% (10) 76 – 3,6% (8)	26 – 1,7% (1) 66 – 0,2% (6) 76 – 0,4% (12) 86 – 3,3% (2)
Шкала Апгар на 5 минуте (баллы)	56 – 5,1% (3) 66 – 3,3% (2) 76 – 1,7% (1)	56 – 3,3% (2) 66 – 3,3% (2) 76 – 1,9% (7)	56 – 1,7% (1) 66 – 3,3% (2) 76 – 25,5% (15) 86 – 3,3% (2)	56 – 1,7% (1) 66 – 3,3% (2) 76 – 3,6% (8) 86 – 17 (10)
Перинатальные результаты	Мертворожденный 1,7% (1)	Ранняя неонатальная смерть на 3 сутки 1,7% (1)	----	Мертворожденный 1,7% (1)
Адаптационный период	Все переведены в реанимацию	10 (91%) переведены в реанимацию	Все переведены в реанимацию	15 (68,1%) переведены в реанимацию
Выписаны из роддома	4 день – 1 ребенок 5 день – 2 ребенка 7 день – 2 ребенка 9 день – 1 ребенок	2 день – 1 ребенок 3 день – 1 ребенок 4 день – 3 ребенка 5 день – 2 ребенка 6 день – 2 ребенка 7 день – 1 ребенок	2 день – 5 детей 3 день – 3 ребенка 4 день – 5 детей 5 день – 3 ребенка 6 день – 4 ребенка	2 день – 5 детей 3 день – 6 детей 4 день – 9 детей 5 день – 2 ребенка
Переведены на II этап	4 ребенка (56,8%)	8 детей (73%)	20 детей (100%)	19 детей (86,3%)
Общее состояние	Средней тяжести – 1 (14,2%) Тяжелое – 4 (56,8%) Крайне тяжелое – 1 (14,2%)	Удовлетворительное – 1 (9,1%) Тяжелое – 7 (63,63%) Крайне тяжелое – 2 (18,2%)	Средней тяжести – 4 (20%) Тяжелое – 16 (80%)	Удовлетворительное – 3 (13,5%) Средней тяжести – 11 (49,5%) Тяжелое – 6 (27%) Крайне тяжелое – 2 (9,1%)
Рефлексы	Арефлексия – 1 (14,2%) Норморефлексия – 3 (42,6%) Гипорефлексия – 2 (28,4%)	Арефлексия – 1 (9,1%) Норморефлексия – 3 (27,3%) Гипорефлексия – 2 (18,2%)	Арефлексия – 2 (10%) Норморефлексия – 8 (40%) Гипорефлексия – 10 (50%)	Арефлексия – 3 (13,5%) Норморефлексия – 10 (45%) Гипорефлексия – 9 (40,5%)
Мышечный тонус	Гипотония 100%	Гипотония – 6 (54,5%) Дистония – 4 (36,3%)	Гипотония – 14 (70%) Гипертония – 1 (5%) Дистония – 5 (25%)	Нормотония – 3 (13,6%) Гипотония – 3 (13,6%) Дистония – 14 (63,6%) Атония 9,1%(2)
ВУИ	7 (100%)	10 (90,9%)	19 (95%)	16 (72%)
Бронхопневмония	6 (85,3%)	11 (100%)	20 (100%)	19 (85,5%)
Неонатальная желтуха	6 (85,3%)	5 (45,5%)	10 (50%)	16 (72%)
РДС	5 (71%) – II степени	5 (45,5%) – I степени 3 (27,3%) – II степени	5 (25%) – I степени 1 (5%) – II степени 1 (5%) – III степени	2 (9,1%) – I степени 2 (9,1%) – II степени

Показатели	До 28 недель	С 29 по 31 неделю	С 32 по 34 неделю	С 35 по 37 неделю
Пневмопатия Ателектазия	2 (28,4%)	5 (45,5%)	1 (5%)	4 (18%)
Неонатальный сепсис	4 (56,8%)	2 (18,2%)	-----	-----
Омфалит	1 (14,2%)	-----	-----	-----
Паховая грыжа (двухсторонняя)	1 (14,2%)	-----	-----	-----
Фимоз	1 (14,2%)	-----	-----	-----
Язвенно некротический энтероколит	-----	1 (9,1%)	-----	-----

факторов интра- и антенатального периодов, влияющих на тяжесть основного состояния при рождении у недоношенных детей с различными сроками гестации представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика неблагоприятных факторов перинатального периода с различными сроками гестации

Факторы	I – II ст.	III – IV ст.
Вредные привычки	10%	24%*
Количество беременностей в анамнезе до 3-х свыше 3-х	33,3% 9%	17,6% 40%*
Аборты (всего) до 2-х свыше 2-х	15,2% 10,2% 5%	24% 8%* 16%*
Спонтанный аборт	5,7%	10%*
Внематочная беременность	3%	4,8%
Мертворожденный	3,3%	---
Бесплодие - первичное - вторичное	3,9% ---	--- 3,9%
Киста яичника и кистэктомия	2%	---
Миома матки	3,9%	---
Внутриутробное инфицирование	7,2%*	10,4%*
Токсикоз I ^{ой} половины беременности	34,7%	30%*
Угроза прерывания I ^{ой} половины беременности	10%	13,5%*
Преэклампсия	2%	2%*
Отслойка плаценты	2%	4%*
Многоплодная беременность	6%	12%*

Кесарево сечение	32%	40%*
Самостоятельные роды: - быстрые - стремительные	7% 4%	5% 6%
Преждевременное отхождение вод	35%	18,3%
Обвитие пуповины	5%	10%*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$.

Таким образом, недоношенность, гестационный возраст, а также тяжесть общего состояния при рождении ребенка зависят от сочетания ряда неблагоприятных факторов интра- и антенатального периода.

Выводы

1. Факторами риска развития преждевременных родов являются: возраст матери старше 30 лет – 39,2% случаев; вредные привычки – 33,4%, TORCH-инфекции – 17,6%; осложнённый акушерский анамнез – 64,7%, гинекологический анамнез – 13,7%; а также экстрагенитальная патология; железодефицитная анемия – 60,70%, патология мочевыделительной системы – 31,4%, патология дыхательной системы – 9,8%, токсикоз I^{ой} половины беременности – 64,7%, угроза прерывания беременности – 23,5%, угроза преждевременных родов – 78,4%, преэклампсия – 3,9%, отслойка плаценты – 5,9%, патология плодного пузыря – 9,8%, фетоплацентарная недостаточность – 9,8%.

2. Среди перинатальных результатов при преждевременных родах ведущее положение занимают живорожденные – 57 (95%) случаев, 2 антенатальные потери – до 28 недель (3,3%) и одна ранняя неонатальная смерть новорожденного (1,7%).

3. Факторами риска рождения детей с I–II степенью недоношенности являются: предшествующие повторные беременности числом до 3-х (33,3%), повторные аборты числом до двух (10,2%), мертворожденные дети (3,3%), спонтанные аборты (5,7%), токсикоз (34,7%) и угроза прерывания первой половины беременности (10%), респираторно-вирусные инфекции (16,2%), вредные привычки (10%).

4. Факторами риска рождения глубоко недоношенных

детей (III-IV степень) являются повторные беременности, свыше 3-х (40%), повторные аборт, свыше двух (16%), повторные спонтанные аборт (10%), многоплодная беременность (12%), вторичное бесплодие (3,9%) при $p < 0,05$.

References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth. ACOG Practice Bulletin № 31, American college of Obstetricians and Gynecologists. Washington DC, 2001.
2. Vlasova TA, Valdman SF, Ivanova NV, i dr. Faktory riska i osobennosti vedeniya prezhdvremennykh rodov [Risk factors and peculiarities of preterm birth]. *Reproduktivnoe zdorove zhenshchiny [Women's reproductive health]*. 2000;2:153-160.
3. Sidelnikova VM. Prezhdvremennyye rody [Preterm birth]. *Posobie dlya vrachey [Manual for physicians]*. 2008;48.
4. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol*. 2003;137-45.
5. Shekhtman MM. Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh [Guide to extragenital pathology in pregnancy]. *Meditsina «Triada-X» [Medicine "Triad-X"]*. 2003;816.
6. Saveleva GM, Tyurtyunik VL. Perinatalnye iskhody u beremennykh s infektsionnymi zabolevaniyami i platsentarnoy nedostatochnostyu [Perinatal outcomes of pregnant women with infectious diseases and placental insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2001;3:16-21.
7. Kulakov VI, Borovkova EI, Makarov IO. Perinatalnaya patologiya: istoki i puti snizheniya [Perinatal pathology: the origins and ways to reduce it]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 1994;6:3-8.
8. Morales WJ, Menon R, Fortunato SJ. Fetal membrane inflammatory cytokines: A switching mechanism between the preterm rupture of the membranes and preterm labor pathways. *J. Perinat. Med.* 2004;32(5):391-399.
9. Kozlov PV. Etiologiya i patogenez prezhdvremennogo razryva plodnykh obolochek pri nedonoshennoy beremennosti [The etiology and pathogenesis of premature rupture of membranes in preterm pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2007;6(2):64-72.

Clinical evaluation of patients with preterm birth

A. Marian-Pavlenco, *V. Vozeac

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
20, Melestiu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: Nebesnoesolnishko@mail.ru. Article received May 27, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

More than 1800 children are annually born prematurely, what constitutes 4.7% of the general number of births in Moldova. The premature birth (PB) consequences constitute a major health problem both in our country and worldwide. In this research we intend to study the general particularities of clinical examinations of the pregnant women who gave birth prematurely. Our investigations have been directed to determine the socio-demographic and clinical factors as well as give argumentation of the necessity of the identification of pregnant women, who have a high probability to give birth before have done the 36th week of pregnancy. To realize the proposed aim we a retrospective study of (PB), which took place in Mother and Child Centre during the year of 2012. 394 cases of premature birth have been carefully selected for this study. The results of the research done in the Mother and Child Centre prove that the majority of PBs (55%) took place between the 34th and the 37th week of gestation. Teenagers and women with low weight have a high probability of giving premature birth before 32 weeks of pregnancy.

Key words: preterm births, clinical particularities.

Клиническое исследование пациенток с преждевременными родами

A. Марианн-Павленко, *В. Возяк

Реферат

В Молдове ежегодно рождаются более 1800 недоношенных детей, что составляет 4,7% от общего количества родов. Последствия преждевременных родов представляют огромную проблему для здоровья, как у нас в стране, так и во всем мире. Цель работы – осветить особенности общих клинических исследований пациенток, которые родили раньше срока. Исследования направлены на выявление социальных, демографических и клинических факторов, а также на аргументирование необходимости выявления беременных женщин, у которых есть наиболее вероятная предрасположенность родить раньше 36th недель беременности. Для реализации поставленной цели мы провели ретроспективное исследование преждевременных родов в Центре Матери и Ребенка на период 2012 года. Для исследования были тщательно отобраны 394 случая преждевременных родов. Результаты исследований, проведенных в Центре Матери и Ребенка, доказывают, что большинство преждевременных родов (55%) отмечаются в период между 34-ой и 37-ой неделями беременности. Несовершеннолетние девушки и женщины с низким индексом массы тела имеют наибольшую вероятность родить до 32 недель беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, клинические особенности.

Introducere

Nașterea prematură (NP) și consecințele acesteia reprezintă o problemă majoră de sănătate în Republica Moldova și în întreaga lume. Potrivit raportului realizat de „Save the Children International” și Organizația Mondială a Sănătății la nivel mondial, în fiecare an se înregistrează 15 milioane de nașteri premature, 85 la sută dintre acestea având loc între săptămâna 32 și 37 de sarcină, rata fiind în creștere în aproape toate țările [1, 3]. Astfel, în SUA incidența NP constituie de la 10% până la 12%, în Europa de la 5% la 9% [2, 5].

În Moldova, anual se nasc mai mult de 1800 de copii prematuri, ceea ce reprezintă 4,7% din toate nașterile.

Creșterea procentului de nașteri premature este determinat de cauze iatrogene și spontane, precum și de femeile cu risc scăzut de naștere înainte de termen [3]. În ultimul deceniu, în țările europene, nașterile premature au crescut cu aproximativ 50% printre femeile cu risc scăzut, cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani. O proporție mai mare de nașteri premature se întâlnește la femeile de culoare, fenomen ce poate fi legat de dezavantajul social [4, 5, 7].

Nașterea prematură este o provocare tot mai mare în țările în curs de dezvoltare. Peste un milion de copii mor anual din cauza complicațiilor care apar la nașterea prematură. Mulți dintre cei care supraviețuiesc sunt expuși unui risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații neurologice, cum ar fi disfuncțiile senzoriale, cognitive și paralizia cerebrală (PC) [8, 9].

Povara economică și psihosocială a societății este considerabilă, fiind determinată de costul enorm estimat pentru îngrijirea acestor copii. Iată de ce nașterea prematură și consecințele acesteia reprezintă o problemă majoră de sănătate atât în Republica Moldova, cât și în întreaga lume.

Scopul lucrării date este de a elucida particularitățile generale clinice la gravidele cu naștere prematură.

Datele obținute în cadrul acestui studiu vor ajuta la direcționarea intervențiilor medicale spre a prelungi cursul sarcinii pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală.

Material și metode

Pentru a realiza scopul propus am efectuat un studiu retrospectiv al nașterilor premature, care au avut loc în incinta Institutului Mamei și Copilului, în 2012.

NP a fost definită conform:

– Vârsta gestațională: nașterea care a intervenit la termenul de la 22 s.⁺⁰ până la 36 s.⁺⁶.

– Masa fătului: mai mare sau egală cu 500 grame.

Analiza cazurilor incluse în studiu s-a efectuat în baza unei anchete.

Criterii de cercetare incluse în studiu:

– Vârsta, loc de trai, angajare în câmpul muncii, spitalizare în sala de nașteri sau în secția de patologie, durata medie de spitalizare, indice de masă corporală, termenul sarcinii;

Analiza datelor despre managementul obstetrical al nașterii premature este bazată pe studii clinice randomizate.

Pacientele din eșantionul luat în studiu (n = 649) au fost divizate în două loturi: pacientele care au născut prematur

și cele care au născut la termen. Lotul pacientelor cu NP a fost eșalonat în dependență de termenul de gestație în trei subloturi (fig. 1).

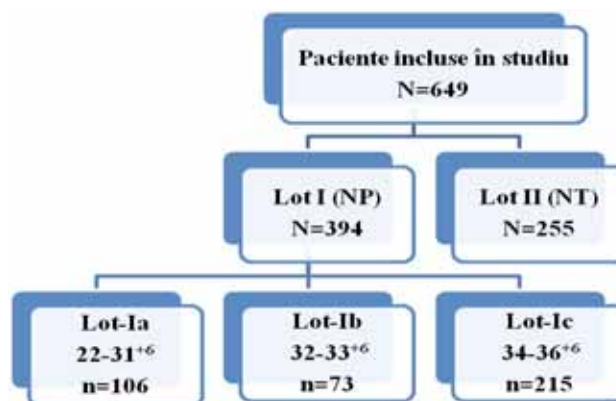


Fig. 1. Repartizarea pacienților în loturile de studiu.

- Lotul I – pacientele care au născut prematur 22-36⁺⁶ (n = 394).
- Lotul Ia – pacientele care au născut prematur 22-31⁺⁶ (n = 106).
- Lotul Ib – pacientele care au născut prematur 32-33⁺⁶ (n = 73).
- Lotul Ic – pacientele care au născut prematur 34-36⁺⁶ (n = 215).
- Lotul II – pacientele care au născut la termen 37-41⁺⁶ (n = 255).

Pentru crearea și administrarea bazei de date precum și pentru importul și exportul de date, am utilizat programul Microsoft Office Access 2007.

Rezultatele obținute au fost analizate prin:

- calcularea indicatorilor de frecvență, a valorilor medii și a devierii valorii medii aritmetice;
- veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea pragului de semnificație „p”, cu ajutorul programului STest (valori relative).

Rezultate și discuții

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare, în studiu au fost riguros selectate 394 de cazuri de naștere prematură, care au născut în perioada 01.01.2012-01.10.2012 la IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Investigațiile au fost direcționate spre determinarea particularităților socio-demografice, clinice și argumentarea necesității identificării gravidelor care au o probabilitate mai mare de a naște înainte de 36⁺⁶ săptămâni.

Vârsta medie a pacientelor investigate constituie 27,04 ± 0,6 ani. Studiul nostru a demonstrat, că nașterea prematură are o incidență maximă la vârsta de 20-29 de ani, ceea ce, practic, coincide cu perioada reproductivă a femeii (tab. 1).

În urma analizei datelor prezentate în tabelul 1, putem menționa că adolescentele (până la 19 ani), nasc mai frecvent în termene de sarcină cu prematuritate severă ≤ 32 săpt. (14,1%), iar odată cu creșterea termenului de gestație, numărul

Tabelul 1

Vârsta gravidelor incluse în studiu

Nr. crt.	Vârsta, ani	NP tot.		Termenul de sarcină, săptămâni					
		n = 394		22-31 ⁺⁶ n = 106		32-33 ⁺⁶ n = 73		34-36 ⁺⁶ n = 215	
		nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
1.	15-19	37	9,4	15	14,1	8	11,0	14	6,5
2.	20-24	117	29,7	33	31,1	20	27,4	64	29,8
3.	25-29	113	28,7	25	23,6	25	34,3	63	29,3
4.	30-34	71	18,0	19	18,0	13	17,8	39	18,1
5.	35-39	48	12,2	13	12,3	5	6,8	30	14,0
6.	≥ 40	8	2,0	1	0,9	2	2,7	5	2,3

nașterilor la acest contingent de femei se micșorează până la 6,5%. Conform datelor din literatura de specialitate, în prezent, nu se știe dacă frecvența crescută de nașteri premature în rândul adolescentelor persistă din cauza imaturității lor biologice sau există o prevalență crescută a altor factori asociați cu starea lor socio-economică precară [6, 8].

Femeile după 35 de ani nasc mai frecvent (14%) în termene de sarcină 34-36⁺⁶ săpt., decât în termene de până la 34 de săpt. Analizând datele din literatura de specialitate, constatăm că motivele pentru frecvența crescută de nașteri premature aproape de termen, în rândul femeilor mai în vârstă, nu sunt cunoscute [6].

În tabelul 2 sunt prezentate datele socio-demografice despre pacientele, care au născut înainte de termen, precum și secția în care au fost internate înainte de naștere.

Analiza datelor arată că marea majoritate a pacientelor din lotul NP (73,6%) provin din mediul rural, iar restul 26,4% sunt din mediul urban. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că instituția, în care s-a efectuat studiul, este de profil republican, unde sunt concentrate majoritatea pacientelor din sectorul rural (tab. 2).

Un număr impunător de femei (267) nu sunt angajate în câmpul muncii, incidența lor constituind 67,8% (tab. 2).

Ponderea pacientelor internate direct în sala de nașteri și a celor internate primar în secția de patologie a gravidelor, practic, e aceeași (54,6% vs. 45,4%) (tab. 2).

Durata medie de spitalizare a gravidelor în secția de patologie a constituit 5,06 ± 0,4 zile.

La toate pacientele care au născut înainte de termen a fost apreciat indicele de masă corporală (IMC) (tab. 3).

Pentru a calcula indicele de masă corporală (IMC) am stabilit raportul de greutate a gravidei la înălțime. În conformitate cu definițiile Organizației Mondiale a Sănătății, pacientele au fost clasificate în: gravide cu greutate subponderală (IMC < 19 kg/m²), cu greutate normală (19 < IMC ≤ 25 kg/m²), cu exces de greutate (25 ≤ IMC ≤ 30 kg/m²), și gravide obeze (IMC > 30 kg/m²) [5, 9].

Analizând datele despre IMC în lotul nașterilor premature, putem menționa că femeile normoponderale au fost semnificativ mai multe 183 (46,4%), decât cele subponderale 37 (9,4%), obeze 78 (19,8%) și cele cu exces de greutate 96 (24,4%) (tab. 3).

Tabelul 2

Date generale despre pacientele incluse în studiu

Nr. crt.	Variabile	Nașteri premature, n = 394		
		nr.	% ± m	p
Locul de trai				
1.	Rural	290	73,6 ± 2,58	< 0,001
2.	Urban	104	26,4 ± 4,32	< 0,001
Angajarea în câmpul muncii				
1.	Angajate	127	32,2 ± 4,14	< 0,001
2.	Casnice	267	67,8 ± 2,85	< 0,001
Internate				
1.	Sala de nașteri	215	54,6 ± 3,39	> 0,05
2.	Secția de patologie	179	45,4 ± 3,72	> 0,05
Durata medie de spitalizare în secția de patologie 5,06 ± 0,4 zile				

Tabelul 3

Indicele de masă corporală în loturile femeilor cu NP

Nr. crt.	Indicele de masă (IM)	NP total n = 394		Termenul de sarcină, săptămâni					
				22-31 ⁺⁶ n = 106		32-33 ⁺⁶ n = 73		34-36 ⁺⁶ n = 215	
		nr.	% ± m	nr.	% ± m	nr.	% ± m	nr.	% ± m
1.	< 19	37	9,4 ± 4,79*	13	12,3 ± 9,48*	6	8,2 ± 12,26*	18	8,4 ± 6,72*
2.	19-25	183	46,4 ± 3,68	44	41,6 ± 7,43	40	54,8 ± 7,86	99	46,0 ± 5,00
3.	25-30	96	24,4 ± 4,38*	33	31,1 ± 8,05	14	19,2 ± 10,92*	49	22,8 ± 5,99*
4.	> 30	78	19,8 ± 4,51*	16	15,0 ± 9,21*	13	17,8 ± 11,04*	49	22,8 ± 5,99*

* - p < 0,05

Totodată, analizând frecvența NP la diferite termene de sarcină în dependență de IMC, putem menționa că femeile subponderale, în mediu, nasc mai frecvent la termene de până la 32 de săpt. (12,3 ± 9,48), pe când cele obeze la termenul de 34-36⁺⁶ săpt. (22,8 ± 5,99) (fig. 2).

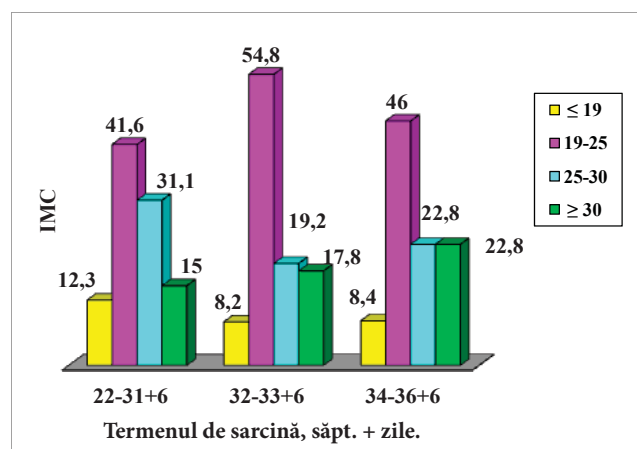


Fig. 2. Indicele de masă corporală în diferite termene de sarcină.

Deoarece supraviețuirea nou-născuților prematuri, în mare măsură, depinde de termenul la care a survenit nașterea, am apreciat incidența NP la diferite vârste de sarcină (fig. 3).

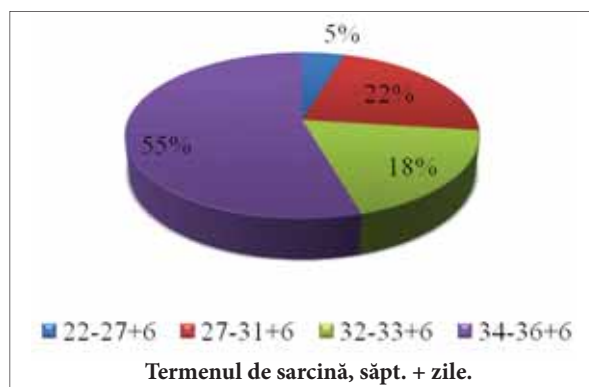


Fig. 3. Repartizarea pacientelor incluse în studiu în dependență de termenul de sarcină.

Conform acestor date, majoritatea NP (55%) din studiul nostru au avut loc între 34 și 37 de săptămâni de gestație, cu un număr mai mic de nașteri, care apar la vârste timpurii de

gestație. În 5%, nașterile s-au finalizat la un termen extrem de prematur (22-27⁺⁶ de săpt.). Cu toate acestea, ponderea NP până la 34 de săpt. rămâne a fi destul de mare, constituind 45%, comparativ cu datele prezentate de unele țări europene (aproximativ 30%) [4].

Concluzii

1. Rezultatele studiului efectuat în cadrul Institutului Mamei și Copilului demonstrează elocvent că majoritatea NP (55%) au avut loc între 34 și 37 de săptămâni de gestație.

2. Datele obținute relevă, că adolescentele nasc mai frecvent în termene de sarcină de până la 32 de săpt. (14,1%), iar odată cu creșterea termenului de gestație, numărul nașterilor la acest contingent de femei se micșorează până la 6,5%. Pe când, femeile cu o vârstă mai mare de 35 de ani nasc mai frecvent (14%) în termene de sarcină 34-36⁺⁶ săptămâni.

3. Analiza datelor despre IMC prezintă situația, în care femeile subponderale, în mediu, mai frecvent nasc la termene de până la 32 de săpt. (12,3% ± 9,48), pe când cele obeze la termenul de 34-36⁺⁶ săpt. (22,8% ± 5,99).

References

- Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIP-RCT): therapeutic cerclage with bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;17:1109-1114.
- Cnattangius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:125-140.
- Department of Health. Local data on pregnant women smoking at the time of delivery. February 2010. <http://www.dh.gov.uk> (last accessed 1 September 2011).
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
- Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:882-886.
- Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population-based study. *BMJ.* 2006;332:937-939.
- Martin JA, Hamilton BE, Menacker F, et al. Preliminary births for 2004: infant and maternal health. November 2005. <http://www.cdc.gov/nchs> (last accessed 1 September 2011).
- McManemy J, Cooke E, Amon E, et al. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:5761-5766.
- UK Office for National Statistics. Preterm births, England and Wales, 2005. <http://www.ons.gov.uk/ons/datasets-and-tables/index.html> (last accessed 1 September 2011).

The impact of electromagnetic millimeter waves on some clinical and biochemical parameters in patients with diabetic neuropathy

V. Chihai

Department of Medical Rehabilitation, Physical Medicine and Manual Therapy

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

1, Romana Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: vchihai@yahoo.com. Manuscript received June 13, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

Actuality. Diabetic neuropathy (DN) is the most common clinical complication in patients with type II diabetes mellitus. Electromagnetic millimeter waves (EMW) have been successfully used in the rehabilitation of the patients with surgical pathology, but the therapeutic and functional effects and the effects on the metabolic processes in patients with DN haven't been studied properly yet. **Methods.** The study has involved 20 patients aged from 55 to 70 years old, the mean age being 62 ± 5.3 , 12 of them being women and 8 – men. To study the efficiency of EMW the patients have been divided into 2 groups: group 1 (basic) – 10 patients where the complex rehabilitation has been carried out with the common anti-diabetic therapy and EMW, group 2 (control) – 10 patients have received only the anti-diabetic therapy. For all the patients a visual analogue scale from 1 to 10 points has been used for the assessment of pain. By means of the functional test of "dosed walking" by T. Sbenge (2004) the "index of lameness" (the norm is 1 minute or more) has been defined, which assesses the degree of impairment of blood circulation and neuromuscular function of the lower extremities. Triglycerides and blood urea have been assessed by spectral analysis before and after the rehabilitation treatment. **Results.** After the treatment of the patients of group 1 there has been a substantial reduction in triglycerides (from 3.37 ± 0.87 to 2.53 ± 0.27 mmol/l; $p < 0.002$) and urea (from 8.91 ± 0.39 to 8.2 ± 0.13 mmol/l; $p < 0.0001$) in the blood, the pain sensitivity has decreased from 6-7 to 3-4 points, and there has been an improved performance of dosed walking in most patients (58%), whose "index of lameness" has been normalized as well. The patients of group 2 have showed a moderate decrease of triglycerides (from 2.93 ± 0.37 to 2.79 ± 0.34 mmol/l; $p < 0.04$) and urea (from 8.91 ± 0.27 to 8.58 ± 0.18 mmol/l; $p < 0.07$), the pain sensitivity in 60% of cases has decreased slightly (from 6-7 to 4-5), and in 40% of the patients it has not changed at all (6-7 points), the value of the "index of lameness" has not been normalized in any of the cases. **Conclusions.** The application of EMW in combination with the anti-diabetic therapy can reduce the pain sensitivity, improve the metabolism in tissues, peripheral arterial circulation and neuromuscular function of the lower extremities.

Key words: electromagnetic millimeter waves, diabetes mellitus, diabetic neuropathy.

Влияние электромагнитных миллиметровых волн на некоторые клинические функциональные и биохимические параметры у больных с диабетической невропатией

В. Кихай

Реферат

Актуальность. Диабетическая невропатия (ДН) является самым распространенным клиническим осложнением у больных с сахарным диабетом II типа. Электромагнитные миллиметровые волны (ЭМВ) с успехом применяются в реабилитации пациентов с хирургической патологией, однако мало изучено их терапевтическое и функциональное влияние, а также влияние на обменные процессы у больных с ДН. **Методы.** Обследовано 20 больных в возрасте от 55 до 70 лет, средний возраст – $62 \pm 5,3$, из них 12 женщин и 8 мужчин. Для изучения эффективности ЭМВ больные распределены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 10 больных, комплексная реабилитация которых проводилась с помощью общепринятой антидиабетической терапии и ЭМВ, 2-я группа (контрольная) – 10 больных, которые получали только антидиабетическую терапию. Для оценки динамики болевой синдрома у всех больных использовалась визуально-аналоговая шкала от 1 до 10 баллов. Функциональным тестом «дозированной ходьбы» по Т. Сбенге (2004) определялся «индекс хромоты» (норма 1 минута и более), показывающий степень нарушения артериального кровообращения и нервно-мышечной функции нижних конечностей. Триглицериды и мочевина крови оценивались методом спектрального анализа до и после реабилитационного курса лечения. **Результаты.** После проведенной терапии у пациентов 1-й группы определилось значительное снижение уровня триглицеридов ($3,37 \pm 0,87$ до $2,53 \pm 0,27$ mmol/l; $p < 0,002$) и мочевины ($8,91 \pm 0,39$ до $8,2 \pm 0,13$ mmol/l; $p < 0,0001$) в крови, болевая чувствительность снизилась от 6-7 баллов до 3-4 баллов, у большинства больных (58% случаев) «индекс хромоты» нормализовался, и улучшились показатели дозированной ходьбы. У больных 2-й группы отмечалось умеренное снижение триглицеридов ($2,93 \pm 0,37$ до $2,79 \pm 0,34$ mmol/l; $p < 0,04$) и мочевины ($8,91 \pm 0,27$ до $8,58 \pm 0,18$ mmol/l; $p < 0,07$), болевая чувствительность в 60% случаев снизилась незначительно (с 6-7 до 4-5 баллов), а у 40% больных – вообще не изменилась (6-7 баллов), значение «индекса хромоты» ни в одном случае не нормализовалось. **Выводы.** Применение ЭМВ в комплексе с антидиабетической терапией способствует уменьшению болевой чувствительности и улучшению обменных процессов, а также метаболизма тканей, периферического артериального кровообращения и нервно-мышечной функции нижних конечностей.

Ключевые слова: миллиметровые волны, сахарный диабет, диабетическая невропатия.

Întroducere

În diabetul zaharat (DZ), tot mai frecvent, terapia fizică se aplică în profilaxia și reabilitarea sindroamelor clinice și funcționale. În ultimele decenii, undele electromagnetice își găsesc o aplicare tot mai largă în tratamentul a numeroase

afecțiuni [5, 7]. Undele electromagnetice prezintă un factor fizic al mediului înconjurător, utilizat în practica medicală, începând cu jumătatea a doua a secolului trecut. Aparatele moderne au capacitatea de a genera unde electromagnetice de diferită intensitate și lungime de undă până la unde elec-

tromagnetice coerente supermonocromatice de lungime milimetrică (Umm) [9, 20]. De câteva decenii, Umm constituie obiectivul de bază al unor studii experimentale și clinice, prin care s-au demonstrat diverse mecanisme de acțiune și efecte clinice ale acestor unde asupra organismelor vii [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Prin studii clinice s-a confirmat eficiența Umm în tratamentul leziunilor posttraumatice (plăgi prin armă de foc) și afecțiuni ortopedice [9, 10, 11]. Mulți clinicieni au apreciat eficacitatea înaltă a terapiei cu Umm în tratamentul afecțiunilor cardiace (stenocardie stabilă și nestabilă, boală hipertonică, infarct miocardic); neurologice (sindroame algice); urologice (pielonefrită, prostatită); ginecologice (anexite, endometrite, eroziuni ale colului uterin); de piele (neurodermite, streptodermie); gastroenterologice (ulcer stomacal și duodenal, hepatite, holecistopancreatite); stomatologice (paradontoze, parodontite, stomatite și periostite); oncologice (protecția celulelor hematopoetice, înlăturarea consecințelor chimioterapiei) [16, 20]. Experiența utilizării clinice a Umm în peste 120 de maladii, aplicate atât ca monoterapie, cât și în combinație cu alte metode, nu a prezentat efecte secundare nefavorabile [16, 18, 19]. Acțiunea polivalentă curativă s-a manifestat prin efecte: antistresor, imunomodulator, antinociptiv. Cu toate acestea, rămân deschise pentru studiu unele aspecte științifice fiziologice și medicale ale Umm, privind mecanismele de acțiune locală asupra diferitor țesuturi și sisteme, în special, în diabetul zaharat. Acest fapt ne-a îndemnat să inițiem un studiu privind acțiunea undelor milimetrice în tratamentul neuropatiilor diabetice (ND) care, conform unor autori [4, 5], sunt diagnosticate la 30% dintre pacienții cu diabet zaharat tip I și la 36% și, respectiv, 40% dintre bărbații și femeile cu diabet zaharat tip II. Alți autori afirmă că neuropatia diabetică afectează 6 din 10 diabetici [7]. Nivelurile ridicate ale glicemiei afectează pereții celor mai mici vase de sânge (capilare) care alimentează nervii, ducând la dezvoltarea diferitor forme de neuropatie. Neuropatiile diabetice reprezintă o complicație cronică a diabetului, caracterizată printr-o distrugere progresivă a fibrelor nervoase și pot afecta sistemul nervos autonom și cel somatic. ND se clasifică în: senzitive, motorii și vegetative [3, 4]. Pot fi forme asociate de neuropatii. American Diabetes Association din Boulton, în 2004 [4], bazându-se pe cele trei sisteme de clasificare a ND, diferențiază polineuropatia cronică senzitivo-motorie distală și simetrică (PND), care este cea mai frecventă formă de neuropatie diabetică, fiind prezentă la peste 10% dintre pacienți în momentul diagnosticării diabetului zaharat tip II. Odată cu înaintarea în vârstă, frecvența PND crește semnificativ. Diagnosticul clinic și diferențiat al neuropatiei diabetice este de o importanță deosebită deoarece pacienții cu diabet zaharat pot prezenta: neuropatii non-diabetice, în unele cazuri acestea având o evoluție asimptomatică cu risc mare de a duce la leziuni nedureroase la nivelul picioarelor, care au ca urmare efect negativ asupra calității vieții [7, 8]. În DZ tip II se poate dezvolta și neuropatie autonomă. Diagnosticarea precoce a acestei forme de neuropatie este importantă deoarece morbiditatea și mortalitatea este semnificativă, în special, fiind afectate sistemele neurovascular, cardiovascular,

cerebrovascular [6, 7]. Dr. Andrew J.M. din Boulton [4] susține, că recunoașterea precoce și gestionarea adecvată a ND sunt importante atât pentru tratamentul specific cât și pentru cel simptomatic, cum ar fi cel cu factori fizici performanți. Dereglările metabolismului glucidic, urmat de perturbarea metabolismului lipidic, proteic, mineral, declanșează aproximativ în jumătate din cazuri de DZ o afectare a sistemului circulator și o distrugere progresivă a fibrelor nervoase cu stabilirea polineuropatiei diabetice [4, 5]. Pacienții cu astfel de tulburări acuză, cel mai des, durere profundă sau vie, dureri de tip arsură, junghi sau senzații de electrocutare, parestezii, hiperestezii. Simptomele sunt cel mai frecvent resimțite la nivelul membrelor inferioare, deoarece din cauza afectării sistemului circulator, aparatului musculo-scheletal, se dezvoltă dereglări clinico-funcționale, manifestate prin diverse incapacități și limitări în activitățile fizice de efort cotidian sau muncă profesională [5, 6]. În circumstanțele susnumite, considerăm că aplicarea cu scop curativ a Umm în zona afectată a membrelor inferioare este benefică, deoarece acest factor fizic va influența direct toate structurile țesuturilor afectate. Metoda este non-invazivă, iar Umm are o capacitate de penetrare în țesut la numai 0,3-0,7 mm. Procedura se aplică cu valori mici ale capacității de radiație – de intensitate joasă, fără efect termic important. În țesuturile iradiate încălzirea integrală nu depășește nivelul temperaturii fiziologice sau poate crește nesemnificativ, aproximativ cu 0,1°C [9, 11]. Această importantă particularitate a metodei exclude riscul de lezare prin arsuri în timpul tratamentului și crește toleranța pacientului la terapia respectivă. În literatura de specialitate studiată nu am găsit informații privind efectele undelor electromagnetice de lungime milimetrică asupra unor parametri clinici, prezenți în neuropatiile diabetice și a unor indici metabolici funcționali, investigați la pacienții cu DZ.

Scopul cercetării: evaluarea modificărilor parametrilor clinici, funcționali și biochimici la acțiunea undelor electromagnetice de lungime milimetrică, aplicate în tratamentul bolnavilor cu diabet zaharat tip II, complicat cu polineuropatie cronică.

Material și metode

Pentru a studia acțiunea undelor electromagnetice de lungime milimetrică și eficiența acestora în tratamentul ND la pacienții cu DZ au fost selectați un grup de 20 de pacienți. În vederea constituirii unui lot cât mai omogen de pacienți, s-au stabilit următoarele criterii de includere și excludere. Criterii de includere: diabet zaharat tip II; manifestări clinico-funcționale caracteristice ND; vârsta între 55-70 de ani; vechimea bolii 5-10 ani; acordul informat al pacientului. Criterii de excludere: diabet zaharat tip I; ND non-diabetică; vârsta < 55 de ani și > 70 de ani; vechimea bolii < 5 ani; obezitate; boală varicoasă. Au fost selectați 20 de pacienți cu diabet zaharat tip II, care au întrunit criteriile simptomelor clinico-funcționale caracteristice ND, cu localizare predominant în zona distală a membrelor inferioare. Studiul a fost realizat în Instituția medico-sanitară publică Spitalul Republican al Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare (IMSP SRACSR). Grupul

selectat a constituit 20 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 55 și 70 de ani, 8 bărbați și 12 femei. Pentru a dovedi eficiența terapeutică a Umm în ND și a demonstra influența acestui factor fizic asupra metabolismului tisular, pacienții au fost divizați în două loturi a câte 10 bolnavi: lotul I a administrat tratament hipoglicemic asociat cu unde electromagnetice de lungime milimetrică; lotul II (martor) – tratament hipoglicemic. Din manifestările clinice evaluate ale ND s-a pus accent pe: durere, disestezie, tulburări de temperatură, sensibilitate (după Dr. Andrew J.M., 2011), și pe cele locomotorii cum ar fi calitatea mersului (după T. S Benghe, 2004). Ca o consecință a afectării sistemului circulator și musculo-scheletal, majoritatea bolnavilor cu DZ au un mers dificil din cauza acutizării durerilor și apariției crampei în musculatura gambelor [3, 7]. Pentru evaluarea gradului de afectare a circulației arteriale și funcției neuro-musculare a membrelor inferioare în efort, a fost utilizat testul „mersului dozat”, propus de T. S Benghe (2004). Prin intermediul acestuia s-a determinat „indicele de claudicație”. Testul constă în solicitarea subiectului să meargă într-un anumit ritm (120 de pași/minut), în timpul căruia se apreciază timpul/indicele de claudicație a pacientului prin notarea momentului de apariție a durerilor sau claudicațiilor în membrul inferior. Conform rezultatelor indicelui de claudicație, pacienții au fost clasificați în: gravi (durerea apare sub 50 m sau după 20-30 sec); medii (durerea apare după 50-110 metri sau între 30-60 sec) și ușori (dureri după 110 metri sau după 60 sec). Parametrii clinici evaluați la subiecții ambelor loturi inițial (până la tratament) și la finele acestuia au fost trigliceridele și ureea în sânge, care au fost apreciate prin metodele spectrofotocalorimetrice în laboratorul biochimic al IMSP SRACSR. Valorile trigliceridelor și ureei au fost analizate statistic în sistemul SPSS versiunea 17,0, fiind prezentate valoarea medie și deviația standardă. Variațiile în grupul de studiu au fost examinate prin Mann-Whitney U-test pentru valori parametrice și non-parametrice, statistic semnificative au fost considerate valorile $p < 0,05$ [Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0) software SPSS Inc., Chicago, IL, USA]. Pentru tratamentul fizical al afecțiunilor neuro-vasculo-musculoscheletale în ND s-a folosit generatorul de unde electromagnetice de lungime milimetrică – aparatul „Аист” (MTA г. Москва 2005). Funcționarea s-a asigurat în regim continuu, densitatea radiației pe suprafața emițătorului fiind de 10 mW/cm², timp de 15-20 min, într-o cură de 8-10 ședințe. Trebuie de menționat faptul, că unda cu o lungime de 5,6 mm, s-a aplicat cu emițătorul confecționat

în formă de megafon cu ajutorul izolator din masă plastică, care menține stabilă distanța până la suprafața corpului. În fiecare caz, procedura s-a efectuat în locul durerii acute în picioare și în zona apariției crampei în gambă. Rezultatele examinărilor clinice, biochimice și funcționale, în ambele loturi, au fost evaluate în dinamică, fiind comparate cu cele inițiale.

Rezultate și discuții

În rezultatul analizei inițiale a datelor testului indicelui de claudicație, pacienții ambelor loturi incluși în studiu, au fost distribuiți în trei categorii: gravi, medii și ușori [1] (tab. 1).

Datele din tabelul 1 arată, că tulburările circulatorii periferice ale membrelor inferioare la majoritatea pacienților sunt grave în 5 (50%) cazuri, respectiv, tulburări circulatorii medii 5 (50%) cazuri, lotul I; 4 (40%) cazuri și 6 (60%) cazuri lotul II – au un grad mediu de afectare a vaselor și țesuturilor. Niciun pacient nu a demonstrat valori normale ale indicelui de claudicație, ceea ce denotă că la pacienții cu DZ tip II, complicat cu ND, în timpul efortului prin mers dozat, sistemul circulator nu asigură necesitățile energetice ale metabolismului tisular, necesar pentru realizarea activității de contracție musculară și schimbul de substanțe. Din momentul spitalizării, conform valorilor glicemice și rezultatelor investigațiilor biochimice, toți pacienții au urmat un tratament hipoglicemic și simp-tomatic standard, cu excepția pacienților lotului I, la care concomitent cu terapia farmacoterapeutică specifică formei și gradului de afectare în DZ, s-a indicat un tratament fizio-terapeutic cu unde electromagnetice de lungime milimetrică. Procedurile s-au realizat zilnic, în aceeași perioadă de timp (prima jumătate a zilei), la ambele picioare (o ședință pe zi, t = 15 minute). Tratamentul a continuat timp de 8-10 zile. Contracția musculară este un proces complicat care depinde de integritatea morfo-structurală și funcțională a fibrei musculare, precum și de calitatea circulației și inervației, care asigură procesul metabolic la nivelul țesutului muscular, pentru a îndeplini funcția de contracție musculară normală necesară mersului. În DZ afectarea sistemului arterial, îndeosebi, de calibru mic, duce la ischemia țesuturilor, în special, a fibrelor nervoase, dezvoltând tulburări profunde metabolice și trofice clinic caracteristice pentru ND. Modificările respective au un impact nefast asupra funcționării normale a complexului neuro-musculo-scheletal, care asigură motorica mersului [1, 4]. Efectul clinic și terapeutic al Umm, urmărit în tratamentul ND, a semnalat o îmbunătățire cantitativ – calitativă a indicilor testului de “mers dozat”, ceea ce denotă acțiunea benefică a

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu neuropatie diabetică conform rezultatelor indicelui de claudicație (timp/sec), 20 de pacienți

Indicele de claudicație (timp/sec)	Lotul I n = 10						Lotul II (martor) n = 10					
	Gravi		Medii		Ușori		Gravi		Medii		Ușori	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
20-30	5	50					4	40				
30-60			5	50					6	60		
> 60					-	-					-	-

Tabelul 2

**Distribuirea pacienților cu neuropatie diabetică, conform rezultatelor indicelui de claudicație (timp/sec),
20 de pacienți (la sfârșitul tratamentului)**

Idecele de claudicație (timp/sec)	Lotul I n = 10						Lotul II (martor) n = 10					
	Gravi		Medii		Ușori		Gravi		Medii		Ușori	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
20-30	2	20					2	20				
30-60			5	50					8	80		
> 60					3	30					-	-

acestor proceduri asupra troficității și circulației țesuturilor. Acest efect a fost demonstrat prin reevaluarea indicelui de claudicație la sfârșitul tratamentului pacienților din lotul I, în comparație cu lotul II (tab. 2).

Datele tabelului 2 arată, că în urma ambelor metode de tratament se atestă o îmbunătățire a stării funcționale motorice atât în lotul I, cât și în lotul II (martor), manifestată prin scăderea numărului total de bolnavi gravi. Totodată, se constată o eficiență evidentă a capacității funcționale motorice în lotul I în comparație cu lotul II (tab. 2). Astfel, în lotul I la 3 (30%) pacienți, după tratamentul asociat cu Umm a dispărut claudicația în efort de mers dozat, pe când în lotul II, deși s-a redus numărul bolnavilor gravi, niciun pacient nu a demonstrat valori normale ale indicelui de claudicație. Menținerea în ambele loturi, la sfârșitul tratamentului, la 2 (20%) pacienți, a valorilor indicelui de claudicație (timp 20-30 sec.), caracteristice bolnavilor gravi, se explică prin toleranță scăzută la tratamentul hipoglicemic. Diabetul zaharat tip II se caracterizează prin numeroase complicații fiziopatologice ale sistemelor și organelor datorită tulburărilor profunde ale tuturor tipurilor de metabolism, dintre care și al lipostatului. Lipidele sunt reprezentate în organismul uman de un grup heterogen de compuși, care au ca element structural de bază prezența în molecula lor a unui acid gras (în general cu lanț lung), de care sunt legați diverși compuși prin legături ester. Clasa biochimică a lipidelor include trigliceridele, colesterolul, acizii grași, glicerofosfatidele, sfingolipidele etc. [4]. Din această clasă pentru DZ, reprezentative sunt trigliceridele, recunoscute ca un parametru de bază al nivelului metabolismului lipidic și dereglărilor metabolice în diabetul zaharat tip II [4, 7]. Un obiectiv al cercetării s-a axat pe urmărirea modificărilor unor parametri biochimici cum ar fi trigliceridele la acțiunea Umm. Norma cantitativă a trigliceridelor variază între 0,45 – 2,2 mmol/l [4]. În rezultatul analizei valorilor trigliceridelor până la tratament, în ambele loturi s-a constatat, în medie, o mărire evidentă a acestor parametri, lotul I - 3,37 mmol/l și, respectiv, 2,93 mmol/l lotul II, în comparație cu cele normale (tab. 3).

Reexaminarea trigliceridelor în ambele loturi, la sfârșitul programului de tratament, (tab. 3, fig. 1) s-a determinat o scădere semnificativă a acestui indice, de la 3,37 la 2,53 mkmol/l ($p < 0,002$) lotul I, pe când în lotul II, unde tratamentul a fost doar farmacoterapeutic antiglicemic, nivelul trigliceridelor practic nu s-a modificat semnificativ în raport cu nivelul me-

Tabelul 3

**Valorile trigliceridelor în DZ tip II la pacienții cu
tratament asociat: antiglicemic + Umm (lotul I) și fără
Umm (lotul II)**

N	Variabile	Trigliceride, mmol/l			
		Lotul I n = 10		Lotul II n = 10	
		Inițial		Inițial	Final
1.		3,8		2,7	2,5
2.		5,6		2,8	2,6
3.		2,8		3,2	2,8
4.		2,7		2,5	2,5
5.		3,6		3,4	2,8
6.		3,2		3,6	3,6
7.		2,6		3,1	3,1
8.		2,8	2,2	2,7	2,7
9.		3,4	2,8	2,8	2,8
10.		3,2	2,6	2,5	2,5
	Media	3,37	2,53	2,93	2,79
	Devierea	0,879457	0,275076	0,377271	0,3414023
	Eroarea	0,278109	0,086987	0,119304	0,1079609
	M-W	0,0026		0,4183	
		$p < 0,002$		$p < 0,4$	

Notă: $p < 0,002$ semnificativ.

diu inițial (2,93 – final 2,79 mkmol/l) $p < 0,4$. Deci, rezultatele obținute în grupul pacienților cu program de tratament asociat putem presupune, că Umm aplicate local au o acțiune benefică asupra circulației și metabolismului tisular cu ameliorarea metabolismului lipidic manifestat prin micșorarea valorilor trigliceridelor, apropiindu-le de valorile normale.

Conform surselor medicale de specialitate [5, 7], în DZ complicat cu ND, din cauza tulburărilor progresive ale metabolismului glucidic, avansează modificările structurale ale țesuturilor și organelor interne și se dereglează substanțial funcțiile de dezintoxicare ale organismului. Ureea sanguină este un indice biochimic prin care putem aprecia nivelul de intoxicare a organismului. Valorile ureei sanguine în normă sunt în limitele 2,2-8,3 mmol/l. La începutul programului de

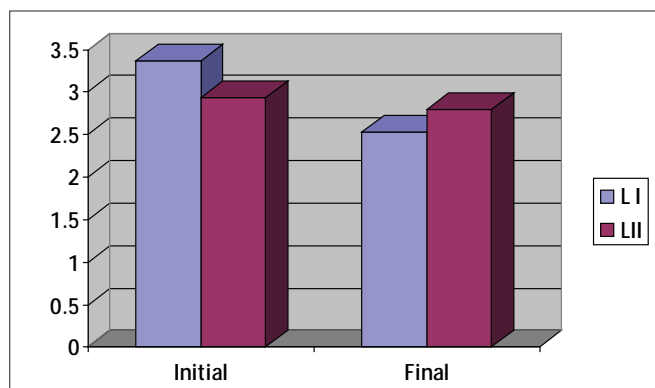


Fig. 1. Valorile trigliceridelor în DZ tip II la pacienții cu program de tratament asociat: antiglicemic + Umm (lotul I) și fără Umm (lotul II).

tratament, în ambele loturi, s-au determinat valori crescute ale ureei în sânge care, în medie, au constituit 8,91 mmol/l (tab. 4). Monitorizarea nivelului ureei la sfârșitul tratamentului a arătat, că bolnavii care au administrat tratament hipoglicemic asociat cu Umm, nivelul mediu al ureei în sânge s-a normalizat (8,2 mmol/l) $p < 0,0001$, iar în grupul martor (lotul II) valoarea medie a ureei a diminuat nesemnificativ, constituind 8,58 mmol/l ($p < 0,007$).

Tabelul 4

Valorile medii ale ureei în DZ tip II la pacienții cu program de tratament asociat: antiglicemic + Umm (lotul I) și fără Umm (lotul II)

Variabile	Lotul I n = 10		Lotul II (martor) n = 10	
	Ureea inițial	Ureea final	Ureea inițial	Ureea final
Medie	8,91	8,2	8,91	8,58
Deviere	0,3984693	0,1333333	0,2726414	0,14757296
Eroare	0,1260071	0,0421637	0,0862168	0,0466667
M-W	0,0001***	$p < 0,0001$	0,0072	$p < 0,007$

Notă: $p < 0,0001$ *** semnificativ.

Concluzii

1. Studiile realizate au arătat că pacienți cu DZ tip II cu ND prezintă afectări profunde ale metabolismului lipidic trigliceridic, asociat cu dereglări ale procesului de dezintoxicare a organismului, confirmat prin nivelul crescut al ureei sanguine care, în consecință, determină dezvoltarea ND, manifestate clinic printr-o gamă de simptome algo-neuro-funcționale cu tulburări ale activității motorii și impact nefast asupra calității vieții pacientului.

2. Rezultatele obținute în tratamentul complex hipoglicemic, asociat cu unde electromagnetice de lungime milimetrică, al bolnavilor cu DZ tip II cu ND, au demonstrat eficiența metodei aplicate local, ceea ce ne face să conchidem eficacitatea în diminuarea simptomelor ND.

3. Terapia cu unde electromagnetice de lungime milimetrică este o metodă promițătoare și destul de accesibilă în

tratamentul neuropatiilor diabetice, cu diminuarea durerii și îmbunătățirea capacității de efort a pacienților.

References

- Sbenghe Tudor. Kineziologie. Știința mișcării. [Kinesiology. Science of motion]. Bucharest: Editura Medicala, 2002;135.
- Revista de Recuperare, Medicină Fizică și Balneologie, Societatea Română de Medicină Fizică și Recuperare [Journal of Recovery, Physical Medicine and Balneology, Rumanian Society of Physical Medicine and Recovery]. 2003;1:86-87.
- Collazo-Clavell Maria. Mayo Clinic on Managing Diabetes. 2003.
- Pereteanu D, Poiana C, Onose G. Echilibrul energetic și obezitatea [Energy balance and obesity]. Bucharest, 2009;176.
- Andrew JM. Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice. London, 2011;3.
- Malik RA, Arezzo JC. Diabetic somatic neuropathies. *Diab. Care*. 2004;27:1458-1486.
- Vinik AJ, Park TS, Stansberry KB. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000;43:957-973.
- Murtagh John. General Practice. Sydney, 1998.
- Deviatkov ND, Betskii OV. Biological aspects of low intensity millimeter waves. M.: Seven Plus, 1994.
- Rojavin M, Ziskin M. Medical application of millimeter waves. *Q J Med*. 1998;91:57-66.
- Korpan N, Saradeth T. Clinical effects of continuous microwaves for postoperative septic wound treatment: a double-blinded controlled trial. *Am J Surg*. 1995;170:271-6.
- Goland MB. Serya shirokopolosnykh generatorov maloy moschnosti MM i Sb MM diapazona. *PTA*. [Series of broadband low power generators of MM and Sb MM range. *RTA*]. 1965;4:136-139.
- Cerkasov IS. Biomeditsinskie efekty millimetrovykh voln [Biomedical effects of millimeter waves]. *Oftalmologicheskii zhurnal*. [Ophthalmology journal]. 1978;3:187-190.
- Kamenev YuF. Aktivatsionaya terapiya MM – oblučeniem oslozhnennykh ranevoy infektsiei povrezhdeniy konechnostey [Activation therapy MM – by radiation the extremities injuries complicated by wound infection]. *Meditsinskaya radiologiya* [Medical radiology]. 1992;7-8:43-45.
- Kamenev YuF. KVCH – terapiya troficheskikh yazv amputatsionnykh kulteii konechnostey. Sb. statei Vosstanovitelnoe lechenie povrezhdeniy i zabolevaniy konechnostey [KVCH – the therapy of trophic ulcers of the amputating stumps of the limbs. Collection of articles Rehabilitation Treatment of Injuries and Diseases of the Extremities]. M, 1993;96-97.
- Kamenev YuF. Uslovia dostizhenia dlitelnoy i stoykoy remissii pri raznykh tipakh techenia deformiruytshogo osteoartraza [The conditions to achieve long-term and stable remission at different types of the course of deforming osteoarthritis]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov]. 1997;4:9-13.
- Smolyanskaya AZ. Deystvie elektromagnitnogo izlucheniya MM – diapazona na funktsionalnyu aktivnost nekotorykh geneticheskikh elementov bakterialnykh kletok [Effect of electromagnetic radiation of the MM-range on the functional activity of some of the genetic elements of bacterial cells]. *UFN*. 1973;110:488.
- Sevastyanova LA, Vilenklaya RL. Issledovanie vliyaniya radiovoln sverkhvysokoy chastoty MM – diapazona na kostnyi mozg myshey [Research of the influence of ultrahigh frequency radio waves of MM-range on the bone marrow of mice]. *UFN*. 1973;110(3):456-458.
- Devyatkov ND. Vliyanie dliny voln MM – diapazona elektromagnitnogo izlucheniya na biologicheskie obiekty [Influence of the length of MM-range waves of electromagnetic radiation on biological objects]. *UFN*. 1973;10(3):453-454.
- Betskii OV. Millimetrovye volny nizkoy intensivnosti v meditsine i biologii [Millimeter waves of low intensity in medicine and biology]. *Biomeditsinskaya radioelektronika* [Biomedical radio electronics]. 1998;4:13-29.

REVIEW ARTICLES

The consumption and the stocks dynamics of antibiotics for systemic use in hospitals

E. P. Bernaz

National Scientific and Practical Centre of Emergency Medicine
1, August 31 Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bernaz_e@yahoo.com. Manuscript received May 23, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

The dynamics of the ratio between the consumption and stocks of antibiotics in a hospital pharmacy for the period of 2009-2012 is presented. The defined daily dose (DDD) based on the data by the National Science and Practice Centre of Emergency Medicine is determined. The resistance changes of pathogenic microbes causing nosocomial infections have been examined. The activities realized in the mentioned directions have brought out in the decrease of the consumption and stock ratio from 1:0.74 in 2009 to 1:2.03 in 2012, reducing the DDD consumption of antibiotics per 1000 occupied bed/days from 1118 to 840 grams or by 33.09%. The months/risk coefficient in the pharmaceutical supply has decreased from 4.41 to 2.12 or by 2.08 times. Despite the lack of the program for processing and analyzing the condition of the pathogenic antimicrobial resistance, the general analysis has showed that the average resistance of gram-negative and gram-positive pathogenic microorganisms in 2012 in comparison with 2010 and 2011 decreased by 16.8% and 13.58% respectively. Has been proposed the optimization of the ratio of drugs reserves and their monthly consumption in pharmacies, that is a new criterion for assessing the quality of current provision with drugs – the risk factor in pharmaceutical provision in the medical institutions, based on the ratio between the monthly consumption and the stocks. The measures based on the evaluation results to improve the planning, maintenance, insurance and the rational use of antibiotics and the quality of the study of the bacteriological tests database are proposed.

Key words: drug supplies, stocks, antibiotics, nosocomial infections, rational use, antibiotics resistance.

Динамика соотношения расхода и запаса антибиотиков в больницах

Е. Берназ

Реферат

Изучена динамика движения расхода и запасов антибиотиков, а также определена их средняя поддерживающая суточная доза (ПСД) в период 2009-2012 годов в Национальном Научно-Практическом Центре Ургентной Медицины. Определена средняя резистентность патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов на антибиотики. Изучение состояния дел и своевременные действия в этом направлении понизили коэффициент соотношения между расходом и запасами антибиотиков с 1:0,74 в 2009 до 1:2,03 в 2012 году, уменьшив ПСД антибиотиков на одну тысячу койкодней с 1118 до 840 граммов или на 33,09%. Коэффициент риска фармацевтического обеспечения уменьшился с 4,41 до 2,12 месяцев риска. Несмотря на отсутствие специальной программы по обработке данных о состоянии резистентности патогенных микроорганизмов, проведенный общий анализ показал, что их резистентность уменьшилась в 2012 г. по сравнению с 2010-2011 гг. для грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов на 16,8% и 13,58% соответственно. Представлена аргументация предложений по разработке нормативных актов для оптимизации соотношения между месячным расходом и наличием неснижаемых минимальных и максимальных запасов в больничных аптеках. Предложен еще один критерий определения качества бесперебойного обеспечения медикаментами – коэффициент риска фармацевтического обеспечения, являющийся соотношением между месячным расходом и наличием запасов. На основании полученных данных предложены меры по оптимизации планирования, обеспечения и рационального расхода антибиотиков, а также улучшению качества изучения базы данных бактериологических анализов.

Ключевые слова: обеспечение лекарствами, запасы, антибиотики, внутрибольничные инфекции, рациональное использование, устойчивость к антибиотикам.

Introduction

In providing permanent medications for the medical institutions the antibiotics present a particular permanent scientific and practical interest. Numerous textbooks, legislation and scientific research [1, 2, 3, 4] are dedicated to this subject. In many countries a special attention is drawn to the qualitative analysis of the rotation of antibiotics (both in hospitals and in outpatient medical institutions) used depending on the type of nosocomial infection, their consumption rate, the antibiotic subgroup used and the maximum limit of the systemic antimicrobial drug consumption [5, 6, 7].

Nevertheless, the ratio between the consumption and stocks, as an important indicator of optimal rational use of drug remedies generally, and antimicrobial ones, in particular, is not studied enough and highlighted by scientific research literature. This study is dedicated to the above theme and presents the analysis of gram-positive and gram-negative pathogenic microbial resistance to antibiotics as an important factor of qualitative treatment of the patients. The evaluation was based upon the drugs consumption data collected for four years (2009-2012) by the National Science and Practice Centre of Emergency Medicine (NSPCEM). The methods of

statistical, descriptive, mathematical, analytical and logical comparison were used.

The volume and spectrum of the antibiotics usage is dictated by the institution's specialization which is fully represented in antimicrobial treatment argumentation. The recent scientific research shows a direct relationship between the administered quantities of drugs and the resistance of pathogenic microorganisms depending, sometimes, on the seasonal temperature [8, 9].

The complete and dynamic analysis of the systemic antimicrobial remedies usage as well as the level of pathogenic microbes' resistance to great extent contributes to the rationalization and optimization of the consumption of antibiotics, and, ultimately, positively influences the quality of treatment of the patients.

The results of the evaluations

Let us remember that the total cost of the consumption of the supply resources in the NSPCEM in 2012 was 28447000 lei, of which 12130213 lei or 43% was spent on drugs generally, and the cost of the systemic antimicrobial remedies of the total amount of drugs was 1851036 lei or 15%.

The number of patients treated in the above institution was 20946 in 2009, 21341 in 2010, 19913 in 2011 and 20664 in 2013.

All the used antimicrobial remedies were divided into the subgroups: aminopenicillins, cephalosporins (I, II and III generations), carbapenems, aminoglycosides (II and III generations), chinolons, lincosamides, tetracyclines, amfenicols, antifungals, antivirals and antiprotozo. After each year of 2009, 2010, 2011, 2012 the total amount of antibiotic consumption was calculated in grams and in lei according to the groups shown in the graphs below.

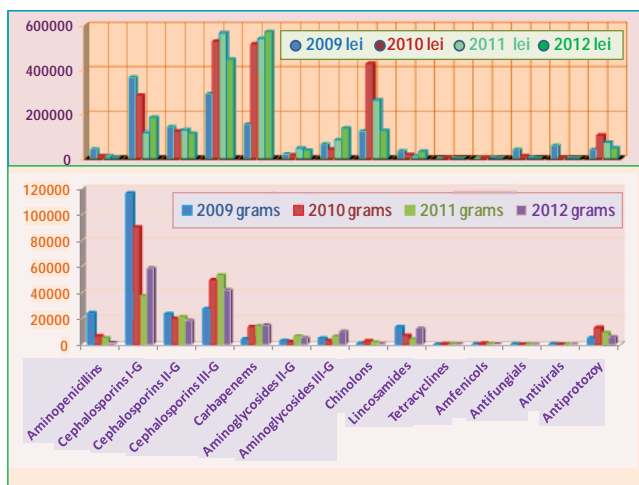


Fig. 1. The antimicrobial remedy usage chart for 2009–2012 in lei/grams.

Figure 1 is a chart of antimicrobial remedies systemic consumption in grams and lei indices in the period of 2009–2012. As we can see, the cost of the consumption of antibiotics from aminopenicillins group decreased from 42019 lei (24148.9 grams) in 2009 to 2136 lei (1374 grams) in 2012;

for the first generations of cephalosporins – from 366194 lei (116307 grams) in 2009 to 162819 lei (58664 grams) in 2012; for antifungals – from 40538 lei (270.1 grams) in 2009 to 226 lei (26.7 grams) in 2012 etc. On the contrary, the cost of the third-generation cephalosporins consumption increased from 291530 lei (27382.7 grams) in 2009 to 401151 lei (41940 grams) in 2012, of carbapenems – from 155053 lei (4045.2 grams) in 2009 to 430808 lei (14895 grams) in 2012, of chinolons – from 123964 lei (717 grams) in 2009 to 263541 lei (1523 grams) in 2011. These sums were due to the broad spectrum of expensive and very expensive prices for antibiotics. In total to purchase the whole lot of systemic antimicrobial remedies only in 2009 1562575 lei (222878 grams) was spent and in 2012 – 1837614 lei (169800 grams), what amounts to 275039 more lei spent than in 2009 while for the total mass in grams a decrease in consumption of 53078 grams was registered. Some medical institutions with a wide consumption of antibiotics use some of them for surgery purposes as well [10].

Despite the considerable decrease in the consumption of the generations of cephalosporins as it is showed in fig. 2 the wide administration of cephalosporins takes place. For the evaluated period the total consumption cost of cephalosporin antibiotics was 801078 lei or 51.3% (167140 grams or 75%) in 2009, 933844 lei or 40.2% (159792 grams or 77%) – in 2010, 811839 lei or 41.5% (111384 grams or 70.5%) – in 2011, 665 193 lei or 36.2% (105 950 grams or 62.4%) in 2012.

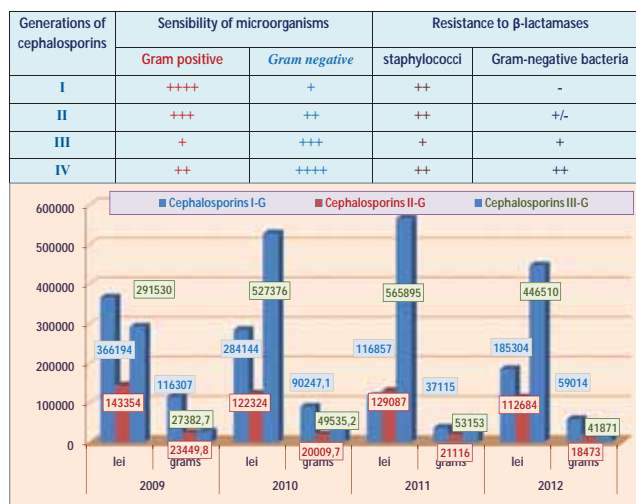


Fig. 2. Activity of the antimicrobial groups of cephalosporins.

According to the characteristics of the antimicrobial activity of cephalosporin generations [11] and the resistance of the pathogenic microbes (the data are gained from the institution's bacteriological laboratory) it is evident that the sudden switch to the cephalosporins III-G consumption in 2010 did not have a solid justification, especially keeping in mind that about 70-80% of nosocomial surgical infections are caused by the gram-positive pathogenic microbes [12, 13]. In comparison with 2011 in 2012 already the consumption cost of the first generation cephalosporins rose from 116857 lei (37115 grams) to 185304 lei (59014 grams), what amounts to 158.57%.

To determine and compare the consumption of antibiotics

for the period of 2009-2012 the statistics data concerning the number of treated patients, with the exception of those who paid for the treatment, the number of bed/days and total annual quantities of antibiotics were used. Taking the above as a base the defined daily dose (DDD) was calculated for one thousand days [1, 15]. The final data are presented in table 1.

As shown in table 1, the consumption of antibiotics in 2011 and 2012 decreased by 33.09% in comparison with 2009 and

2010 and this happened due to the several measures taken to use rationally this group of drug remedies. It is noteworthy that by the assessment of systemic antimicrobial remedies consumption in 530 hospitals in France, this ration is minimum 62.3 grams and maximum – 557.7 grams as a DDD/1000 daily occupied beds [17].

Table 2 shows the resistance in average percentage units of gram-negative and gram-positive microorganisms of bio-

Table 1

Defined Daily Dose for one thousand days (DDD/1000) in NSPCEM

Indicator	Year	2009	2010	2011	2012
Discharged patients	Number	20946	21341	19913	20664
Average duration of the treatment	Days	8.62	8.62	8.66	8.82
The number of occupied bed/days	Number	188762	191556	186246	199816
Antibiotics administration	Grams	222878	207880	157937	169800
Consumption of antibiotics – DDD	Grams	1.118	1.07	0.88	0.8
The average consumption of antibiotics – DDD/1000	Grams	1118	1080	840	840

Table 2

The average percent resistance of gram-negative and gram-positive microorganisms of biosubstrate in NSPCEM in 2010-2012

Drugs	Year 2010 %		Year 2011 %		Year 2012 %	
	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +
Aminopenicillin						
Ampicillinum	84.1		84.1	52.7	84.7	82.8
Cephalosporins Generation I						
Cefazolinum	84		79.4	55.3	52.6	14.9
Cephalosporins Generation II						
Cefuroximium			93.9	48.7	56.6	15.7
Cefuroximium (Cefatoxim)	65.3	48.7	66.1	48.7	36.1	15.7
Cephalosporins Generation III						
Cefoperazonum	77.8		72.3	54.7	55	54.7
Ceftazidimium	89		70.9		47.6	
Ceftazidimium (Fortum)	89		70.9		47.6	
Ceftriaxonum	59.2	23.9	70.3	47.5	47.4	18.9
Generația IV						
Cefepimium	82.6		75.2		50.7	24.3
Combinations of b-lactams with inhibitors b-lactamases: inhibitors of beta-lactamases						
Amoxycillinum + Ac. Clavulanicum	85.4	19.8	75.6	23.1	41.3	9.2
Aminoglycosides Generation II						
Gentamicinum	47.4	11.6	58	20.4	48.6	17.1
Aminoglycosides Generation III						
Amikacinum (Amicil)	40	6.9	38.9	7.6	33.1	
Chinolons						
Ciprofloxacinum	45.1		63	44.3	48.1	29.9
Gatifloxacinum	42.6	10.3	43.8	10.3	55.5	
Lincosamides						
Lincomycinum		43.6		42.3		26.5

substrate in NSPCEM in 2010-2012. From this presentation we can see that the average resistance of pathogenic gram-negative microorganisms (*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter aerogenes* + *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* + *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Morganella* and *Rettingerella*) in 2012 compared to 2010 and 2011 decreased for the cephalosporins on average by 25.7%, combinations of beta-lactams and beta-lactamase inhibitors – by 32.2%, aminoglycosides – by 7.6% and chinolons – by 1.6%.

The average resistance of the gram-positive pathogenic microorganisms (*Streptococcus pyogenes*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) in 2012 compared to 2010 and 2011 decreased for the cephalosporins by 33.7%, combinations of beta-lactams inhibitors of beta-lactamases – by 13.3%, aminoglycosides – by 3.3%, chinolons – by 14.4% and linconsamides – by 15.8%.

The above presented data have a general character. Unfortunately, the institution has not implemented a special program to set a database, containing the results of the analyses on microbial resistance got from organic substrates collected from the patients. In the absence of the above the margin of a possible error is still high. Thus, to discover the new classes of antibiotics is still difficult.

In the last 30 years only two genuinely new classes of antibiotics have come to the pharmaceutical market, and they are effective only for the treatment of the infections caused by gram-positive bacteria (oxazolidinones, cyclic lipopeptides) [18].

Figure 3 shows the antibiotics consumption data compared to the consumption data of the total amount of drugs in 2009, 2010, 2011, 2012.

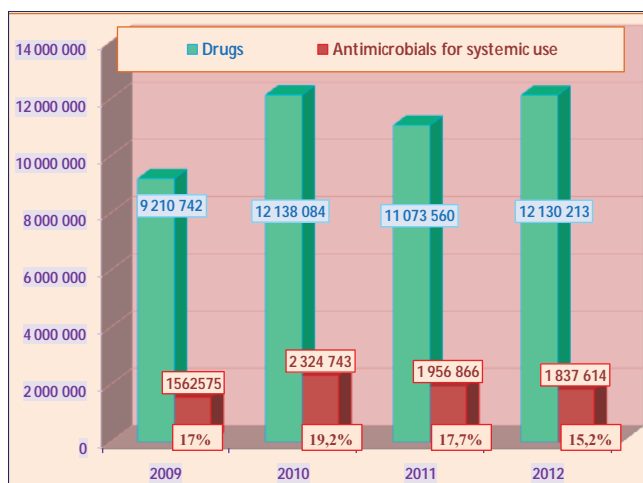


Fig. 3. The report of the annual consumption of antibiotics compared to the total annual amount of drugs.

In figure 3 we can see that the share of antibiotics in the overall consumption of medications increased by 2.2% in 2010 compared to 2009, and during the periods of 2011 and 2012 it had a gradual decrease and amounted to the sum of 487129 lei or by 21% less than in 2010.

In accordance with the current regulations [19] the drugs

providing quality must be optimal; the stock must be about twice as much as the consumption. We also pay attention to the fact that the annual stock of antibiotics is calculated as their amount left after the end of each month of the year.

Figure 4 presents the data on the relationship between the consumption and the stock of systemic antimicrobials for the years of 2009, 2010, 2011, 2012.

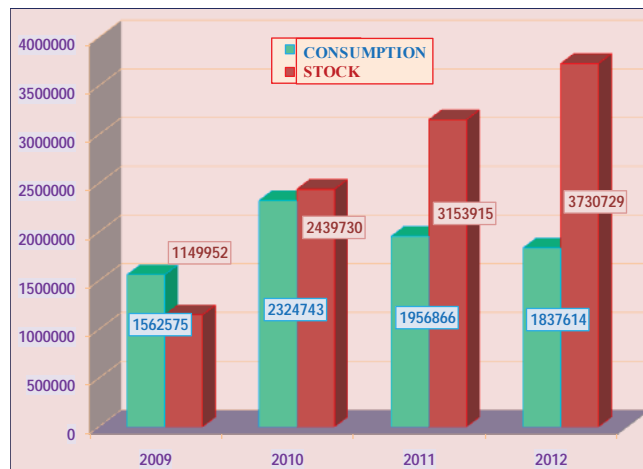


Fig. 4. The consumption/stock report of antibiotics for the period of 2009-2012 (in lei).

Figure 4 shows that the relationship between stock and consumption was of 0.74:1 in 2009, 1.05:1 in 2010, 1.61:1 in 2011 and 2.03:1 in 2012. Therefore, the optimal ratio between stock and consumption was obtained only in 2012. The consumption gradually decreased by 367.877 lei in 2011 and by 487.129 lei in 2012 in comparison with 2010.

The results of the monthly dynamic evaluation to maintain the ratio between the consumption and stock during the years 2009, 2010, 2011, 2012 is shown in the figure below.

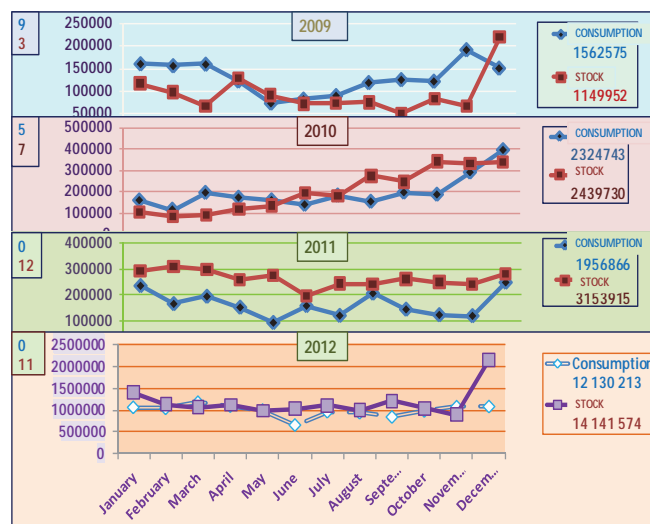


Fig. 5. The antibiotics consumption/stock report for the period of 2010-2012 (in lei).

The analysis of the monthly consumption of the systemic antimicrobials, shown in figure 5, demonstrates that during nine months in 2009 and during 5 months in 2010 the

consumption was higher than the stock, which involves the likelihood of deficit of some antibiotics. The situation was favourable in 2011 and 2012. During this period the monthly consumption curves were lying under the stocks curves. The analysis of the level of monthly consumption of antibiotics in comparison to their total annual stock (the amounts left after the end of each month of the year) shows that when the annual stock is 1.5 times higher than the consumption (fig. 4), all monthly stocks are higher than the monthly consumption as well.

An important direction in the achieving big progress in antimicrobial treatment is the study of the dependence of pathogenic microbes' resistance on the seasonal temperature throughout the year. The thorough analysis performed by American scientists in more than 300 hospitals in the US in the period of 1999-2007 showed that antibiotics are more used in cold seasons. It can be noticed that in the colder months of the year (November, December, January, February, March and a part of April) the antibiotic consumption is, in most of the cases, more than in the other time of the year.

At the same time a thorough analysis, performed in over 300 hospitals in the United States, in the period of 1999-2007,

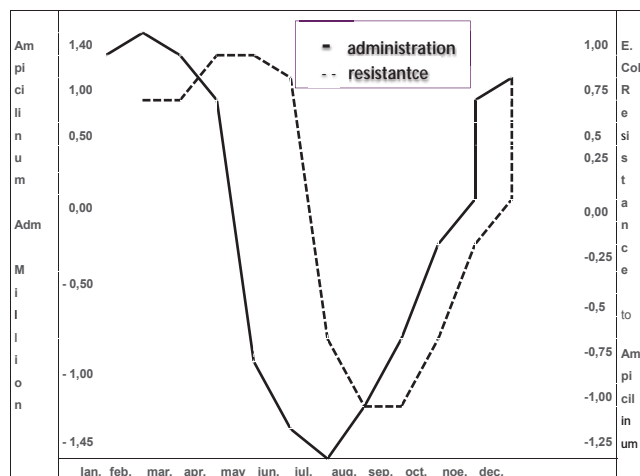


Fig. 6. Seasonal pattern - the antibiotic use depending on the strength of *E. coli*.

showed that antibiotics have a higher use in the cold season. Fig. 6 shows that the resistance of pathogenic microbes in the case of *E. coli* is much higher to aminopenicillins during cold and not hot period of the year [20]. Promoting the results of such important achievements and performing the research

Table 3

Consumption/stock monthly report by pharmacotherapeutical groups

Monthly report consumption / stock	2009		2010		2011		2012	
	Months consumption	Months stock	Months consumption	Months stock	Months consumption	Months stock	Months consumption	Months stock
Pharmacotherapeutic group / month								
Aminopenicillins	1	11	2	10	1	11	1	11
Cephalosporins I-G	10	2	10	2	8	4	8	4
Cephalosporins II-G	10	2	2	10	3	9	2	10
Cephalosporins III-G	4	8	5	7	3	9	3	9
Carbapenems	2	10	1	11	2	10	0	12
Aminoglycosides II-G	6	6	8	4	5	7	7	5
Aminoglycosides III-G	2	10	1	11	0	12	0	12
Chinolons	10	2	1	11	0	12	2	10
Lincosamides	2	10	3	9	0	12	0	12
Antiprotozov	6	6	10	2	9	3	3	9
Total group / month	53	67	43	77	31	89	26	94
Year	Months consumption > months stock		Year months		Coefficient months/risk			
2009	53	:	12	=	4.41			
2010	43	:	12	=	3.58			
2011	31	:	12	=	2.58			
2012	26	:	12	=	2.12			

in this direction will help improve the treatment, saving the remedies of systemic use antimicrobials, and make the organization of the use of antibiotics more efficient.

The analysis of the relationship between the consumption and stock subgroups and not the general group of antibiotics demonstrates that the monthly consumption of these subgroups needs to be considered a definitive qualitative indicator.

Table 3 gives the recent data of the consumption/stock monthly report, according to pharmacotherapeutic subgroups of antibiotics. The need for such an assessment is dictated by qualitative provision with medications, as well as by the fact that, according to the valid normative acts, the overall acquisition process of the drugs takes 35-45 days. As shown in the table, we can see that the yearly medication consumption varied from one month to another, depending on the quality of the antibiotic subgroups supply.

During the evaluated period for 4 sub groups of antibiotics the monthly consumption was higher than the stocks during 10 months: for 1 sub group – within 9 months, in two sub-groups-within 8 months and so on. The months/risk ratio is determined by the number of months where a higher consumption than the stock was registered for all subgroups, divided by the number (12) of months of the year. For the period of 2009-2012 this coefficient decreased from 4.41 in 2009 to 2.12 in 2012 or was 2.08 times as little (4.41:2.12). It can be noticed that the lack of one or another medical remedy in the period of risk months is more likely, but not necessarily takes place, and is related to several factors, the main of which is the organization of the effective dynamics of providing supplies of drugs followed by the permanent analysis of the existing stock, according to the pharmacotherapeutic groups in the medical institution pharmacy.

Conclusions

1. The utilization spectrum of antibiotics for systemic use in NSPCEM includes 10 subgroups of antibiotics. The total consumption cost in 2009 was 1562575 lei (222878 grams) and in 2012 it amounted to 1837614 lei (169800 grams). In the period of 2009-2012 the consumption of antibiotics increased by 17.6%, which amounts to 275039 lei, and it decreased in mass by 23.81%, what makes up 53078 grams.

2. The DDD per one thousand occupied bed/days in the period of years 2009-2012 decreased from 1118 grams to 840 grams or by 33.09%.

3. The most widely used antimicrobials are cephalosporins, which were registered as having the highest consumption corresponding to 801078 lei or 51.3% (167140 grams or 75%) in 2009 with a gradual decrease to 665193 lei or 36.2% (105950 grams or 62.4%) in 2012.

4. The consumption/stock ratio was reduced from 1:0.74 in 2009, to 1:1.05 in 2010 and from 1:1.61 in 2011 to 1:2.03 in 2012. It can be noted that when the annual stock is 1.5 times as much as the consumption, the monthly stocks being less than the consumption were not registered.

5. We propose a new criterion, so-called months/risk coef-

ficient to assess the quality of medical remedies availability in the medical institutions, where a higher consumption than the stock for the antibiotic subgroups drugs, divided to 12 (number of months of the year) was registered. For the period of 2009-2012, according to the assessment, the coefficient decreased from 4.41 to 2.12 or by 2.08 times (4.41:2.12).

6. The evaluation results of the analysis of biomaterial in institutional bacteriological laboratory demonstrated that, in comparison with 2012, the average resistance of gram-negative and gram-positive microorganisms decreased by 16.8% in 2010 and by 13.58% – in 2011. Therefore the margin of error remains high in the absence of a modern database and analysis program to evaluate the collected biomaterial analyses results.

7. The absence of analysis or a superficially made analysis of the dynamic ratio between the consumption and stock leads to the difficulties of the optimization of the current medications availability. This situation allows us to assume that the months/risk coefficient of the pharmaceutical supply in other medical institutions in Moldova at present is the same as one recorded in NSPCEM for 2009-2010, that means that it is not less than for the period of 4 months.

8. A rational usage of antibiotics directly correlated with the resistance of pathogenic microbes, which, in turn, depends on the change of seasonal temperature during the year, does not have any scientific or practical base, as there are no any researches carried out in the medical institutions in the Republic of Moldova.

Suggestions

1. To ensure the presence and the continuous improvement of the results referred to in points 1, 2, 3 and 6 of the conclusions, the author proposes to develop the project "On norms of the availability of stocks of antibiotics in medical institutions not less than 1.5 times as much and not more than twice as much in quantity in comparison with the average monthly consumption correlated with the DDD/1000 and submit it for the approval by the order of MSRM.

2. To introduce the pharmaceutical supply coefficient of months/risk as one of the basic criteria in assessing the quality of availability of drugs in the medical institutions.

3. To continue the evaluation of the origin of gram positive and gram negative pathogenic microbes resistance in order to ensure the quality of antimicrobial treatment and the organization of the rational use of antibiotics in medical institutions:

- a) to specify the data according to the medical departments,
- b) to adopt the measures aimed to develop a statistic program for database and analysis of the collected bio-substances showing the type of pathogenic microbes and the level of their resistance to antibiotics.

4. To organize the investigation regarding the rational consumption of antibiotics, based on the presented important scientific results about the sharp changes of the pathogenic microbes resistance, depending on the seasonal temperature, what implies the following starting points:

- a) to study the scientific and practical achievements, concerning the correlation between pathogenic microbes'

resistance and the seasonal temperature in the countries having more scientific centers in this field,

- b) to plan and realize several scientific studies in the NSPCEM that will demonstrate the dependence of the microbial resistance on the climatic conditions of the Republic of Moldova.

References

- Guidelines for ATC classification and DDD assignment of WHO, 16th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. Oslo, 2013;284.
- Procopisin V, Safta V, Brumarel M. Bazele activitatii farmaceutice [Basic Pharmaceutical Activities]. Chisinau, 2003;485.
- Safta VN. Studiu în vederea perfecționării sistemului farmaceutic în perioada de tranziție la relațiile economice de piață: Teza de doctor habilitat în științe farmaceutice [Study to improve the pharmaceutical system in the period of transition to market economy. Thesis for the scientific title of Doctor of Pharmaceutical Sciences]. Chișinău, 1999;56-76.
- Prisacari V. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nozocomiale. Ed. I. [Guide on surveillance and control of nosocomial infections. Edition I]. Chisinau, 2008;248.
- Seely VA. Medical logistics management II. USA, Medical Department Center and School. Fort SAM Houston. Texas, 1995;1-15.
- Ryabykh LD. Metod opredelinya optimalinogo urovnya perehodyashchego zapasa meditsinskogo imushchestva v apteke lechebnogo uchredeniya, chiasti. [The method of determining the optimal level of the rotating stock of medical property in the hospital pharmacy] Военно-медицинский журнал [Military Medical Journal]. 1984;10:18-21.
- Ordinul MS RM nr. 68 din 30.01.2012 cu privire la implementarea analizei VEN /ABC [Order of the RM nr. 68 of 30.01.2012 concerning VEN/ABC analysis implementation]. Chisinau, 2012;10, 2012;10.
- WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2011;1:15.
- Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am JM Med.* 2006;119(Suppl 1):S53:S61.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. Afunctional classification scheme for beta lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211-33.
- Ghicavii V, Bachinschii N, Gusuila C. Farmacologie [Pharmacology]. Chisinau, 2010;776:870.
- Prakash K, Abdulbaset A. Elfturi and others. A Retrospective Study on Antibiotic Use in Different Clinical Departments of a Teaching Hospital in Zawiya. Libya, 2012:19.
- Bernaz EP, Ciobanu Gh, Glavan A, s. a. Locul cefalosporinelor în tratamentul infecției nozocomiale chirurgicale [The place of cephalosporins in the treatment of surgical nosocomial infection]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2012;47(3):48-51.
- Bernaz EP, Misin I, Ciobanu Gh, s. a. Raționalizarea consumului de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice în instituțiile medicale spitalicești [Rationalizing the use of systemic antimicrobial drug remedies in hospital institutions] *Buletinul Academiei de Științe din Moldova [Academy of Sciences of Moldova Bulletin].* 2012;3(35):212-22.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic consumption (1997-2009). *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66[6]:3-70.
- National surveillance and reporting on Antimicrobial Resistance and antibiotic usage in Australia. pfd:65.
- Dumartin C. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;2028-2036.
- European strategic action plan on antibiotic resistance. WHO, Regional Committee for Europe, EUR/RC61/14, Sixty-first session + EUR/RC61/Conf.Doc./7.2011;1:7.
- Ordinul comun al MSRM și CNAM nr.857/241-A din 27.12.2010 „Cu privire la aprobarea normativelor stocurilor de valori materiale” [Common order of the MHRM and NCMA nr.857/241-A of 27.12.2010 “On approval of norms of stocks of material values”].
- Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis. Sep.* 2012;55(5):687-694.

Juridical regulations of training the human resources in the health care system

O. Galbur

School of Public Health Management, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
194B, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: galburoleg@yahoo.com. Manuscript received April 22, 2013; accepted July 10, 2013

Abstract

The actuality of this survey is apparent from the need of improvement of the national legislation on the professional training in medicine according to the European standards, the above being the benchmark for providing the health system with required human resources and regulating the migration of health care workers. The study includes an analysis of the national legislation concerning the training of human resources in the health care system, as well as the documents issued by the Government of the Republic of Moldova and the Ministry of Health in terms of organizing and conducting medical and farmaceutic education and its development in the last two decades. European legal rules have been evaluated through the prism of Directive 2005/36/EC by the European Parliament and Council of 7 September, 2005 “On the recognition of professional qualifications”, which also regulates the training of doctors, dentists, pharmacists, nurses of general practice and obstetricians, and on the level of the European Union promotes the formation of such specialists on the basis of the minimum requirements established for their vocational training. The results have demonstrated that, in spite of many modifications supported by the legislation for training the human resources in the health care system, there are many deficiencies that make the development of the human resources rather hard. The author suggests practical proposals to improve the legislative framework, which will contribute to the continuous improvement of the medical education and the increase of the efficiency of medical staff, facilitate the recognition of professional qualifications and enhance the competitive ability at the European and international levels.

Key words: legislation, medical education, physicians, health system.

Правовые нормы профессиональной подготовки человеческих ресурсов в системе здравоохранения

О. Галбур

Реферат

Актуальность данного исследования вызвана необходимостью усовершенствования национального законодательства относительно профессиональной медицинской подготовки в соответствии с европейскими стандартами, что является отправной точкой для обеспечения системы здравоохранения человеческими ресурсами и регулирования миграции медицинских работников. Исследование включает анализ национального законодательства, регулирующего профессиональную подготовку человеческих ресурсов в области здравоохранения, а также документов, выпущенных Правительством Республики Молдова и Министерством Здравоохранения относительно организации и обеспечения медицинского и фармацевтического образования, а также его развития в последние два десятилетия. Европейские правовые правила были оценены сквозь призму Директивы 2005/36/ес Европейского Парламента и Совета от 7 сентября 2005 года «О признании профессиональной квалификации», которая также регулирует профессиональную подготовку врачей, дантистов, фармацевтов, медсестер общей практики и акушеров. На уровне Европейского Союза данная Директива способствует гармоничному формированию указанных специалистов на основе минимальных требований, установленных для их профессионального обучения. Результаты анализа доказали что, несмотря на многочисленные изменения нормативно-правовой базы медицинской подготовки, остается еще много недостатков, которые создают определенные трудности в совершенствовании человеческих ресурсов в здравоохранении. Автор выдвигает конкретные предложения по улучшению нормативно-правовой базы, которые приведут к непрерывному совершенствованию медицинской подготовки и эффективности деятельности медицинских работников, будут способствовать признанию их квалификаций и повышению их конкурентоспособности на европейском и международном уровне.

Ключевые слова: законодательство, медицинское образование, врачи, система здравоохранения.

Introducere

Dezvoltarea continuă a sistemului de sănătate și a calității serviciilor medicale oferite populației, în contextul proceselor de modernizare și integrare europeană, este indispensabilă de dezvoltarea potențialului uman și forței de muncă, implicate în prestarea serviciilor de sănătate. Însă formarea profesională în domeniul medical se confruntă cu o serie de provocări, cum ar fi evoluția demografică, modelul epidemiologic în schimbare, migrația populației și a personalului medical, dezvoltarea științei, tehnologiilor medicale și educaționale ș.a., la care trebuie să se găsească soluții pertinente pentru a oferi populației servicii medicale accesibile și de calitate. Începând cu anul 1999, elementul central în politicile Uniunii Europene privind învățământul superior devine asigurarea calității studiilor, aspect stipulat și în Declarația de la Bologna, la care a aderat și Republica Moldova în anul 2005 [1].

În această ordine de idei, „Programul de dezvoltare a învățământului medical și farmaceutic în Republica Moldova pe anii 2011-2020”, aprobat de Guvern în anul 2010, stabilește obiective pe termen lung conforme celor din țările europene, menite să contribuie la promovarea valorilor general-umane și aspirațiilor societății spre integrare europeană și care necesită a fi realizate în vederea implementării politicii de stat în domeniul formării profesionale medicale și farmaceutice [2].

Concepția-cadru de dezvoltare a resurselor umane în sistemul sănătății, aprobată de Ministerul Sănătății întru realizarea obiectivelor Politicii Naționale de Sănătate și Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate, prevede cadrul general al priorităților și interconexiunea politicilor publice în domeniul resurselor umane din sănătate. Concepția în cauză este orientată spre asigurarea formării adecvate și diversificate de cadre performante, capabile să ofere servicii de sănătate calitative, conform standardelor internaționale, pentru ameliorarea continuă a sănătății populației. Întru implementarea prevederilor acestui document de importan-

ță primordială pentru dezvoltarea potențialului uman din sistemul sanitar național în tranziție a fost aprobat și un plan de acțiuni la nivel de ramură, care stabilește inclusiv sarcini concrete privind adaptarea cadrului normativ în domeniul la rigorile europene. [3, 4, 5].

Una din provocările, cu care se confruntă actualmente sistemul de sănătate, este migrarea externă a personalului medical, urmare a motivației în scădere continuă dar și a atractivității tot mai reduse a sectorului public de sănătate [6]. Ținând cont de previziunile economice nefavorabile, este evident că pe termen mediu acest fenomen nu va scădea în intensitate și, în aceste condiții, autoritățile urmează să se concentreze pe monitorizarea fluxurilor migraționale și valorificarea oportunităților oferite de migrarea cadrelor medicale. În acest sens, este relevant suportul oferit de organizațiile internaționale prin demararea, în noiembrie 2011, a proiectului „Îmbunătățirea managementului mobilității cadrelor medicale din Republica Moldova”, implementat cu suportul financiar al Uniunii Europene, prin intermediul Organizației Mondiale a Sănătății, care are drept obiectiv identificarea mecanismelor și intervențiilor în vederea prevenirii și reducerii efectelor negative ale migrației angajaților din sistemul sănătății, precum și valorificarea efectelor pozitive ale fenomenului dat [7].

Or, drept punct de reper pentru realizarea obiectivelor stabilite de autorități la capitolul migrației forței de muncă din sănătate urmează a fi perfecționarea cadrului normativ existent și alinierea legislației naționale în domeniul formării profesionale medicale la Acquis-ul comunitar, ceea ce ar facilita recunoașterea calificărilor profesionale naționale, ar contribui la majorarea competitivității la nivel european și internațional și plasarea migranților moldoveni în câmpul muncii conform calificării, asigurându-se astfel condiții pentru transfer de experiență și tehnologii medicale.

Prin urmare, **scopul** studiului în cauză a fost analiza comparativă a reglementărilor juridice naționale și europene

privind formarea profesională a resurselor umane din sănătate și elaborarea propunerilor de perfecționare, armonizare și ajustare la necesitățile sistemului de sănătate și la rigorile comunitare.

Material și metode

Studiul în cauză include analiza legislației naționale, ceea ce reglementează formarea profesională a resurselor umane din sănătate, precum și actele emise de Guvernul Republicii Moldova și Ministerul Sănătății la capitolul organizării și desfășurării învățământului medical și farmaceutic, precum și evoluția acesteia în ultimile două decenii.

Reglementările juridice europene au fost evaluate prin prisma Directivei 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 septembrie 2005 „Privind recunoașterea calificărilor profesionale”, care reglementează inclusiv pregătirea profesională a medicilor, dentiștilor, farmaciștilor, asistenților medicali generaliști și moașelor și armonizează la nivelul Uniunii Europene formarea specialiștilor nominalizați în baza unor cerințe minime stabilite pentru formarea profesională a acestora.

Rezultate

Reglementări juridice naționale

Conform cadrului legislativ existent, învățământul medical și farmaceutic se realizează prin studii superioare de specialitate și studii postuniversitare de rezidențiat, iar profesiunea de medic și farmacist poate fi exercitată doar după absolvirea studiilor postuniversitare [8].

Formarea de bază a medicilor și farmaciștilor în Republica Moldova se desfășoară în conformitate cu prevederile Legii învățământului și a Nomenclatorului specialităților, care prevede domeniul general de studii „71 Medicină” cu specialitățile „711 Medicină generală”, „712 Stomatologie”, „713 Sănătate Publică”, „714 Pediatrie” și domeniul general de studii „721 Farmacie”, cu specialitatea „721 Farmacie”. Studiile superioare de specialitate se organizează ca învățământ de zi cu o durată de 6 ani la facultatea Medicină generală și 5 ani la facultățile Stomatologie și Farmacie, finalizându-se cu susținerea examenelor de absolvire și eliberarea diplomei de studii superioare în medicină, stomatologie sau farmacie, care conferă titularului dreptul de a participa la concursul de admitere la studii postuniversitare de rezidențiat [9, 10].

Formarea medicilor specialiști prin instruire postuniversitară de rezidențiat a fost implementată prin decizia Guvernului, începând cu anul 1994, substituind treptat forma anterioară de instruire prin internatură, care a fost sistată definitiv în anul 2002 din cauza necorespunderii rigorilor actuale [11].

Rezidențiatul are ca obiectiv formarea profesională obligatorie în diverse specializări, absolvenților eliberându-li-se diplomă de licență, care le conferă dreptul la activitate practică independentă pe o specializare concretă și la continuarea studiilor prin secundariat clinic sau doctorat. Secundariatul clinic, ca formă specifică de instruire postuniversitară a medicilor se finalizează cu obținerea certificatului, care confirmă dreptul de a practica într-un anumit domeniu înalt specializat [8].

Instruirea postuniversitară a medicilor și farmaciștilor se desfășoară conform specializărilor aprobate de către Ministerul Sănătății și Ministerul Economiei în 2000. Conform acestui document, pentru specializarea postdiplomă a medicilor și farmaciștilor sunt în vigoare în total 118 specializări, inclusiv: 31 de specializări pentru rezidențiat (28 de specializări pentru absolvenții facultății Medicină generală, 1 specializare pentru absolvenții facultății Stomatologie, 1 specializare pentru specialitatea Management sanitar și 1 specializare pentru absolvenții facultății Farmacie) și 87 de specializări înguste pentru instruire prin secundariat clinic (68 de specializări clinice și paraclinice pentru instruirea medicilor, 10 specializări pentru instruire în domeniul medicinei preventive (actualmente Sănătate publică), 4 specializări pentru instruirea medicilor stomatologi și 5 specializări pentru instruirea farmaciștilor) [12].

La etapa aprobării de către Guvern, în 1994, a formelor de instruire postuniversitară a medicilor și farmaciștilor, a fost stabilită durata de 3 ani pentru rezidențiat și 2 ani pentru secundariat clinic [11]. În 2000, Ministerul Sănătății adoptă „Conceptia de instruire universitară și postuniversitară continuă a cadrelor de medici și farmaciști în Republica Moldova”, care stabilește pentru rezidențiat durata de 3 ani la specializările internistice, 4 ani pentru specializările chirurgicale (5 ani pentru Neurochirurgie) și 2 ani pentru instruire prin secundariat clinic. Duratele respective au fost menținute ulterior și în regulamentele instruirii postuniversitare de rezidențiat și secundariat clinic, aprobate de către Ministerul Sănătății, fiind incluse în 2005 în Legea învățământului [13].

Învățământul mediu medical și farmaceutic se desfășoară conform prevederilor Legii învățământului, „Nomenclatorului specialităților pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ superior și mediu de specialitate” (în vigoare doar pentru învățământul mediu de specialitate) și „Calificărilor în învățământul medical și farmaceutic mediu” [8, 14, 15].

Astfel, în prezent învățământul mediu se desfășoară la profilul „700 Medicină”, specialitatea „1701 Medicină generală” (calificările „Asistent medical”, „Felcer”, „Moașă”, „Felcer laborant” și „Asistent igienist epidemiolog”), specialitatea „1702 Stomatologie” (calificarea „Tehnician dentar”), specialitatea „1703 Sănătate Publică” și la profilul „1750 Farmacie” cu specialitatea „1751 Farmacie” (calificarea „Laborant farmacist”).

Realmente, pregătirea specialiștilor medicali și farmaceutici cu studii medii se desfășoară doar la 3 specialități (Medicină generală, Stomatologie și Farmacie), iar absolvenții obțin una din cele 7 calificări (Asistent medical, Felcer, Moașă, Felcer laborant, Asistent igienist epidemiolog, Tehnician dentar și Laborant farmacist). Înmatricularea la studii medii medicale se efectuează în baza studiilor gimnaziale și liceale, iar durata instruirii este respectiv de 5 și 3 ani.

Reglementări juridice europene

În Uniunea Europeană principiile formării profesionale a medicilor, dentiștilor, farmaciștilor, asistenților medicali generaliști și moașelor este reglementată prin Directiva 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 septembrie

2005 privind recunoașterea calificărilor profesionale (cu modificările ulterioare), care armonizează formarea specialiștilor nominalizați în baza unor cerințe minime stabilite pentru formarea profesională a acestora [16].

În același timp, pentru anumite specializări nu s-a reușit armonizarea la nivelul Uniunii Europene, acestea rămânând specializări naționale specifice și subiect pentru discuții în continuare.

Astfel, au fost armonizate și unificate principiile de formare profesională a:

a) *medicilor* (formarea de bază în medicină, formarea medicilor specialiști, formarea specifică în medicina generală, formarea medicală de specialist național);

b) *dentiștilor* (formarea de bază de medic dentist, inclusiv programul de studii și calificarea; formarea medicală pe specializări);

c) *farmaciștilor* (formarea de bază, programul de studii, calificarea);

d) *asistenților medicali generaliști* (formarea de asistent medical generalist, programul de studii, denimirea calificării);

e) *moașelor* (formarea de moașă, programul de studii, denumirea calificării).

Formarea de bază în medicină presupune posesia unei diplome sau a unui certificat, care să permită accesul la instituțiile universitare și cuprinde în total cel puțin șase ani de studii sau 5500 de ore de instruire teoretică și practică, asigurate de o universitate sau sub supravegherea unei universități. Formarea de bază în medicină oferă garanția că persoana în cauză a dobândit cunoștințele corespunzătoare despre științele pe care se bazează medicina și o bună înțelegere a metodelor științifice; evaluarea datelor stabilite științific și analiza lor; structura, funcțiile și comportamentul persoanelor sănătoase și bolnave, precum și relațiile dintre starea de sănătate și mediul social și fizic al ființei umane; disciplinele și practicile clinice, care i-au oferit o imagine coerentă a afecțiunilor mintale și fizice, a medicinei din perspectiva profilaxiei, diagnosticului, terapiei și reproducerii umane; precum și o experiență clinică utilă în spitale sub supraveghere corespunzătoare.

Formarea medicilor specialiști cuprinde instruirea teoretică și practică, efectuată într-o universitate, într-un spital universitar sau, după caz, o instituție de sănătate desemnată în acest scop de către autoritățile sau organismele competente. Admiterea la această formă de instruire presupune absolvirea și validarea a șase ani de studii în cadrul ciclului de formare de bază, în decursul cărora s-au dobândit cunoștințe adecvate de medicină generală. Formarea se realizează pe bază de program integral, pe posturi specializate, recunoscute de autoritățile competente. Formarea implică participarea la toate activitățile medicale ale departamentului în care se realizează formarea, inclusiv la serviciul de gardă, astfel încât specialistul în formare să consacre acestei instruirii practice și teoretice toată activitatea sa profesională, pe toată durata săptămânii de lucru și în decursul întregului an, conform metodelor stabilite de autoritățile competente, în consecință, aceste posturi făcând obiectul unei remunerări adecvate.

Formarea specifică în medicina generală poate fi urmată de persoanele care au absolvit și validat șase ani de studii în

cadrul formării de bază în medicină și are o durată de cel puțin trei ani. Aceasta se realizează pe bază de program integral, sub supravegherea autorităților sau organismelor competente, fiind mai mult practică decât teoretică. Instruirea practică se asigură pe o perioadă de cel puțin șase luni, într-un spital autorizat, care dispune de echipamente și servicii adecvate și pe o perioadă de cel puțin șase luni, în cadrul unui cabinet de medicină generală autorizat sau în cadrul unui centru autorizat în care medicii acordă asistență medicală primară.

Formarea de bază a medicului dentist constă din cel puțin cinci ani de instruire teoretică și practică pe bază de program integral, cuprinzând cel puțin programul unificat, fiind efectuată într-o universitate, într-o instituție de învățământ superior la un nivel recunoscut ca fiind echivalent sau sub supravegherea unei universități. Admiterea la formarea de bază a medicului dentist presupune posesia unei diplome sau a unui certificat, care să-i permită accesul, pentru studiile în cauză, la universități sau la instituții de învățământ superior de un nivel recunoscut ca fiind echivalent al unui stat membru. Formarea de bază a medicului dentist conferă competențele necesare pentru toate activitățile de prevenire, diagnostic și tratament privind anomaliiile și bolile dinților, cavității bucale, maxilarelor și țesuturilor conexe. Directiva în cauză reglementează inclusiv programul de studii pentru medicii dentiști, precum și titlurile de calificare conferite după absolvire în țările Uniunii Europene.

Formarea medicului dentist specialist cuprinde instruirea teoretică și practică într-un centru universitar, într-un centru de îngrijiri, de educație și de cercetare sau, după caz, într-o instituție de sănătate autorizată în acest scop de către autoritățile sau organismele competente. Admiterea la formarea medicului dentist specialist presupune absolvirea și validarea a cinci ani de instruire teoretică și practică în cadrul formării de bază a medicului dentist. Aceasta se realizează pe bază de program integral, pe o perioadă de cel puțin trei ani și sub supravegherea autorităților sau organismelor competente. Formarea implică participarea personală a medicului dentist la activitatea și responsabilitățile instituției în cauză. La nivelul Uniunii Europene, actualmente, sunt unificate și recunoscute reciproc două titluri de calificare ca medic dentist specialist: Ortodonție și Chirurgie orală/dentară.

Formarea farmacistului presupune posesia unei diplome sau a unui certificat, care să-i permită accesul la universități sau la instituții de învățământ superior și prevede o formare pe o perioadă de cinci ani, dintre care cel puțin patru ani de instruire teoretică și practică la cursuri de zi într-o universitate, într-o instituție de învățământ superior de un nivel recunoscut ca fiind echivalent sau sub supravegherea unei universități și șase luni de stagiu într-o farmacie deschisă publicului sau într-un spital, sub supravegherea serviciului farmaceutic al respectivului spital.

Formarea de asistent medical generalist se desfășoară pe bază de program integral și constă în cel puțin trei ani de studii sau 4600 de ore de instruire teoretică și clinică, perioada de instruire teoretică reprezentând cel puțin o treime, iar cea de instruire clinică cel puțin jumătate din perioada minimă de formare. Admiterea la formarea de asistent medical generalist

presupune o formare școlară generală de 10 ani, atestată de o diplomă, un certificat sau un alt titlu de calificare eliberat de autoritățile sau organismele competente.

Formarea de moașă constă în formarea specifică pe bază de program integral, de cel puțin trei ani de instruire teoretică și practică, cuprinzând cel puțin programul unificat sau o formare specifică de moașă, pe bază de program integral, de cel puțin douăzeci și opt de luni, cuprinzând cel puțin programul unificat, care nu a făcut obiectul unei formări echivalente de asistent medical generalist. Accesul la formarea de moașă face obiectul uneia dintre următoarele condiții: absolvirea cel puțin a primilor 10 ani de formare școlară generală pentru tipul I sau posesia unui titlu de calificare ca asistent medical generalist.

Discuții

Formarea de bază în medicină și farmacie în Republica Moldova s-a dezvoltat și adaptat continuu standardelor de calitate, elaborate de Federația Mondială a Învățământului Medical pentru a deveni competitivă în spațiul educațional european [17]. A fost optimizat procesul de formare a medicilor pediatri și medicilor din sectorul medicinei preventive prin unificarea pregătirii universitare la specialitatea Medicină generală, cu specializare postuniversitară în domeniul respectiv. Deși ulterior, întru majorarea gradului de asigurare a sistemului de supraveghere de stat a sănătății publice cu specialiști, s-a revenit la formarea universitară separată a medicilor pentru sectorul respectiv, divergențele de concepție și interpretare a sănătății publice pe diferite dimensiuni, generează în continuare confuzii și dificultăți în identificarea unor soluții fezabile la acest capitol.

Astfel, reglementările juridice europene prevăd formarea profesională de bază a trei categorii de specialiști cu studii superioare pentru sistemul de sănătate (medici, dentiști și farmaciști), iar în Republica Moldova legislația națională prevede formarea profesională de bază a cinci categorii de specialiști cu studii superioare (medici, medici stomatologi, medici în sănătatea publică, medici pediatri și farmaciști). Aceste diferențe creează condiții pentru o interpretare distorsionată a datelor statistice în raport cu indicatorii la nivel european, generează confuzii în procesul de evidență a forței de muncă în sănătate, stabilirea gradului de asigurare cu medici, dar și dificultăți în procesul de echivalare a studiilor medicale de bază în alte țări.

Un alt aspect divergent al reglementărilor juridice, privind formarea de bază a medicilor și farmaciștilor, sunt actele de studii eliberate după finalizarea acesteia, dat fiind faptul că în țările europene absolvenții acestei etape obțin, de regulă, diplomă de licență sau un alt act echivalent de studii, care permite plasarea în câmpul muncii conform unui cadru ocupațional adoptat la nivel național. Or, în Republica Moldova nu există cadrul normativ, care să ofere drepturi identice absolvenților acestei etape de formare profesională, iar diploma obținută permite doar continuarea formării profesionale prin instruire de rezidențiat. Titularii diplomelor de medic, în pofida unei pregătiri profesionale de calitate recunoscute fără echivoc la nivel național, actualmente sunt privați de dreptul de a se încadra în câmpul muncii chiar și în funcții mai puțin

calificate sau funcții didactice. Subiectul în cauză este și mai actual în cazul medicilor stomatologi și al farmaciștilor, care conform reglementărilor europene, după formarea de bază obțin dreptul la activitate profesională, în Republica Moldova ei posedând dreptul la activitate profesională independentă doar după instruirea postuniversitară. Acest fenomen, deși orientat spre asigurarea unei pregătiri profesionale mai avansate, menținerea și integrarea medicilor în sistemul de sănătate după absolvirea facultății, deseori are un efect diametral opus, punând titularii diplomei de medic în imposibilitatea de a se încadra în câmpul muncii în cazul incapacității temporare sau definitive din diverse motive de a continua instruirea prin rezidențiat. În consecință, deși sistemul de sănătate se confruntă cu dificultăți în asigurarea instituțiilor medicale cu personalul necesar, titularii diplomei de medic (nespecialist) sunt în imposibilitate de a se încadra în câmpul muncii din cauză lipsei cadrului normativ necesar și se orientează spre alte domenii ale economiei naționale sau ale sectorului privat.

În viziunea autorului este necesară și adoptarea cadrului normativ, care să contribuie la integrarea mai strânsă a procesului de instruire cu cel curativ-diagnostic, pentru ca viitorii medici să devină parte componentă a sistemului de sănătate încă la etapa formării profesionale, astfel procesul de integrare după absolvire fiind mult mai eficient. Prin urmare, lipsa unui spital universitar care ar asigura condițiile necesare pentru formarea profesională a medicilor pe principiul „învață prin a face” poate fi considerat un handicap al învățământului superior medical, care urmează a fi conștientizat de către autorități și înlăturat cât mai curând. Prin implicarea permanentă a studenților în activități practice concrete, începând cu anul I de studii, inițial în procesul de îngrijiri medicale, iar ulterior în procesul curativ-profilactic în cadrul unui spital universitar, viitorii medici se vor autoidentifica treptat ca parte a sistemului de sănătate încă la etapa formării profesionale. Anume conștientizarea rolului și importanței propriei persoane în oferirea asistenței medicale populației și, în general, în menținerea sănătății populației, este un factor motivațional intrinsec foarte important, ceea ce menține lucrătorii medicali în sistemul de sănătate și reduce exodul acestora spre alte domenii de activitate sau peste hotarele țării [18].

Este necesar de elaborat și cadrul normativ, care să asigure condiții legale pentru încadrarea viitorilor medici cât mai timpurie în câmpul muncii, combinând astfel munca cu formarea profesională, cum ar fi activitatea în funcție de asistent medical după anul III de studii, identificarea cadrului ocupațional pentru angajarea studenților din anii V-VI de studii, dar și pentru persoanele care au intrerupt studiile din diverse motive în ultimii ani de facultate, care ar putea fi integrate și menținute în sistemul de sănătate în anumite funcții mai puțin calificate, dar necesare sistemului sănătății. De asemenea, este imperios necesară elaborarea cadrului normativ pentru diversificarea categoriilor de specialiști implicați în acordarea asistenței medicale populației (asistenți medicali și moașe cu studii superioare, medic-asistent, paramedic etc.), în special în domeniile și zonele defavorizate, unde specialiștii în cauză ar putea asigura populația cu minimul necesar de asistență medicală.

Formarea medicilor specialiști în Republica Moldova ca modalitate de instruire postuniversitară, în linii generale corespunde rigorilor europene, conținutul și durata fiind în continuare adaptate la standardele educaționale și recomandările organismelor și asociațiilor profesionale de specialitate de nivel regional și internațional [19]. Este remarcabil faptul că din țările postsovietice, Republica Moldova prima a implementat forma de instruire postuniversitară prin rezidențiat, ajustând astfel procesul de formare profesională a medicului la rigorile europene. În același timp, numărul nejustificat de mare al specializărilor pentru această etapă de formare profesională este în discordanță cu practica și experiența țărilor europene, iar specializarea medicului într-un domeniu îngust al medicinei asigură condiții pentru activitate exclusiv în instituții înalt specializate amplasate în Chișinău și deseori limitează posibilitățile de angajare ulterioară conform calificării în alte instituții sau regiuni geografice.

Actualmente, în Republica Moldova sunt prevăzute în total 112 specializări pentru instruirea postuniversitară a medicilor (rezidențiat și secundariat clinic), în timp ce la nivelul Uniunii Europene sunt reglementate doar 52 de specializări, în multe țări numărul acestora fiind și mai mic: Italia – 46, Portugalia – 42, Estonia – 31, Letonia – 37, Lituania – 36, Malta – 42, Slovenia – 33, Bulgaria – 45, România – 38 de calificări (20 de calificări naționale). Cele relatate demonstrează că în prezent este imperios necesară adaptarea specializărilor pentru formarea medicilor specialiști la recomandările europene, ceea ce ar favoriza procesul de recunoaștere a calificărilor medicale naționale în spațiul european.

O formă specifică de specializare a medicilor în Republica Moldova rămâne a fi instruirea prin secundariat clinic cu o durată de 2 ani și la care pot fi admiși absolvenții instruirii de rezidențiat la anumite specializări și cu o instruire de 3-4 ani, ceea ce presupune că durata totală de formare a unor specialiști diferă de recomandările europene. Spre exemplu, cadrul juridic european recomandă pentru Medicina internă o durată minimă de specializare de 5 ani, iar pentru Endocrinologie o durată minimă de 3 ani, ceea ce este opus reglementărilor naționale, care prevăd 3 ani pentru specializare în Medicina internă și 5 ani în total pentru Endocrinologie (3 ani specializare în Medicina internă plus 2 ani de specializare în Endocrinologie). Formarea unor categorii de medici specialiști prin secundariat clinic (cardiologi, endocrinologi, gastroenterologi, geriatri, reumatologi etc.) într-un număr limitat (2-3 anual) care, de regulă, se angajează ulterior în instituțiile specializate din Chișinău, a contribuit pe parcursul anilor la reducerea semnificativă a numărului acestor specialiști în cadrul instituțiilor medicale raionale și reducerea calității serviciilor medicale oferite populației rurale.

În aceste condiții, autorul consideră rațional și oportun a fi elaborat cadrul normativ, care să asigure formarea medicilor specialiști exclusiv prin rezidențiat, iar secundariatul clinic se propune a fi reorganizat într-o formă absolut necesară, justificată și obligatorie de formare profesională avansată a cadrelor didactice pentru catedrele clinice universitare, ceea ce ar contribui la ameliorarea calității procesului educațional. Secundariatul clinic ar putea rămâne în continuare o formă

de recalificare profesională a medicilor specialiști în caz de necesitate (de ex. starea sănătății), ceea ce ar oferi posibilitatea continuării activității profesionale și menținerii în cadrul sistemului de sănătate. Concomitent cu optimizarea numărului de specializări pentru instruirea prin rezidențiat și reorganizarea secundariatului clinic, este necesară elaborarea și adoptarea cadrului normativ, care să permită diverse specializări pentru competență a medicilor la etapa formării profesionale continue, care le-ar permite activitatea și în alte funcții, în special în instituțiile medicale raionale unde lipsesc medicii specialiști, acesta fiind un mecanism fezabil de asigurare a întregului spectru de servicii medicale.

Formarea în medicina de familie a fost implementată în Republica Moldova, începând cu anul 1993, prin internatură cu durata de un an, complementând specializarea primară a medicilor interniști, pediatri și de alte specialități din asistența medicală primară. În 1997, a fost implementat rezidențiatul cu durata de 3 ani ca modalitate de formare profesională a medicilor de familie. Perfecționarea continuă a procesului de instruire profesională prin ajustarea programelor de formare a medicilor de familie la cerințele internaționale, extinderea și consolidarea bazei academice de instruire au contribuit la consolidarea acestui domeniu de instruire, astfel că în prezent formarea profesională în domeniul medicinei de familie ca formă și conținut corespunde rigorilor și experienței europene în domeniu, specialiștii respectivi, în linii generale, fiind competitivi la nivel regional [20].

Formarea profesională a personalului medical mediu în Republica Moldova, pe parcursul ultimilor ani, s-a modificat nesemnificativ, astfel că actualmente categoriile respective de specialiști continuă să fie pregătite pe principiile fostului sistem de instruire, care nu sunt în concordanță cu tendințele moderne, iar prin reorganizările efectuate nu s-a reușit modernizarea în esență a acesteia. Spre deosebire de reglementările juridice europene, care delimitează clar doar două calificări clinice (asistenți medicali și moașe), în Republica Moldova se utilizează preponderent termenul „personal medical mediu”, care include 7 categorii de specialiști (asistent medical, felcer, moașă, felcer laborant, asistent igienist epidemiolog, tehnician dentar și laborant farmacist), ceea ce generează confuzii în interpretarea indicatorilor statistici privind asigurarea sistemului de sănătate cu această categorie de specialiști. Însăși utilizarea termenului „personal medical mediu” urmează a fi exclusă deoarece nu exprimă esența fenomenului și din aceste motive ar fi mai corectă utilizarea termenilor de asistent medical și moașă.

Experiența țărilor economice avansate demonstrează eficacitatea formării profesionale a asistenților medicali și moașelor în cadrul învățământului universitar, în același context cu pregătirea medicilor, ceea ce asigură condiții eficiente pentru integrarea procesului de formare profesională și asigurarea unei conlucrări eficiente între aceste categorii de specialiști pe parcursul activității ulterioare.

Prin urmare, în viziunea autorului este necesar de adoptat cadrul normativ, care să prevadă admiterea în învățământul medical mediu, exclusiv în baza studiilor liceale, și integrarea mai strânsă a acestuia cu cel universitar, conform tendințelor

și experienței țărilor europene, ceea ce ar asigura în viitor condiții favorabile și pentru alinierea acestei forme de învățământ medical la rigorile europene. Integrarea acestor două forme de instruire ar conferi un statut mai superior asistenților medicali și moașelor, ar permite o continuitate logică a procesului de formare profesională în domeniul medical, dar și condiții pentru transferul, în caz de necesitate, a persoanelor instruite dintr-o categorie mai superioară în una mai inferioară, astfel reducându-se abandonurile de la studii și optimizarea cheltuielilor.

Educația medicală continuă este un compartiment absolut obligatoriu și necesar în activitatea tuturor categoriilor de specialiști cu studii medicale, implicați în procesul curativ-profilactic. Această formă de instruire se desfășoară pe parcursul întregii activități profesionale și asigură dezvoltarea continuă a cunoștințelor teoretice și abilităților practice conform exigențelor timpului. Deși este unanim recunoscută și acceptată, importanța acestei forme de instruire, la nivel european nu există reglementări juridice obligatorii în acest sens, fiecare țară dezvoltând modalități și mecanisme proprii de organizare și desfășurare a educației medicale continue. Drept punct de referință pentru perfecționarea acestei forme de instruire la nivel național servesc standardele de calitate adoptate la nivel internațional [21].

În Republica Moldova obligativitatea educației medicale continue este stipulată în Legea ocrotirii sănătății și în Legea privind exercitarea profesiei de medic, însă forma, durata, conținutul etc. sunt reglementate de mai multe acte normative, ceea ce nu asigură o viziune clară și integră asupra acestui proces. Prin urmare, este absolut necesar de elaborat cadrul normativ, care să reglementeze detaliat organizarea și desfășurarea educației medicale continue, acesta devenind obligatoriu pentru toate persoanele cu studii medicale și toate instituțiile medico-sanitare, indiferent de forma de activitate și de proprietate.

Concluzii

1. Analiza comparativă a reglementărilor juridice naționale și europene privind formarea profesională a resurselor umane din sănătate demonstrează necesitatea perfecționării continue a cadrului legislativ și normativ național conform experienței țărilor economice avansate, Acquis-ul comunitar și recomandărilor organismelor internaționale în domeniu.

2. Perfecționarea continuă a reglementărilor juridice naționale privind formarea profesională a resurselor umane din sănătate este imperios necesară pentru dezvoltarea, modernizarea și eficientizarea învățământului medical, asigurarea sistemului de sănătate cu forță de muncă profesionistă, performantă, competitivă la nivel european și internațional.

3. Alinierea cadrului normativ la rigorile comunitare, precum și dezvoltarea continuă a calității învățământului medical, vor facilita procesul de semnare a acordurilor interstatale privind recunoașterea calificărilor naționale, fiind create condiții pentru o mobilitate academică și profesională mai largă a medicilor și asistenților medicali și activitate în instituții medicale performante peste hotare, preluarea experienței, transferul tehnologiilor medicale și, ca urmare, dezvoltarea

tarea potențialului uman din sănătate și, respectiv, a calității serviciilor medicale oferite populației Republicii Moldova.

References

1. Strategia de dezvoltare a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova în perioada 2011-2020 [Development Strategy of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” of the Republic of Moldova for the period of 2011- 2020], Chișinău, 2010. (<http://usmf.md/uploads/Downloads/Regulamente/STRATEGIA%20ROM%20FINAL.pdf>)
2. Programul de dezvoltare a învățământului medical și farmaceutic în Republica Moldova pe anii 2011-2020 [Development program of the medical and pharmaceutical education in the Republic of Moldova for the period of 2011-2020] Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1006 din 27.10.2010. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=336567>)
3. Politica Națională de Sănătate în Republica Moldova 2007-2021 [National Health Policy in the Republic of Moldova, 2007-2021], Ministerul Sănătății, Chișinău, 2006. (http://www.ms.gov.md/_files/1002PoliticaNationala_rom_rus_finall.pdf)
4. Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 [Health System Development Strategy for the period of 2008-2017], Ministerul Sănătății. Chișinău, 2007. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=326615>)
5. Planul de acțiuni pentru implementarea Concepției-cadru de dezvoltare a resurselor umane în sistemul sănătății” [Action Plan for the implementation of the Framework Concept on human resources development within the health care system]. ordinul Ministerul Sănătății nr. 278 din 27.03.2012, Chișinău, 2012. (http://ms.md/_files/11302-Planul%2520implementare%2520a%2520concepției.PDF)
6. Galbur O. Atractivitatea profesiei medicale în Republica Moldova [The attractiveness of the medical profession in the Republic of Moldova]. Curierul Medical. 2012;4(328). www.curierulmedical.org
7. Galbur O, Jelamschi N. Fenomenul migrației cadrelor medicale în Republica Moldova [Migration of health care professionals in the Republic of Moldova]. Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Ediția XIII. 2012;2:272-280. (http://library.usmf.md/downloads/anale/vol_2_xiii/xiii_2_p185-518_5_medicina_sociala_economie_management_sanitar.pdf)
8. Legea nr. 264 din 27.10.2005 cu privire la exercitarea profesiei de medic [Law on medical profession realization nr. 264 of 27.10.2005] Parlamentul Republicii Moldova. Chișinău, 2005. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=313062>).
9. Legea învățământului nr. 547-XIII din 21.07.1995 [Education Law nr. 547-XIII of July 21, 1995]. Parlamentul Republicii Moldova. Chișinău, 1995. (<http://lex.justice.md/viewdoc.php?action=view&view=doc&id=311684&lang=1>)
10. Legea Nr. 142 din 07.07.2005 Privind aprobarea Nomenclatorului domeniilor de formare profesională și al specialităților pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ superior, ciclul I [Law No. 142 of 07.07.2005 on the approval of the classification of the fields of professional education and profiles for the training in higher education institutions, 1st level (year)]. Parlamentul Republicii Moldova. Chișinău, 2005. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=312972>)
11. Cu privire la perfecționarea și restructurarea învățământului postuniversitar medical, Hotărârea Guvernului Nr. 502 din 15.07.1994 [Government Decision nr. 502 of 15.07.1994 on improving and restructuring the postgraduate medical education]. Chișinău, 1994. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=302580>)
12. Specializările pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ universitar și postuniversitar la profilurile medical și farmaceutic [The profile specialization for the professional preparation in academic and post-academic medical and pharmaceutical institutions]. Ministerul Economiei din 27 decembrie 2000. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 2001;19-20/66 din 22.02.2001.
13. Concepția de instruire universitară și postuniversitară continuă a cadrelor de medici și farmaciști în Republica Moldova. [Concept of the

- undergraduate and postgraduate continuous education of physicians and pharmacists in Moldova. Ministry of Health, Order nr. 48 of 26.6.2000] Ministerul Sănătății, ordinul nr. 48 din 26.06.2000. *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2001;005 din 18.01.2001.
14. Legea nr. 1070 din 22 iunie 2000 Privind aprobarea Nomenclatorului specialităților pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ superior și mediu de specialitate [Law on approving the qualifications framework in higher education institutions, cycle I, nr.142-XVL from 07.06.2005]. Parlamentul Republicii Moldova, 2000. (<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=311528>)
 15. Cu privire la aprobarea calificărilor în învățământul medical și farmaceutic mediu. Ministerul Sănătății, ordinul nr. 62-p § 4 din 30.06.2005 [Ministry of Health, Order nr. 62-p § 4 dated 30.06.2005 on the secondary medicine and pharmacy education qualifications approval]. Chișinău, 2005.
 16. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications (Text with EEA relevance) (OJ L 255, 30.9.2005;22). (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLE:2005L0036:20120801:E:PDF>)
 17. Global Standards for Quality Improvement in Basic Medical Education (BME), The 2012 Revision, World Federation for Medical Education, WFME Office: University of Copenhagen, Denmark, 2012. (<http://www.wfme.org/standards/bme>)
 18. Franco LM, Bennett S, Kanfer R. Health sector reform and public sector health worker motivation: a conceptual framework. *Social Science & Medicine*. 2002;54(8):1255-1266.
 19. Global Standards for Quality Improvement in Postgraduate Medical Education (PGME), World Federation for Medical Education, WFME Office: University of Copenhagen, Denmark, 2003. (<http://www.wfme.org/standards/pgme>)
 20. Bivol Gr, Curocichin Gh. Medicina de familie în Republica Moldova: de la Declarația din Almaty până în prezent [Family medicine in the Republic of Moldova: from Almaty Declaration to the present]. *Curierul medical*. 2012;3(327). www.curierulmedical.org
 21. Global Standards for Quality Improvement in Continuing Professional Development (CPD), World Federation for Medical Education, WFME Office: University of Copenhagen, Denmark, 2003. (<http://www.wfme.org/standards/cpd>)

Acne vulgaris: retrospectives and perspectives

*B. Nedelciuc, M. Betsiu, A. Gutu

Department of Dermatovenerology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: bnedelciuc@dermatologie.md. Manuscript received May 28, 2013; accepted June 11, 2013

Abstract

This article is an overview of the most important etiopathogenic, diagnostic and therapeutic aspects of acne vulgaris (AV). It shows the new developments in the contemporary treatment of acne. The remedies of choice are cyclins and macrolides, antiandrogens, systemic and topical retinoids, micronutrients, etc. Particularly important is specific and nonspecific immunomodulatory treatment. Azelaic acid, boswellic acid, glycyrrhizic acid, naphthoic acid, zinc acetate and zinc hyaluronate are widely used. Magnito-laser therapy and/or dermatological surgery are/is recommended in severe forms of inflammatory lesions and/or postinflammatory scars. Recently, antiandrogens, especially, spironolactone, have returned to be used. Spironolactone competitively inhibits testosterone of adrenal and gonadal origin by reducing 17 α -hydroxylase, it also antagonizes dihydrotestosterone influence on the peripheral receptors. Spironolactone is a potassium sparing diuretic, what leads to the appearance of such side effects as hyperkalemia. A small dose of furosemide is beneficial to be added to the complex therapy for the electrolyte imbalance (hiperkaliemia) prophylaxis. As a result there is a reduction of dermal edema on the one hand and a stimulation of the detoxification processes – on the other hand. Semilact, a combination of 100 mg spironolactone and 20 mg furosemide, is the optimal choice. Postmarketing study carried out on the 30 women with various forms of AV have revealed good and very good results in 87% of patients. Semilact can be a successful alternative treatment of the patients with AV.

Keywords: Semilact, acne vulgaris, contemporary treatment, antiandrogens, spironolactone.

Акне вульгарис: ретроспективы и перспективы

*В. Недельчук, М. Бещиу, А. Гуцу

Реферат

Дан обзор наиболее важных этиопатогенетических, диагностических и терапевтических аспектов акне вульгарис (АВ). Рассматриваются новые разработки в современном лечении акне. Средствами выбора являются макролиды и циклины, антиандрогены, системные и топические ретиноиды, микроэлементы и т.д. Особенно важное значение имеют специфические и неспецифические иммуномодулирующие методы лечения. Широко используются азелаиновая кислота, босвеллиевая кислота, глицирризиновая кислота, нафтойная кислота, ацетат и гиалуронат цинка. При тяжелых формах воспалительных поражений и/или поствоспалительных шрамах рекомендуются дермато-хирургия и магнито-лазерная терапия. В последние годы возвращаются к назначению антиандрогенов, особенно спиронолактона. Спинолактон конкурентно ингибирует тестостерон надпочечников и половых желез, уменьшая активность 17 α -гидроксилазы, а также блокирует действие дигидротестостерона на периферические рецепторы. Спинолактон является диуретиком сберегающим калий, что ведет к таким побочным эффектам как гиперкалиемия. Для профилактики электролитного дисбаланса (гиперкалиемии) в комплексную терапию полезно добавить небольшие дозы фуросемида. В результате у пациентов с АВ наблюдается снижение отека дермы с одной стороны и стимуляция процесса детоксикации – с другой. Оптимальным выбором является Семилакт (смесь 100 мг спиронолактона и 20 мг фуросемида). Постмаркетинговое исследование, проведенное на группе из 30 женщин с различными формами АВ, показало хорошие и очень хорошие результаты у 87% пациенток. Семилакт может быть успешной альтернативой в комплексном лечении АВ.

Ключевые слова: Семилакт, акне вульгарис, современная терапия, антиандрогены, спиронолактон.

Acneea vulgară (AV) este una din problemele de perpetuă actualitate ale științei medicale [1], care a suscitată și continuă să suscite atenția multor specialiști – dermatologi, cosmetologi, endocrinologi, imunologi și psihologi [2, 3] etc. Incidența afecțiunii în rândul populației este mare – de la 30% până la 90%. Unele surse arată că aproximativ 70-95% din adolescenți au leziuni acneice [4]. Latura pozitivă rezidă în faptul că doar 15-20% din cei afectați au nevoie de tratament medicamentos, în restul cazurilor producându-se o autoinvoluție către 20-22 de ani (așa zisa acnee fiziologică sau hiperandrogenism fiziologic) [5].

La început AV era tratată unilateral, fiind considerată o formă superficială sau profundă de piodermie. Dar nu peste mult timp apără întrebarea firească: de ce această piodermie se localizează preponderent pe față, partea superioară a trunchiului? Răspunsul a fost prompt: AV interesează zonele cutanate androgen-dependente. Următorul pas a fost argumentarea dereglărilor de keratinizare la nivelul complexului pilo-sebaceu, iar în ultimii ani a fost demonstrată semnificația și importanța dereglărilor metabolice și imune în patogenia bolii [6].

Caracterul dismetabolic al AV constă în tendința de majorare cantitativă a colesterolului și trigliceridelor serice în debutul maladiei, ca consecință a hiperactivității complexului pilo-sebaceu. Pe măsura agravării clinice și atrofierii glandelor sebacee parametrii respectivi sunt în descreștere, paralel cu diminuarea constantă a coeficientului albumino-globulinic, tendința spre hipo- β -globulinemie și hiper- γ -globulinemie.

Dezechilibrul imun se manifestă prin creșterea cantitativă a limfocitelor T-active, a valorilor IgE și PGE₂ în formele comedoniene și papuloase, diminuarea semnificativă a limfocitelor T-totale și T-helper, scăderea fracțiunii C₃ a complementului seric, creșterea CIC în formele pustuloase și conglobate [7].

Sub aspect clinic, AV debutează la pubertate pe un teren seboreic genetic determinat, mai des seboree oleosa. La unii indivizi seboreea persistă în calitate de unic simptom pe parcursul întregii vieți. La alții se produce o retenție infundibulară de sebum, care în amestec cu surplusul de cheratină (K₆, K₁₆, K₁₇) [8] și flora bacteriană (*Propionibacterium* [9] sau *Corinebacterium acnes*, *Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus aureus*, *Demodex folliculorum*) duc la prefigurarea stadiului următor al sindromului seboreic – AV.

Leziunea eruptivă primară – preinflamatorie este comedonul. Următoarea etapă este dezvoltarea de leziuni inflamatorii: papule, pustule. Atunci când forța de expulzie a dopului keratinic este insuficientă, se produc rupturi intradermale cu dezvoltarea de noduli, chisturi, abcese, traiecte fistuloase, vindecarea producându-se prin formarea de leziuni postinflamatorii inestetice: cicatrici moi, fibroase, cheloidiene [10].

Deși diagnosticul clinic al AV nu constituie o problemă pentru medicul dermatolog, de un real folos sunt explorările hormonale, proteinograma, lipidograma, imunograma, trichograma, examenul bacteriologic, iar uneori și cel histopatologic [11] etc.

Cu toate progresele obținute în ultimii ani, tratamentul AV rămâne a fi dificil. Remediile de elecție sunt: ciclilinele (tetraciclina, doxiciclina) [12] și macrolidele (claritromicina, azitromicina) [13], antiandrogenii majori [14] sau contracep-

tivele orale [15] (Diane-35, Yasmin) și minori (spironolactona, cimetidina, ketoconazolul), retinoizii sistemici [16] (Roaccutane) și topici (Aiol, Atrederm, Retin-A micro), microelementele și în special gluconatul (Rubozinc) sau sulfatul de zinc [17] (Zinkit). O importanță deosebită are tratamentul imunomodulator: specific (autovaccin, anatoxin, antifagin, bacteriofag, vaccin *Corinebacterium parvum*) [18] și nespecific (autohemoterapie, levamisol, metyluracil, pyrogenal, licopid, imunofan, polioxidonii) [19].

În ultimii ani, au găsit o largă întrebuințare topicele cu: acid azelaic [20] (Skinoren – gel și cremă), acid boswelic (Teen-derm – gel, cremă și soluție micelară), acid glicerizinic + extract de aloe [21] (Granex – loțiune tonică și spray), acid naftoic (Adapalene – gel), acetat de zinc + eritromicină (Zynerit – soluție), hialuronat de zinc (Curiosin – gel), pirocton olamină + phytosphingosine + extract de *Epilobium* (Hyseac – gel, cremă și loțiune), AHA sau alpha-hydroxy acizi [22] – acid glicolic, acid lactic, acid citric + BHA sau beta-hydroxy acizi – acid salicilic [23] + apă termală (Avene Cleanance – gel, cremă, loțiune și emulsie) etc. În formele severe, cu leziuni inflamatorii și/sau postinflamatorii inestetice, se recomandă dermato-chirurgia, magnito-laseroterapia [24, 25] etc.

Profilaxia AV constă în evitarea expunerii la valori termice ridicate sau prea joase, respectarea unui regim alimentar adecvat [26], evitarea contactului cu substanțe acneigene, instituirea unui tratament cosmetic, medicamentos și/sau naturist [27] adecvat, evitarea autoîntreținerii leziunilor prin manevre nesterile [28].

În ultimii ani, a revenit în actualitate tratamentul AV cu antiandrogeni minori și în special cu spironolactonă [29]. Pe lângă acțiunea de bază diuretică, antialdosteronică, preparatul posedă și efect secundar antiandrogenic. Astfel, spironolactona inhibă competitiv testosteronul (T) de origine suprarenală și gonadică prin reducerea 17 α -hidroxilazei, de asemenea antagonizează dihidrotestosteronul (DHT) la nivelul receptorilor periferici. Meta-analizele din baza COHRANE confirmă eficacitatea spironolactonei la pacienții cu hirsutism și acnee [30].

Spironolactona a demonstrat eficacitate la pacienții cu AV, fiind inclusă și în Ghidul de terapie al acneei vulgare din 2008, elaborat de Academia Americană de Dermatologie [31]. Conform unor studii internaționale, monoterapia sau combinația spironolactonei cu tratament topic au determinat eradicarea AV la 33% dintre pacienți, 33% au remarcat o îmbunătățire considerabilă, 27% au prezentat o ameliorare parțială, iar 7% nu au remarcat nicio schimbare. Schema de tratament a fost bine tolerată, fără niciun efect advers la aproximativ 60% dintre pacienți. Eficacitatea terapeutică s-a constatat la circa 93% femei expuse studiului [32].

Alt studiu efectuat în Chicago, SUA a arătat eficacitatea și toleranța terapiei cu spironolactonă împreună cu un contraceptiv ce conține drospirononă în tratamentul acneei papuloase severe și al acneei nodulo-chistice. La 85% dintre subiecți s-a obținut eradicarea totală a AV sau s-a raportat o îmbunătățire excelentă a acesteia, 7,5% au obținut îmbunătățire medie, iar 7,5% nu au semnalat nicio îmbunătățire. Referitor la toleranță, nu au fost raportate efecte adverse suficiente pentru întreruperea tratamentului [33]. Se cunoaște

că drospirenona este un derivat al spironolactonei, astfel 3 mg de drospirenona se echivalează cu 25 mg de spironolactona, de unde și rezultă efectul antiandrogen al unor contraceptive orale [34].

Spironolactona, fiind un diuretic păstrător de kalium, poate provoca și efecte adverse, cum ar fi dezechilibrul electrolitic și anume hipercalemia. Deaceia, pentru profilaxia dezechilibrului electrolitic, în terapia complexă va fi benefic de adăugat o doză mică de furosemid. Furosemid în asociere cu spironolactona minimizează riscul efectelor adverse. Astfel, la pacienții cu AV va diminua și edemul la nivelul dermei, pe de o parte, ameliorând procesele de detoxifiere, pe de altă parte [35].

Alegerea optimală, prezentă în Republica Moldova, ar fi preparatul Semilact propus de compania engleză Rotapharm. Semilact are în compoziție spironolactona 100 mg și furosemid în doză mică (20 mg). În context, Catedra Dermatovenerologie a USMF "Nicolae Testemițanu" din RM a efectuat un studiu postmarketing, obiectivul cărui a fost evaluarea eficacității și toleranței terapiei cu Semilact 100/20 (spironolactona 100 mg și furosemid 20 mg) la pacienți cu diverse forme de AV. Studiul a cuprins 30 de femei, cu vârste de la 17 până la 31 de ani, cu acnee papulo-pustuloasă (n = 27) și nodulo-chistică (n = 3). S-au exclus din studiu pacienții ce suferă de patologii concomitente. S-au evaluat manifestările clinice cutanate la începutul curei de tratament, la 30 și respectiv la 45 de zile după începutul tratamentului. S-a administrat Semilact 100/20 o dată pe zi, durata medie a tratamentului fiind de 34,1 zile. Îmbunătățire excelentă s-a obținut la 40% (n = 12), efect clinic bun au prezentat 47% (n = 14), nu s-a remarcat nicio îmbunătățire sau eficacitate mică – la circa 13% (n = 4) pacienți. După cum observăm, rezultate pozitive s-au obținut la 87% (n = 26) bolnavi. Dintre efectele adverse s-a semnalat un caz tranzitor de greață. Nu s-au raportat efecte adverse importante, care ar fi dus la stoparea tratamentului, preparatul fiind, în general, bine tolerat. Astfel, putem concluziona că Semilact poate fi o alternativă reușită în tratamentul AV.

References

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-372.
- Magin P, Adams J, Heading G, et al. The causes of acne: a qualitative study of patient perceptions of acne causation and their implications for acne care. *Dermatol Nurs*. 2006;18(4): 344-349.
- Magin P, Adams J, Heading G, et al. Psychological sequel of acne vulgaris: results of a qualitative study. *Can Fam Physician*. 2006;52(8):978-985.
- Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2136-41.
- Nedelciuc Boris. Acneea vulgară. Elaborare metodică pentru studenți, rezidenți, medici dermatologi [Acne vulgaris. Methodological research work for students, residents, dermatologists]. Chisinau: Sofart Studio SRL, 2007.
- Hong JB, Prucha H, Melnik B, et al. Uncommon acne-associated syndromes and their significance in understanding the pathogenesis of acne. Source clinic for Dermatology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, China.
- Kovalev VM, Bensemman S. Evaluation of the results of a study of prostaglandin E₂, F and cyclic 3',5'-adenosine monophosphate content of the blood and skin homogenates of acne patients. *Vestn Dermatol Venerol*. 1983;(2):17-20.
- Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, et al. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. Source Department of Dermatology, London Hospital Medical College, UK. *Br J Dermatol*. 1996;134(2):247-56.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium Acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne Source Department of Molecular and Medical Pharmacology, Crump Institute for Molecular Imaging, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA. *J Invest Dermatol*. 2013;21. doi: 10.1038/jid.2013.21.
- Purdy S, de Becker D. Acne. *BMJ Clinical Evidence*. 2010.
- Thiboutot D, Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of acne vulgaris. UpToDate 2012.
- Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, et al. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from acne patients in Colombia. Source Center for Clinical Studies, Houston, TX, USA Department of Dermatology, Universidad El Bosque (El Bosque University), Bogota, Colombia University of Texas School of Medicine at San Antonio, San Antonio, TX Department of Dermatology, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA. *Int J Dermatol*. 2013;52(6):688-92. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05403. 2013 Mar 3.
- Mehri S, Yaghoobi M, Sina R, et al. Superior efficacy of azithromycin and levamisole vs. azithromycin in the treatment of inflammatory acne vulgaris: an investigator blind randomized clinical trial on 169 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013.
- Lakshmi C. Hormone therapy in acne. Source Department of Dermatology, PSG Hospitals and PSGIMSR, Coimbatore, Tamil Nadu, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):322-37. doi: 10.4103/0378-6323.110765.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012.
- Woolery-Lloyd HC, Keri J, Doig S. Retinoids and azelaic Acid to treat acne and hyperpigmentation in skin of color. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(4):434-7.
- Brandt S. The clinical effects of zinc as a topical or oral agent on the clinical response and pathophysiologic mechanisms of acne: a systematic review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(5):542-5.
- Simonart T0. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. Source Private Practice, Brussels, Belgium. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):357-64. doi: 10.2165/11632500-000000000-0000.
- Graber E. Treatment of acne vulgaris. Up To Date, 2012.
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. Source School of Medicine, University of Colorado, Aurora, USA. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):141-52. doi: 10.2165/11597880-000000000-00000.
- Hajheydari Z, Saeedi M, Morteza-Semnani K, et al. Effect of Aloe Vera topical gel combined with tretinoin in treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, prospective trial. Source Department of Dermatology, Boo Ali Sina (Avicenna) Hospital, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. *J Dermatolog Treat*. 2013.
- Babilas P, Knie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. Source Department of Dermatology, Regensburg University Hospital, Franz-Josef-Strauss-Allee Regensburg, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(7):488-91.
- Raone B, Veraldi S, Raboni R, et al. Salicylic Acid Peel Incorporating Triethyl Citrate and Ethyl Linoleate in the Treatment of Moderate Acne: A New Therapeutic Approach. Source Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Ageing, and Nephrologic Diseases, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy. *Dermatol Surg*. 2013;29. doi: 10.1111/dsu.12215.
- Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(3):267-278.
- Hamilton FL, Car J, Lyons C, et al. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1273-1285.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Source Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, Room A103, King's Meadow Campus, Lenton Lane, Nottingham NG7 2NR, UK. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85. doi: 10.1111/bjd.12149
- Tsai TH, Chuang LT, Lien TJ, et al. *Rosmarinus officinalis* extract suppresses Propionibacterium acnes-induced inflammatory responses. Source Department of Dermatology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan. *J Med Food*. 2013;16(4):324-33. doi: 10.1089/jmf.2012.2577.

28. Dover JS, Batra P. Light-based, adjunctive and other therapies for acne vulgaris. UpToDate 2012.
29. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Cochrane Database of Syst Rev, 2009.
30. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Source Obstetrics and Gynecology, University of Auckland, FMHS, Auckland, New Zealand. Cochrane Database Syst Rev. 2009.
31. American Academy of Dermatology (AAD). Guidelines of care for acne vulgaris management, 2008.
32. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. Section of Dermatology, University of Chicago, IL 60637, USA. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;43(3):498-502.
33. Kronic A, Ciurea A, Scheman A. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. Department of Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(1):60-2. Epub. 2007, Oct 26.
34. Drospirenone-Containing Combination Oral Contraceptives Briefing Document Joint Meeting of the reproductive Health Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee December 8, 2011. Drospirenone-Containing Combination Oral Contraceptives.
35. Weber Karl T. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(6). © 2004 by the American College of Cardiology Foundation, ISSN 0735-1097/04. Published by Elsevier. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.046, MD, FACC Memphis, Tennessee.

Hirudotherapy – the way to ecological medicine

V. Mazniuc¹, A. Bulgac², *R. Turchin³

¹Hospital of Medical Service of the Ministry of Internal Affairs, ²The Department of Medical Rehabilitation and Physical Medicine

³Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan Cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: raduturchin@mail.ru. Manuscript received 23 May, 2013; accepted July 11, 2013

Abstract

The modern medicine in its actual form has existed only about 100 years. It has reached very significant results in the treatment of health states, requiring urgent medical assistance, with the help of synthetic drugs. In a relatively short period of time an impressive pharmaceutical industry that sells immense amounts of drugs has been created. At the same time when the synthetic drugs are used in the treatment of chronic diseases, besides the positive results, a lot of undesirable effects can be observed. The last generations have been "massively attacked" with a big variety of such drugs. These methods of treatment have caused an "ecological disaster" in the human organism and led to the different types of allergy and toxic reactions. According to the medical literature about 50% of diseases are iatrogenic. So, in the modern medicine has appeared such a concept as a "drug – induced disease". Taking into consideration the high percentage of such pathological processes, the scientists and physicians have started to study more intensively the folk medicine which has by far less side effects. Hirudotherapy is a part of it. A medical leech has many positive effects on the human body without "contaminating" it with different synthetic substances. This method is recommended for the treatment of many systemic diseases. Hirudotherapy is practiced in many European and CIS countries. In 1990 the International Association of Hirudotherapists was created, and in 1991 the First International Congress was held. The latest scientific researches prove that the modern and folk medicine are very well combined with each other. In conclusion we can say with confidence that the treatment with leeches has its special role. This ancient method of therapy has an enormous potential both from practical (it can be used in applied medicine) and scientific point of view. So, hirudotherapy must take its deserved place in the modern medicine in the Republic of Moldova as well.

Key words: medical leech, hirudotherapy, hirudoreflexotherapy.

Гирудотерапия – путь к экологичной медицине

И. В. Мазнюк¹, А. Булгак², *Р. Туркин³

Реферат

Современная медицина в своём нынешнем виде существует не более 100 лет. Она достигла значительных результатов в лечении состояний, требующих неотложной медицинской помощи, посредством синтетических медикаментов. За относительно короткий период была создана внушительная фармацевтическая индустрия, поставляющая огромное количество лекарств. В то же время при хронических заболеваниях, для лечения которых применяются синтетические препараты, наравне с позитивными результатами, наблюдается и много нежелательных эффектов. Последние поколения были «массивно обстреляны» различными препаратами такого типа. Эти методы лечения вызвали «экологическую катастрофу» на уровне организма, что привело к появлению разных типов аллергии и токсических реакций. По данным литературы около 50% заболеваний являются ятрогенными, в связи с этим в медицине появилось такое понятие как «медикаментозная болезнь». Принимая во внимание большой масштаб этих патологических процессов, учёные и врачи направили свои усилия в сторону народной медицины, где наблюдается гораздо меньшее количество побочных реакций. К категории последней и относится гирудотерапия. Лечебная пиявка оказывает ряд положительных воздействий на организм человека, не «загрязняя» его различными синтетическими веществами. Этот метод лечения показан при многих системных заболеваниях. Гирудотерапия практикуется во многих европейских странах и СНГ. В 1990г. была создана Международная Ассоциация Гирудологов, а в 1991г. прошёл Первый Международный Конгресс. Последние научные исследования доказывают, что традиционная и народная медицина очень хорошо взаимно дополняются. В заключении можно с уверенностью сказать, что лечение пиявками имеет особое значение. Этот древнейший метод терапии обладает огромным потенциалом, как с практической, так и с научной точки зрения. Гирудотерапия должна занять своё достойное место в современной медицине и в Республике Молдова.

Ключевые слова: пиявка лечебная, гирудотерапия, гирудорефлексотерапия.

Medicina în aspectul ei contemporan există nu mai mult de 100 de ani. Terapiile, însă, care astăzi le numim complementare, sunt cel puțin de aceeași vârstă cu omenirea. Pe parcursul istoriei, în lupta cu maladiile s-au folosit diferite remedii, care făceau parte din habitatul omului și erau simplu de selectat: plante, minerale, lipitori, remedii fizio-climaterice ș.a.

Odată cu dezvoltarea științei, cercetările din domeniul medicinei au adus succese destul de bune și rapide în tratarea bolilor acute. Astfel, într-o scurtă perioadă de timp, s-a dezvoltat o industrie farmaceutică puternică, care vinde cantități impresionante de produse medicamentoase de sinteză, iar ponderea remediilor naturale a scăzut considerabil, iar specialiștii în acest domeniu au fost strâmtorați dur.

Astfel, ultimele generații „au fost bombardate” cu tot felul de medicamente. Acest fapt a dus la o „catastrofă ecologică” la nivelul organismului uman cu dezvoltarea alergiilor, manifestărilor toxice și reacțiilor adverse de diferite tipuri. Efectele acestor procese sunt drastice: circa 50% din maladiile înregistrate anual, în țările dezvoltate, reprezintă iatrogenii. În urma acestor fenomene, a apărut boala medicamentoasă și, în consecință, necesitatea revenirii la remediile naturale, care au fost „testate” de timp și fără reacții adverse. În legătură cu aceasta, OMS a apreciat medicamentele sintetice ca factori de poluare a mediului înconjurător și a fost nevoită să atragă atenția societății asupra necesității dezvoltării medicinei naturiste (OMS, Raportul conferinței la tema “Medicina populară: căile de sprijinire și dezvoltare”. Geneva 1991). Aceasta integrează mai multe metode, una din ele fiind hirudoterapia [1, 2, 3, 4].

Literatura pe specialitate, la capitolul istoria tratamentului cu lipitori, indică diferite țări și diferite perioade: Egipt, Grecia, Mesopotamia, India cu 2000, 3000 și 3500 de ani în urmă [4].

Însă, cel mai vechi sistem medical de pe Pământ, cunoscut în prezent, este medicina ayurvedică (din sanscrită Ayurveda – știința vieții). Anume din istoria ei se cunoaște imaginea unei ființe divine, *Dhanvantari*, care conform legendei a transmis oamenilor de la zei cunoștințele medicale. Aceasta este înfățișată cu 4 mâini (semn al divinității) și în una din ele ține o lipitoare. Deoarece epoca *Dhanvantari* își are începutul aproximativ cu 20-25 de mii de ani în urmă, putem face concluzia că istoria practicării tratamentelor cu lipitori are cel puțin tot atâtea ani [5].

Despre tratamentul cu lipitori au scris Hipocrates (2400 de ani în urmă), Halen (1800 de ani în urmă), Avicenna (1000 de ani în urmă). În Rusia, lipitorile au fost practicate de cunoscuții medici N. I. Pirogov, M. I. Mudrov, G. A. Zaharin [6].

Odată cu apariția unor concepte în medicină, de lipitori a început să se vorbească tot mai puțin, ajungând chiar la interzicerea lor în unele țări (fosta URSS). Însă la sfârșitul sec. XX și începutul sec. XXI, interesul față de această metodă de tratament a crescut considerabil, cauza fiind cercetările științifice ce au demonstrat că extractul anticoagulant al lipitorilor are un spectru de acțiune cu mult mai larg. Acesta este constituit nu numai din hirudină, dar și din substanțe proteice cu rol de fermenți ce au acțiune complexă la nivelul organismului uman [7].

Pe globul pământesc există circa 400 de tipuri și 1500 de

subtipuri de lipitori. Însă pentru tratament se folosesc numai 3 subtipuri: *Hirudo medicinalis*, *Hirudo officinalis* și *Hirudo orientalis*. Cea mai des folosită este *Hirudo medicinalis* [8].

Lipitorile sunt ectoparaziți și hematofagi obligați, care viețuiesc liber în natură: iazuri, lacuri puțin adânci, mlaștini, râuri cu o viteză mică de curgere. Ele se alimentează prinzându-se de pești, broaște, melci, păsări înnotătoare, însă preferabil este sângele cald al animalelor mari. Lipitorile sunt hermafrodite. Înmulțirea lor are loc în timpul verii. Depun aproximativ 5 coconi, într-un loc uscat, fiecare conținând 20-30 de ouă. Dezvoltarea embrionilor durează 30 de zile, pe parcursul cărora se alimentează cu masa proteică din cocon [4, 6, 8, 9].

Extragerea sângelui durează una, două ore după care ele se desprind și caută un loc liniștit pentru digerarea lui. Plaga care rămâne după detașarea ei, de regulă, nu provoacă careva probleme, nici de ordin subiectiv, și nici obiectiv [4, 6, 10]. Pentru a se putea alimenta, natura a dotat lipitorile cu unele particularități morfologice și fiziologice. La ambele capete ale corpului, ele au câte o ventuză care îi permite să se deplaseze și să se fixeze pe corpul jertfei. Din toate sistemele vitale, aparatul gastrointestinal este cel mai important deoarece îi permite să acumuleze o cantitate mare de sânge, pe care o digeră lent (în mediu 1,5 ani). Sistemul nervos se caracterizează printr-o specificitate neuronală și a prezenței sinapselor, atât electrice, cât și chimice. Sistemul vizual este alcătuit din 5 perechi de ochi, amplasați în jurul capului. Lipitorile au 2 inimi pe părțile laterale ale corpului, care se contractă consecutiv, și un sistem vascular închis. Pentru extragerea activă a sângelui ele posedă un mecanism, care blochează sistemul de hemostază al donatorului, reprezentat de substanțe biologice active, secretate de glandele salivare [11]. Astfel, acțiunea pozitivă a hirudoterapiei se explică prin introducerea acestor fermenți în organism. Până în prezent au fost descoperite circa 300 de substanțe biologice active, componente ale secretului din glandele lipitorilor. Din lipsă de spațiu vom enumera numai o parte din ele:

- *hialuronidaza* – ferment ce catalizează reacția de descompunere hidrolitică și depolimerizare a acidului hialuronic;
- *substanțe histaminice* – produc dilatarea vaselor sangvine;
- *hirudina* – inhibitoarea fermentului trombină;
- *bdeline* – inhibitoare a tripsinei, plasmei și acrosinei plus efect antiinflamator;
- *egline* – inhibitoare a alfa-himotripsinei, subtilizinei și proteazelor neutrale ale granulocitelor omului – elastazei și catepsinei G, plus efect antiinflamator pronunțat;
- *destabilaza* – acțiune trombolitică;
- *bacteria simbiot (Aeromonas hydrophyla)* – nu are analogie privind activitatea proteazică, este foarte agresivă față de alți microbi, este un imunostimulator puternic;
- *colagenoza* – descompune țesuturile aderențiale și cicatriceale;
- *orgelaza* – acțiune de deschidere a capilarelor suplimentare, formarea capilarelor noi, creșterea permeabilității capilarelor și micșorarea edemelor;
- *saratin* – inhibă agregarea trombocitelor;
- *chininaza* – hidrolază, descompunând bradichinina, are efect analgezic;

- *protrombinaza* – inhibitor al factorului Ha, cu acțiune antitrombotică;
- *decorzin* – inhibitor al agregăției trombocitelor;
- *calin* – inhibitor al agregăției trombocitelor și factorului Willebrand;
- *apiraza* – inhibitor al agregăției trombocitelor;
- *colesterolnesteraza* – acțiune antisclerotică;
- *prostanoizi ai lipitorilor* – reduc agregarea trombocitelor;
- *inhibitor al factorului XII* (Hagheman) – acțiune anti-trombotică;
- *hirustazin* – inhibitor al calicreinei, tripsinei, himotripsinei și catepsinei G, a neutrofilelor din țesuturi cu efect antiinflamator;
- *inhibitor al triptazei* (LDTI – Leeh Derived Tryptase Inhibitor este un ferment ce provoacă descompunerea proteinelor din matricea extracelulară și participă în reacțiile alergice și inflamatorii;
- *inhibitor al carboxipeptidazei* (LCI – Leeh Carboxipeptidase Inhibitor) – stopează hidroliza chininelor în locul mușcăturii lipitorii, stimulează circulația sangvină locală;
- *substanțe biologice active din grupul prostaglandinelor* – efect hipotensiv;
- *substanțe endorfinsimilare* [7, 11, 12, 13, 14, 15].

Datorită acestor substanțe, în hirudoterapie sunt cunoscute mai multe efecte terapeutice. În mare parte ele au fost cunoscute cu mii de ani în urmă, însă numai după cercetări științifice moderne au căpătat aspectul unei terapii bazate pe dovezi [8, 9]. Acestea sunt rezultatele cercetărilor din domeniul biochimiei, biologiei moleculare, ingineriei genomului, fiziologiei, optoelectronicii, biofizicii ș.a. Aceste rezultate au explicat mai multe efecte terapeutice ale lipitorilor, care păreau misterioase [7, 10].

Astfel, se poate constata că hirudoterapia are următoarele acțiuni asupra organismului uman: emisie de sânge la nivelul patului microcirculator (prin acesta – efect normotensiv), reflexogen, decongestiv al organelor interne, anticoagulant, trombolitic, antiischemic, antihipoxant, imunostimulant, antiinflamator, analgezic, antisclerotic, regenerativ, bactericid, bacteriostatic, spasmolitic, diuretic, sedativ, de creștere a permeabilității țesuturilor și a vaselor sangvine [6, 11, 12, 14, 16].

În ultimele decenii s-au descoperit și alte efecte (cu confirmare practică), dar care au un rol destul de semnificativ în terapia mai multor maladii: neurotrofic (1993), energoinformațional (lipitoarea generează impulsuri, sub formă de seturi, în diapazonul ultrasonor de la 50 până la 250 kHz, în număr de 500-550 la o ședință, 1996), acustic (2001), de dezintoxicare (2003), negentropic (micșorarea haosului în procesele bioenergetice, fiziologice și restabilirea ordinii, 2005), de acvastructurare (2010) [13, 15, 17, 18, 19, 20, 21].

Conform opiniei academicianului V. P. Caznaceev, membru al Academiei de Științe Medicale a Federației Ruse, lipitoarea este purtătorul biologic al informației din spațiul holografic evoluționist (perceptiv de organismul afectat de maladie), care servește ca mediu de existență pentru biosferă. Astfel, lipitoarea favorizează asimilarea acestor câmpuri holografice ale mediului, de organismul uman, de țesuturile

corpului, de creier schimbând „comportamentul” patologiei în procesul tratamentului hirudoterapeutic. Lipitorile nu sunt unicul purtător al informației din micro- și macromediu. În natură, calități similare au albinele, plantele, mineralele, metalele, delfinii și unele animale cum ar fi câinii, pisicile, caii [4].

Luând în considerație cele expuse mai sus, avem posibilitatea să alegem calea prin intermediul căreia vom putea ajunge la focarul bolii: vascular, limfatic sau energoinformațional. Acest fapt caracterizează hirudoterapia ca pe o metodă etiopatogenetică, direcționată spre tratamentul cauzei patologiei.

Conform datelor literaturii de specialitate și a experienței noastre putem menționa cu certitudine, că această metodă de tratament poate fi indicată în multe maladii ale sistemelor cardiovascular, respirator, digestiv și hepato-biliar, patologii ale articulațiilor, neurologice, urogenitale, endocrine, posttraumatice ș. a. [22, 23, 24]. Aceste afirmații sunt documentate și de noi, în cadrul cabinetului de hirudoterapie (spitalul militar al MAI). Astfel, pe parcursul anilor 2010-2012 s-au adresat pacienți cu diferite patologii:

- cardiovasculare: cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, dilatare varicoasă a venelor
- membrului inferior, distonie neurovegetativă, limfostază;
- respiratorii: bronșită cronică;
- digestive: hepatită cronică, pancreatită;
- ale sistemului osteo-articular: artroză, osteopatie, hernie de disc, sacroileită;
- neurologice: insuficiență vertebrobazilară, hipertensiune intracraniană, neurita n. facial,
- sindrom astenovegetativ, migrenă, maladia Parkinson;
- urogenitale: miom uterin, sterilitate feminină, adenom de prostată, prostatită, hemoroizi.

Astfel, din numărul total de adresări: 272, patologiiile cele mai frecvente sunt: dilatare varicoasă a venelor membrului inferior – 100, hipertensiune arterială – 64, osteopatii – 22.

Contraindicații absolute: hemofilie, diateze hemoragice, trombocitopenii, coagulopatii. Contraindicații relative: anemie severă, hipotonie soldată cu pierderi de cunoștință, neoplasme, insuficiență cardio-vasculară acută sau cronică de gr. III, ictus cerebral hemoragic, infarct miocardic extins, dereglări psihice, febră de etiologie neidentificată, graviditate, ciclul menstrual, stări alergice sau intoleranță individuală [20, 26].

Reacțiile adverse apar, în majoritatea cazurilor, în urma nerespectării regulilor de aplicare a lipitorilor: infectare locală, piodermie (pacienți cu stări imunodeficitare avansate), agravarea anemiilor și hipotoniilor, hematoame în zona scrotului și palpebrei superioare, hemoragii după aplicarea lipitorilor deasupra venelor superficiale timp de mai mult de 48 de ore. Alt grup de reacții adverse sunt cele „de aplicare”, care apar după a 3-5 ședință: prurit, hiperemie locală, edem, limfadenită regională cu manifestări ușoare, hipertermie locală și generală, mialgii, disconfort general [6, 9].

Astfel, lipitorile pot fi aplicate pe suprafața întregului corp pentru efecte locale, generale sau bioenergetice. Regiunile sunt alese în dependență de specificul patologiei, localizarea ei, gradul de avansare, complicațiile, bolile concomitente.

Tratamentul cu ajutorul lipitorilor sau hirudoterapia se

practică în mai multe țări europene și CSI. În Marea Britanie a fost fondată o societate de hirudoterapie în 1984, iar SUA utilizează hirudina, un extract din saliva lipitorilor, descrisă în brevetul de invenție nr. 342596. În 1990 a fost creată Societatea Internațională a hirudologilor, iar în 1991 a fost organizat primul Congres Internațional pentru coordonarea lucrărilor științifico-practice [4].

Savanții din Federația Rusă, în genere, au mers mai departe și în 1996 au fondat o catedră în cadrul Academiei Administrării Medico-Sociale din Sankt-Petersburg, care se ocupa exclusiv de lipitori, iar în 2007, în baza ei, a fost creată Academia de hirudoterapie.

În urma interacțiunii lipitorilor cu organismul uman avem în majoritatea cazurilor rezultate pozitive, fără efecte adverse în tratamentul multor patologii. Din aceste considerente, se poate menționa că hirudoterapia are un rol destul de semnificativ în medicina naturistă.

Cercetările științifice contemporane demonstrează, că medicina contemporană nu numai că poate coexista cu cea naturistă, dar și se completează reciproc [1, 2, 14, 15].

În anii 70 ai secolului trecut, Organizația Mondială a Sănătății a publicat următoarea statistică, în care demonstrează că sănătatea depinde de: modul de viață – 55%, factorii ecologici – 20%, ereditate – 15%, iar de sistemul sanitar în sine, numai de 10%. Astfel, cele mai mari investiții în dezvoltarea serviciilor medicale vor influența starea sănătății populației destul de puțin [1, 2, 4].

În acest context, se poate menționa, că atunci când în programele de tratament vor fi folosite preponderent metodele naturiste puțin costisitoare, fără reacții adverse și care influențează direct modul de viață, eficacitatea procedurii terapeutice va crește considerabil. Deci, dezvoltarea prioritară a acestor metode poate fi privită ca un colac de salvare pentru o civilizație cu morbiditatea și mortalitatea în permanentă creștere.

Concluzionând se poate spune că, dintre toate metodele medicinei naturiste, hirudoterapia are un rol aparte. Această afirmație are suficiente argumente: lipitorile reprezintă medicamente vii, dotate cu multiple mecanisme biochimice și biofizice, cu acțiuni terapeutice asupra corpului fizic. În medicina contemporană nu există altă metodă atât de inofensivă și multifuncțională. Se poate menționa că hirudoterapia este o metodă de tratament străveche, dar cu un potențial enorm și încă nici pe departe valorificat atât din punct de vedere practic, cât și științific.

Deci, luând în considerație dezvoltarea științifico-practică a medicinei contemporane în domeniul hirudoterapiei, după părerea noastră, ar fi de dorit ca aceasta să-și ocupe locul său binemeritat în lista metodelor performante de tratament și în Republica Moldova.

References

1. Chirila P. Medicina naturistă [Natural Medicine]. Bucharest: Christiana. 2008;480.
2. Ghetu Gh. Enciclopedia medicinei naturiste [The encyclopedia of natural medicine]. Rovimed Publishers Editorial, 2003;320.
3. Ionescu-Tirgoviste. Teoria și practica acupuncturii moderne [The theory

- and practice of modern acupuncture]. București: Editura Academiei Române. [Bucharest: Romanian Academy Editorial], 1993;535.
4. Savinov VA. Ghirudoterapia [Hirudotherapy]. M.: OAO „Meditsina” [M.: OAO “Medicine”], 2004;432.
5. Ros Frenk. Poterianiyte sekrety akupunktury [The lost secrets of acupuncture]. Per. s angliysk. M.: Саттва, [English translation M.: Sattva], 2005;224.
6. Kamenev Iu, Kamenev O. Vam pomojet piavka [The leech will help you]. SPb.: ZAO “Vesi”, 2006;256.
7. Baskova IP, Zavalova LL. Inhibitory proteoliticheskikh fermentov meditsinskoy piavki (*Hirudo medicinalis*) [The inhibitors of proteolytic ferments of the medicinal leeches]. *Biohimia*. 2001;7:869-873.
8. Nikonov GhI. Meditsinskaya piavka i osnovy ghirudoterapii [The medical leech and the bases of hirudotherapy]. SPb: «SDS», 1998;5.
9. Kusnir AS, Karlig BA, Tritsenko IA, i dr. Ghirudoterapia. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei stomatologicheskogo faculteta [Hirudotherapy. Methodical recommendations for the dental faculty physicians]. Chisinau, 2004;20.
10. Savinov VA, Cistov AB. Kontseptualnyye osnovy girudoterapii [Conceptual bases of hirudotherapy]. Mat. 7-i nauchino-prakticheskoy konferentsii Asotsiatsii girudologov Rossii. [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;61-62.
11. Baskova IP, Basanova AV, Zavalova LL. Potentsialnyye svoystva sekreta sliunnykh jelez meditsinskoy piavki v sravnenii so svoistvami sekretov sliunnykh jelez drugikh krovososushchikh [The potential properties of the medical leeches salivary gland's secret in comparison with the secrets of the other blood-sucking animals secrets]. Mat. 7-i nauchino-prakticheskoy konferentsii Asotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;47-61.
12. Șeremet Gr. Sănătate cu lipitori [Health with leeches]. *Formula AS*. 2012;1035:10-12.
13. Demina TA. Meditsinskaya piavka v kachestve provodnika nizkomolekuliarnykh soedinenii v limfotropnoy terapii [The medical leech as leader of low molecular bounds in limphotropic therapy]. Mat. 7-i nauchno-prakticheskoy konferentsii Asotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 7th scientific and Practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;40-41.
14. Savinov VA, Pavlova TB, Anzarova FK. Bacteria – simbiot meditsinskoi piavki kak deistviyushchee nachialo girudoautogemoterapii [Symbiot bacterium of the medical leech as an active beginning of Hirudotherapy]. Mat. VIII konferentsii Assotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 8th conference of the Russian Hirudotherapy Association]. M., 2003;49-50.
15. Stasov VGh, Jihareva LS. Primenenie piavok v issledovaniakh protsessov regeneratsii organizma cheloveka [The use of leeches in the researches of regeneration processes of the human body]. Mat. 7-i nauchno-prakticheskoy konferentsii Assotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;46-47.
16. Gubin VN, Gubina NA. Klinicheskaya effektivnosti reflexogirudoterapii u bolnykh ishemicheskoy bolezniu serdtsa [The clinical effectiveness of the Hirudoreflexotherapy in patients with ischemic disease of heart]. Mat. 7-i nauchino-prakticheskoy konferentsii Assotsiatsii girudologov Rossii. [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;6-7.
17. Dulinev GhN, Krasheniuk AI. Ot senergetiki k informatsionnoy meditsine [From synergetics to informational medicine]. SPb: In-t biosensornoy psikhologii. 2010;165.
18. Krasheniuk AI. Volnovye effecty girudoterapii [The wave effects of hirudotherapy]. Mat. 7-i nauchino-prakticheskoy konferentsii Assotsiatsii girudologov Rossii. [The materials of the 7th scientific and Practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;41-44.
19. Krasheniuk AI, Frolov DI. Akusticheskaya emisia – osnova energoinformatsionnogo effecta girudoterapii [The acoustic emission – the basis of energoinformational effect of hirudotherapy]. Mat. 7-i nauchno-prakticheskoy konferentsii Assotsiatsii Girudologov Rossii. [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;44-46.

20. Malahov VV, Horozov SV, Spitsina PP. Informatsionnaya model sistemnoy reaktsii organizma na vozmushchennya [The informational model of body's systemic reaction to incentives]. *Reflexoterapia*. 2005;12:6-11.
21. Semihina LP, Krasheniuk AI. K voprosu ob akvastruktornom effekte girudoterapii [About the question of aqua structuring effect of hirudotherapy]. Moskva: Aklepeion. 2010;12-15.
22. Bronshtein AM, Malashev NA, Lucenev VI. Girudoterapia oslozhnivshaiasya infiltrovaniem koji. [Hirudotherapy complicated by skin infections]. *Rossiiskii meditsinskii jurnal*. 2011;2:55-57.
23. Djioev I. Girudoterapia v kompleksnom lechenii venoznikh tromboticeskikh yazv v usloviakh polikliniki. [Hirudotherapy in the complex treatment of venous thrombotic ulcers in clinic conditions]. *Vrach*. 2006;8:58-59.
24. Mayorov AN. Girudoterapia pri zabolovaniakh kostey i sustavov u detey i podrostkov [Hirudotherapy in diseases of bones and joints in children and teenagers]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im N. N. Priorova*. [Messenger of traumatology and orthopedics N.N. Priorov]. 2010;1:65-69.
25. Sviridkina NP, Borovaya EP, Mahneva AV. Girudoterapia v kompleksnom sanatorno-kurortnom lechenii bolnikh ishemicheskoy bolezni serdtsa [Hirudotherapy in complex sanitary-resort treatment of patients with ischemic disease of heart]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury* [The questions of SPA treatment, physiotherapy and medical exercise]. 2008;3:12-15.
26. Kamenev Iula. Girudoterapia v sisteme naturopatii [Hirudotherapy in neuropathic system]. Mat. 7-i nauchino-prakticheskoy konferentsii assotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;47-61.
27. Kamenev Iu, Kamenev E. Rasputie sovremennoy, netraditsionnoy meditsiny [Crossroads of a modern, non-traditional medicine]. Mat. 7-i nauchno-prakticheskoi konferentsii assotsiatsii girudologov Rossii [The materials of the 7th scientific and practical conference of the Russian Hirudotherapy Association]. 2001;63-69.

Modern approaches in the treatment of hand and finger osteoarthritis

A. Lesnic

Rheumatology Laboratory of the Republican Hospital, 5th Department of Internal Medicine
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: lesnicailona@mail.ru. Article received June 10, 2013; accepted July 15, 2013

Abstract

Different methods of treatment of hand and finger osteoarthritis, based on the modern literature, corresponding guidelines (ACR – American College of Rheumatology, OARSI – Osteoarthritis Research Society International and EULAR – the European League Against Rheumatism) and existing clinical standards are presented. PubMed database has been consulted and the review of 47 articles relevant to the studied theme has been made. Respectively, the modern management of hand and finger osteoarthritis includes non-medicamentous, medical and surgical treatment. Analgetics administration, separate injections of intraarticular corticosteroids and regular ones of chondroprotective remedies as well as physiotherapy remain the cornerstone of the hand and finger conservative therapy of osteoarthritis. Also, there are a number of “alternative” therapeutic options, which can be effective for some patients, especially with secondary osteoarthritis. Surgery is generally applicable in advanced cases associated with massive destruction of the joints surfaces, which are beyond the reach of conservative treatment. Although there are a lot of proposed methods of treatment, at the moment there is no “golden standard” treatment for such patients, and real life therapy should be based on the individual approach. In conclusion the author points out, that the treatment of hand and finger osteoarthritis is a quickly progressing research area, that has already presented several therapies, which can provide the relief of the disease manifestations and even slow down the disease development in some situations.

Key words: osteoarthritis, hand, finger, surgery.

Современные подходы к лечению остеоартроза руки и пальцев

A. Лесник

Реферат

Представлены различные методы лечения остеоартроза руки и пальцев на базе информации, представленной в современной литературе, соответствующих гйдах (ACR – Американский Колледж Ревматологов, OARSI – Международное Общество Исследования Остеоартрита и EULAR – Европейская Лига Против Ревматизма) и существующих клинических стандартах. Изучена медицинская база данных PubMed, на основе которой сделан обзор 47 статей по теме данной научной работы. Соответственно, современное ведение пациентов с остеоартрозом руки и пальцев включает в себя немедикаментозные, лекарственные и хирургические методы лечения. Назначение противовоспалительных препаратов, нерегулярные внутрисуставные инъекции кортикостероидов и регулярные – хондропротекторов вместе с физиотерапией представляют собой основу консервативного лечения остеоартроза. Также существуют «альтернативные» методы лечения, которые могут быть эффективны для некоторых групп пациентов, особенно с вторичным остеоартрозом. Хирургические вмешательства обычно показаны в запущенных случаях при значительном разрушении суставных поверхностей, которые не могут быть вылечены с помощью консервативного лечения. Несмотря на наличие большого количества лечебных методик, на данный момент не существует «золотого стандарта» лечения для данной группы пациентов и их практическое ведение требует индивидуального подхода. Лечение остеоартроза руки и пальцев является быстроразвивающейся областью науки, которая уже обеспечила появление нескольких лечебных методов, способных облегчить клинические проявления этого заболевания и иногда даже замедлить его развитие.

Ключевые слова: остеоартроз, кисть, пальцы, хирургическое лечение.

Introducere

Osteoartroza deformantă reprezintă una dintre cele mai frecvente maladii ale omeniului. Prevalența ei la vârstnici atinge plafonul de 50-70% [29]. Osteoartroza mâinii și degetelor este considerată ca fiind cea mai frecventă formă a osteoartrozei și la majoritatea pacienților, apariția ei precedă dezvoltarea modificărilor patologice similare în articulațiile mari ale extremităților [30]. Actualmente, se implementează un număr mare de opțiuni de tratament al osteoartrozei deformante, în majoritatea cazurilor – cu rezultate puțin satisfăcătoare. În acest context, trebuie de menționat că din 11 recomandări majore ale EULAR (The European League Against Rheumatism) (2006) [8], numai 6 sunt susținute de rezultatele medicinei bazate pe dovezi. Prezentarea și evaluarea eficacității diferitor metode terapeutice și chirurgicale de tratament în osteoartroza mâinii și degetelor constituie obiectivul acestei lucrări.

Material și metode

Revista literaturii de specialitate, în special a ghidurilor ACR (American College of Rheumatology), OARSI (Osteoarthritis Research Society International) și EULAR (The European League Against Rheumatism), suplimentată de analiza articolelor accesibile în baza de date PubMed, s-a realizat prin intermediul motorului de căutare Medline. Formula de căutare: (hand [All Fields] OR finger [All Fields]) AND osteoarthritis [All Fields] AND (treatment [Title] OR surgery [Title] OR therapy [Title]) cu limitările “review” sau “clinical trial”, publicate în ultimii 10 ani. În urma interogării bazei de date PubMed am descoperit 62 de articole, 47 dintre ele fiind relevante la tema aleasă pentru prezentul studiu. Ghidurile ACR (2012) [38] și EULAR [8] conțin recomandări practice similare, redate, însă, mai detaliat în varianta europeană. Experții OARSI (2008) [39] au prezentat 25 de opțiuni de tratament eficient al osteoartrozei deformante (1 complexă, 11 nemedicamentoase, 8 farmacologice și 5 chirurgicale), unele dintre ele nefiind relevante pentru osteoartroza mâinii și degetelor. Pentru recomandările OARSI este caracteristică indicația procentului de experți, care consideră opțiunea de tratament propusă drept eficientă și care are un suport științific adecvat.

Rezultate și discuții

Metodele de tratament ale osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor pot fi împărțite în 2 grupuri mari: terapeutice (conservative) și chirurgicale. Metodele terapeutice de tratament, la rândul lor, se clasifică în medicamentoase și non-medicamentoase [40, 41]. Problemele principale ale managementului terapeutic al unui pacient cu osteoartroză deformantă a mâinii și degetelor includ: indicații pentru un tratament conservator nemedicamentos și medicamentos, prevenirea și terapia formei erozive de osteoartroză deformantă, indicații pentru tratament chirurgical și stabilirea metodelor preferabile de tratament chirurgical, în funcție de localizarea procesului patologic [1, 29]. Suplimentar, există multe tratamente „alternative”, lipsite de suport științific suficient, atât la capitolul teoretic, cât și în studii medicale de amploare.

Conform recomandărilor EULAR, aceste metode trebuie să fie combinate pentru obținerea unui rezultat optim [8]. Aceeași abordare este recomandată și de ACR (American College of Rheumatology) [38], fiind convenită cu 100% dintre experții OARSI [39]. Individualizarea reprezintă o altă recomandare EULAR și se bazează pe aspectele etiopatogenetice ale maladiei (factorii de risc), tipul clinic al osteoartrozei (nodular, eroziv, posttraumatic), manifestările clinice (severitatea sindromului algic, activitatea procesului inflamator, dizabilități articulare, modificări structurale la nivelul articulațiilor afectate, calitatea vieții), dorințele pacientului, comorbiditățile și comedicația [8].

Metodele nemedicamentoase de tratament al osteoartrozei mâinii și degetelor au proprietăți atât profilactice, cât și terapeutice și sunt, în majoritatea cazurilor, aplicabile indiferent de stadiul maladiei. Limitarea activității articulațiilor afectate reprezintă una din metodele de control nemedicamentos al osteoartrozei deformante. În urma reducerii solicitării articulației afectate se reduce consecutiv sindromul algic și se încetinează progresia patologiei articulare. În același timp, această abordare terapeutică este destul de greu de implementat, deoarece anume articulațiile cele mai solicitate în activitățile de zi cu zi au tendința de lezare mai precoce și mai gravă în cadrul osteoartrozei deformante (factor de stres mecanic) [30, 42]. Însă, în caz de dezvoltare a sinovitei acute sau de manifestare a formei erozive de osteoartroză deformantă, ignorarea a astfel de recomandări cu continuarea solicitării active a articulațiilor afectate, agravează evoluția maladiei. Unele recomandări optime în osteoartroza deformantă a articulațiilor genunchilor și articulației coxofemorale, conform opiniei experților OARSI, nu sunt aplicabile în osteoartroza deformantă a mâinilor și degetelor (aerobică, antrenament muscular, exerciții în apă (scorul recomandărilor OARSI este egal cu 96%), slăbire – 96%, fizioterapie (masaj) – 89%).

Aplicarea atelei, recomandabilă, în special, în afecțiunile articulațiilor mari, este nejustificată la pacienții cu osteoartroza mâinii și degetelor, cu excepția policelui. Conform recomandărilor EULAR, atelele sunt eficiente în calmarea formelor severe de rizartroză [8, 13, 14]. Ortezele se implementează pentru corecția flexiei excesive, precum și hipermobilității excesive, în special în caz de afectare a unui număr redus de articulații [15].

Un rol important în reducerea disfuncțiilor impuse de artroză îl au diferite „ajutoare”, care permit minimizarea sau optimizarea efortului fizic în cadrul efectuării activităților obișnuite. Recomandările experților OARSI [39] privind utilizarea bățului de suport (90%), suporturi pentru genunchi (77%) și insole speciale (76%) sunt efectiv inaplicabile în caz de osteoartroză deformantă a mâinii și degetelor. Este binecunoscută recomandarea fizioterapiei în caz de osteoartroză deformantă a articulațiilor mari: majorarea forței musculare acționează benefic asupra evoluției și manifestării clinice a suferinței articulare [42]. Referitor la osteoartroza mâinii și degetelor, astfel de recomandări nu conțin dovezi științifice suficiente de eficacitate în studiile științifice anterior efectuate. Datele epidemiologice chiar sugerează o relație complet opusă

între antrenarea musculară și progresia osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor: suprasolicitarea lor contribuie la progresia maladiei, ceea ce este susținută de rata ei sporită la alpiniști și lucrătorii cu mișcări similare repetitive în timpul muncii [29, 30]. ACR [38] condițional recomandă utilizarea facilităților articulare pentru ameliorarea funcției articulare și calității vieții pacienților afectați.

În promovarea aplicării practice a măsurilor non-medicamentoase se încadrează o recomandare expresă a EULAR [8] și condițională a ACR [38], care solicită educația pacienților cu limitarea stresului mecanic asupra articulațiilor afectate. Această recomandare este a doua după eficacitate, în opinia experților OARSI – 97% [39]. Eficacitatea programelor educaționale în prevenirea dezvoltării și progresiei osteoartrozei a fost dovedită de câteva studii științifice bine validate [9, 10]. Suplimentar la programele educaționale, experții OARSI [39] pledează pentru necesitatea contactului telefonic regulat între specialist și pacient (66%), având drept scop o monitorizare mai eficientă a evoluției maladiei de bază prin facilitarea comunicării interpersonale.

De asemenea, pacienții trebuie să fie instruiți privind căile posibile de facilitare a activităților limitate din cauza osteoartrozei. În acest context, este importantă aplicarea termoterapiei (ex. parafină sau ozocherită încălzite) și ultrasunetului înainte de exercitarea activităților fizice adecvate [11, 12]. Aceste recomandări sunt prezentate atât în ghidul EULAR [8], cât și în ACR (recomandare condițională) [38]. În opinia experților OARSI [39], eficacitatea măsurilor termoterapeutice este mai mică, în comparație cu metodele medicamentoase de tratament (această opțiune terapeutică este susținută numai de 64%). În acest sens, astfel de tehnici alternative ar fi acupunctura (59%) și stimularea transcutană electrică (58%) [39], care nu diferă esențial ca eficacitate de termoterapie (ex. aplicații de parafină), susținută de EULAR [8] și ACR [38].

Actualmente, nu există un tratament etiopatogenetic al osteoartrozei deformante, cu excepția unor cazuri de osteoartroză secundară. Tratamentul medicamentos în osteoartroză deformantă a mâinii și degetelor poartă un caracter simptomatic și patogenetic. Actualmente, se implementează următoarele opțiuni de tratament: terapia analgezică și antiinflamatoare și se fac încercări de normalizare a metabolismului și structurii cartilajului articular [40, 41].

Efectul analgezic este realizat prin administrarea preparatelor grupului metamizolului, paracetamolului, aspirinei și preparatelor combinate în cazuri ușoare-medii de osteoartroză deformantă a mâinii și degetelor. Paracetamolul (Acetaminofenul), doza zilnică sumară fiind de până la 4 g/zi, în caz de toleranță satisfăcătoare și eficacitate clinică (analgezică) adecvată reprezintă medicamentul de elecție la astfel de pacienți, conform opiniei experților EULAR [8], susținută și de meta-analiza studiilor relevante [21]. Paracetamolul poate fi administrat atât în caz de sinovită acută, cât și în cadrul unui tratament de lungă durată, datorită unui profil cost/eficiență/efecte adverse destul de benefic. În genere, Paracetamolul este preferabil ca un remediu analgezic de bază în diferite regimuri

medicamentoase cronice. În opinia experților OARSI [39], eficacitatea Acetaminofenului este mai mică, în comparație cu antiinflamatoarele nesteroidiene clasice (92% versus 93%).

În caz de sindrom algic mediu-grav sau de ineficiență/intoleranță/efecte adverse, dezvoltate în urma administrării unei doze maxime de paracetamol, este necesară recurgerea la preparate din grupul antiinflamatoarelor nesteroidiene [8, 22]. Actualmente, cercetările științifice efectuate nu au determinat efectul mai pronunțat al anumitor grupuri chimice din spectrul larg al antiinflamatoarelor nesteroidiene [23]. Alegerea preparatului analgezic se efectuează, având la bază individualizarea tratamentului administrat, în funcție de particularitățile pacientului concret și experiența specialistului în cauză [24]. EULAR [8] menționează că antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie să fie administrate în doza cea mai mică, fiind preferate preparatele cu durata de acțiune cât mai scurtă. Astfel, se realizează optimizarea tratamentului antiinflamator și analgezic cu realizarea raportului înalt de eficiență/cost/efecte adverse, spre beneficiul maxim al pacientului [24, 25]. În tratamentul de durată, posologia antiinflamatoarelor nesteroidiene trebuie să fie revăzută periodic cu optimizarea consecutivă a medicației administrate la necesitate [8]. În astfel de situații, este importantă monitorizarea toleranței și efectelor adverse gastrointestinale.

De asemenea, având drept scop minimizarea efectelor adverse gastrointestinale, se administrează și inhibitorii selectivi ai COX-2, cu un efect mai redus în comparație cu preparatele clasice cum ar fi Diclofenac și Ketoprofen [26, 27]. În caz de necesitate, concomitent cu unele cure de lungă durată, trebuie să fie administrate și preparate cu efect gastroprotector [23, 24], inclusiv misoprostol [31]. Ținând cont de riscul efectelor adverse cardiovasculare, administrarea coxibelor trebuie să fie limitată la pacienții vârstnici, în special din grupurile de risc [28]. Spre deosebire de osteoartroza deformantă a articulațiilor mari, analgezicele opioide, practic, nu se administrează la pacienții cu osteoartroză a mâinii și degetelor. Conform recomandărilor ACR [38], Tramadolul poate fi considerat ca medicamentul analgezic de elecție în cazurile depășite. Această opinie este susținută și de experții OARSI (82%) [39].

Analgezicele se aplică având diferite forme medicamentoase: locale, creme, geluri și unguente, în special, în caz de sindrom algic ușor sau moderat. La astfel de pacienți, preparatele locale sunt cele de elecție, conform recomandărilor EULAR [8]. Eficacitatea administrării locale ale antiinflamatoarelor nesteroidiene [18, 19] la acest grup de pacienți este comparabilă cu aceleași remedii medicamentoase administrate *per os* sau parenteral [20]. A fost demonstrată eficacitatea înaltă a capsaicinii în calmarea sindromului algic, precum și reducerea inflamației locale la pacienții cu forme ușoare și medii ale osteoartrozei [16, 17]. Acest preparat este recomandat pentru administrare locală de EULAR [8]. Preparatele topice ale antiinflamatoarelor nesteroidiene și capsaicina intră în rândul recomandărilor condiționate ale ACR [38]. În același timp, ghidul OARSI consideră eficacitatea lor ca fiind mai mică, în comparație cu antiinflamatoarele nesteroidiene perorale și Acetaminofenul (85% versus 93% și 92%, respectiv) [39].

Preparatele sterioide se administrează, uneori, intraarticular în caz de sinovită reactivă sau în caz de formă erozivă a osteoartrozei deformante, având drept scop reducerea procesului inflamator. EULAR [8] recomandă administrarea expres intraarticulare a glucocorticoizilor în acutizările severe ale osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor, în special, în caz de afectare a articulației trapeziometacarpale (rizartroză) [32]. Experții OARSI sunt de aceeași părere (sunt de acord 78% dintre experți) [39]. De obicei, se administrează glucocorticoizi cu acțiune prolongată, ex. Triamcinolon. Însă, din punct de vedere științific, nu este confirmată acțiunea benefică a acestei metode de tratament asupra evoluției cronice a osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor [33]. Acțiunea analgezică se realizează rapid, pe parcursul primei zile după administrare. Durata efectului analgezic oscilează între 2 și 6 săptămâni [40]. Acțiunea rapidă a glucocorticoizilor intraarticulari este mai evidentă, în comparație cu preparatele acidului hialuronic. În același timp, administrarea intraarticulare a preparatelor acidului hialuronic a demonstrat un efect clinic mai puternic în comparație cu steroizii intraarticulari la distanță de 6 luni, în studiul efectuat de către Fuchs S. [34]. Administrarea repetată a steroizilor se permite la distanță de 12 luni, deoarece injecțiile repetate frecvent contribuie la reducerea regenerării cartilajului articular și, astfel, pe viitor pot facilita progresia maladiei de bază. De asemenea, injecțiile intraarticulare de glucocorticoizi condiționează depigmentarea locală a pielii și subțierea țesuturilor moi adiacente. Artrita purulentă reprezintă o complicație rară, dar periculoasă și solicită o reacție promptă din partea medicului curant.

Inițial, eficacitatea administrării intraarticulare a preparatelor condroitinsulfatului și acidului hialuronic a fost demonstrată în osteoartroza deformantă a genunchiului [36, 37]. Aceste preparate au avut un efect analgezic la nivel articular, iar la distanță au avut tendință spre încetinire a progresiei osteoartrozei. În același timp, recent au apărut datele privind eficacitatea administrării intraarticulare a componentelor cartilajului articular la pacienții cu osteoartroză deformantă a mâinilor și degetelor [8]. Acțiunea acestor preparate se explică din punct de vedere patogenetic și dispune de un suport științific adecvat [34, 35]. Mai puțin clare sunt consecințele administrării preparatelor similare peroral. Această discrepanță poate fi parțial explicată prin biodisponibilitate extrem de variată a formelor perorale. Acest grup de medicamente este numit Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (Medicamente simptomatice cu acțiune lentă asupra osteoartrozei) și cuprinde un șir de preparate: derivați ai glucozaminei, condroitinsulfat, acid hialuronic, saponine din avocado și leguminoase (soia), diacerină ș.a. Administrarea intraarticulare se mai numește „viscosuplimentare”. Latura pozitivă a acestor preparate constă în profilul extrem de favorabil al efectelor adverse [8]. În schimb, acțiunea lor este uneori imprevizibilă, ceea ce nu permite administrarea lor în monoterapie. De asemenea, rămâne problematic și costul lor, în special în caz de administrare perorală de durată. Experții OARSI consideră că administrarea acestui grup de medicamente are eficiența cea mai redusă, în comparație cu

clasele medicamentoase anterior citate [39]. Suportul științific cel mai solid o are administrarea intraarticulare a preparatelor din acid hialuronic (64%), urmată de glucozaminoglicani și condroitinsulfat (63%), în special, pentru ameliorarea stării subiective a bolnavului. În același timp, numai 41% dintre experți OARSI consideră că aceste preparate sunt capabile să influențeze evoluția osteoartrozei deformante [39].

Abordările terapeutice alternative nu dispun de un suport teoretic și de confirmare practică a eficacității metodelor clasice de tratament. În același timp, aceste opțiuni terapeutice pot fi alese în cazuri de osteoartroză deformantă rezistentă la opțiuni terapeutice convenționale sau în caz de acutizări artritice, asociate cu factori concreți de risc. De exemplu, au fost descrise cazuri de acutizări ale artritei, cauzate de alergii selectivă la alimente [43]. În alte cazuri, unor pacienți le-a fost benefică vitaminoterapia și consumul echilibrat al microelementelor, administrarea calciului, vitaminei D și insolării, administrarea acizilor grași polinesaturați, tratamentul cu substanțe chelatoare [45]. Apiterapia, la fel, a fost propusă de unii autori pentru reducerea manifestărilor osteoartrozei deformante [44]; într-un studiu de 23 de pacienți ameliorarea clinică s-a observat în 11 (48%) cazuri. Există sugestii (ex. experții OARSI [39]) privind eficiența acupuncturii și stimulării transcutane electrice, comparabilă cu termoterapia la pacienții cu osteoartroză deformantă. Unii autori adaugă în rândul metodelor alternative și procedurile chiropractice. De asemenea, au fost încercate și blocade neuronale [45].

Tratamentul chirurgical reprezintă frecvent ultima opțiune în managementul unei maladii artritice depășite. Intervențiile chirurgicale de corecție ameliorează funcția articulară, îmbunătățesc calitatea vieții pacienților operați, dar nu influențează evoluția maladiei *per se* [1]. Indicațiile pentru tratament chirurgical în condiții de rezistență la administrarea diferitor preparate medicamentoase și realizarea măsurilor non-medicamentoase (conform EULAR) [8], apar în ordinea descrescândă de importanță: sindrom algic, redoare și deformării articulare, care afectează evident funcția articulațiilor, cauza estetică. În acest context, este important de menționat că deformările grave, care nu sunt asociate cu sindromul algic sever, și atunci când pacientul își păstrează capacitatea de efectuare a activităților zilnice obișnuite, nu este necesară indicația pentru o intervenție chirurgicală de corecție. Mai mult ca atât, decizia privind necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor secundare osteoartrozei mâinii și degetelor, se bazează pe analiza factorilor cum ar fi: specialitatea pacientului, *hobby*-urile, caracterul suportului social, precum și starea generală a sănătății [1]. Experții OARSI [39] susțin, în linii generale, recomandările EULAR și ACR, indicând rata superioară a intervențiilor chirurgicale de protezare (96%), în comparație cu artrodeza (69%) și intervențiile chirurgicale cu osteotomie parțială (75%). Astfel de intervenții chirurgicale cum ar fi înlăturarea bridelor și lavajul articular nu sunt aplicabile în cazul osteoartrozei deformante a mâinii și degetelor.

În linii generale, obiectivele corecției chirurgicale a degetelor II-V presupun: păstrarea mobilității în articulațiile metacarpofalangiene, artrodeza articulațiilor interfalangiene

distale, realizarea echilibrului între mobilitate și stabilitate în articulațiile interfalangiene proximale [1]. În rezultatul corecției chirurgicale, degetele II și III trebuie să fie suficient de stabile ca să facă fața compresiei din partea policelui. În schimb, degetele IV și V trebuie să-și păstreze mobilitatea suficientă pentru a aplica forța în cadrul strângerii obiectelor cu mâna. În caz de intervenții chirurgicale pe police, chirurgul trebuie să majoreze mobilitatea în articulația trapeziometacarpală, simultan cu stabilizarea articulațiilor interfalangiene și metacarpofalangiene [1].

În caz de osteoartroză a articulațiilor interfalangiene distale, artrodeza reprezintă o intervenție chirurgicală de elecție. Această operație se efectuează în caz de sindrom algic semnificativ, rezistent la administrarea analgezicelor care, de obicei, se asociază cu sinovitele acute recidivante și chisturile mucoase, în special, în cadrul formei erozive de osteoartroză. Clinodactilia degetului indicator, de asemenea, presupune indicația pentru artrodeza în articulațiile interfalangiene distale. Artrodeza se efectuează cu respectarea creșterii flexiei în articulațiile interfalangiene distale, de la degetele radiale spre ulnare, de la 20° până la 40°. Indicațiile pentru operații de corecție a articulațiilor interfalangiene proximale sunt similare celor enumerate, iar intervențiile chirurgicale de elecție includ proteza articulară sau artrodeza, în funcție de necesitate a păstrării mobilității sau, respectiv, stabilității articulare. Pentru articulația interfalangiană proximală II, mai des se aplică artrodeza în flexie de 30°. Pentru restul degetelor, de obicei, se preferă implantarea protezei articulare din silicon (Swanson), cu mișcări prin alunecare sau bazat pe bucle [2, 3]. Limitarea activităților cu degetele afectate contribuie semnificativ la păstrarea funcționalității optime a protezelor.

Pacienții cu rizartroză se consideră eligibili pentru intervenție chirurgicală atunci, când tratamentul conservativ este ineficace timp de un an. Pentru a aprecia obiectiv necesitatea intervenției chirurgicale se utilizează clasificările speciale radiologice, Dell și Comtet [4, 5]. Mansat P. și coaut. [1] recomandă următoarea conduită chirurgicală în funcție de gravitatea procesului patologic. În caz de instabilitate trapeziometacarpală (gradul 0), fără leziuni cartilajinoase evidente, se recomandă efectuarea ligamentoplastiei trapeziometacarpale. În caz de rizartroză erozivă izolată (gradul I) se implementează una din 3 operații: artrodeza, trapezectomie parțială cu realinierea ligamentelor și artroplastie protetică. Protezele implementate se clasifică în: cimentate, non-cimentate, anatomice, mecanice (globul/muftă). Complicațiile principale ale instalării protezei includ: flexibilitatea extremă a protezei, fracturile și luxațiile articulare cu păstrarea funcției protezei 66% timp de 5 ani și durata de semiviață a protezei de circa 8,5 ani [6, 7]. Contraindicații pentru tratament: vârsta până la 65 de ani, activitate intensă a pacientului, prezența artrodezei metacarpofalangiene, precum și dimensiunile mici ale osului trapezoid. La pacienții cu artrită reactivă cu hiperextensie metacarpofalangiană reductibilă (gradul II) se recomandă protezare sau trapezectomie parțială, asociate cu ligamentoplastie trapeziometacarpală. În rizartroză gr. III (clinico-radiologic similară cu gr. II, dar cu hiperextensie metacarpofalangiană non-reductibilă) este indicată trapezioectomie

parțială, tendinoplastia și artrodeza metacarpofalangiană. În rizartroză gr. IV se adaugă osteoartroza trapeziotrapezoidă și trapezioscafoidă. Se indică trapeziectomie totală cu tendinoplastie consecutivă [1].

Concluzii

Cu toate că, actualmente există un număr mare de abordări terapeutice și chirurgicale față de pacienții cu osteoartroză, progresia acestei maladii, deseori, poate fi numai încetinită și nu inversată, indiferent de opțiunea aleasă de tratament. În același timp, aplicarea lor practică permite reducerea invalidității, exercitarea funcției articulare mai bune și a calității vieții ameliorate, în comparație cu cazurile netratate. Metodele conservative, medicamentoase și non-medicamentoase au proprietăți atât preventive cât și curative, cu eficacitate maximă în caz de administrare la pacienții cu osteoartroze deformante în stadiu incipient. Metodele terapeutice „alternative” sunt individualizate, în special, în caz de evoluție rezistentă la metodele convenționale sau atunci când poate fi suspectată natura secundară a osteoartrozei deformante, ceea ce și indică administrarea unei terapii țintite. Tratamentul chirurgical este benefic pentru ameliorarea funcției articulare și pentru îmbunătățirea calității vieții în cazuri depășite, atunci când mijloacele medicamentoase și non-medicamentoase nu realizează efectul terapeutic scontat.

References

- Mansat P, Raihac J, Fournie B. Osteoarthritis of the finger. *Buletin International du Mouvement*. 2007;7:1-8.
- Condamine J. Arthroplasties digitales métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales [Arthroplasties of metacarpophalangeal and interphalangeal proximal fingers]. *Encycl. Méd. Chirurg. Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie*, 2002;44:374.
- Ledoux P. Implants digitaux [Fingers implants]. *Encycl. Méd. Chirurg., Rhumatologie Orthopédie*, 2004;542-563.
- Dell P, Brushart T, Smith R. Treatment of trapeziometacarpal arthritis: results of resection arthroplasty. *J. Hand Surg.* 1978;3:243-9.
- Comtet J, Gazarian A, Fockens W. Définition des rhizarthroses. Etude critique et propositions. Conséquences thérapeutiques [Definition of rhisarthrosis. Critical study and suggestions. Therapeutic consequences]. *Chirurgie de la Main*. 2001;20:5-10.
- Moutet F, Lignon J, Oberlin C, et al. Total trapeziometacarpal prostheses. Results of a multicenter study (106 cases). *Ann. Chir. Main*. 1990;9(3):189-194.
- Van Cappelle H, Elzenga P, Van Horn J. Longterm results and loosening analysis of replacements of the trapeziometacarpal joint. *J. Hand. Surg. Am.* 1999;24:476-82.
- Zhang W, Doherty M, Leeb B, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of Hand Osteoarthritis – Report of a Task Force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66(3):377-88.
- Hammond A, Freeman K. The long-term outcomes from a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Clinical Rehabilitation*. 2004;18(5):520-8.
- Warsi A, LaValley M, Wang P, et al. Arthritis selfmanagement education programs: A meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2207-2213.
- Brosseau L, Judd M, Marchand S, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester.
- Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *The*

- Diacerein Study Group. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(10):2339-2348.
13. Weiss S, Lastayo P, Mills A, et al. Prospective analysis of splinting the first carpometacarpal joint: an objective, subjective and radiographic assessment. *J Hand Ther*. 2000;13(3):218-226.
 14. Weiss S, Lastayo P, Mills A, et al. Splinting the degenerative basal joint: custom-made or prefabricated neoprene? *J Hand Ther*. 2004;17(4):401-406.
 15. Buurke J, Grady J, de Vries J, et al. Usability of thenar eminence orthoses: report of a comparative study. *Clinical rehabilitation*. 1999;13:288-294.
 16. Zhang W, Li Wan P. The effectiveness of topically applied capsaicin. A metaanalysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;46(6):517-22.
 17. McCarthy G, Mccarty D. Effect of Topical Capsaicin in the Therapy of Painful Osteoarthritis of the Hands. *J Rheumatol*. 1992;19(4):604-607.
 18. Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7461):324.
 19. Rothacker D, Difiglio C, Lee I. A clinical trial of topical 10% trolamine salicylate in osteoarthritis. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp*. 1994;55:584-597.
 20. Zacher J, Burger K, Farber L, et al. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: A double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Aktuelle Rheumatologie*. 2001;26(1).
 21. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis*. 2004;63(8):901-907.
 22. Lewis S, Langman M, Laporte J, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;54:320-326.
 23. Mejjad O, Maheu E. Therapeutic trials in hand osteoarthritis: A critical review. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2000;8(Suppl. A):S57-S63.
 24. Towheed T. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2005;13(6):455-462.
 25. Rostom A, Dube C, Jolicoeur E, et al. Gastroduodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 2004;12.
 26. Grifka J, Zacher J, Brown J, et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2004;22(5):589-596.
 27. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-1255.
 28. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364(9450):2021-2029.
 29. Kloppenburg M, Kwok W. Hand osteoarthritis – a heterogenous disorder. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012;8: 22-31.
 30. Wilder F, Barrett J, Farina E. Brief report: Joint specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14:953-957.
 31. Capurso L, Koch M. Prevenzione delle lesioni gastriche da FANS: H2 antagonisti o misoprostolo? Una meta-analisi di studi clinici controllati. *Clinica Terapeutica*. 1991;139(5-6):179-89.
 32. Joshi R. Intraarticular corticosteroid injection for first carpometacarpal osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(7):1305-1306.
 33. Meenagh G, Patton J, Kynes C, et al. A randomised controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2004;63(10):1260-1263.
 34. Fuchs S, Monikes R, Wohlmeiner A, et al. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):82-88.
 35. Schumacher H, Meador R, Sieck M, et al. Pilot Investigation of Hyaluronate Injections for First Metacarpal-Carpal (MC-C) Osteoarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2004;10(2):59-62.
 36. Pagnano M, Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: Safety and efficacy of retreatment with intraarticular hyaluronans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(9):751-761.
 37. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;172(8):1039-1043.
 38. Hochberg M, Altman R, Toupin K, et al. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. American College of Rheumatology 2012. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(4):465-474.
 39. 25 Effective Osteoarthritis Treatments. OARSIS Ranks Treatment Recommendations for Knee and Hip Osteoarthritis Updated May 09, 2008. http://osteoarthritis.about.com/od/osteoarthritis_treatments/a/best_worst.htm
 40. Dougados M, Hochberg M. Management of osteoarthritis. In: M. Hochberg, A. Silman, J. Smolen, *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2011;1793-9.
 41. Mahendira D, Towheed T. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:1263-8.
 42. Abramson S, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2009;11:227.
 43. Atkins R. *Atkins Health Revolution: How Complementary Medicine Can Extend Your Life*. Houghton Mifflin Company, Boston, MA 1988.
 44. Sobel D, Klein A. *Bee Venom: Arthritis: What Works*. St. Martin's Press, 175 Fifth Avenue, New York, NY 10010, 1989.
 45. Di Fabio A, Jaconello P. Osteoarthritis: little known treatments, The Arthritis Trust of America. 7376 Walker Road, Fairview. 2002;102.



CLINICAL CASES

Bouveret's syndrome

***R. Scerbina, Gh. Ghidirim, I. Vlad, I. Craciun, O. Constantinica, I. Onufrei, V. Lescov,
M. Cupcea, A. Muravca**

Nicolae Anestiade Department of Surgery No 1, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: romeo_scerbina@yahoo.com. Article received May 03, 2013, accepted June 12, 2013

Abstract

According to the literature Bouveret's syndrome is a rare disease with an unclear clinical picture and difficulties in diagnosis. The known diagnostic methods include X-ray examination, ultrasonography, computerized tomography, the endoscopic examination of the gastrointestinal tract. Researchers indicate that the most successful diagnosis can be made when combining ultrasound and contrast radiography. There isn't a clear opinion about Bouveret's syndrome surgical treatment. Preference is given to the simple methods - enterotomy with the extraction of the biliary concrement leaving the elimination of the fistula and cholecystectomy for the second phase of treatment. In this case there appear a risk of the recurrence of biliary obstruction and the occurrence of cholangitis. A clinic case of a 62-year-old woman, who had difficulties in the diagnosis of biliary ileus has been described. The clinical picture has not corresponded to the X-ray examination results. The increase of obstruction syndrome and lack of the effect of conservative therapy have required a classical surgical treatment. In this case the solution of the problem has been reached by one stage treatment: cholecystectomy, enterotomy with gall stone extraction and the liquidation of gastric defect. The postoperative period has been complicated with a bilateral pleurisy, which has been successfully cured by carrying out the pleural puncture and antibiotic therapy.

Key words: Bouveret's syndrome, diagnosis, one stage treatment.

Синдром Буверета

***Р. Щербина, Г. Гидирим, И. Влад, И. Крачун, О. Константирика, И. Онуфрей,
В. Лесков, М. Купча, А. Муравка**

Реферат

В соответствии с данными литературы, синдром Буверета – это редкое заболевание с неясной клинической картиной и сложной диагностикой. Среди методов его диагностики наиболее известны рентгенологические методы, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта. Исследователи отмечают наибольшую вероятность успешной диагностики при сочетании УЗИ с контрастным рентгенологическим исследованием. Нет единого мнения и относительно хирургического лечения синдрома Буверета. Предпочтение отдаётся простым методам – энтеротомии с удалением желчного камня, при том, что ликвидация свища и холецистэктомия остаются на второй этап лечения. Но, в этом случае остаётся опасность рецидива билиарной непроходимости и возникновения холангита. Приводится клинический случай женщины 62 лет, у которой были трудности диагностики кишечной непроходимости билиарного генеза. Клиническая картина не соответствовала данным рентгенологического исследования. Нарастание клиники кишечной непроходимости и отсутствие эффекта от консервативной терапии потребовало хирургического лечения классическим способом. В нашем случае решение проблемы достигнуто проведением одноэтапного лечения: холецистэктомия, энтеротомия с извлечением камня и закрытие дефекта желудка. Послеоперационный период осложнился двухсторонним плевритом, который успешно вылечили посредством проведения плевральной пункции и терапии антибиотиками.

Ключевые слова: синдром Буверета, диагностика, одноэтапное лечение.

Erasmus Bartholin, medic danez și matematician, a descris prima observație a unui ileus biliar la un pacient după autopsie în 1654. Courvoisier a descris această entitate în 1890 prezentând 131 de cazuri. Există părerea că prima descriere aparține lui Naunyn – 123 de cazuri, în 1892 [19]. Un alt autor, căruia i se atribuie descrierea acestui sindrom este Beaussier, în 1770 [5].

Pentru prima dată sindromul Bouveret în actuala interpretare a fost descris de medicul internist francez Leon Bouveret în 1896 în Revue de Medecin, care l-a definit ca o obstrucție intestinală înaltă cauzată de impactarea unui sau mai mulți calculi în duoden printr-o fistulă bilio-digestivă [5]. Termenii

folosiți în studii sunt: ileusul biliar, obstrucția biliară intestinală. Acesta constituie aproximativ 1-3% din toate cazurile de impact al calculilor biliari în tractul digestiv, reprezentând 1-4% din cauzele obstrucțiilor intestinale, până în 2008 fiind descrise peste 300 de cazuri [5, 10, 12, 14]. În SUA și Europa de Est calculii biliari se întâlnesc în 10% cazuri [14], iar Borman și Rigler [cit. J.L. Dwse, 6] descriu 60 de fistule biliare la 30000 de necropsii (0,2%).

Una dintre complicațiile litiazei biliare este formarea fistulei bilio-digestive întâlnite în aproximativ 1-3% de purtători de calculi manifestați clinic [3, 11, 13, 17]. Calculii mici pot fi eliminați spontan „per vias naturales” [7]. Factorii, care

favorizează formarea fistulelor sunt calculii cu dimensiuni între 2 și 8 cm [1, 19], istoric biliar de durată, episoade acute și repetate de litiază biliară acută, ulcerul perforat în căile biliare, specifică a regiunii hipocondrului drept cu implicarea organelor adiacente în cazul litiazei biliare acute sau cronice [1, 6, 7, 9, 18], sexul feminin, raportul femei: bărbați este de 2,64/1 [6] și vârsta înaintată – peste 60 de ani [10, 12, 16]. Unii calculi mici migrează în intestin cu depunerea ulterioară a elementelor conținutului intestinal și creșterea în volum a calculului, urmată de obstrucția completă a lumenului – ileusul biliar [1, 3, 4, 7, 15, 16].

Letalitatea este înaltă și oscilează între 12% și 18% [4]. Fistulele pot fi: colecisto-duodenale în 60% cazuri, colecistico-colică în 17%, colecisto-gastrice în 5% [8, 10, 16, 10]. Mai rar întâlnite sunt fistulele colecisto-duodeno-colice. Manifestările clinice încep cu 4-8 zile anterior obstrucției intestinale, nu sunt specifice [1, 6] și vor depinde de localizarea obstrucției, segmentul intestinal implicat în formarea fistulei și prezența unei arii de stenoză preexistente și va include greață, vomă (87%), dureri epigastrale și distensie abdominală (44%), icter mecanic, cu dificultăți și dileme diagnostice. Calculii migrați pot fi asimptomatici și pot fi eliminați prin masele fecale sau prin vome (15%), cauzând obstrucție intestinală în 1-4% [12, 15]. Frecvența obstrucțiilor în ordine descrescândă pot fi localizate în ileonul terminal (50-75%), ileonul proximal și jejun (20-40%), în colon și, mai rar, în stomac sau duoden – 10% [4, 5, 6, 10, 11, 12].

Este cunoscut și ileusul biliar după STE [12]. Un număr mic de pacienți pot dezvolta o hematemeză secundară prin erozie de duoden sau eroziune a arterei celiace [11, 13, 16]. În plan diagnostic am menționa importanța radiografiei abdominale, care rar depistează cauza sindromului ocluziv [4, 9, 11, 12]. Pilonul de bază în stabilirea diagnosticului este prezența triadei Rigler: obstrucția intestinală, pneumobilia, calcul biliar ectopic [1, 6, 11, 13]. Radiografia abdominală dinamică poate stabili migrarea calculului [16]. Mc. Laughlin et al., în 1939 a constatat: „Diagnosticul corect poate fi stabilit în timpul operației sau prin examen postmortem” [15, 16]. Acești pacienți de obicei sunt în vârstă, suferă de diabet zaharat, afecțiuni cardiace cu schimbări electrolitice profunde [15]. USG permite de a suspecta un sindrom Bouveret, dar în multe cazuri tabloul USG este confuz [11, 13, 14]. În același timp Chin-Yung Yu. et al [20] concludă că USG concretizează diagnosticul în mai mult de 74% cazuri. CT, mai ales prin administrarea orală a substanței opace, în peste 60% cazuri stabilește diagnosticul [13, 14], și chiar în 93-100% [20].

Examenul radiologic și CT ridică posibilitatea stabilirii diagnosticului la 96% cazuri [1]. Recent s-a propus examenul prin RM cu CPG mai ales la pacienții intolerabili la substanța de contrast [5, 11]. Diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu: diverticuli, corpi străini, ulcere fibrotice și neoplasme [3]. Strategia terapeutică va lua în considerație mai multe aspecte: vârsta pacientului, comorbiditățile, efectul obstrucției, mărimea calculului și a fistulei, schimbările inflamatorii locale, localizarea obstrucției. A fost demonstrat, că durata operației nu influențează semnificativ evoluția, ea depinde de timpul

în care se stabilesc schimbările loco-regionale cât și reținerea nejustificată a actului operator. Tratamentul ideal este extragerea calculului, închiderea fistulei și prevenirea recurenței, rezultate obținute prin chirurgia deschisă [1, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Unii autori stabilesc că pacienții sunt operați tardiv după trei și mai multe zile în 87,5% [20], iar diagnosticul exact este stabilit doar la jumătate din pacienți [15]. Extragerea calculului este asigurată printr-o duodenotomie clasică sau laparoscopică, iar lichidarea fistulei va fi preconizată pentru un alt timp, obținute determinată intraoperator [18]. Volumul operației va fi condiționat de starea pacientului, gradul de pregătire a chirurgului [10, 13, 16]. Preferința majorității chirurgilor este duodenotomia cu extragerea calculului [1, 4]. Această atitudine va fi argumentată la pacienții în stare gravă sau în cazurile de schimbări inflamatorii locale accentuate, ce ar crea dificultăți operatorii majore și va predispuce la complicații postoperatorii grave. Astfel, la o rezolvare completă a cazului mortalitatea va constitui 20-30%, comparativ cu 12% în cazul unei simple duodenotomii în eventualitatea unei bune funcționări a fistulei bilio-digestive [4, 11, 12]. Tratamentul endoscopic sau prin LASER – fragmentare al SB este o opțiune terapeutică preferabilă [11, 13]. Persistența fistulei bilio-digestive cu stază biliară în coledocul terminal poate să declanșeze o colangită severă. Închiderea fistulei va duce la schimbări scleroatofice, ce va favoriza recurența litiazei, dezvoltarea unei colecistite acute sau a unui carcinom vezicular [18]. Astfel Bossart et al (1961) cit. C.Iancu [10] susține apariția cancerului vezicular în 15% cazuri la pacienții cu fistule bilio-digestive comparativ cu 0,8% la pacienții, care nu au dezvoltat fistule biliodigestive.

Persistența semnelor la majoritatea pacienților tratați prin duodenotomie cu extragerea calculului (calculilor) este un alt argument pentru efectuarea colecistectomiei la pacienții cu un teren clinic relativ satisfăcător. Prima intervenție cu abordarea celor trei obiective intraoperatorii aparține lui Holz (1929), care în timpul evacuării calculului s-a prăbușit în colecist, efectuând lichidarea defectului duodenal și colecistectomie într-o etapă. În peisajul tehnicilor operatorii se poate regăsi și *by-passul* gastric [2]. Sica et al, cit C.Iancu [10] a raportat prima rezolvare pe cale laparoscopică a sindromului Bouveret, extragerea endoscopică ar fi o opțiune în cazuri selectate cu 42% insuccese [5]. Prima extragere de calcul pe cale endoscopică a efectuat-o Bedony în 1985 [5]. Dumonceau [cit. C.Iancu, 10] a efectuat reușit prima litotripsie extracorporală, iar Maiss prima litotripsie cu LASER. Inconveniența constă în necesitatea repetării sesiunilor, ele fiind de lungă durată și provoacă hemoragii și perforații [5]. Reducerea mortalității (12-27%), după părerea lui Raiford [15, 16] ar fi posibilă prin respectarea următoarelor principii de tratament: diagnosticul și tratamentul chirurgical precoce; evaluarea și reechilibrarea volemică preoperatorie; antibioterapia; anestezia adecvată; decompresia intestinală; minimalizarea actului operator în lichidarea obstrucției; tehnică chirurgicală impecabilă; tratamentul pre- și postoperator de calitate; stabilizarea maximal posibilă a patologiilor concomitente. Contrar istoricului de peste 350 de ani al problemei abordate, riscul letal și morbiditatea rămân încă înalte [16].

Caz clinic. Pacienta E., 63 de ani, f/o 4099 s-a aflat la tratament în CNŞPMU de la 05.03.2013 până la 19.03.2013 cu diagnosticul la internare: „*Pancreatită acută. Litiază biliară cronică. Colică renală*”, prezentând dureri în regiunea hipocondrului drept și stâng, grețuri, vome, inapetență. Durerile au apărut după o masă copioasă pe 01.03.2013. Se adresează pe 02.03.2013 la serviciul de urgență, fiind spitalizată. Anamneza a evidențiat litiaza biliară timp de 5 ani cu accese repetate, ignorate de pacientă, tratându-se de sine stătător cu antispastice. Obiectiv: tegumentele roze, respirație aspră bilateral cu frecvența de 18/min, Ps 80/min. Limba saburală, uscată. Dureri în hipocondrul drept, semnele Ortner, Murphy, Mussy pozitive. Scaun prezent. Ampula rectală liberă, elastică, indoloră cu mase fecale de culoare obișnuită. Semnul Jordano slab pozitiv pe dreapta. Se începe tratament infuzional cu spasmolitice. Starea pacientei nu se ameliorează, apare o balonare a abdomenului, durerea devine difuză. Suspectându-se o posibilă ocluzie intestinală se indică radiografia panoramică a abdomenului, care evidențiază multiple niveluri hidroaerice. Urmează proba Swartz. La un examen minuțios se evidențiază „aerobilie” (fig. 1).

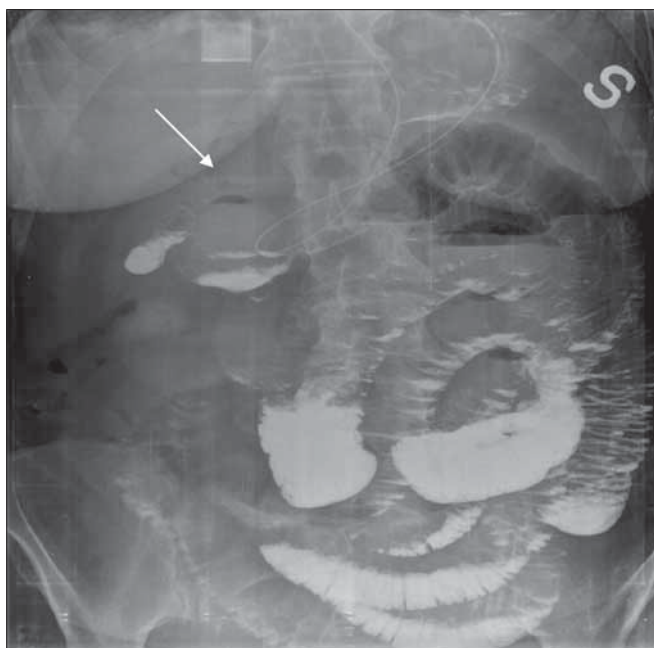


Fig. 1. Aerobilie, niveluri hidroaerice multiple.

Prin sonda naso-gastrică decompresivă se elimină conținut de stază, în dimineața zilei a avut scaun de sine stătător. Luând în considerație decalajul între semnele clinice și cele radiologice, progresarea clinicii de ocluzie intestinală se stabilesc indicații pentru tratament chirurgical de urgență: 04.03.2013 orele 12.45-14.45 – laparotomie medio – mediană. La inventarierea cavității abdominale s-a determinat lichid seros – 300-400 ml, fistulă colecisto-gastrică (sindromul Bouveret).

A urmat excizia marginilor fistulei cu gastrorafie, colecistectomie. La 20 cm de la unghiul ileo – cecal în lumenul intestinului se determină un calcul (60 x 46 mm) cu blocarea totală a pasajului conținutului intestinal. Enterotomie longitu-

dinală cu evacuarea calculului biliar și enterorafie transversală în două planuri (fig. 2). Drenarea subhepatică și a spațiului Douglas, laparorafie. Piesa operatorie: colecist sclerosat de 4 cm cu defect în partea fundică a veziculei, calcul extras de 60 x 46 mm (fig. 3) format dintr-un calcul biliar de aproximativ 35 mm cu sedimentare de pigmenți, mucus și alte incluziuni.

Examen histologic 4099 pe 11.03.2013: 1) Vezicula biliară cu defect (fistulă). În regiunea colului îngustarea lumenului. Peretele îngroșat, mucoasa hipertrofiată. 2) Fragmente din perețele stomacal cu infiltrație sectorală inflamatorie a mucoasei.

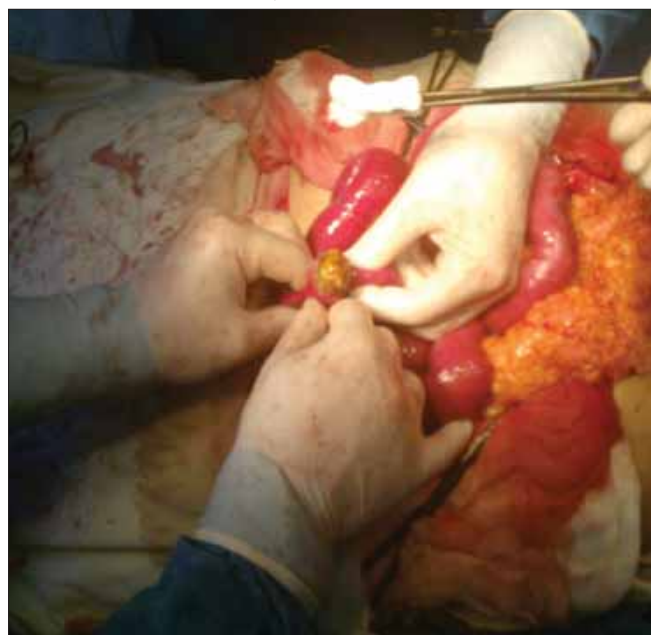


Fig. 2. Secvență intraoperatorie: enterotomie, extragerea calculului.



Fig. 3. Calculul extras.

Diagnosticul postoperator: Fistulă colecisto-gastrică (Sindromul Bouveret), ocluzie intestinală mecanică. Peritonită seroasă difuză.

Evoluție postoperatorie cu febră până la 38°. La USG (12.03.2013) – fără colecții și formațiuni intraabdominale. Radiografia toracelui (14.03.2013): pleurezie pe stânga. Puncție cu evacuarea a 200 ml lichid seros. După evacuarea lichidului – normalizarea temperaturii. Cicatrizarea plăgii *per primam*. În stare satisfăcătoare externată pe 19.03.2013.

Discuții

Cazul prezentat este unul, care confirmă dificultățile de diagnostic și tratament. Având un debut de colecistită acută litiazică cu pancreatită acută reactivă cu trei zile până la spitalizare, cu dureri moderate abdominale, vome unice cu conținut gastric cu păstrarea tranzitului intestinal. Distensia abdominală a impus examenul radiologic, care a stabilit ileusul (sindromul Bouveret?). Intraoperator – ileus biliar (sindromul Bouveret) la nivelul ileonului terminal, fistulă colecisto-gastrică. Reieșind din starea de gravitate medie a pacientei, la prezența unei peritonite seroase s-a efectuat lichidarea defectului gastric, colecistectomie, enterotomie cu evacuarea calculului, enterorafie transversală, drenarea cavității abdominale. Perioada postoperatorie cu febră 38,0-38,5°. USG fără colecții intraabdominale. Radiografia toracelui – pleurezie pe stânga. Puncție cu evacuare a 150 ml lichid seros și dispariția febrei. Externată la 2 săptămâni după spitalizare în stare satisfăcătoare. În cazul descris tactica operatorie triplă a lichidat complicația sindromului Bouveret – ileusul biliar, lichidarea fistulei colecisto-gastrice, colecistectomia. Astfel au fost lichidați factorii, care au dus la complicații, asigurând profilaxia posibilelor complicații ulterioare.

Concluzii

- 1) Sindromul Bouveret reprezintă o entitate nozologică rară cu un tablou clinic incert.
- 2) Examenul radiologic permite suspectarea sindromului Bouveret, iar persistența clinicii de ileus biliar impune tratamentul chirurgical.
- 3) Alegerea volumului intervenției depinde de starea pacientului, vârsta, prezența sau lipsa patologiilor concomitente, timpul scurs de la debutul bolii.
- 4) În cazul stării satisfăcătoare sau medii, e posibilă efectuarea triplei operații cu lichidarea cauzei recidivei ileusului sau declanșarea colangitei.

References

1. Bajrachraya A, Pathania OP, Adhikary S, et al. A case of colonic gallstone ileus with a spontaneous evacuation. *Health Renaissance*. 2011;9(1):47-49.
2. Brooks Brennan G, Rosenberg Robert D, Sanjeev Arora. Bouveret Syndrome. *RSNA*. 2004.
3. Ah-Chong K, Leong YP. Gastric outlet obstruction due to gall stones (Bouveret syndrome). *Postgraduate Medical Journal*. 1987;63:909-910.
4. Doko Marko, Zovac Mario, Kopljar Mario, et al. Comparison of Surgical Treatments of Gallstone Ileus: Preliminary Report. *World J. Surg*. 2003;27:400-404.
5. Doyceva Iliana, Limaye Alpina, Suman Amitabh, et al. Bouveret's Syndrome: Case Report and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation. *Gastroenterology Research and Practice*. 2009. Article ID 914961, 4 pages. doi:10.1155/2009/914951.
6. Dowse JLA. Spontaneous internal biliary fistulae. *Gut*. 1964;5:429.
7. Feges R, Kuruksai G, Szekely A, et al. Gallstone Ileus, Bouveret's Syndrome and Cholelithiasis in a Patient with Billroth II Gastrectomy - A Case Report of Combined Endoscopic and Surgical Therapy. *Case Reports in Gastroenterology*. 2010;4:71-78. Doi:10.1159/000208993.
8. Gibbons CP, Ross B. Cholecystoduodenocolic fistula and gallstone ileus. *Postgraduate Medical Journal*. 1984;60:698-699.
9. Iancu Cornel, Bodea Raluca, Al Hajjar Nadim, et al. Bouveret Syndrome Associated with Acute Gangrenous Cholecystitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(1):87-90.
10. Giese Arnd, Zieren Jurgen, Winnekendonk Guido, et al. Development of a duodenal gallstone ileus with gastric outlet obstruction (Bouveret syndrome) four months after successful treatment of symptomatic gallstone disease with cholecystitis and cholangitis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2010;4:376-381.
11. Kavuturu S, Parithivel V, Cosgrove J. Bouveret's syndrome: A rare presentation of gallstone disease. *OPUS 12 Scientist*. 2008;2(2):25-26.
12. Koulaouzidis Anastasios, Moscos John. Bouveret's syndrome. Narrative review. *Annals of Hepatology*. 2007;6(2):89-91.
13. Moschos John, Pilpilidis Ioannis, Antonopoulos Zissis, et al. Complicated Endoscopic Management of Bouveret's syndrome. A Case Report and Review. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005;14(1):75-77.
14. Raiford Theodore S. Intestinal Obstruction Due Gallstones (Gallstone Ileus). *Annals of Surgery*. 1961;830-838.
15. Ravikumar Reena, Williams J. Graham. The operative management of gallstone ileus. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92:279-281.
16. Rehman Abdul, Hasan Zubair, Saeed Aisha, et al. Bouveret's syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2008;18(7):435-437.
17. Schweiger Franzjosef, Shinder Rowen. Duodenal obstruction by gallstone (Bouveret's syndrome) managed by endoscopic stone extraction: A case report and review. *Can J Gastroenterol*. 1997;11(6):493-496.
18. Szajnbock Israel, Lorenzi Fernando, Rodrigues Jr. Aldo Junqueira, et al. Gallstone ileus as a cause of upper intestinal obstruction. *Sao Paulo Medical Journal/RPM*. 1996;114(4):1239-1243.
19. Tănăsescu C, Orga-Dimitriu D, Teodoru Minodora, ș. a. Ileusul biliar – atitudine terapeutică în urgență [Biliary ileus. The emergency therapeutic attitude]. *AMT*. 2012;2(2):35-36.
20. Yu Chin-Yung, Chang-Chyi, Shyu Rong-yaun, et al. Value of CT in the diagnosis and management of gallstone ileus. *World J Gastroenterol*. 2005;11(14):2142-2147.

