

La Mulți Ani,  *Alma Mater!*



GROPRINOSIN®

inozine pranobex, 500mg

Creat pentru a învinge virusii!

PREPARAT IMUNOMODULATOR CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ



- **preîntâmpină și stopează dezvoltarea infecției virale**
- **scade gravitatea simptomatologiei și perioada de boală**
- **restabilește imunitatea și scade numărul complicațiilor**



GEDEON RICHTER



KLYNTOPIC gel 15g

Clindamicină 10mg + Peroxid de benzoil 50mg

Tratamentul actual al acneei



Comparație recomandată de Ghidurile Europene în tratamentul acneei*

INDICAȚII TERAPEUTICE

Acnee vulgară forma ușoară și moderată, preponderent cu leziuni cutanate inflamatorii.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Klyntopic gel se aplică pe piele în strat subțire, o dată pe zi, seara, pe întreaga zonă afectată, după spălarea ușoară cu un agent de curățare delicat și după uscarea completă. Perioada de utilizare recomandată este de 2-5 săptămâni, dar să nu depășească 12 săptămâni de uz continuu.

REAȚII ADVERSE

De tip local: prurit, senzație de arsură, uscăciune, eritem, exfoliere, dermatită, fotosensibilitate, agravare a acneei, urticarie; gastrointestinale: cu frecvență necunoscută – colită (inclusiv colită pseudomembranoasă), diaree (inclusiv hemoragică), dureri abdominale.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la clindamicină, lincomicină, peroxid de benzoil, și/sau la oricare dintre excipienții produsului; copii cu vârsta sub 12 ani; perioada de alăptare; boala Crohn, colita ulcerativă, colita pseudomembranoasă, inclusiv în anamneză.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE DE UTILIZARE

Se va evita contactul cu cavitatea bucală, ochii, buzele și cu alte mucoase sau zone cu piele iritată sau care prezintă leziuni. Se recomandă utilizarea produselor de protecție solară pentru prevenirea fotosensibilizării. În cazul în care pacientul prezintă stări diareice prelungite sau semnificative, sau dacă suferă de crampe abdominale, tratamentul cu Klyntopic gel trebuie întrerupt imediat, deoarece simptomele pot indica dezvoltarea unei colite asociate cu administrarea de antibiotice.

ADMINISTRAREA ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA DE ALĂPTARE

În sarcină va fi prescris doar dacă beneficiul scontat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt, deoarece nu este stabilită inofensivitatea Klyntopic în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă clindamicina se secretă în laptele matern după administrarea topică, de aceea în perioada de alăptare tratamentul cu Klyntopic nu se recomandă.

* Guideline on the Treatment of Acne.

Developed by the Guideline Subcommittee "Acne" of the European Dermatology Forum. 13.09.2011

Certificat de înregistrare nr. 21391 din 22.01.2015

www.farmaprim.md

MD-4829, Republica Moldova, r-nul Criuleni, sat. Porumbeni, str. Crinilor, 5.
Tel.: (+373 22) 28-18-45, Fax: (+373 22) 28-18-46. e-mail: info@farmaprim.md

SUMAR

CONTENT

<p>ALOCUȚIUNE DE SALUT Alma Mater la 70 de ani Ion Ababii, Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”</p>	5	<p>WELCOMING SPEECH Alma Mater, 70 years Ion Ababii, Rector of <i>Nicolae Testemitanu</i> SUMPh</p>
<p>ARTICOLE ORIGINALE Valentin Antoci, Matthew J. Phillips, Valentin Antoci Jr., Kenneth A. Krackow Analiza a 71 de cazuri de artroplastie totală de genunchi infectate: monitorizare pe termen mediu și lung</p>	9	<p>ORIGINAL ARTICLES Valentin Antoci, Matthew J. Phillips, Valentin Antoci Jr., Kenneth A. Krackow A review of 71 cases of infected total knee arthroplasty: mid-term to long-term follow-up</p>
<p>Angela Babuci Variante de conexiune ale ramurilor plexului parotid: studiu pe cadavre</p>	21	<p>Angela Babuci Variations of connections of the parotid plexus branches: a cadaveric study</p>
<p>Svetlana Sciuca, Oxana Turcu, Hans Georg Posselt, Patricia Fergelot, Silke Hedtfeld, Sylvie Labatut, Christian Oberkanins, Helene Pühringer, Marie-Pierre Reboul, Burkhard Tümmler Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova</p>	27	<p>Svetlana Sciuca, Oxana Turcu, Hans Georg Posselt, Patricia Fergelot, Silke Hedtfeld, Sylvie Labatut, Christian Oberkanins, Helene Pühringer, Marie-Pierre Reboul, Burkhard Tümmler CFTR mutations of patients with cystic fibrosis from Republic of Moldova</p>
<p>ARTICOLE DE CERCETARE Ion Ababii, Serghei Ghinda, Lucian Danilov, Viorel Nacu, Mihail Maniuc Imunostimularea locală cu celule mononucleate autologe în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii</p>	31	<p>RESEARCH ARTICLES Ion Ababii, Serghei Ghinda, Lucian Danilov, Viorel Nacu, Mihail Maniuc Local immunostimulation with autologous mononuclear cells in the complex treatment of compensated chronic tonsillitis in children</p>
<p>Pavel Banov, Emil Ceban Componența chimică a calculilor renali la pacienții cu nefrolitiază recidivantă în Republica Moldova: studiu experimental</p>	44	<p>Pavel Banov, Emil Ceban Renal calculi chemical composition in patients with recurrent nephrolithiasis in the Republic of Moldova: an experimental study</p>
<p>Igor Yevgenievich Sedakov, Vladlena Gennadiyevna Dubinina, Oleksandr Vadimovich Bondar, Oleg Valerievich Lukianchuk, Oleksandr Vasilievich Zavoloka Metode de optimizare a tratamentului pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional</p>	54	<p>Igor Yevgenievich Sedakov, Vladlena Gennadiyevna Dubinina, Oleksandr Vadimovich Bondar, Oleg Valerievich Lukianchuk, Oleksandr Vasilievich Zavoloka Methods to optimize the treatment of patients with regional breast cancer</p>
<p>Alexandru Voloc, Valentin Țurea, Frédéric Jehan, Michèle Garabédian Intoleranța la lactoză la copiii și adolescenții din Republica Moldova: studiu translațional</p>	62	<p>Alexandru Voloc, Valentin Țurea, Frédéric Jehan, Michèle Garabédian Lactose intolerance in children and adolescents in the Republic of Moldova: a translational study</p>

Ion Ababii, Rodica Gramma, Andrei Romancenco, Corina Cardaniuc, Ion Chesov Evaluarea nivelului de cunoștințe și abilități practice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale ale studenților anului VI la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”	71	Ion Ababii, Rodica Gramma, Andrei Romancenco, Corina Cardaniuc, Ion Chesov Assessment of knowledge and practical skills in emergency obstetrics, gynaecology and neonatology among final-year medical students at <i>Nicolae Testemitanu</i> State University of Medicine and Pharmacy
Vasile Babiuc Etiologia arsurilor în diferite condiții climaterice	79	Vasile Babiuc Etiology of burns in different climate conditions
Stela Adauji, Mihail Brumărel, Larisa Spinei, Vladimir Safta Analiza consumului de analgezice opioide în sectorul spitalicesc de nivel terțiar al Republicii Moldova	88	Stela Adauji, Mihail Brumărel, Larisa Spinei, Vladimir Safta Analysis of consumption of opioid analgesics in the tertiary hospital level of the Republic of Moldova
ARTICOL DE SINTEZĂ Eugen Tcaciuc Hemodinamica portală în ciroza hepatică: sinteză de literatură	97	REVIEW ARTICLE Eugen Tcaciuc Portal hemodynamics in liver cirrhosis: review article
PREZENTARE DE CAZ Angel Uchikov, Ekaterina Uchikova, Velizar Hadzhiminev Echinococoză primară a ducturilor biliare extrahepatice: prezentare de caz	108	CASE REPORT Angel Uchikov, Ekaterina Uchikova, Velizar Hadzhiminev A primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts: case report
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Alexandru Corlăteanu, Victoria Sîrcu Ce poate ascunde sforăitul?	112	IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Alexandru Corlăteanu, Victoria Sîrcu What might snoring hide?
RECENZII DE CARTE Stanislav Groppa <i>Svetlana Hadjiu</i> . Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică	115	BOOK REVIEWS Stanislav Groppa <i>Svetlana Hadjiu</i> . Neuropsychic development and neurologic evaluation of infants and young children
Sergiu Matcovschi <i>Alexandru Voloc</i> . Aspecte clinico-biologice și genetice în patogenia carenței vitaminei D în perioadele pre- și postnatală de dezvoltare a copilului	117	Sergiu Matcovschi <i>Alexandru Voloc</i> . Clinical-biological and genetic aspects in pathogenesis of vitamin D deficiency in the pre- and postnatal development of the child
Ghidul autorului	119	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	128	Cover letter
Declarația autorilor	129	Authorship statement
Informație pentru abonare	132	Subscription info

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Liviu Belii, Romanian redactor

Viorica Cazac, English redactor

Tatiana Jechiu, English

redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 600 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014

Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

LOCAL EDITORIAL BOARD („NICOLAE TESTEMITANU” STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Ilia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimaru Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavâi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruil Sorin, PhD, university professor, (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)



ENTEROFURYL® nifuroxazide

Derivat al 5-nitrofuranelor, preparat antibacterian cu spectrul larg de acțiune asupra majorității florei patogene intestinale (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus pyogenes*; de asemenea și enterobacteriile gram-negative: *E.coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*)

Enterofuril – acționează local (nu se absoarbe în circuitul sangvin sistemic), ceea ce permite atingerea unei concentrații înalte în lumenul intestinal.

Efect terapeutic înalt începând cu primele ore de tratament, reduce diareea acută în 24-48 ore.

Practic este lipsit de reacții adverse, datorită acțiunii locale.

Nu contribuie la dezvoltarea coloniilor rezistente de microorganisme patogene.

Comod pentru administrare pacienților: capsule (100mg; 200mg) pentru maturi și suspensie pentru copii de la 2 ani.

ALEGEREA EFICIENTĂ ȘI SIGURĂ LA TRATAREA DIAREEI ACUTE

Indicat în:

- Diarei, provocate de infecții alimentare și intoxicații la copii și maturi, îndeosebi cele produse de *Escherichia coli*.
- Diarei cronice în caz de colite.
- Dereglarea fermentației intestinale, dismicrobism.
- Diarei acute și cronice de etiologie nespecifică și nedeterminată, însă fără fenomen invaziv.
- Diarei iatrogene, provocate de administrarea antibioticelor.
- Unele forme de rectocolită hemoragică infecțioasă.
- Unele forme de colonopatie cu bacterii specifice.
- Cazuri de diaree simptomatică la tumori ale intestinului gros.



Nr. de înregistrare: 20047 din 20.11.2013
17199 din 28.12.2011
17000 din 28.12.2011

Având este un medicament. Citii cu atenție prospectul.
Dacă apar manifestări neobișnuite, abandonați medicația sau formulați.



Alma Mater la 70 de ani

Biografia Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova începe în anul 1945, odată cu transferul la Chișinău a Institutului de Medicină din Kislovodsk, în absoluta majoritate constituit în baza potențialului intelectual al școlii superioare de învățământ medical din Leningrad (astăzi, Sankt Petersburg).

A fost o decizie ce ne-a favorizat la modul direct, deoarece am beneficiat de un aport intelectual deosebit. La Chișinău a fost transferat un corp profesoral cu o pregătire profesională de excelență și experiență în organizarea învățământului superior medical.

Prin acest eveniment, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (astăzi, Universitate) a moștenit vechile și frumoasele tradiții didactico-științifice și clinice ale prestigioaselor școli medicale ruse, care, la rândul lor, au preluat experiența multiseclară a școlilor medicale europene.

Șaptezeci de ani de învățământ superior medical în Moldova este o perioadă relativ scurtă, comparativ cu tradițiile multiseclare ale învățământului medical mondial, dar deosebit de valoroasă prin importanța și rolul acestuia în viața social-economică și culturală a țării.

Pe parcursul acestor ani, Universitatea noastră:

- a menținut și a dezvoltat frumoasele tradiții din istoria medicinei naționale și mondiale;
- a obținut realizări importante în toate direcțiile de activitate;
- s-a transformat în una dintre cele mai prestigioase instituții de învățământ superior din republică, înalt apreciată și peste hotarele țării;
- în anul 2001 și, ulterior, în 2007, Universitatea a fost acreditată și, respectiv, reacreditată la nivel național;
- în 2001 și 2005, a fost evaluată de către structuri internaționale;
- în 2005, a fost decorată cu ordinul „Gloria Muncii”;
- în 2009, a obținut certificatul de calitate, conform Sistemului de management al calității ISO 9001:2008, care este confirmat anual.

În perioada 2013-2014, activitatea instituției noastre a fost evaluată de experții Asociației Școlilor de Medicină din Europa și a Federației Mondiale pentru Educație Medicală, care, în concluzie, au menționat că „Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” este o călăuză de bune practici pentru Țările

Alma Mater, 70 years

Our University's biography starts in 1945, when Medical Institute from Kislovodsk was transferred to Chisinau, who's intellectual potential consisted, in absolute majority, of professors from superior medical school from Leningrad.

It was a decision that favored us directly, as we benefited from a remarkable intellectual contribution. A group of professors was transferred to Chisinau, they were excellent professionals, with experience in organization of superior medical education.

State Medical Institute from Chisinau (today, University) inherited old and beautiful scientific, didactic and clinical traditions of prestigious Russian medical schools, which in turn assumed experience of many centuries of European medical schools.

Seventy years of medical superior education in Moldova is a relatively short period of time, comparative to worldwide traditions in medical education of many centuries, but very valuable through its importance and its role in socio-economic and cultural life of the country.

During 70 years of its existence, our University:

- maintained and developed beautiful traditions, received from ancestors;
- obtained important achievements in all forms of activity;
- transformed into the most prestigious institution of superior medical education from the republic, highly appreciated abroad.
- in 2001 and 2007, our University was accredited and reaccredited on national level;
- in 2001 and 2005, it was evaluated by international structures;
- in 2005, it was awarded with the decree “Gloria Muncii” (“Labour Glory”);
- in 2009, it obtained the quality management certificate ISO 9001:2008, corrected in 2013.

During 2013-2014, the activity of our institution was evaluated by representatives of the Association of Medical Schools in Europe and of the World Federation of Medical Education with the following conclusion: “Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy is a good example of practice for countries from past Soviet Union as well as entire Black Sea region”.

Our University is a member of the Association of Medical Schools in Europe, Association of Medical Education in Europe

din regiune, atât din fosta Uniune Sovietică, cât și din regiunea Mării Negre”.

Universitatea este membră a Asociației Școlilor de Medicină din Europa, a Asociației pentru Educație Medicală din Europa și a Asociației Universităților Internaționale. Este înregistrată în Directoriul Mondial de Școli Medicale.

Transformări de esență în activitatea Universității au avut loc, mai ales, în ultimul deceniu, odată cu elaborarea și implementarea „Strategiei de dezvoltare a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 2011-2020” și, ca o completare a acesteia – a „Strategiei de informatizare pentru anii 2012-2015”.

Aceste documente de căpătâi au determinat misiunea, viziunea și obiectivele principale de dezvoltare ale instituției, în conformitate cu politica de integrare europeană a țării, standardele educaționale naționale și cele internaționale ale Federației Mondiale pentru Educație Medicală, precum și cerințele Organizației Mondiale a Sănătății pentru învățământul superior medical.

O atenție sporită s-a acordat potențialului intelectual al Universității, s-au creat condiții favorabile pentru formarea și perfecționarea continuă a cadrelor științifico-didactice și științifice de înaltă calificare.

Printre acestea, se enumeră:

- stagii pedagogice și profesionale în țară și peste hotare;
- obligativitatea cunoașterii limbilor moderne de circulație internațională, de preferință, a limbii engleze;
- studii în doctorat și postdoctorat;
- cerințe sporite față de lucrările științifice publicate, în special, în reviste internaționale cu factor de impact;
- promovarea la titluri științifice și științifico-didactice;
- formarea aptitudinilor digitale și altele.

În ultimii ani, colectivul Universității se confruntă cu problema schimbului de generații, care se realizează treptat, cu multă atenție și grijă sporită, pentru a nu leza demnitatea și drepturile angajaților.

Pentru menținerea continuității între generații, transmiterea cunoștințelor profunde și experienței bogate a profesorilor universitari – decani de vârstă, tinerei generații, în Universitate a fost instituit postul de profesor consultant.

În centrul atenției administrației, în toți acești ani, s-a aflat problema majorării salariilor angajaților și asigurării acestora cu condiții decente de muncă și trai.

Numai în anul 2014, în rezultatul implementării parteneriatului public-privat, peste 630 de angajați ai Universității și-au îmbunătățit condițiile de trai, procurând apartamente noi, în condiții financiare avantajoase.

Substanțial s-a restructurat procesul de instruire, care astăzi se realizează în 4 limbi: română, rusă, engleză și franceză.

În cadrul a 6 facultăți, 2 departamente, 62 de catedre și un curs, activează peste 1000 de cadre științifico-didactice, inclusiv, 13 academicieni și membri corespondenți ai Academiei de Științe a Moldovei, 155 de doctori habilitați și 568 de doctori în științe medicale.

În Universitate își fac studiile peste 6000 de studenți, inclusiv cca 1800 din alte țări, și peste 1700 de rezidenți. Anual, peste 5000 de medici își perfecționează măiestria profesională în cadrul Facultății de Educație Continuă în Medicină și Farmacie.

La toate facultățile, conform standardelor europene, s-au reformat *curriculum*-urile, accentul punându-se pe calitate și finalități.

and International Association of Universities. It is registered in the “Avicena” directory for Medicine.

Essential transformations in the university’s activity took place especially in the last decade, once the “Strategy of development of Nicolae Testemitanu SUMPh for years 2011-2020” was elaborated, and then the “Strategy for computerization for years 2012-2015” was added. These important documents determined the mission, vision and main objectives of development of the institution, according to the European integration politics of the country, national and international educational standards of the World Federation of Medical Education and WHO requirements for superior medical education.

Special attention was brought to the intellectual potential of the University; favorable conditions were formed for continuous improvement of scientific-didactic staff of high qualification:

- professional and pedagogical traineeships in the country and abroad;
- mandatory possession of modern languages of international usage, preferable English language;
- doctorate and post doctorate studies;
- increased requirements for published scientific works, especially in international journals with an impact factor etc.;
- promotion of scientific and scientific-didactic titles;
- possession of digital skills and others.

In the past years, the University faces the problem of generation changes that takes place gradually, with lots of attention and care, in order not to harm the dignity and the rights of the employees.

In order to maintain continuity between generations, and pass profound knowledge and rich experience of eldest university professors to the young generation, the position of consulting professor was established in our University.

The administration’s attention throughout all these years was focused on the problem of salary raise and provides employees with decent working and living conditions.

Only in 2014, after the implementation of the public-private partnership, 450 families of the scientific-didactic personnel improved their living conditions moving into new apartments under good financial conditions.

The teaching process was restructured substantially, and now it takes place in 4 languages: Romanian, Russian, English and French.

In six faculties, 2 departments, 62 academic chairs and one course work over 1000 teachers, including 13 Academicians and Corresponding Members of the Academy of Sciences of Moldova, 155 doctors habilitatus and 568 doctors of science.

More than 6000 students participate in this process, including 1800 students from other countries, and over 1700 residents. Annually, over 5000 doctors improve their skills at the Faculty of Continuous Education in Medicine and Pharmacy from our University.

The studying *curriculum* of all faculties was reformed according to European standards based on quality and purposefulness.

For better learning of practical skills by the future specialists, it was decided to involve them early in the clinical activity, starting with the very first years of studies.

The didactic process implemented interactive methods, case studies, evidence based medicine, virtual programs, standardized patients, distance learning at the workplace (for learning doctors) by the means of advanced informational technologies etc.

Pentru însușirea mai eficientă a abilităților practice de către viitorii specialiști, s-a decis participarea timpurie a studenților în activitatea clinică, începând cu primii ani de studii.

În procesul didactic s-au implementat: metode interactive, studiu de caz, medicina bazată pe dovezi, programe virtuale, pacienți standardizați, instruire la distanță, la locul de muncă (pentru medicii cursanți), cu utilizarea tehnologiilor informaționale moderne ș.a.

S-a acumulat o experiență bogată de evaluare a cunoștințelor și abilităților practice pe tot parcursul studiilor și la absolvire.

Un rol important în modernizarea procesului de instruire se atribuie Centrului Universitar de Simulare în Instruirea Medicală, care a fost inaugurat în august 2013.

Utilizarea pe larg a tehnologiilor informaționale în procesul de instruire și evaluare, odată cu implementarea Strategiei de informatizare și dezvoltarea Sistemului Informațional de Management Universitar (SIMU), au creat condiții favorabile pentru asigurarea transparenței și obiectivității în învățământ și în alte domenii de activitate universitară.

Politica, promovată de Universitate, este orientată spre integrarea învățământului și educației cu cercetarea științifică și inovarea în contextul tendințelor de dezvoltare a științei mondiale.

Universitatea este antrenată în crearea și menținerea unui climat științific adecvat, obținerea rezultatelor științifice cu caracter inovator, competitiv și de perspectivă, reflectate în cadrul manifestărilor științifice naționale și internaționale, în publicații științifice, inclusiv în reviste internaționale cu factor de impact, apreciate la justa lor valoare.

În anul 2005, activitatea științifică a Universității a fost acreditată de către Consiliul Național de Acreditare și Atestare al Republicii Moldova, iar în 2010 – reacreditată cu calificativul „*Organizație cu recunoaștere internațională (categoria A)*”.

Pentru activitate inovațională productivă, în 2005, Universitatea a fost premiată cu Trofeul Organizației Mondiale pentru Proprietate Intelectuală.

Mai mult de un deceniu, paralel cu studenții autohtoni, în Universitate își fac studiile și cetățeni din peste 30 de țări. Numărul lor sporește din an în an, majoritatea dintre ei învață în limba engleză. După absolvire, aceștea revin în țara de origine în calitate de specialiști medici, dar și ca veritabili ambasadori ai Republicii Moldova peste hotare.

Universitatea noastră are încheiate acorduri de colaborare cu peste 90 de instituții, facultăți și centre medicale de pe mapamond.

În cadrul acestor parteneriate, au loc:

- stagii profesionale și pedagogice;
- schimb de studenți, rezidenți, doctoranzi, profesori;
- se desfășoară numeroase congrese, simpozioane, conferințe internaționale, inclusiv congresul studenților și tinerilor medici *MedEspera*, organizat de studenții Universității noastre, care a ajuns, deja, la a 5-a ediție, și multe altele.

Un suport financiar important pentru dezvoltarea Universității se obține din granturi și proiecte naționale și internaționale.

În ultimii ani s-a dezvoltat substanțial infrastructura Universității, s-a consolidat baza ei tehnico-materială și informațională.

Cu suportul logistic și financiar al partenerilor de peste hotare, dar și cu susținerea și ajutorul structurilor statale, colectivul Universității a participat activ la:

We cumulated a vast experience in knowledge evaluation and testing of practical skills throughout the entire process of studies and at graduation.

An important role in the modernization of the learning process is played by the University Center for Simulation in Medical Training, that was inaugurated at the beginning of the 2013-2014 academic year.

The broad use of informational technologies in the teaching and evaluating process, plus the implementation of the Strategy of computerization and the development of the Informational System of University Management (SIMU) created favorable conditions for providing transparency and objectivity in education and other forms of university activity.

University's policy is oriented on integration of education with scientific activity and innovation of world science in the context of development tendencies.

The University is trained to create and maintain an adequate scientific climate, to obtain innovating, competitive and perspective scientific results, reflected at national and international manifestations, in scientific publications including prestigious international publications, highly appreciated by the medical community.

In 2005, the scientific activity of the University was accredited by the National Council for Accreditation and Attestation of the Republic of Moldova, and in 2010 – reaccredited with the mark “*Organization with international recognition (Category A)*”.

For innovating and productive activity, in 2005, the University received the World Intellectual Property Organization award.

More than a decade, parallel with local students, people from more than 30 countries study at our University. Their number increases every year, the majority of them study in English. After graduation, they return to their countries as medical specialists as well as true ambassadors of the Republic of Moldova.

Our University has signed collaboration agreements with more than 90 institutions, faculties and medical centers worldwide.

These partnerships offer:

- pedagogic and professional traineeships;
- student, resident, PhD, professor exchanges;
- many congresses, symposiums, international conferences, including the students and young doctors congress *MedEspera*, organized by students of our University, that has reached its 5th edition, and many more.

Important financial support for the development of our University is obtained through grants and national and international projects.

In the past years University's infrastructure has changed substantially, it's material and informational base has been established.

With the logistic and financial support of our abroad partners, as well as with the support and help of our state structures, the University staff has participated in the construction of:

- University Clinic of Primary Medical Assistance with the Center of Practical Skills Testing;
- University Center for Simulation in Medical Training;
- University Stomatological Center;
- University Center of Chinese Traditional Medicine;
- Scientific Center of Medicinal Plants Cultivation;
- University Sport Complex;

- construcția Clinicii Universitare de Asistență Medicală Primară, cu Centrul de Testare a Manoperelor Practice;
- construcția Centrului Universitar de Simulare în Instruirea Medicală;
- Centrului Stomatologic Universitar;
- Centrului de Medicină Tradițională Chineză;
- Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale;
- Complexului Sportiv Universitar;
- reconstrucția Bibliotecii Științifice Medicale;
- reparația capitală a blocurilor didactice nr. 1, nr. 2 și blocului central, căminelor nr. 9 și nr. 12;
- reparația și dotarea cu mobilier și tehnologii informaționale moderne a tuturor spațiilor academice, inclusiv a clinicilor universitare, amplasate în 59 de instituții medico-sanitare publice de nivel republican și municipal.

Toate acestea au contribuit la îmbunătățirea considerabilă a condițiilor de instruire, cercetare și activitate clinică.

S-a finalizat, de asemenea, construcția edificiului socio-cultural în care vor fi amplasate Muzeul Național de Istorie a Medicinii din Moldova, Sala de conferințe pentru 500 de persoane, sediul pentru autogovernarea studentescă și altele. Pe terenul adiacent blocului socio-cultural este amenajată Aleea savanților și medicilor iluștri.

Tot ce s-a realizat în domeniul învățământului superior medical pe parcursul a 7 decenii de activitate este rezultatul unei munci perseverente enorme, adeseori cu jertfire de sine, a mai multor generații de angajați și studenți ai Universității.

Noi ne mândrim cu absolvenții noștri, peste 40 de mii la număr, care activează în instituții medico-sanitare și care, prin angajament și spirit de responsabilitate, demonstrează zi de zi, decenii la rând, că sunt discipoli demni ai *Alma Mater*.

În pofida problemelor și dificultăților cu care ne-am confruntat, Domniile lor au întreținut verticalitatea funcțională a Sistemului Național de Sănătate, au păstrat și îmbogățit imaginea Universității.

La temelie succeselor, obținute în învățământul superior medical din Republica Moldova, s-au aflat înaintașii noștri, acei care, în condiții extrem de complicate, n-au cedat în fața greutăților, și-au păstrat demnitatea și devotamentul față de Patrie și popor, au înscris file de glorie în istoria țării, medicinei autohtone și *Alma Mater*.

Prin calitățile umane și civice deosebite, Domniile lor rămân pentru noi toți un model demn de urmat. La toate etapele istorice de dezvoltare Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, ulterior, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, a avut sprijinul și ajutorul permanent al organizațiilor statale și altor structuri de conducere, care, de-a lungul anilor, au susținut instituția noastră.

Cu prilejul frumoasei aniversări, țin să felicit angajații Universității, tineretul studios, absolvenții tuturor promoțiilor, întreaga comunitate medicală autohtonă. Vă urez, dragi colegi, sănătate, prosperare, mari realizări în munca Dumneavoastră nobilă de menținere și fortificare a celei mai prețioase bogății a țării – sănătatea poporului.

Ion Ababii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM,
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

- reconstruction of the Scientific Medical Library;
- total reconstruction of didactic blocks no. 1 and no. 2;
- total reconstruction of the main block;
- total reconstruction of the students' dorms no. 9 and no. 12;
- reconstruction and dotation with furniture and modern informational technologies of all academic rooms, including those from 59 medical institutions at municipal and republican levels.

All these contributed to the significant improvement of the learning and research activity and clinical activity as well.

Also, we finalized the construction of the socio-cultural building, where the National Museum of History of Medicine from Moldova will be settled, a conference room with a capacity of 500 people, student's self-administration office and others. Tomorrow, the Alley of illustrious scientists and doctors will be inaugurated.

Everything that was made in the field of superior medical education during 7 decades of activity, is the result of enormous tenacious work, often with self-sacrifice, of many generations of employees and students of our University.

We are proud of our over 40.000 graduates, that work in our medical institutions, that through their commitment and responsibility, prove for decades that they are proud followers of our *Alma Mater*.

Despite problems and difficulties that we have faced, they maintained functional verticality of the National Health System, preserved and enriched the image of our University.

Today, we proudly realize, that the key to our success, obtained in superior medical education in the Republic of Moldova, were our predecessors. They were the people that even in extremely complicated situations did not give up in front of difficulties, they maintained their dignity and loyalty towards our Motherland and people, and they wrote glorious pages in the history of our Country, medicine and *Alma Mater*.

Through their human and civic qualities, they remain for us a proud example to follow. At all historical steps of development, the Medical Institute, later *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, had the permanent support and help from state organizations, and other governmental structures that helped our institution throughout the years.

I would like to congratulate with this beautiful anniversary all the employees of the University, our studious youth, graduates of all promotions and the entire medical community. I wish you, dear colleagues, health, prosperity, great achievements in your noble carrier of maintenance and fortification of the most precious wealth of a country – people's health.

Ion Ababii, MD, PhD, university professor,
Academician of ASM,
Rector of *Nicolae Testemițanu* SUMPh

Analiza a 71 de cazuri de artroplastie totală de genunchi infectate: monitorizare pe termen mediu și lung

Valentin Antoci^{1*†}, Matthew J. Phillips^{2†},
Valentin Antoci Jr.^{3†}, Kenneth A. Krackow^{2†}

¹Departamentul de Chirurgie Ortopedică și Reabilitare, Universitatea Tech din Texas, Centrul de Științe ale Sănătății, Școala de Medicină Paul L. Foster, El Paso, Texas, Statele Unite ale Americii;

²Departamentul de Chirurgie Ortopedică, Spitalul General Buffalo, Universitatea de Stat din New York, Buffalo, New York, Statele Unite ale Americii;

³Departamentul de Chirurgie Ortopedică a Universității Harvard, Spitalul General Massachusetts, Boston, Statele Unite ale Americii.

Autor corespondent:

Valentin Antoci, dr. șt. med., conf. univ.
624 W Riverside Ave, Sunnyside, WA 98944
e-mail: viantoci@hotmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost efectuate studii clinice controlate, care să compare rezultatele debridării chirurgicale cu menținerea protezei (combinată cu terapia antimicrobiană), înlocuirii într-o etapă și înlocuirii în două etape în cazul artroplastiei totale de genunchi infectate.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea rezultatelor tratamentelor infecției de ATG la termen mediu și lung, care au fost bazate pe indicații și protocoale de tratament contemporane, pe tehnici chirurgicale și implanturi moderne.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă rezultatele îndepărtate ale tratamentului prin diferite metode și abordări ale infecției de ATG, după o supraveghere postoperatorie a pacienților timp de 5-20 de ani.

Rezumat

Introducere. În cadrul acestui studiu au fost evaluate caracteristici și rezultate la termen mediu și lung ale cazurilor de artroplastie totală de genunchi (ATG) și ale infecțiilor asociate cu acestea, care au fost tratate prin diferite metode.

Material și metode. Studiul retrospectiv reflectă rezultatele a 71 de cazuri de ATG, infectate și tratate în perioada august 1993 – august 2005. Datele colectate includ înregistrări

A review of 71 cases of infected total knee arthroplasty: mid-term to long-term follow-up

Valentin Antoci^{1*†}, Matthew J. Phillips^{2†},
Valentin Antoci Jr.^{3†}, and Kenneth A. Krackow^{2†}

¹Department of Orthopaedic Surgery & Rehabilitation, Texas Tech University, Health Sciences Center, Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, Texas, USA;

²Department of Orthopaedic Surgery, Buffalo General Hospital, State University of New York, Buffalo, New York, USA;

³Harvard University Orthopaedic Surgery Department, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA.

Corresponding author:

Valentin Antoci, MD, PhD, associate professor
624 W Riverside Ave, Sunnyside, WA 98944
e-mail: viantoci@hotmail.com

What is not known yet, about the topic

Controlled clinical trials that would compare results between surgical debridement and knee prosthetic preservation (combined with antibiotic therapy), between single-stage and two-stage exchanges have not been made.

Research hypothesis

Evaluation of treatment results of infected TKA, mid-term and long-term follow-up, based on indications and protocols of modern treatment, surgical techniques and modern implants.

Article's added novelty on this scientific topic

This article presents approaches and long-term results of infected TKA treatment, after a follow-up from 5 up to 20 years of the patients.

Abstract

Introduction. In the present study, the characteristics and mid-term to long-term outcomes of total knee arthroplasty (TKA) associated infections treated with different types of approaches were evaluated.

Material and methods. A retrospective study of the results of 71 infected TKA treated between August 1993 and August 2005. The data included medical records, gender, pe-

medicale cu privire la sexe, clasificarea infecțiilor periprotectice (IPP), comorbiditatea pacienților, criteriile de diagnostic ale IPP, rezultatele microbiologice și histopatologice, tratamentele chirurgicale și antimicrobiene, modalitățile de tratament, complicațiile, consecințele, precum și rezultatele tratamentului. *Nivelul de evidență: nivel terapeutic III.*

Rezultate. Vârsta medie a pacienților a constituit 70 de ani (extreme, 43–88 de ani). Mediana duratei de supraveghere – 10,8 ani (extreme, 5 – 20 de ani). Treizeci și trei (46,5%) de pacienți au prezentat multipli factori de risc pentru IPP. Principali patogeni izolați au fost stafilococii coagulazo-negativi – 26 (37%), *Staphylococcus aureus* – 16 (22,4%). Metodele de tratament ale ATG infectate au fost: înlocuirea în două etape – 59 (83%) de cazuri, debridare și retenție – 5 (7,2%) cazuri, artrodeza – 5 (7,2%) cazuri, excizie-artroplastie – 2 (2,8%) cazuri. La sfârșitul perioadei de supraveghere, 17 genunchi (24%) au suportat intervenție repetată, dintre care 10 (14%) – îndepărtarea componentelor din cauza reinfectării. Doi genunchi s-au reinfectat de 3 ori, trei genunchi – de două ori. Prima reintervenție după reinfectare a fost efectuată după 1,2 ani (mediana), cu extreme cuprinse între 0,04 și 2,5 ani. Analiza curbelor Kaplan-Meier „de supraviețuire” a constatat că la 5 ani fără reintervenție au ajuns 90,5% (95% CI între 85,3% și 96,1%) dintre pacienți, iar la 10 ani – 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%). Scorurile Asociației Genunchiului (engl. *Knee Society score*): scorurile de durere, scorurile funcționale, amplitudina mișcării (engl. *range of motion*, ROM) – îmbunătățite.

Concluzii. Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, cu rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Aproximativ fiecare al patrulea pacient a necesitat o reintervenție, iar 14% dintre pacienți s-au reinfectat în primii 2,5 ani. Jumătate dintre pacienții cu reinfecție a ATG s-au reinfectat din nou. În majoritatea cazurilor, pacienții s-au reinfectat cu același microorganism, dar mai virulent. Tratamentul unei ATG infectate ar putea fi ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata ei, stabilitatea implantului, specia agentului patogen, calitatea și integritatea osului și țesutului moale.

Cuvinte cheie: artroplastie totală de genunchi, infectare, rezultate la distanță.

Introducere

Protezarea articulațiilor este una dintre cele mai răspândite intervenții chirurgicale, cu o rată înaltă de succes și beneficii evidente în termeni de ameliorare a calității vieții. De acest tip de intervenții beneficiază un număr impunător de pacienți, cu cerințe în creștere a numărului de intervenții, dar și a calității rezultatelor [1, 2].

În pofida unui succes demonstrat, infecția asociată cu inserarea unui implant este o complicație severă, cu consecințe nefaste, care impune intervenții chirurgicale repetate, urmată de invalidizare și perioadă îndelungată de reabilitare. Infecția afectează atât pacientul cât și societatea prin generarea de mari cheltuieli, durere și suferință. Infecția asociată cu artroplastia totală de genunchi (ATG) apare la 1-4% din pacienți după în-

riprosthetic infection (PPI) classification, patients' comorbidities, PPI diagnostic criteria, microbiology and histopathology results, surgical and antimicrobial therapy, treatment modality, complications, follow up, and treatment results. *Level of Evidence: Therapeutic Level III.*

Results. Median age was 70 years (range, 43–88). Median follow-up 10.8 years (range, 5–20). Thirty-three patients had multiple risk-factors for PPI. The main pathogens isolated were *Coagulase-negative staphylococci* 26 (37%), *Staphylococcus aureus* 16 (22.4%). The treatment methods of TKA infection were two-stage exchange in 59 (83%), debridement and retention – 5 (7.2%), arthrodesis – 5 (7.2%), excision arthroplasty 2 (2.8%). At final follow up, 17 knees (24%) had required reoperation: 10 knees (14%) – component removal for reinfection. Two knees were reinfected 3 times, three knees – two times. The median time to first reoperation for reinfection was 1.2 years (range, 0.04–2.5 years). By Kaplan-Meier survival analysis the estimated survivals free of reoperation for infection were 90.5% (95% confidence intervals, 85.3% to 96.1%) at 5 years and 82% (95% confidence intervals, 70.3% to 94.5%) at 10 years. The Knee Society scores: Pain scores, Functional scores, ROM improved.

Conclusions. TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. About one fourth of patient require reoperation, 14% become reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients get reinfected repeatedly. In most cases patients are reinfected with the same microorganism but more virulent. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infection (acute or chronic), the duration of infection, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

Key words: total knee arthroplasty, infection, long-term results.

Introduction

Joint arthroplasty is one the most popular procedures in medicine, with high success rates, tremendous benefits to the well-being of a large patient population, and continuously increasing demand for more and better joint replacements [1, 2].

Despite the proven success, implant associated infection remains an immensely destructive complication that leads to repeat surgical interventions, extensive disability, and long rehabilitation. Infection harms both the patient and society at large with increasing costs, pain, and suffering. Infection associated with total knee arthroplasty (TKA) occurs in 1-4% of patients following primary knee replacement [3-6] and about 6% – following revision knee replacement [4]. Treatment of such infections costs three-to-four times more than the primary arthroplasty itself [7].

Treatment options can be classified into prosthesis retention, prosthesis exchange and salvage procedures (arthrodesis or amputation). The goal of therapy is eradication of infecti-

locuirea primară a genunchiului [3-6] și aproximativ în 6% din cazuri – după o intervenție de revizie [4]. Costurile de tratament al acestor infecții sunt de trei-patru ori mai mari decât costurile protezării primare propriu-zise a genunchiului [7].

Opțiunile de tratament în cazul infectării ATG sunt: menținerea vechii proteze, înlocuirea ei cu alta sau intervențiile de salvare – artrodeza sau amputarea. Scopul tratamentului este eradicarea infecției și obținerea unei articulații funcționale, fără durere. Tratamentele antimicrobiene, artrodeza sau amputarea nu îndeplinesc decât parțial obiectivele terapeutice. Din contră, debridarea chirurgicală cu menținerea protezei (combinată cu terapia antimicrobiană), înlocuirea într-o etapă și înlocuirea în două etape sunt cele trei proceduri care au potențialul de a atinge obiectivul propus.

Deoarece nu există studii clinice controlate care să compare rezultatele acestor opțiuni chirurgicale, alegerea tratamentului optim rămâne a fi un subiect de discuții. În prezent, selectarea intervenției chirurgicale este determinată, în mare parte, de tradiția instituțională și nu este bazată pe criterii bine definite. În multe instituții, înlocuirea chirurgicală în două etape a protezei este considerată procedura cu cele mai mari șanse de reușită în vindecarea infecției [3, 8-11]. Totuși, intervenția dată este costisitoare, laborioasă și poate leza semnificativ osul, țesuturile moi și pielea.

Scopul acestui studiu a constat în evaluarea rezultatelor tratamentelor infecției de ATG la termen mediu și lung, care au fost bazate pe indicații și protocoale de tratament contemporane, pe tehnici chirurgicale și implanturi moderne.

Material și metode

Au fost studiate retrospectiv rezultatele a 71 de cazuri de ATG infectate, tratate în perioada august 1993 – august 2005. Datele colectate din dosarele medicale au inclus: vârsta pacienților diagnosticați primar cu ATG infectată, sexul, articulația afectată, indicația de bază pentru protezarea articulației, clasa infecției periprotetice, comorbiditățile, criteriile de diagnosticare ale infecției periprotetice, manifestările și simptomele de infecție, parametrii de laborator ai infecțiilor, rezultatele microbiologice și histopatologice, procedurile imagistice, tratamentul chirurgical și cel antimicrobian, modalitățile de tratament (irigare, debridare, administrarea de antibiotice, înlocuirea protezei într-o singură etapă sau în două etape, excizie-artroplastie, artrodeză, amputare etc.), complicațiile (reinfectare, artrodeză nereușită etc.), tratamentul complicațiilor, sechelele, rezultatele tratamentului și perioada de supraveghere.

Diagnosticul de articulație protezată infectată a fost stabilit atunci când două sau mai multe culturi din probe colectate intraoperatoriu sau din lichidul sinovial au prezentat același tip de microorganism, sau în jurul protezei (la momentul înlocuirii ei) era un lizereu purulent, sau examenul histopatologic prezenta un tablou inflamator acut, sau dacă exista o fistulă care comunica cu proteza [12, 13].

În funcție de răstimpul implantare – onsetul clinic al infecției, aceasta a fost calificată în Tip 1 (două sau mai multe

on, resulting in a pain-free, functional joint. Antimicrobial suppression, arthrodesis or amputation fulfils these requirements only partly. In contrast, debridement with retention (combined with appropriate antimicrobial therapy), one-stage exchange and two-stage exchange are the three procedures which have the potential to achieve the above goal.

Since controlled trials comparing these different surgical options are lacking, the choice of the optimal treatment is still a matter of debate. Currently, the selection of surgical intervention is still driven mainly by the tradition at individual institutions, and is not based on well-defined criteria. In many centres, two-stage exchange is considered to be the procedure with the best chance of curing infection [3, 8-11]. Nevertheless, this procedure is costly, time-consuming, and may result in increased damage to bone, soft-tissue and skin.

The purpose of this study was to evaluate the mid-term to long-term results of treatment for infection of a TKA using contemporary indications, up to date treatment protocols, and current operative techniques and implants.

Material and methods

We performed a retrospective study of the results of 71 infected TKA treated between August 1993 and August 2005. The data included medical records, age when patients were first time diagnosed with TKA infection, gender, affected joint, the underlying diagnosis leading to the index knee replacement, periprosthetic infection classification, patients' comorbidities, periprosthetic infection diagnostic criteria, signs and symptoms of infection, laboratory parameters of infection, microbiology and histopathology results, imaging procedures, surgical and antimicrobial therapy, treatment modality (irrigation, debridement, and antibiotic therapy; one stage prosthesis exchange; two stage prosthesis exchange; excision arthroplasty; arthrodesis; amputation etc.), complications (reinfection, arthrodesis failure etc.), complications' treatment, follow up, and treatment results.

Prosthetic joint infection was diagnosed if two or more cultures of intra-operative specimens or synovial fluid yielded the same microorganisms, if there was purulence surrounding the prosthesis at the time of removal of the prosthesis, if there was acute inflammation on operative histopathological examination, or if a sinus tract communicated with the prosthesis [12, 13].

According to the time-interval between implantation and clinical onset of infection, infections were categorised into Type 1: positive intraoperative culture (more than two positive cultures), Type 2: early postoperative (less than 4 weeks postoperatively), Type 3: acute hematogenous (seeding from a distant source), Type 4: late chronic (longer than 1 month) [14-16]. The Knee Society rating score was used to assess functional outcome [17, 18]. Major re-operations included amputation, arthrodesis, and revision TKA for persistence of infection or mechanical loosening.

All statistical analyses were completed using SAS statistical software (*Statistical Analysis System*, Cary, NC). The Ka-

culturi intraoperatorii pozitive), Tip 2 (postoperatoriu precoce, la mai puțin de 4 săptămâni), Tip 3 (hematogenă acută, însămânțată de la o sursă îndepărtată) și Tip 4 (cronică, târzie – mai mult de 1 lună postoperatoriu) [14-16]. Pentru evaluarea stării funcționale, a utilizat Scorul Asociației Genunchiului (engl. *Knee Society Score, KSS*) [17, 18]. Reintervenițiile majore au inclus: amputarea, artrodeza și revizuirea ATG din cauza persistenței infecției sau relaxării mecanice.

Analiza statistică au fost realizată cu ajutorul soft-ului statistic SAS (*Statistical Analysis System, Cary, NC*). Rezultatele la distanță, exprimate prin durate fără intervenție din cauze de infecție sau defecțiune mecanică, au fost reprezentate prin intermediul curbelor „de supraviețuire” Kaplan-Meier [19]. În scopul evaluării gradului de asociere dintre valoarea preoperatorie și cea postoperatorie a scorurilor KSS, au fost aplicate testele t pereche sau, după caz, testul Wilcoxon al rangurilor pereche. O valoare $p \leq 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Treizeci și patru dintre artroplastiile infectate au provenit din instituția noastră și alte 37 au fost îndreptate pentru tratament din alte instituții. Tabelul 1 sumarizează datele demografice ale pacienților cu cele 71 de ATG infectate și durata supravieții lor. Diagnosticul de bază, care a reprezentat indicația primară de ATG, a fost în 66 dintre cazuri osteoartrita (OA), în 4 cazuri – artrita post-traumatică și într-un caz – artrita reumatoidă (AR).

Tabelul 1

Date demografice

Vârsta medie (extreme), ani	70 (43 – 88)
Bărbați, <i>n</i> (%)	37 (52)
Femei, <i>n</i> (%)	34 (48)
Genunchi drept, <i>n</i> (%)	39 (55)
Genunchi stâng, <i>n</i> (%)	32 (45)
Mediana duratei de supraviețuire (extreme), ani	10,8 (5 – 20)

Tabelul 2

Factorii de risc asociați cu infecția protezei de genunchi la 33 de pacienți

Obezitate, <i>n</i>	18
Diabet zaharat, <i>n</i>	15
Hipotiroidism, <i>n</i>	14
Utilizare cronică de steroizi, <i>n</i>	11
Boli maligne și chimioterapie sau radioterapie, <i>n</i>	7
Consum de tutun pe termen lung (peste 40 de ani), <i>n</i>	7
Insuficiență renală, <i>n</i>	2
Alcoolism, <i>n</i>	2
Demență, <i>n</i>	1
Infecție de șold cu MRSA, <i>n</i>	1

Pacienții au fost supravegheați și examinați clinic la intervale egale de timp cel puțin 5 ani postoperatoriu. Treizeci și

plan-Meier survival method was used to estimate long-term, postoperative survival free of major reoperation for infection or mechanical failure [19]. Paired *t*-tests or Wilcoxon signed-rank tests, were used where appropriate to assess the association of preoperative and postoperative Knee Society scores. *P* values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Thirty four of the index arthroplasties had been done at our institution and 37 were done elsewhere and referred to us for the care of the infected knee arthroplasty. Table 1 summarises demographic data of TKA-associated infection in 71 patients and follow-up time. The underlying diagnosis leading to the index knee replacement was osteoarthritis (OA) in 66 patients, posttraumatic arthritis in 4 patients, and rheumatoid arthritis (RA) in one patient.

Patients were followed up at regular intervals after arthroplasty by examination. All patients had a minimum of 5 years of follow-up. Thirty-three patients had risk-factors for prosthetic joint-associated infection as presented in Table 2. Many of these patients had more than one risk-factor.

Table 1

Demographics

Median age (range), years	70 (43 – 88)
Male, <i>n</i> (%)	37 (52)
Female, <i>n</i> (%)	34 (48)
Right knee, <i>n</i> (%)	39 (55)
Left knee, <i>n</i> (%)	32 (45)
Median follow-up (range), years	10.8 (5 – 20)

Table 2

Risk-factors for prosthetic joint-associated infection in 33 patients

Obesity, <i>n</i>	18
Diabetes mellitus, <i>n</i>	15
Hypothyroidism, <i>n</i>	14
Chronic steroid use, <i>n</i>	11
Malignancy and chemotherapy or radiotherapy, <i>n</i>	7
Long term tobacco use (over 40 years), <i>n</i>	7
Renal failure, <i>n</i>	2
Alcoholism, <i>n</i>	2
Dementia, <i>n</i>	1
MRSA infected hip, <i>n</i>	1

Table 3 presents infection's characteristics in our patient population. Preoperative knee aspiration yielded a positive culture in 57 cases (80.1%). In five knees two organisms were cultured. In five cases that yielded negative culture in knee aspirate, the intra-operative cultures were positive. The rest of the cases were diagnosed identifying gross purulence surrounding the prosthesis at the time of removal of the prosthesis,

trei de pacienți au prezentat factori de risc pentru infecții protetice articulare (Tabelul 2); o serie de pacienți au avut mai mult de un factor de risc.

Tabelul 3 caracterizează infecția de proteză totală de genunchi. Aspirația din genunchi preoperatoriu a dat rezultate pozitive de culturi în 57 (80,1%) de cazuri. Din cinci genunchi au fost cultivate două tipuri de microorganisme. În cinci cazuri au fost determinate culturi negative prin aspirație, însă pozitive intraoperatoriu. Restul cazurilor au fost diagnosticate datorită unui lizereu purulent dens în jurul protezei în momentul înlăturării ei, sau unui tablou inflamator acut la examinarea histopatologică intraoperatorie, sau datorită unei comunicări a fistulei cu proteza.

Tabelul 3
Caracteristici ale infecției de proteză totală de genunchi

Mediana duratei dintre ATG și prima infecție (extreme), luni	36,6 (0,3 – 206)
Infecție repetată, <i>n</i> (%)	10 (14)
Tipul de infecție	
Acută (≤ 4 săptămâni), <i>n</i> (%)	8 (11)
Hematogenă acută, <i>n</i> (%)	15 (21)
Cronică (> 4 săptămâni), <i>n</i> (%)	48 (68)
Markeri	
Mediana vitezei de sedimentare a hematiilor (extreme), mm/h	58,5 (14 – 133)
Mediana nivelului de proteină C-reactivă (extreme), mg/L	77,2 (0,15 – 413)
Mediana numărului de leucocite (extreme), [mm^3] ⁻¹	10300 (5200 – 19400)
Mediana proporției de polimorfonucleare (extreme), %	71,3 (25,0 – 89,4)
Mediana numărului de leucocite în aspiratul din genunchi (extreme), [mm^3] ⁻¹	45606 (22600 – 79640)
Mediana proporției de polimorfonucleare în aspiratul din genunchi (extreme), %	77,2 (43 – 97)

Microorganismele izolate în cazurile de infecții totale ale protezei de genunchi sunt menționate în Tabelul 4. Agenții Gram-pozitivi au cauzat infectarea în cele mai multe cazuri. Metodele de tratament ale primei infectări de ATG sunt prezentate în Tabelul 5. Cincizeci și nouă de pacienți au fost supuși înlocuirii protezei în două etape. Cinci pacienți au suportat de două ori schimbul de proteză în două etape, din cauza reinfectării. Doi dintre acești pacienți au făcut reinfecție și a treia oară, fapt care impus artrodeza genunchiului. La un pacient, prima încercare de artrodeza a eșuat, pe când cea de a doua a dat rezultate pozitive. La un pacient, după artrodeza, infecția a continuat să persiste sub forma osteomielitei cronice. La un pacient cu infecție persistentă s-a efectuat doar tratament cu antibiotice, deoarece acesta refuzase orice altă intervenție chirurgicală.

Intervenția în două etape a constat în eliminarea tuturor componentelor protetice, înlocuirii cimentului vechi cu unul

acute inflammation on operative histopathologic examination, or a sinus tract communicated with the prosthesis.

Table 3
Characteristics of total knee arthroplasty infection

Median time between the index TKA and first infection (range), months	36.6 (0.3 – 206)
Re-infection, <i>n</i> (%)	10 (14)
Type of infection	
Acute (≤ 4 weeks), <i>n</i> (%)	8 (11)
Acute hematogenic, <i>n</i> (%)	15 (21)
Chronic (> 4 weeks), <i>n</i> (%)	48 (68)
Markers	
Median erythrocyte sedimentation rate (range), mm/hr	58.5 (14 – 133)
Median C-reactive protein (range)	77.2 (0.15 – 413)
Median white blood cell (WBC) count (range)	10300 (5200 – 19400)
Median polymorphonuclear (PMN) leucocytes (range), %	71.3 (25 – 89.4)
Median knee aspirate WBC count (range)	45606 (22600 – 79640)
Median knee aspirate PMN leucocytes (range), %	77.2 (43 – 97)

Pathogens isolated from cases of total knee arthroplasty infections were presented in Table 4. Gram-positive microorganisms were responsible for the infection in most knees. The treatment methods of first TKA infection are presented in Table 5. Fifty nine patients underwent two stage prosthesis exchanges. Five patients experienced two stage prosthesis exchanges twice because of reinfection. Two of these patients became reinfected third time and ended up with arthrodesis. In one patient first attempt to arthrodesis failed but second was successful. In one patient infection persisted after arthrodesis leading to chronic osteomyelitis. In one patient the infection persisted but he refused anymore surgical treatment and he was on suppressive antibiotic therapy.

The two-staged procedures included removal of all prosthetic components and cement, and placement of static antibiotic-loaded cement followed by organism-specific intravenous antibiotic therapy and delayed reimplantation of the total knee prosthesis fixed with antibiotic-loaded bone cement. First stage consisted of excision of the sinuses, drainage of all abscesses and removal of all components, cement, foreign materials and any potentially infected tissues.

Minimum three sets of deep cultures (aerobic and anaerobic) were taken from the joint fluid, soft tissue and bone at the time of debridement. The choice of antibiotics in the cement was determined according to the results of bacterial cultures obtaining from the draining sinuses or pre-operative joint aspirations. If the infecting micro-organism could not be found pre-operatively or if infection was an unexpected finding, we used a combination of vancomycin 1 gram per 40 gram cement pack with tobramycin 1.2 gram per cement pack. This antibiotic combination was used in 55 patients: in 51 cases

Tabelul 4

Agenți patogeni, izolați în cazurile de infecție a protezei totale de genunchi

Microorganism	n (%)
Stafilococi coagulazo-negativi, sensibili la meticilină	13 (18,5)
Stafilococi coagulazo-negativi, rezistenți la meticilină	13 (18,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la meticilină	8 (11,2)
<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)	8 (11,2)
Enterococi	5 (7)
Streptococul beta-hemolitic de grup B	3 (4,2)
Streptococul alfa-hemolitic	3 (4,2)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (4,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,4)
Streptococ beta-hemolitic de grup G	1 (1,4)
Streptococ gamma-hemolitic	1 (1,4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,4)
Streptococ difteroid	1 (1,4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1,4)
<i>Klebsiella</i>	1 (1,4)
Fără creștere	4 (5,6)

Tabelul 5

Tratamentul infecției de proteză totală de genunchi

Metode de tratament	Pacienți, n (%)
Înlocuirea protezei în două etape	59 (83)
Debridare cu menținerea protezei	5 (7,2)
Artrodeză	5 (7,2)
Excizia definitivă a artroplastiei	1 (1,4)
Garnitură tijată, impregnată cu antibiotic (tratament definitiv)	1 (1,4)

impregnat cu antibiotic bacteriostatic, totul acompaniat de antibioterapie intravenoasă țintită. Reprotezarea articulației genunchiului se face mai târziu, cu ciment osos impregnat cu antibiotice. Intervenția într-o singură etapă constat în excizia sinusurilor, drenajul abceselor și îndepărtarea tuturor componentelor, cimentului, corpurilor străine, precum și a țesuturilor potențial infectate.

Minim trei seturi de culturi (microorganismele aerobe și anaerobe) au fost extrase din lichidul articular, țesuturile moi și cel osos la momentul debridării. Alegerea antibioticului care să fie amestecat cu cimentul a fost făcută în funcție de sensibilitatea culturilor bacteriene, obținute fie din drenajul sinusurilor, fie din puncția-aspirație de genunchi preoperatoriu. În cazul în care infectarea nu a putut fi depistată preoperatoriu sau în cazul unei infecții neprevăzute, a fost folosită o combinație

Table 4

Pathogens isolated from cases of total knee arthroplasty infection

Microorganism	n (%)
Coagulase-negative staphylococci methicillin-sensitive	13 (18.5)
Coagulase-negative staphylococci methicillin-resistant	13 (18.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-sensitive	8 (11.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant	8 (11.2)
<i>Enterococci</i>	5 (7)
<i>Beta-hemolytic Streptococcus</i> group B	3 (4.2)
<i>alpha-hemolytic Streptococcus</i>	3 (4.2)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (4.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2.8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2.8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.4)
<i>Beta-hemolytic Streptococcus</i> group G	1 (1.4)
<i>gamma-hemolytic Streptococcus</i>	1 (1.4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus diptheroids</i>	1 (1.4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1.4)
<i>Klebsiella</i>	1 (1.4)
No growth	4 (5.6)

Table 5

Treatment of first TKA

Treatment method	Patients, n (%)
Two-stage exchange	59 (83)
Debridement and retention	5 (7.2)
Arthrodesis	5 (7.2)
Excision arthroplasty as definitive	1 (1.4)
Antibiotic impregnated rod-spacer as definitive	1 (1.4)

with Simplex cement (*Simplex™ P Bone Cement*, Stryker; Mahwah, New Jersey, United States) and in 4 cases with Palacos cement (*Palacos*, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany). Ampicillin was added once to this combination. Tobramycin alone (1.2 gram per 40 gram cement pack) was used in 5 patients. Ancef was combined with tobramycin one time. Vancomycin alone (1 gram per 40 gram cement pack) was used in 2 patients, one patient got reinfected. Gentamycin 160 mg per 40 gram cement pack) was used in 2 patients. The average duration of intravenous antibiotics treatment was 8 weeks. The selection was determined according to the microbiological assessment before operation and modified according to the results from the operative cultures.

The median interval between resection and reimplantation was 116 days (range, 28–666 days). The second-stage

de 1 gram de vancomicină și 1,2 grame de tobramicină pentru un pachet de 40 de grame de ciment. Această combinație de antibiotice a fost folosită la 55 de pacienți: în 51 de cazuri – cu ciment Simplex (*Ciment Simplex P Bone™*, Stryker; Mahwah, New Jersey, SUA) și în 4 cazuri – cu ciment Palacos (*Palacos; Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germania*). Ampicilina a fost adăugată la această combinație numai o singură dată. Doar tobramicină (1,2 grame la un pachet de 40 de grame de ciment) a fost aplicată la 5 pacienți. Cefazolina a fost combinată cu tobramicina o singură dată. Numai vancomicină a fost administrată (1 gram la un pachet de 40 de grame de ciment) la 2 pacienți, dintre care la unul s-a reinfecat proteza. Gentamicina (160 mg la un pachet de 40 de grame de ciment) a fost utilizată la 2 pacienți. Durata medie a antibioterapiei intravenoase a fost de 8 săptămâni. Selectarea antibioticelor a fost efectuată în funcție de sensibilitatea microorganismelor; estimată preoperatoriu și modificată, la necesitate, în funcție de rezultatele intraoperatorii.

Mediana răstimpului dintre rezecție și reimplantare a fost de 116 zile (extreme: 28–666 de zile). Cea de a doua etapă a intervenției a fost realizată după vindecarea plăgii și revenirea markerilor inflamatorii la valori normale. Minim trei seturi de culturi bacteriene au fost luate la a doua etapă. În timpul reimplantării, toate protezele au fost fixate cu ciment osos, impregnat cu antibiotice (vancomicină 1 gram și tobramicină 1,2 grame la 80 de grame de ciment). Această combinație de antibiotice cu ciment Simplex a fost folosită la 29 de pacienți. Tobramicina singură (1,2 grame per 80 de grame de ciment) a fost aplicată la 18 pacienți. Vancomicina singură (1 gram per 80 de grame de ciment) – la 15 pacienți. Cefazolina singură (1 gram per 40 de grame de ciment) – la 2 pacienți.

După reimplantare, antibioticele au fost suspendate atunci, când au venit rezultatele culturilor din eșantioanele prelevate intraoperatoriu; excepție au făcut 2 pacienți (2 genunchi), la care s-au prescris o antibioterapie perorală de lungă durată.

La sfârșitul perioadei de supraveghere, 17 (24%) genunchi au necesitat reintervenție. La zece genunchi (14%) au trebuit îndepărtate componentele din cauza reinfecției; la 2 (2,5%) genunchi – înlăturarea hematomului și debridare; un genunchi (1,4%) a necesitat scurtarea tijei protezei din cauza durerii provocate; un genunchi (1,4%) – reducere deschisă a dislocării; un genunchi (1,4%) – îndepărtarea șuruburilor asamblajului din cauza durerii provocate; 1 genunchi (1,4%) a necesitat amputare.

Doi genunchi au fost reinfecțati de 3 ori, trei genunchi – de două ori. Mediana răstimpului dintre prima infectare și infectarea repetată a protezei a fost de 1,2 ani, cu extreme cuprinse între 0,04 și 2,5 ani. Șase dintre acești pacienți au fost imunocompromiși (din cauza diabetului zaharat, chimioterapiei, utilizării de corticosteroizi sau imunosupresoare, aferente transplantului renal); toți șase pacienți sufereau de obezitate. A existat o asociere semnificativă între starea de imunodeficiență a pacientului și reintervenția pentru infecția protezei.

Analiza curbelor Kaplan-Meier „de supraviețuire” a consta-

procedure was carried out when the wound had healed, the inflammatory markers had returned to normal and surgery was medically feasible. Minimum three sets of deep bacterial cultures were taken at the second stage. During reimplantation all prostheses were fixed with antibiotic-loaded bone cement. The antibiotics used in antibiotic-loaded cement were a combination of vancomycin 1 gram per 80 gram of cement with tobramycin 1.2 gram per 80 gram of cement. This antibiotic combination was used in 29 patients with Simplex cement. Tobramycin alone (1.2 gram per 80 gram cement) was used in 18 patients. Vancomycin alone (1 gram per 80 gram cement) was used in 15 patients. Ancef alone (1 gram per 40 gram cement) was used in 2 patients.

After reimplantation, antibiotics were stopped when the intraoperative cultures were finalized except in 2 patients (2 knees) in whom chronic oral suppressive antibiotic therapy was used.

At final follow up, 17 knees (24%) had required reoperation. Ten knees (14%) required component removal for reinfection, two knees (2.5%) required hematoma irrigation and debridement, one knee (1.4%) required revision for stem end pain – revision to shorter stem, one knee (1.4%) required open reduction for dislocation, one knee (1.4%) required painful retained hardware removal – screws, one knee (1.4%) required amputation.

Two knees were reinfected 3 times, three knees – two times. The median time to first reoperation for reinfection was 1.2 years (range, 0.04–2.5 years). Of these ten patients, six were immunocompromised (due to diabetes, chemotherapy, corticosteroid use, or immunosuppressive medication related to renal transplantation). All six patients were obese. There was a significant association between a patient's immunocompromised status and reoperation for infection.

By Kaplan-Meier survival analysis the estimated survivals free of reoperation for infection were 90.5% (confidence intervals, 85.3% – 96.1%) at 5 years and 82% (confidence intervals, 70.3% – 94.5%) at 10 years (Figure 1). In particular, the estimated survivals free of reoperation for infection at 5 years and 10 years were 90.9% and 87.1%, respectively in patients who were not immunocompromised and 89.4% and 72.3%, respectively, in those who were immunocompromised.

Four reinfections occurred in the first year after reoperation and six occurred after the first year. Three of the four infections in the first year were with the same microorganism; four of the six infections after the first year were with the same organism. In most cases of reinfection there was cultured the same organism but more virulent (methicillin-sensitivity turned in methicillin-resistance). The difference in recurrence rate between patients with methicillin-resistant organisms and methicillin-sensitive organisms was not significant.

The preoperative Knee Society Pain and Function scores improved significantly when compared with scores calculated at final follow-up (patients that ended up with arthrodesis or amputation were excluded).

The preoperative pain scores improved ($p < 0.01$) from a

tat că la 5 ani fără reintervenție au ajuns 90,5% (95% CI între 85,3 și 96,1%) dintre pacienți, iar la 10 ani – 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%), Figura 1. În plan particular, pacienții cu statut imun necompromis au ajuns la 5 ani și la 10 ani fără necesitate de reintervenție în proporție de 90,9% și, respectiv, de 87,1%, iar cei cu statut imun compromis – în proporție de, respectiv, 89,4% și 72,3%.

Patru cazuri de reinfecție s-au produs în primul an după reintervenție, iar șase – după un an. Trei dintre cele patru cazuri infectate în primul an și patru dintre cele 6 cazuri infectate după un an au fost produse de același agent patogen, dar cu o virulență sporită (meticilino-sensibili transformați în metilino-rezistenți). Diferența dintre ratele de recurență între pacienții cu organisme rezistente la metilina și organisme sensibile la metilina nu a fost semnificativă.

La sfârșitul perioadei de supraveghere, a fost constatată o ameliorare semnificativă a indicatorilor scorurilor de durere și de funcție ai Societății Genunchiului (engl. *Knee Society Pain and Function scores*), comparativ cu perioada preoperatorie; din analiză au fost excluse cazurile soldate cu artrodeză sau amputație.

Scorul de durere s-a îmbunătățit de la o mediană preoperatorie de 48 de puncte (extreme 5–82 de puncte) la o mediană postoperatorie de 87 de puncte (extreme 33–96 de puncte), $p < 0,01$. Scorul funcțional s-a îmbunătățit de la o mediană preoperatorie de 7 puncte (extreme 0–89 de puncte) la o mediană postoperatorie de 46 de puncte (extreme 14–100 de puncte), $p < 0,01$. Amplituda mișării (engl. *Range of Motion, ROM*) a avut o mediană preoperatorie de 61° (extreme 30° – 118°), iar ROM la ultima examinare – o mediană de 100° (extreme 55° – 120°). Mediana schimbării a fost de 15° ($p < 0,01$), variind, ca extreme, între o diminuare de 25° și o ameliorare de 60° .

Discuții

Infecția după artroplastia totală de genunchi este considerată a fi cea mai severă complicație a intervenției, pentru care, deocamdată, nu au fost găsite soluții pentru a obține rezultate bune. În studiul dat, au fost evaluate rezultatele la termen mediu și lung ale infecției de ATG, tratate prin diferite metode.

Reimplantarea întârziată, efectuată după tratamentele în două etape și folosirea de polimetil metacrilat (PMMA), im-

median of 48 points (range, 5 – 82 points) to a median of 87 points (range, 33 – 96 points) postoperatively. Preoperative functional scores improved ($p < 0,01$) from a median of 7 points (range, 0 – 89 points) to a median of 46 points (range, 14 – 100 points) postoperatively. The preoperative range of motion (ROM) had a median of 61° (range, 30° – 118°), and the ROM at last follow-up had a median of 100° (range, 55° – 120°). The

median change was an improvement ($p < 0,01$) of 15° , ranging from a loss of 25° to a gain of 60° .

Discussion

Infection is commonly considered one of the most devastating possible complications following total knee arthroplasty for which we have yet to achieve optimal outcomes. In the present study, the characteristics and mid-term to long-term outcomes of TKA-associated infections treated with different types of approaches were evaluated.

Delayed reimplantation following two-stage treatment protocols using antibiotic laden polymethyl methacrylate (PMMA) spacers remains the most popular approach discussed in the recent literature [3, 14, 20, 21]. The use of antibiotic-impregnated cement spacers as local delivery devices to treat periprosthetic infections in either single-stage [22] or two-stage surgery [16, 23] is now well established. Traditionally, two-stage exchange, combined with treatment with intravenous antibiotics for 6-8 weeks, is the preferred regimen in many centers [3, 14, 20, 21].

Initially, a two-stage procedure with delayed reimplantation after administration of 4 to 6 weeks of intravenous antibiotics and without the use of antibiotics in the fixation cement yielded an 88% success rate for eradication of infection [24]. The addition of antibiotics to cement fixation at the second stage of a delayed reimplantation has yielded over 90% [25] success at 5 years and up to 85% at 10 years with implant removal for reinfection as the end point [23].

In our study, the estimated survivorship free of implant revision for reinfection was 90.5% (95% confidence intervals, 85.3% to 96.1%) at 5 years and 82% (95% confidence intervals, 70.3% to 94.5%) at 10 years after two-stage exchange treatment. The estimated survivorship free of implant revision for reinfection is much lower in immunocompromised patients.

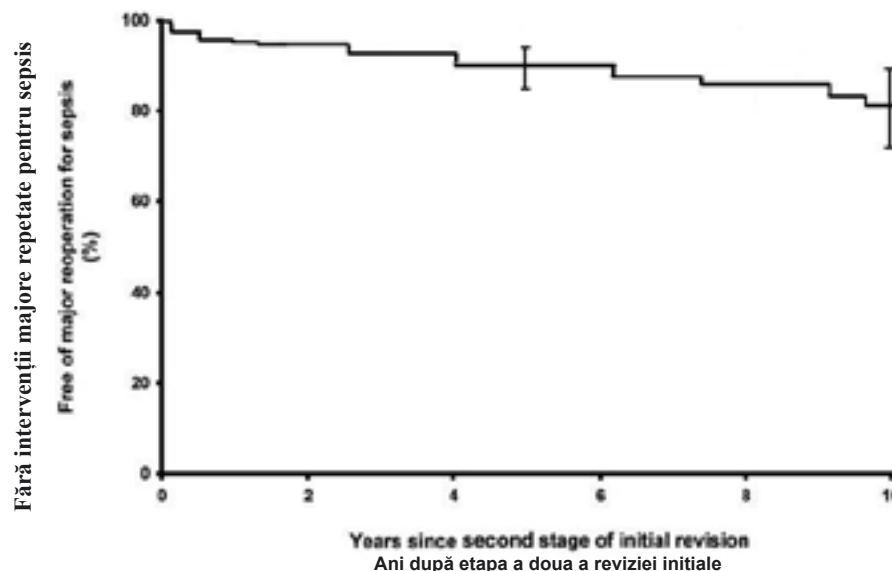


Fig. 1 Curba Kaplan-Meier a duratei fără intervenții majore repetate pentru infecția de artroplastie totală de genunchi.

Fig. 1 Survivals free of reoperation.

pregnat cu antibiotice, rămâne a fi cea mai populară abordare, discutată în literatura recentă [3, 14, 20, 21]. Utilizarea garniturilor cimentate, impregnate cu antibiotice pentru tratamentul local al infecțiilor periprotetice, atât în cadrul strategiilor într-o singură etapă [22], cât și în două etape [16, 23], este bine fundamentată la momentul actual. În mod tradițional, abordarea în două etape, combinată cu antibioterapia intravenoasă timp de 6-8 săptămâni, este metoda preferată de multe instituții medicale [3, 14, 20, 21].

Mai înainte, practicarea strategiei în două etape, cu reprotizare întârziată și antibioterapie intravenoasă timp de 4-8 săptămâni, dar fără utilizarea garniturilor cimentate, impregnate cu antibiotice, asigura o rată de succes de 88% [24]. Impregnarea cimentului cu antibiotice la a doua etapă a reimplantării întârziate a condus la obținerea unor rate de succes de peste 90% la 5 ani [25] și de până la 85% - la 10 ani (punctul final fiind îndepărtarea implantului din cauza reinfecției) [23].

În studiul nostru, după înlocuirea în două etape a protezei infectate, proporția de pacienți cu „supraviețuirea” fără reinfecție a implantului la 5 ani postoperatoriu a fost de 90,5% (95% CI între 85,3% și 96,1%) și la 10 ani - de 82% (95% CI între 70,3% și 94,5%); pacienții imunocompromiși au prezentat rezultate semnificativ inferioare.

Cinci pacienți, care s-au infectat repetat, au avut multipli factori de risc (Tabelul 2). În seria noastră, aproximativ o pătrime dintre pacienții tratați prin metoda în două etape, au necesitat reintervenție; dintre acestea, 14% s-au infectat din nou în primii 2,5 ani. Ulterior, jumătate dintre pacienții reinfecțiați, au mai făcut o infecție de implant. În majoritatea cazurilor de reinfecție, agentul patogen a fost același, însă prezenta o virulență sporită.

Haleem A. și colab. (2004) descrie o serie de 94 de pacienți (96 de genunchi infectați), tratați prin metoda reimplantării în două trepte, în care 16% au necesitat reintervenție: 9% - înlăturarea componentelor infectate și 6% - mobilizare aseptică [23]. Mediana timpului până la reintervenție din cauza infecției a fost de 1 an (extreme, 0,1-9,8 ani). Reimplantarea în două etape a fost cea mai de succes opțiune terapeutică și ar trebui să fie utilizată ori de câte ori este posibilă, în scopul eradicării definitive a infecției și asigurării mobilității articulației genunchiului. În infecțiile periprotetice, asociate cu distrugere și pierderea masivă de țesut osos, noi am folosit ciment impregnat cu antibiotic pentru fixarea stabilă a genunchiului cu garnitură tijată; astfel, a fost asigurată distribuția locală de antibiotic, menținerea spațiului articular, păstrarea nivelului de tensiune a țesuturilor moi în jurul articulației prin îmbunătățirea stabilității și menținerii lungimii ei [26].

Reprotezarea totală a articulației genunchiului, urmând metoda în 2 etape, poate asigura nu numai vindecarea infecției, dar și păstrarea unui genunchi durabil, cu un rezultat funcțional excelent, fapt confirmat de ameliorarea scorului KSS. Adăugarea de antibiotice în cimentul osos nu pare să pună în pericol integritatea pe termen lung a protezei, fapt care a fost confirmat ulterior de lipsa de linii radiotransparențe semnificative la monitorizarea pacienților timp de până la

Five patients that became reinfected repeatedly had multiple risk factors presented in Table 2. In our series, about one fourth of patient treated with two-stage exchange required reoperation, 14% became reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients got reinfected repeatedly. In most cases patients were reinfected with the same microorganism but more virulent.

In Haleem *et al.* (2004) series of 94 patients (96 infected knees) treated with two-stage reimplantation 16% had required reoperation: 9% had component removal for reinfec-tion and 6% were revised for aseptic loosening [23]. The median time to reoperation for reinfec-tion was 1 year (range, 0.1-9.8 years). Two-stage reimplantation has been the most successful functional option and should be used whenever possible to definitively eradicate the infection and ensure good function of the knee joint. In periprosthetic infections associated with bone destruction and massive loss we used an antibiotic-impregnated cement rod-spacer that provided stable fixation across the knee, local antibiotic delivery, maintained the joint space, preserved soft-tissue tension around the joint through enhanced stability and length maintenance [26].

Total knee arthroplasties reimplanted using the 2-stage technique can provide not only cure of infection but also a durable knee that has an excellent functional result, as confirmed by improved knee score. Inclusion of antibiotics in bone cement appears not to jeopardize the long-term integrity of the prosthesis, as shown by lack of significant radiolucent lines at follow up for as long as 20 years (mean, 10.8 years). Antibiotic concentrations associated with antibiotic bone cements may cause skeletal cell toxicity [27]. An adequate balance between the targeted microbicidal effects and host cellular toxicity is critical for skeletal cell survival and function. We did not have any revision for aseptic loosening in our series.

In the present study five patients (7.2%) were treated with debridement and retention. Four of these patients were with acute (less than 4 weeks) infection, one with acute haematogenous infection. In four patients (80%) the success rate was 100%. These patients had a low virulence infection. Infection persisted in one patient with MRSA and he underwent two-stage exchange. Mont *et al.* (1997) reported a failure rate of only 17% in 24 patients with post-operative or late haematogenous infections [28].

The type of infection had a crucial effect on the outcome. The short duration of infection in patients with acute and acute haematogenous infections is a prerequisite for a favourable outcome with debridement and retention. Debridement with retention of the knee arthroplasty can give a similar outcome to two-stage exchange in a healthy patients with acute and acute haematogenous infections with a short duration of symptoms (<4 weeks), a low virulence and an antibiotic sensitive microorganism, a stable implant, reasonable skin and soft-tissue quality, and adequate antimicrobial therapy. If the components are unstable, the patient is immune compromised, the organism is resistant to antibiotics, or the infection

20 de ani (cu o medie de 10,8 ani). Concentrația de antibiotice din cimentul osos poate produce fenomene de toxicitate celulară a scheletului [27]. Un echilibru adecvat între efectele microbicide vizate și toxicitatea față de celulele-gazdă este critica pentru supraviețuirea și buna funcționare a celulelor scheletului. În seria noastră de pacienți, nu am înregistrat nici un caz de revizuire pentru relaxare aseptică.

În prezentul studiu, cinci pacienți (7,2%) au fost tratați prin debridare și imobilizare. Patru dintre acești pacienți au avut infecție acută (<4 săptămâni), iar unul – infecție acută hematogenă; la patru pacienți (80%) rata de succes a fost de 100%, deoarece infecția a avut o virulență redusă. Infecția a persistat la un pacient cu MRSA, care a beneficiat, apoi, de re-protezare în două etape. Mont M. și coaut. (1997) a raportat o rată de eșec de doar 17% din 24 de pacienți cu infecție postoperatorie sau hematogenă tardive [28].

Tipul de infecție a avut un efect decisiv asupra rezultatului. Instalarea recentă a infecției hematogene acute este o condiție prealabilă pentru un rezultat favorabil dat de debridare și imobilizare. Debridarea și imobilizarea genunchiului protezat asigură rezultate similare cu înlocuirea în două etape în cazul pacienților fără comorbidități, cu infecție acută sau hematogenă acută, recent simptomatică (<4 săptămâni), cu microorganisme sensibile la antibiotic și virulență scăzută, cu implant fix, cu calitate bună a pielii și a țesuturilor moi și cu terapie antimicrobiană adecvată. În cazul în care componentele protezei sunt instabile, pacientul este imunologic compromis, bacteriile sunt rezistente la antibiotice, sau infecția a fost activă mai mult de 4 săptămâni, probabilitatea salvării protezei este foarte redusă [15].

Rezecția artroplastiei sau amputarea sunt considerate a fi alternative acceptabile la pacienții cu comorbidități severe, care nu vor mai putea face față tratamentului chirurgical reconstructiv. Intervenția în două etape – rezecția artroplastiei cu impregnarea garniturii de ciment sau garniturii tijate cu antibiotic, antibioterapia sistemică, apoi – artrodeza genunchiului reprezintă o opțiune valoroasă, soldată cu rezultate bune [29].

Recuperarea prin fuziunea de genunchi într-o singură etapă poate fi recomandată la pacienții care nu pot face față intervențiilor multiple [30]. Amputarea, rezecția artroplastiei și artrodeza sunt considerate proceduri de salvare în scopul eradicării infecției.

Punctele forte ale studiului nostru sunt numărul mare de pacienți incluși și perioada îndelungată de supraveghere. Puncte slabe includ diversitatea metodelor de tratament abordate și caracterul retrospectiv al cercetării.

Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, soldată cu o rată înaltă de rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Tratamentul ATG infectate trebuie ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata infecției, starea imunologică a pacienților, stabilitatea implantului, agentul patogen, calitatea și integritatea osului și a țesuturilor moi.

Abordarea artroplastiei infectate trebuie să fie multidisciplinară, cu implicarea directă a specialiștilor-infecționiști, în

has been active for more than 4 weeks, the probability of successful retention of the components is very low [15].

Resection arthroplasty or amputation is considered satisfactory alternative in patients with extensive comorbid conditions, who will not tolerate more elaborate attempts at reconstruction. Two-stage procedure – resection arthroplasty with insertion of antibiotic-impregnated cement spacers or of antibiotic-impregnated cement rod-spacers, systemic antibiotics, and then arthrodesis of the knee is a valuable option used with good results [29].

Salvage via knee fusion in a single stage [30] may be preferable in those patients unsuitable for multiple procedures. Amputation, resection arthroplasty, arthrodesis are salvage procedures when the goal is the eradication of infection.

The strengths of this study include the large number of patients and the mid-term to long-term follow up period. Weaknesses include the diversity of treatment methods and retrospective study design.

TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infection (acute or chronic), the duration of infection, the patients' immunologic status, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

Management of infected arthroplasties requires an appropriate multi-disciplinary approach with close involvement of the infectious disease team to identify the pathogens involved [12, 13] and treat the patient appropriately.

Future directions are oriented toward new engineered antibiotic implant surfaces such as innovative self-protective implant with covalently bound antibiotics: a covalently linked vancomycin-titanium implant interface that prevents and eliminates bacterial colonization and is viewed as a potential new tool in preventing or eliminating periprosthetic infection [31-34].

A vancomycin-containing sol-gel film on Ti alloy implants with predictable release kinetics significantly inhibits *S. aureus* adhesion and can be used for the targeted delivery of antibiotics for the treatment of periprosthetic infections [35, 36]. Antibiotics or other active molecules that are tethered to the implant surface through a permanent covalent bond and tethering of antibiotics or other biofactors are likely to transform the practice of orthopedic. This new technology has the potential to eliminate periprosthetic infection, a major and growing problem in orthopedic practice [37-39].

Conclusions

TKA infections treatment is a difficult task leading to a high rate of unsatisfactory mid-term and long-term results. About one fourth of patient require reoperation, 14% become reinfected in first 2.5 years. Half of reinfected patients get reinfected repeatedly. In most cases patients are reinfected with the same microorganism but more virulent. TKA infection treatment option should be chosen according to the type of infec-

scopul identificării exacte a agentului patogen și prescrierii unui tratament corespunzător [12, 13].

Direcțiile viitoare de cercetare trebuie focalizate la crearea unor noi suprafețe de proteză, ca de exemplu, implanturile autoprotectoare, unde antibioticul este legat covalent de materialul pieselor. Astfel, implantul cu vancomicină, legată covalent de titanul protezei, previne și elimină colonizarea bacteriană și este considerat a fi o abordare nouă în prevenirea sau eliminarea infecției periprotetice [31-34].

Acoperirea implanturilor din aliaj de titan cu un film sol-gel de vancomicină, cu o cinetică de eliberare predictibilă a antibioticului, inhibă simțitor adeziunea *Staphylococcus aureus* și pot fi utilizate pentru eliberarea *in-situ* a preparatului pentru tratamentul infecțiilor periprotetice [35, 36]. Antibioticele sau alte molecule active, care pot fi legate covalent de suprafața implantului pot produce o adevărată schimbare a practicii ortopedice. Această nouă tehnologie are ambiția să elimine infecția periprotetică, care, actualmente este o problemă majoră și în creștere în practica ortopedică [37, 38, 39].

Concluzii

Tratamentul ATG infectate este o sarcină dificilă, cu rezultate nesatisfăcătoare la termen mediu și lung. Aproximativ fiecare al patrulea pacient a necesitat o reintervenție, iar 14% dintre pacienți s-au reinfectat în primii 2,5 ani. Jumătate dintre pacienții cu reinfecție a ATG s-au reinfectat din nou. În majoritatea cazurilor, pacienții s-au reinfectat cu același microorganism, dar mai virulent. Tratamentul unei ATG infectate ar putea fi ales în funcție de tipul de infecție (acută sau cronică), durata ei, stabilitatea implantului, specia agentului patogen, calitatea și integritatea osului și țesutului moale.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

Referințe / references

1. Bashinskaya B., Zimmerman R., Walcott B., Antoci V. Arthroplasty utilization in the United States is predicted by age-specific population groups. *ISRN Orthop.*, 2012; 2012 pii: 185938.
2. Diaz-Ledezma C., Parvizi J., Zhou Y., Antoci V., Ducheyne P., Freiberg A. *et al.* Prosthesis selection. *J Orthop Res.*, 2014; 32 (Suppl 1): S90-7.
3. Ghanem E., Restrepo C., Joshi A., Hozack W., Sharkey P., Parvizi J. Periprosthetic infection does not preclude good outcome for revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 54-59.
4. Blom A., Brown J., Taylor A., Pattison G., Whitehouse S., Bannister G. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*, 2004; 86: 688-691.
5. Haddad F., Adejuwon A. The management of infected total knee arthroplasty. *Orthopedics*, 2007; 30(9): 779-780.
6. Laffer R., Graber P., Ochsner P., Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clinical Microbiology and Infection*, 2006; 12(5): 433-439.
7. Herbert C., Williams R., Levy R., Barrack R. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*, 1994; 331: 140-145.
8. Windsor R., Insall J., Urs W., Miller D., Brause B. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am*, 1990; 72: 272-278.
9. Backe H., Wolff D., Windsor R. Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation: results of subsequent 2-stage reimplantation. *Clin Orthop Relat Res*, 1996; 331: 125-131.
10. McPherson E., Patzakis M., Gross J., Holtom P., Song M., Dorr L.

tion (acute or chronic), the duration of infection, the stability of the implant, the type of microorganism causing infection, bone quality and integrity, and the quality of the soft-tissue.

Level of Evidence: Therapeutic Level III.

Conflict of interest

Nothing to declare.

Authors' contribution

All authors contributed equally in conducting research and writing of the manuscript.

- Infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1997; 341: 73-81.
11. Whiteside L. Treatment of infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1994; 299: 169-172.
 12. Parvizi J., Jacovides C., Antoci V., Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*, 2011; 93 (24): 2242-8.
 13. Ghanem E., Antoci V. Jr., Pulido L., Joshi A., Hozack W., Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*, 2009; 13 (6): e444-9.
 14. Tsukayama D., Goldberg V., Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2003; 85: 75-80.
 15. Segawa H., Tsukayama D., Kyle R., Becker D., Gustilo R. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*, 1999; 81: 1434-1445.
 16. Burnett R., Kelly M., Hanssen A., Barrack R. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 464: 164-178.
 17. Ewald F. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res*, 1989; 248: 9-12.
 18. Insall J., Dorr L., Scott R., Scott W. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res*, 1989; 248: 13-14.
 19. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA*, 1958; 53: 457-481.
 20. Cui Q., Mihalko W., Shields J., Ries M., Saleh K. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2007; 89: 871-882.
 21. Pitto R., Spika I. Antibiotic-loaded bone cement spacers in two-stage management of infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*, 2004; 28: 129-133.
 22. Callaghan J., Katz R., Johnston R. One-stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study. *Clin Orthop Relat Res*, 1999; 369: 139-143.
 23. Haleem A., Berry D., Hanssen A. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 2004; 428: 35-39.
 24. Insall J., Thompson F., Brause B. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 1983; 65: 1087-1098.
 25. Masri B., Kendall R., Duncan C., Beauchamp C., McGraw R., Bora B. Two-stage exchange arthroplasty using a functional antibiotic-loaded spacer in the treatment of the infected knee replacement: the Vancouver experience. *Semin Arthroplasty*, 1994; 5: 122-136.
 26. Antoci V., Phillips M., Antoci V. Jr., Krackow K. Using an antibiotic-impregnated cement rod-spacer in the treatment of infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop*, 2009; 38: 31-33.
 27. Antoci V. Jr., Adams C., Hickok N., Shapiro I., Parvizi J. Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity *in vitro*. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 462: 200-6.
 28. Mont M., Waldman B., Banerjee C., Pacheco I., Hungerford D. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 1997; 12: 426-433.
 29. Antoci V., Phillips M., Antoci V. Jr., Krackow K. The treatment of recurrent chronic infected total knee arthroplasty with a two-stage procedure. *J Arthroplasty*, 2009; 24: 159.e13-159.e17.
 30. VanRyn J., Verebelyi D. One-stage debridement and knee fusion for infected total knee arthroplasty using the hybrid frame. *J Arthroplasty*, 2002; 17: 129-134.
 31. Antoci V. Jr., King S., Jose B., Parvizi J., Zeiger A., Wickstrom E. *et al*. Vancomycin covalently bonded to titanium alloy prevents bacterial colonization. *J Orthop Res*, 2007; 25 (7): 858-66.
 32. Antoci V. Jr., Adams C., Hickok N., Shapiro I., Parvizi J. Vancomycin bound to Ti rods reduces periprosthetic infection: preliminary study. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 88-95.
 33. Antoci V. Jr., Adams C., Parvizi J., Ducheyne P., Shapiro I., Hickok N. Covalently attached vancomycin provides a nanoscale antibacterial surface. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; 461: 81-87.
 34. Antoci V. Jr., Adams C., Parvizi J., Davidson H., Composto R., Freeman T. *et al*. The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection. *Biomaterials*, 2008; 29 (35): 4684-90.
 35. Adams C., Antoci V. Jr., Harrison G., Patal P., Freeman T., Shapiro I. *et al*. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on implant surfaces successfully controls osteomyelitis. *J Orthop Res*, 2009; 27 (6): 701-9.
 36. Radin S., Antoci V., Hickok N., Adams C., Parvizi J., Shapiro I., Ducheyne P. *In vitro* and *in vivo* bactericidal effect of Sol-Gel/antibiotic thin films on fixation devices. *Key Engineering Materials*, 330, 1323-1326.
 37. Parvizi J., Antoci V. Jr., Hickok N., Shapiro I. Selfprotective smart orthopedic implants. *Expert Rev Med Devices*, 2007; 4 (1): 55-64.
 38. Edupuganti O., Antoci V. Jr., King S., Jose B., Adams C., Parvizi J., Shapiro I., Zeiger A., Hickok N., Wickstrom E. Covalent bonding of vancomycin to Ti₆Al₄V alloy pins provides long-term inhibition of *Staphylococcus aureus* colonization. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007; 17 (10): 2692-6.
 39. Jose B., Antoci V. Jr., Zeiger A., Wickstrom E., Hickok N. Vancomycin covalently bonded to titanium beads kills *Staphylococcus aureus*. *Chem Biol*, 2005; 12 (9): 1041-8.

Variante de conexiune ale ramurilor plexului parotid: studiu pe cadavre

Angela Babuci^{1*}

¹*Catedra de anatomie a omului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Angela Babuci, asistent universitar

Catedra de anatomie a omului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: angela.babuci@usmf.md

Variations of connections of the parotid plexus branches: a cadaveric study

Angela Babuci^{1*}

¹*Chair of human anatomy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Angela Babuci, assistant professor

Chair of human anatomy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: angela.babuci@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cu toate că în ultimele decenii au fost realizate un șir de studii privind patologia nervului facial, variabilitatea anatomică interindividuală a acestui nerv nu a fost descrisă.

Ipoteza de cercetare

Studierea variantelor individuale de ramificare și a conexiunilor ramurilor plexului parotid, cu evidențierea diferențelor morfologice ce se întâlnesc pe ambele jumătăți ale feței la una și aceeași persoană, ar putea fi luate în considerație în intervențiile chirurgicale din regiunea oro-maxilo-facială pentru ameliorarea rezultatelor postoperatorii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost identificate diferențe semnificative de ramificare și conexiune ale ramurilor plexului parotid interindividuale și la una și aceeași persoană pe fiecare jumătate a feței.

What is not known yet, about the topic

Despite the fact that during the last decades a series of studies on the facial nerve pathology have been made, some of its morphological aspects remain a mystery expressed by individual variability of the facial nerve.

Research hypothesis

Studying the variants of ramification and individual specific features of the parotid plexus branches, their connections, morphological differences that occur on both halves of the face in the same person would certainly reduce iatrogenic effects in maxillofacial surgery and failures in plastic surgery.

Article's added novelty on this scientific topic

Obvious differences of branching and connections of the parotid plexus branches were identified on each half of the face in the same person.

Rezumat

Introducere. Microtraumatismele ramurilor plexului parotid în ablația tumorilor parotidiene, intervențiile chirurgicale ale regiunii oro-maxilo-faciale, operațiile plastice, ne-au determinat să realizăm un studiu de identificare a similitudinii și diferențelor de conexiune ale ramurilor plexului parotid la una și aceeași persoană.

Material și metode. Prin disecție bilaterală a regiunii faciale la 5 cadavre, fixate preventiv în soluție de formalină, au fost confecționate 10 piese anatomice ale ramurilor porțiunii extracraniene a nervului facial, care formează plexul parotid.

Rezultate. Disecția pieselor anatomice denotă, că ramurile plexului parotid prezintă variații de conexiune pe fiecare jumătate a feței la una și aceeași persoană. Conexiuni multiple și

Abstract

Introduction. Microtraumas of the parotid plexus branches in parotid tumor ablation, in maxillofacial and plastic surgery, induced us to study the similarity and differences of connection of the parotid plexus branches on both sides in the same person.

Material and methods. Ten specimens of the extracranial portion of the facial nerve and its branches, that form the parotid plexus, on the both sides of the face in 5 cadavers, fixed in formalin solution, were dissected in a bilateral pattern.

Results. Anatomical dissection of the specimens denotes that connections of the parotid plexus branches vary on each half of the face in the same person. Multiple connections and variants are characteristic for buccal branches of the parotid

variate sunt caracteristice pentru ramurile bucale ale plexului parotid, precum și ale acestora cu nervul infraorbital. Varietăți numerice și de conexiune sunt caracteristice și pentru ramura cervicală a facialului.

Concluzii. Variabilitatea anatomică individuală este una din caracteristicile principale ale porțiunii extracraniene a nervului facial, aspect important în reperarea trunchiului nervului facial și ramurilor plexului parotid în cazul unor eventuale intervenții chirurgicale în regiunea oro-maxilo-facială.

Cuvinte cheie: plex parotid, nerv facial, conexiuni, variabilitate individuală.

Introducere

Ramurile plexului parotid prezintă un vast teritoriu de inervație în toate regiunile anatomo-topografice ale feței, astfel, pe lângă agenții patogeni de origine bacteriană și virală, care pot cauza pareze și paralizii faciale, ramurile porțiunii extracraniene ale facialului prezintă un risc major de leziune în intervențiile chirurgicale ale regiunii oro-maxilo-faciale și în ablațiile tumorilor parotidiene [1, 2].

Incidența parezelor și paraliziiilor faciale este de circa 23 la 100.000 populație și afectează, în egală măsură, atât femeile, cât și bărbații [3] sau, conform datelor lui Sachs N. (2007) [9], frecvența parezelor și paraliziiilor faciale de diversă etiologie este de aproximativ 159.840 cazuri anual.

În ultimul timp, au devenit tot mai populare procedurile de întinerire și operațiile plastice. Rezultatele intervențiilor pe față sunt, deseori, impredictibile și neașteptate, dar acest fapt nu exprimă, neapărat, neprofesionalismul chirurgului plastic, ci pot fi determinate și de variabilitatea individuală a ramurilor nervului facialului și a conexiunilor lui. Microtraumatismele ramurilor terminale ale nervului facial în timpul intervențiilor chirurgicale din regiunea oro-maxilo-facială se pot solda cu modificări ale mimicii, în special atunci când mușchii feței sunt inervați de o singură ramificație terminală. La asemenea concluzii am ajuns în urma disecției pieselor anatomice ce relevă diferențe de traiect, variante de ramificare și conexiune ale ramurilor plexului parotid pe dreapta și pe stânga la una și aceeași persoană. Considerăm, că multitudinea variantelor de ramificare și conexiune ale ramurilor extra-pietroase ale nervului facial pot determina consecințe nedorite după intervenții chirurgicale.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe 10 piese anatomice fixate în soluție de formalină, care au fost obținute prin disecție bilaterală a nervului facial la 5 cadavre.

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (proces-verbal nr. 1 din 15.09.2014, președinte CEC – Mihail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Cercetarea a fost realizată pe material cadaveric din colecția Catedrei de anatomie a omului a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Printr-o incizie de la articulația temporo-mandibulară către unghiul mandibulei, s-a efectuat disecția anatomică a re-

plexus and those of the last with the infraorbital nerve. Numerical variants and connection variations of the cervical branch of the facial nerve were marked out.

Conclusions. Individual anatomical variability is one of the main specific features of the extracranial portion of the facial nerve, and it must be taken into consideration in indentifying the landmarks of the facial nerve trunk and parotid plexus branches in maxillofacial surgery.

Key words: parotid plexus, facial nerve, connections, individual variability.

Introduction

The parotid plexus branches innervate a vast territory of the anatomical topographic regions of the face, so, besides bacterial and viral pathogenic agents that can cause facial palsy, extracranial branches of the facial nerve are under a serious iatrogenic risk in maxillofacial surgery and in parotid tumor ablation [1, 2].

The incidence of facial palsy is about 23 per 100,000 of population, and it affects equally both women and men [3], and according to Sachs N. (2007) [9] the incidence of facial nerve palsy based on all etiologies is of approximately 159,840 annually.

With the development of the fashion industry and desire to have an attractive look, rejuvenation procedures and plastic surgery become increasingly popular. Sometimes consequences of the procedures are fatal, and it happens not because of plastic surgeon unprofessionalism, but they are determined by individual variability of the facial nerve branches and their connections. In some individuals microtraumas of the terminal branches of the facial nerve may cause changes to mimicry during maxillofacial surgery, especially in those cases when muscles are innervated only by a single terminal branch. We made those conclusions after dissection of anatomical specimens revealing differences of the course, branching and connections of the extracranial part of the facial nerve, on both sides of the face in the same person. We believe that multiple of branching and connection variants of the extrapetrosal branches of the facial nerve would determine undesirable consequences in an eventual surgery.

Material and methods

The study was conducted on 10 cadaveric pieces fixed in formalin solution, obtained from 5 cadavers after bilateral dissection of facial nerve.

The research project was approved by the Ethics Committee of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova (minutes no. 1 of 15.09.2014, president of EC – Mihail Gavriiliuc, PhD, university professor). The study was conducted on cadaveric material of the Chair of human anatomy from *Nicolae Testemițanu* SUMPh.

An incision from the temporomandibular joint was made towards the angle of the mandible and anatomical dissection of the lateral side of the face and neck was carried out. The posterior belly of the digastric muscle was used as a landmark for facial nerve trunk identification at its exit from *Fallopian*

giunii laterale a feței, inclusiv, a celei retromandibulare și a regiunii cervicale. Abordarea facialului în toate cazurile s-a efectuat prin reperarea venterului posterior al mușchiului digastric, ceea ce ne-a permis să accesăm trunchiul nervului facial la ieșirea lui din canalul Fallopio. După înlăturarea țesuturilor moi ale feței și reliefaarea trunchiului nervului facial, au fost identificate traiectul, conexiunile și particularitățile individuale ale ramurilor plexului parotid.

Pe unele dintre piesele disecate, ramurile facialului au fost evidențiate cu hârtie neagră. Toate piesele au fost fotografiate cu o cameră Canon Power Shot A 560 și prelucrate digital.

Rezultate

Traiectul trunchiului nervului facial la ieșirea din orificiul stilomastoidian a variat de la orizontal (5 cazuri), la descendent (3 cazuri) sau ușor ascendent (2 cazuri), iar lungimea acestuia s-a înscris între 0,5–2,7 cm.

În 9 cazuri, ramurile primare, cu origine de la trunchiul facialului, au fost: ramura temporo-facială și cea cervico-facială, de la care au luat naștere ramurile secundare, terțiare etc. Într-un caz, ramurile plexului parotid au luat naștere de la trunchiul nervului facial, răsfrându-se în evantai către zonele de inervație.

În 2 cazuri s-au înregistrat ramuri fine cu conexiuni multiple și răzlețe, fără o demarcare regională clară. La un cadavru, ramuri și conexiuni mai bogate au fost depistate pe partea dreaptă, comparativ cu cea stângă; în alt caz, prevalența

canal. The superficial tissues of the face were removed by dissection and the course, connections, and individual specific features of the parotid plexus branches of the facial nerve were marked out.

Some of the dissected facial nerve branches were highlighted on the specimens with black paper. All anatomical samples were photographed with a Canon Power Shot A 560 camera and then digitally processed.

Results

The course of the facial nerve when it leaves the stylomastoid foramen varied from horizontal (5 cases), to descending (3 cases), and even to slightly ascending in 2 cases. Its length ranged from 0.5–2.7 cm.

In 9 cases primary branches originating from the facial nerve trunk were divided into the temporofacial and cervicofacial one, from which secondary and tertiary branches arose. In one case the parotid plexus branches spread in a fan-like fashion from the facial nerve trunk to the innervated zones.

In 2 cases thin branches with random and multiple connections without a clear regional demarcation were marked out. On the right side of a cadaver, rich branches and connections were revealed, but prevalence of the parotid plexus branches and multiple connections were marked out on the left side of the face in other case.



Fig. 1 Conexiunea nervului facial cu nervul auriculotemporal (Macropreparat).
1- nervul facial; 2 - nervul auriculotemporal.

Fig. 1 Connections of the facial nerve with auriculotemporal nerve (Macropreparation).
1- facial nerve; 2 - auriculotemporal nerve.



Fig. 2 Conexiuni în formă de arcadă între ramurile bucale ale facialului și cu ramurile nervului trigemen (Macropreparat).
1, 2 - ramuri bucale; 3 - nervul infraorbital; 4 - ramura marginală a mandibulei; 5 - nervul mental, 6 - conexiuni arciforme între ramurile temporale.

Fig. 2 Arcuate connections among the buccal branches of the facial nerve and their connections with the branches of the trigeminal nerve (Macropreparation).
1, 2 - buccal branches; 3 - infraorbital nerve; 4 - marginal mandibular branch; 5 - mental nerve, 6 - arcuate connections between the temporal branches.

ramurilor și conexiunilor a fost remarcată din contră, pe partea stângă a feței.

La disecția nervului facial, în imediata apropiere de orificiul stilomastoidian, în 8 cazuri au fost depistate conexiuni cu nervul auriculotemporal (Figura 1).

Conexiunile ramurilor bucale cu ramificațiile terminale ale nervului infraorbital (ramură a nervului trigemen) au fost evidențiate pe toate piesele disecate. Aceste conexiuni diferă nu doar de la caz la caz, dar și pe cele două jumătăți ale feței, la una și aceeași persoană.

La un cadavru, au fost remarcate în regiunea bucală, pe partea stângă, conexiuni în formă de arcade între ramificațiile terțiare ale ramurilor bucale (Figura 2), iar în regiunea omonimă pe dreapta, conexiunile între ramurile bucale ale facialului aveau un caracter liniar (Figura 3).

Ramura cervicală a facialului prezintă variante atât numerice, cât și de conexiune [5]. Într-un caz, au fost depistate 3 ramuri cervicale, dintre care doar una se unea cu nervul transvers al gâtului. O situație similară a fost atestată și la alte 3 piese cu ramuri cervicale duble, care aveau un traiect paralel una față de cealaltă, iar anșa cervicală superficială era realizată prin conexiunea unei singure ramuri cu nervul transvers al gâtului.

În alte două cazuri, pe piesele disecate, a fost atestată o conexiune dublă a ramurilor cervicale cu nervul transvers al gâtului (Figura 4).

Comunicante ale ramurilor bucale ale plexului parotid cu nervul trigemen, la nivelul orificiului mental, au fost înregistrate în 6 cazuri (Figurile 2 și 3).

Conexiuni în formă de arcade ale



Fig. 3 Conexiuni liniare între ramurile bucale ale facialului și cu ramurile nervului trigemen (Macropreparat).
1, 2 – ramuri bucale; 3 – nervul infraorbital; 4 – ramura marginală a mandibulei; 5 – nervul mental.

Fig. 3 Linear connections among the buccal branches of the facial nerve and their connections with the branches of the trigeminal nerve (Macropreparation).

1, 2 – buccal branches; 3 – infraorbital nerve; 4 – marginal mandibular branch; 5 – mental nerve.

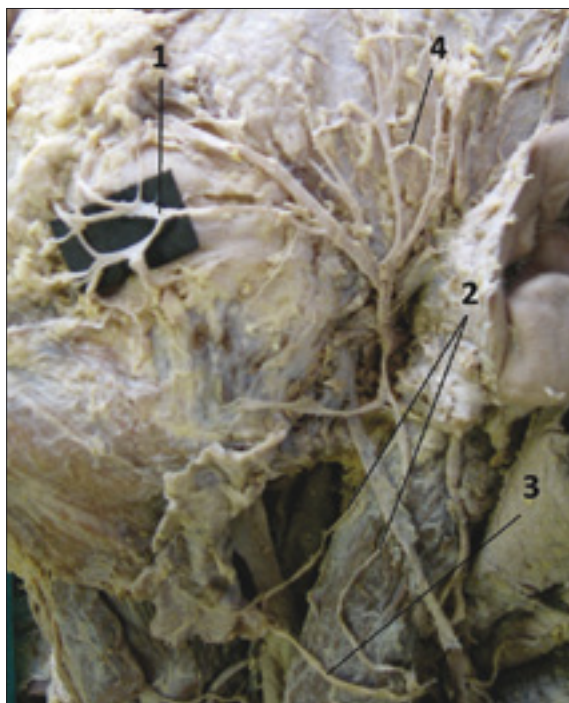


Fig. 4 Conexiuni în arcadă ale ramurilor bucale și formarea ansei cervicale superficiale prin dublă conexiune a ramurilor cervicale cu nervul transvers al gâtului (Macropreparat).

1 – ramuri bucale; 2 – ramuri cervicale (plexul parotid); 3 – nervul transvers al gâtului (plexul cervical),
4 – conexiuni arciforme ale ramurilor temporale.

Fig. 4 Arcuate connections among the buccal branches and formation of the superficial cervical loop by double connection of the cervical branch with the transverse nerve of the neck (Macropreparation).

1 – buccal branches; 2 – cervical branches of the parotid plexus; 3 – transverse nerve of the neck (branch of the cervical plexus),
4 – arcuate connections between the temporal branches.

On dissection of the facial nerve trunk when it leaves the stylomastoid foramen connections with auriculotemporal nerve were found in 8 cases (Figure 1).

Connections of the buccal branches with terminal branches of the infraorbital nerve were found out in all dissected samples. These connections not only differ from case to case, but there were differences on both sides of the same person.

In one cadaver, arcuate connections among its buccal branches were marked out on the left side (Figure 2), but on the right side of the same cadaver the connections among the buccal branches were linear (Figure 3).

The cervical branch of the facial nerve is subjected to variations both in number and connections [5]. In one case three cervical branches were found, but only one of it was connected to the transverse nerve of the neck. The similar phenomenon occurred in other 3 samples with double cervical branches, which were running parallel to each other, and only a single cervical branch of the facial nerve was connected to the transverse nerve of the neck to form the superficial cervical loop.

In other two cases double cervical branches in the dissected samples were revealed and both of them were connected to the transverse cervical nerve of the neck (Figure 4).

Connections of the buccal branches of the parotid plexus with the mental nerve were detected in 6 cases (Figures 2 and 3).

Arcuate connections among the

ramurilor extracraniene ale facialului au fost atestate pentru ramurile temporale și cele bucale, care, de obicei, se formau la periferie, între ramurile terțiare și cele cuaternare ale ramurii temporo-faciale.

În 7 cazuri, au fost remarcate comunicante ale nervului facial cu nervul auricular mare, ramură a plexului cervical.

Discuții

În rezultatul efectuării acestui studiu, au fost identificate particularitățile individuale, similitudinea și diferențele de ramificare și conexiune ale ramurilor plexului parotid din ambele părți la una și aceeași persoană. Având un teritoriu vast de inervație, facialul prezintă un risc sporit de lezare în cazul intervențiilor chirurgicale pe glanda parotidă, articulația temporo-mandibulară, operații estetice, precum și în cazul altor intervenții, efectuate în regiunea laterală a feței [4, 5, 7, 8].

Pentru identificarea trunchiului nervului facial, au fost utilizate anumite puncte de reper, precum venterul posterior al mușchiului digastric [10, 11], nervul auricular posterior [12], nervul auricular mare [13], ductul parotid [14], tragusul.

Mai mulți autori acordă prioritate reperelor osoase [15], cum ar fi: fisura timpanomastoidiană, orificiul stilomastoidian, apofiza mastoidiană [16], conductul auditiv extern [17], arcada zigomatică, unghiul mandibulei etc., deoarece acestea sunt mai puțin variabile, comparativ cu reperele țesuturilor moi.

În literatura de specialitate este descrisă variabilitatea individuală a traiectului canalului facial, care se încadrează în limite largi, însă, totodată, se menționează similitudinea traiectului ambelor canale faciale la unul și același individ [6].

Investigațiile noastre denotă, că acest principiu nu se respectă în cazul porțiunii extracraniene a nervului facial, deoarece în urma disecției anatomice, ramurile acestuia la una și aceeași persoană prezintă diferențe atât de ramificare, cât și de traiect, pe fiecare jumătate a feței. Nu mai puțin variabile sunt și conexiunile realizate de ramurile extra-canalulare ale facialului.

Conform datelor lui Cotulbea G. T. (1997) [5], cea mai constantă comunicantă a nervului facial este cea cu nervul auriculotemporal, după care urmează conexiunile dintre ramurile zigomatice și cele bucale superioare ale ramurii temporo-faciale cu ramurile nervului infraorbital, la ieșirea acestuia din orificiul omonim.

Studiul efectuat confirmă aceste aspecte, dar, totodată, relevă diferențe de conexiune între părțile dreaptă și stângă la aceeași persoană. Presupunem, că aceste particularități se datorează asimetriei fiziologice a feței și, posibil, a fibrelor tractului cortico-nuclear către nucleul motor al facialului, care condiționează expresivitatea mimicii, precum și tipului de ramificare terminală a ramurilor plexului parotid în musculatura mimică.

Conexiunile menționate prezintă interes aplicativ, dat fiind faptul că facialul primește fibre senzitive (dendrite cu originea în neurocitele ganglionului semilunar, Gasser), pe care le conduce către pielea diferitor zone ale feței.

Concluzii

Variabilitatea individuală este una din caracteristicile principale ale porțiunii extracraniene a nervului facial, aspect

buccal and temporal branches were marked out, and usually they were formed between the quaternary divisions of the temporofacial branch.

In 7 cases we found out connections of the facial nerve with the greater auricular nerve of the cervical plexus.

Discussions

As a result of this study, individual particularities, similarities and differences of ramification and connections of branches of the parotid plexus from both sides of the face have been identified at the same person. Having a vast territory of innervation the facial nerve is under an obvious risk of injury in plastic surgery, parotid gland and temporomandibular joint surgery, and other surgical interventions of the lateral region of the face [4, 5, 7, 8].

Specific landmarks are used for identification of the facial nerve trunk and its divisions, but among the most common landmarks there are: the posterior belly of the digastric muscle [10, 11], posterior auricular nerve [12], greater auricular nerve [13], parotid duct [14], tragus.

Many scientists are more confident of bony landmarks [15], such as the tympanomastoid fissure, stylomastoid foramen, mastoid process [16], external auditory meatus [17], zygomatic arch, angle of the mandible etc., because these landmarks are less variable than soft tissues landmarks.

In works on the subject individual variability of facial canal was pointed out, but the similarity of both facial canals in the same person was also, marked out [6].

Our investigations demonstrate that such a principle does not refer to the extracranial part of the facial nerve, because on bilateral anatomical dissection of the parotid plexus branches in the same person differences of the course were marked out and connections of the extracranial branches of the facial nerve were not less variable.

According to Cotulbea G. T. (1977) [5] the most common connections of the facial nerve are those with the auriculo-temporal nerve, followed by connections of the zygomatic and buccal branches of the facial nerve with the infraorbital nerve at its exit from the same orifice.

Our study confirms these issues, but also reveals differences between connections on the left and right side in the same person. We suppose, that these peculiarities are conditioned by the physiological asymmetry of the face and probably by impulses conducted through the corticonuclear tract toward the motor nucleus of the facial nerve and of cause they depend on division of the terminal branches of the parotid plexus within the muscles of facial expression.

The mentioned connections are of clinical significance because the facial nerve receives sensory fibers, whose dendrites originate within the neurons of the Gasser's ganglion, and that are spread within the branches of the facial nerve towards the skin of the innervated zones.

Conclusions

Individual variability is one of the main specific features of the extracranial portion of the facial nerve, even in the same

important în reperarea ramurilor plexului parotid în cazul intervențiilor chirurgicale în regiunea feței.

Utilizarea unor metode moderne de reperare a ramurilor facialului și cunoașterea particularităților individuale de ramificare și conexiune ale ramurilor plexului parotid ar permite ameliorarea rezultatelor postoperatorii ale intervențiilor chirurgicale pe față.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

- Gavriliuc M. Examenul neurologic. Chișinău, 2012, p. 31-38.
- Prass R. Iatrogenic facial nerve injury: the role of facial nerve monitoring. *Otolaryngology Clinics of North America*, 1996; 29 (2): 265.
- Marson A., Salinas R. Bell's palsy. *West J Med*, 2000; 173 (4): 266-268.
- Cotulbea G. T. Nervul facial. Editura Aius, Craiova, 1997; p. 33-60.
- Cristea D., Maftai O., Debita M., Firescu D. Disecția nervului facial în spațiile profunde ale feței. Manevră anatomo-chirurgicală obligatorie în patologia cervico-parotidiană. *Revista Română de Anatomie Funcțională și Clinică, Macro și Microscopică și de Antropologie*, 2004; vol. III, nr. 3, p. 26-30.
- Rubinstein D., Sandberg E., Cajade-Low A. Anatomy of the facial and vestibulocochlear nerves in the internal auditory canal. *AJNR*, 1996; 17: 1099-1105.
- Kirici I., Kilic C., Kazkayasi M. Topographic anatomy of the peripheral branches of the facial nerve. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2011; 1(3): 201-204.
- Rodrigues D., Andreo J., Menezes D., Chinellato P. Anatomy of the facial nerve and its implication in the surgical procedures. *Int J Morphol*, 2009, 27 (1): 183-186.
- Sachs N. A. Electrical stimulation of the orbicularis oculi to restore eye blink. 2007; p. 22-27.
- Saha S., Pal S., Sengupta M., Ghowdhury K., Saha V., Mondal L. Identification of facial nerve during parotidectomy: a combined anatomical & surgical study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014; 66 (1): 63-68.
- Sharma R., Sirohi D. Proximal and distal nerve exploration during superficial parotidectomy. *J Maxillofac Oral Surg*, 2010; 9 (2): 150-154.
- Smith O., Ross G. Variations in the anatomy of the posterior auricular nerve and its potential as a landmark for identification of the facial nerve trunk: a cadaveric study. *Anat Sci Int*, 2012; 87: 101-105.
- Colbert S., Parry D., Hale B., Davies J., Brennan P. Does the great auricular nerve predict the size of the main trunk of the facial nerve? A clinical and cadaveric study. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014; 52 (3): 230-5.
- Saylam C., Ucerler H., Orhan M., Ozek C. Anatomic landmarks of the buccal branches of the facial nerve. *Surg Radiology Anat*, 2006; 28 (5): 462-7.
- Davies J., Agur A., Fattah A. Anatomic landmarks for localisation of the branches of the facial nerve. *OA Anatomy*, 2013; 1 (4): 33.
- Bushey A., Queresby F., Boice J., Landers M., Baur D. Utilization of the tympanomastoid fissure for intraoperative identification of the facial nerve: a cadaver study. *JOMS*, 2011; 69 (9): 2473-2476.
- Smith O., Ross G. Variations in the anatomy of the posterior auricular nerve and its potential as a landmark for identification of the facial nerve trunk: a cadaveric study. *Anat Sci Int*, 2012: 87: 101-105.

Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova

Svetlana Sciuca¹, Oxana Turcu¹, Hans Georg Posselt², Patricia Fergelot³, Silke Hedtfeld⁴, Sylvie Labatut³, Christian Oberkanins⁵, Helene Pühringer⁵, Marie-Pierre Reboul³, Burkhard Tümmler⁴

¹Departamentul de pediatrie, clinica de pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Universitäts-Kinderklinik, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt am Main, Germania;

³Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, Franța;

⁴Klinische Forschergruppe, Molekulare Pathologie der Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Germania;

⁵ViennaLab Diagnostics GmbH, Wien, Austria.

Autor corespondent:

Svetlana Sciuca, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Departamentul de pediatrie, clinica de pneumologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Incidența fibrozei chistice și fonul genetic al mutațiilor *CFTR* în Republica Moldova, deocamdată, nu au fost determinate.

Ipoteza de cercetare

Distribuția mutațiilor genei *CFTR* în Moldova este similară cu cea din România și din țările ale căror predecesori au guvernat Moldova în trecut (Imperiul Otoman, Imperiul Rus / Uniunea Sovietică).

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Din câte cunoaștem, acesta este primul raport al distribuției mutațiilor *CFTR* în Moldova.

Rezumat

Introducere. Spectrul de mutații ce cauzează fibroză chistică (FC) în Republica Moldova, deocamdată, nu a fost determinat.

Material și metode. Analiza mutației genei *CFTR* a fost efectuată pe mostre de ADN, colectate de la 61 de pacienți cu FC, examinați în Departamentul de pediatrie, clinica de pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2006-2011.

CFTR mutations of patients with cystic fibrosis from Republic of Moldova

Svetlana Sciuca^{1*}, Oxana Turcu¹, Hans Georg Posselt², Patricia Fergelot³, Silke Hedtfeld⁴, Sylvie Labatut³, Christian Oberkanins⁵, Helene Pühringer⁵, Marie-Pierre Reboul³, Burkhard Tümmler⁴

¹Department of pediatrics, division of pneumology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova;

²Universitäts-Kinderklinik, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt am Main, Germany;

³Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France;

⁴Klinische Forschergruppe, Molekulare Pathologie der Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Germany;

⁵ViennaLab Diagnostics GmbH, Wien, Austria.

Corresponding author:

Svetlana Sciuca, PhD, university professor

Department of pediatrics, Division of pneumology

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

What is not known, yet, about the topic

The incidence of cystic fibrosis and the population genetics of *CFTR* mutations have yet not been determined in Moldova.

Research hypothesis

The distribution of *CFTR* gene mutations in Moldova is similar to that in Romania or in states whose predecessors had governed Moldova in the past (Ottoman Empire, Russian Empire / Soviet Union).

Article's added novelty on this scientific topic

To our knowledge, this is the first report on the distribution of *CFTR* mutations in Moldova.

Abstract

Introduction. The spectrum of cystic fibrosis (CF) – causing mutations in Republic of Moldova has yet not been determined.

Material and methods. *CFTR* gene mutation analysis was performed on DNA samples from 61 patients with CF seen 2006-2011 at the Department of pediatrics, Division of pneumology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University.

Rezultate. Mutațiile cu o frecvență mai mare de 3% au fost următoarele: F508del (57%), 2789+5 G-A (4%), 2184insA (4%) și G542X (3%).

Concluzii. Distribuția mutației genei *CFTR* în Moldova este similară cu cea din România.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, gena *CFTR*, mutație, Moldova.

Introducere

Moldova este un stat din Europa de Est, localizat între România (Vest) și Ucraina (Nord, Est și Sud). Populația este eterogenă din punct de vedere etnic. Compoziția etnică a părții principale a țării sub conducerea guvernării centrale este: moldoveni / români (78,8%), ucraineni (8,4%), ruși (6,0%), găgăuzi (4,4%), și câteva minorități - bulgari, rromi, evrei (date colectate din recensământul din 2004) [1].

Incidența FC și a mutației *CFTR* în populație, deocamdată, nu a fost determinată în Moldova. Din câte știm noi, aceasta este prima raportare a distribuției mutației *CFTR* în Moldova.

Material și metode

Mostrele sangvine K-EDTA au fost colectate de la 61 de persoane cu FC care au fost examinate în Clinica de pneumologie pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2006-2011. Diagnosticul clinic de FC a fost pus pe bază de simptome de boală sinopulmonară cronică și / sau de anomalii gastrointestinale / nutriționale și care au fost confirmate prin valori ale testului de sudorație mai mari de 60 mmol/L, efectuat prin sistemele *Macroduct* (*Wescor*, SUA) sau *Exsudose systems* (*TEM*, Lormont, Franța).

ADN-ul leucocitar a fost extras din mostrele sangvine în concordanță cu protocoalele locale din Bordeaux, Chișinău și Hanovra, respectiv. Mostrele ADN, colectate în perioada 2006-2009, au fost supuse unui screening pentru mutații *CFTR* cu ajutorul testării ELUCIGENE™ CF29 (*Gene-Probe Life Sciences Ltd.*, Marea Britanie). Cele 50 de probe, colectate în 2010, au fost testate, mai întâi, pentru statutul F508del, și testate, ulterior, cu ajutorul CF StripAssay (*ViennaLab Diagnostics GmbH*, Austria; 24 de mostre), care detectează 34 de mutații *CFTR* și variantele poliT IVS8, sau testate printr-un screening-cascadă completă de mutații (13 mostre), după cum urmează. În primul rind, mostrele au fost testate pentru 35 de mutații frecvente la caucazieni prin PCR multiplex și ulterioare hibridizări blot (INNO-LiPA *CFTR19* și *CFTR17+Tn*, *Innogenetics*, Belgia). Apoi, promotorul *CFTR*, 5'UTR și 27 de exoni (inclusiv, joncțiunea intron-exon), au fost analizați prin secvențierea produselor PCR cu terminatori colorați, utilizând dispozitivul ABI 3130 (*Applied Biosystems*, USA). Informația despre secvențele primerilor, condițiile PCR și procedurile de secvențiere sunt disponibile la cerere.

Rezultate

Tabelul 1 reprezintă o listă de distribuție a mutațiilor *CFTR* în cohortă, investigate la pacienți cu FC din Moldova. La nivel mondial, cea mai frecventă mutație este F508del [2] și a fost identificată la 54,7% dintre alelele FC (70/122). A doua cea

Results. Mutations with a frequency of more than 3% were F508del (57%), 2789+5 G-A (4%), 2184insA (4%) and G542X (3%).

Conclusions. The distribution of *CFTR* gene mutations in Moldova is similar to that in Romania.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene, mutation, Moldova.

Introduction

Moldova is a state in Eastern Europe, located between Romania to the West and Ukraine to the North, East and South. The population is ethnically heterogeneous. The ethnic composition of the main part of Moldova under the central government control are Moldovans / Romanians (78.0%), Ukrainians (8.4%), Russians (6.0%), Gagauzians (4.4%) and several minorities such as Bulgarians, Gypsies and Jews (data taken from the 2004 census) [1].

The incidence of CF and the population genetics of *CFTR* mutations have yet not been determined in Moldova. To our knowledge, this is the first report on the distribution of *CFTR* mutations in Moldova.

Material and methods

K-EDTA blood samples were taken from 61 individuals with cystic fibrosis (CF) who had been seen at the Department of pediatrics, Division of pneumology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy between 2006 and 2011. The clinical diagnosis of CF had been made by symptoms of chronic sinopulmonary disease and/or gastrointestinal / nutritional abnormalities and had been confirmed by a sweat chloride value >60 mmol/L in sweat tests performed with either the *Macroduct* (*Wescor*, USA) or the *Exsudose systems* (*TEM*, Lormont, France).

Leukocyte DNA was extracted from the blood samples according to in-house protocols at the sites Bordeaux, Chisinau and Hannover, respectively. The DNA samples collected between 2006 and 2009 were screened for *CFTR* mutations by the ELUCIGENE™ CF29 assay (*Gene-Probe Life Sciences Ltd*, United Kingdom). The 50 samples collected in 2010 were first assessed in their F508del status and were then further analyzed by either the CF StripAssay (*ViennaLab Diagnostics GmbH*, Austria; 24 samples) that tests 34 *CFTR* mutations and the IVS8 polyT variants or by a comprehensive cascade mutation screening (13 samples) as follows: first, the specimens were screened for 35 frequent mutations in Caucasians by multiplex PCR and subsequent reverse blot hybridization (INNO-LiPA *CFTR19* and *CFTR17+Tn*, *Innogenetics*, Belgium). Next, the *CFTR* promoter, 5' UTR and 27 exons (including the intron-exon junctions) were analyzed by sequencing of PCR products with Dye Terminators on a ABI 3130 (*Applied Biosystems*, USA). Information about primer sequences, PCR conditions and sequencing procedures are available upon request.

Results

Table 1 lists the distribution of *CFTR* mutations in the investigated cohort of Moldovan CF patients. The worldwide most common mutation F508del [2] was identified on 57.4%

mai frecventă mutație este 2789+5 G-A (4,1 %). Alte mutații, cu o frecvență mai mare de 2%, sunt G542X și 2184insA (Tabelul 1).

Testele ELUCIGENE, INNO-LiPA și testul FC cu benzi a cuprins 80% dintre alelele FC. În contrast, secvențierea *in-depth*, a indentificat mutațiile ce cauzează FC la toți cei 13 subiecți investigați, inclusiv 6 mutații rare [3] și o mutație *frameshift*, deocamdată nedescrisă, situată în exonul 5 663dupT (c.531dupT). Doi subiecți sunt homozigoți pentru mutația non-F508del, aceasta însemnând mutația *frameshift* 4015delA și mutația intronului 19 splice 3849 + 10 kb C-T, respectiv.

of CF alleles (70/122). The second most common mutation was 2789+5 G-A (4.1%). Further mutations with a frequency of more than 2% were G542X and 2184insA (Table 1).

The ELUCIGENE, INNO-LiPA and CF Strip Assay covered about 80% of the CF alleles. In contrast, the *in-depth* sequencing identified both CF-causing mutations in all 13 investigated subjects including six known rare mutations [3] and the yet undescribed frameshift mutation in exon 5 663dupT (c.531dupT). Two subjects were homozygous for a non-F508del mutation, i.e. the frameshift mutation 4015delA and the intron 19 splice mutation 3849+10 kb C-T, respectively.

Tabelul 1

Distribuția mutațiilor *CFTR* la indivizii cu fibroza cistică din Moldova

Table 1

Distribution of *CFTR* mutations in Moldovan individuals with cystic fibrosis

Mutația <i>CFTR</i> (<i>CFTR</i> mutation)	nr. de alele (no. of alleles)	Moldova, %	România, % (Romania), % [4]	Ucraina de vest, % (W. Ukraine), % [5]	Rusia, % (Russia), % [2]	Turcia, % (Turkey), % [2]
F508del (c.1520_1522CTT)*\$#†	70	57.4	56.3	54.2	54.4	24.5
2789+5 G>A (c.2657+5G>A)*\$#	5	4.1	0.4			
2184insA (c.2052_2053insA)#	4	4.0 [§]		7.2		
G542X (c.1624G>T)*\$#	4	3.3	3.9	2.7	0.9	2.6
<i>CFTR</i> dele2,3 (21 kb) (c.54_273) ^{§#}	2	2.0 [§]	1.6	4.2	5.0	
1898+1 G>A (c.1766+1G>A)*\$#	2	1.6		1.1		
3849+10 kb C>T (c.3717+12191C>T)*\$#	2	1.6	0.4	0.8		
W1282X (c.3846G>A)*\$#	2	1.6	2.3	2.3	1.0	
4015delAC (c.3883delA)	2	1.6				
N1303K (c.3909C>G) *\$#	2	1.6	0.8	4.9		2.9
185+1G>T (c.53 + 1G>T)	1	0.8		0.4		
296+1G>C (c.164 + 1G>C)	1	0.8				
G85E (c.254G>A)*\$#	1	0.8				
621+1G>T (c.489 + 1G>T)*\$#	1	0.8	0.8	0.8		2.6
<i>663dupT</i> (c.531dup)	1	0.8				
1248+1G>A (c.1116 + 1G>A)	1	0.8				
1677delTA (c.1545_1546delTA)	1	0.8	0.4		0.8	4.1
G551D (c.1652G>A)*\$#	1	0.8				
R553X (c.1657C>T)*\$#	1	0.8		0.4	3.5	
Necunoscut (<i>Unknown</i>)	18	14.8	27.7	16.3		
Total	122	100				

Note: Mutations are designated by their common legacy name followed by the cDNA name in parenthesis. The mutation in italics is novel. Percentage (%) of alleles is only given if the whole panel of 122 CF chromosomes (no symbol) or the 2010 subset of 100 CF chromosomes (symbol: [§]) were tested for this mutation. *\$# Mutation is included in the ELUCIGENE™ CF29 (*), INNO-LiPA ([§]) and/or the CF StripAssay ([#]) mutation detection panels. †Distribution of F508del genotypes: F508del/F508del: n=25 (41%); F508del/non-F508del: n=20 (33%); non-F508del/non-F508del: n=11 (18%), unknown mutation n=5 (8%).

Notă: Mutațiile sunt designate cu denumirile lor conventionale, urmate în paranteze de denumirile lor conform ADN-ului. Mutațiile scrise în stil italic sunt noi. Procentajul (%) alelelor este dat doar în cazul când a fost testată toată gama 122 a cromosomului FC (fără simbol) sau subsetul 2010 din 100 de cromosomi FC (simbol: [§]). *\$# Mutația este inclusă în ELUCIGENETM CF29 (*), INNO-LiPA ([§]) și/sau în panoul de detecție a mutațiilor FC StripAssay ([#]). Distribuția genotipurilor F508del: F508del/F508del: n=25 (41%); F508del/non-F508del: n=20 (33%); non-F508del/non-F508del: n=11 (18%), mutații necunoscute n=5 (8%).

Discuții

Analiza mutației *CFTR* a identificat F508del și 2789+5 G-A ca fiind mutații majore ce cauzează FC printre populația contemporană din Moldova. În lume, mutațiile frecvente au fost detectate în proporție de 80% pe cromosomii FC. Cu alte cuvinte, 20% dintre alelele FC la populația din Moldova sunt rare, private sau, deocamdată nedescrise.

Tabelul 1 compară spectrul mutațiilor *CFTR* în Moldova și țările vecine, România [4] și Ucraina [5], și cu țările, ale căror predecesori au guvernat Moldova în trecut (Imperiul Otoman, Imperiul Rus, Uniunea Sovietică) [2]. Dintre țările enumerate în Tabelul 1, distribuția mutațiilor *CFTR* în Moldova cel mai mult se aseamănă cu cea din România. Mutațiile de origine slavă (*CFTR*del2,3 (21kb), 2184insA) sunt mai puțin frecvente în Republica Moldova, comparativ cu Rusia și Ucraina [5, 6].

În cadrul acestui studiu, evaluarea *StripAssay* al FC a fost efectuată în condiții de diagnostic standard. Acest test de hibridizare inversă scanează cele 23 de mutații ale *CFTR*, recomandate de către Colegiul American de Genetică Medicală [7], plus 11 mutații adiționale, ce prevalează în diferite părți ale Europei. Testul *StripAssay* pentru FC s-a dovedit a fi rapid și a oferit rezultate absolute și reproductibile ale genotipurilor *CFTR*. Una dintre posibilele aplicații în practică a *StripAssay* ar putea fi *screening*-ul neonatal al mostrelor cu nivele elevate de tripsină imunoreactivă. O rată de detectare a mutațiilor de 80% a fost obținută la cromosomii CF din Moldova. Acest grad de acoperire este acceptabil în calitate de compromis pentru ratele fals negative ale copiilor afectați (0 mutații) și rate reduse, fals pozitive, ale purtătorilor neafecțați [7].

Conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

Referințe / references

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Moldova#Languages>
2. Bobadilla J., Macek M. (Jr), Fine J., Farrell P. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of *CFTR* mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*, 2002; 19 (6): 575-606.
3. <http://genet.sickkids.on.ca/app>
4. Frențescu L., Brownsell E., Hinks J. *et al.* The study of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in a group of patients from Romania. *J Cyst Fibros*, 2008; 7: 423-8.
5. Makukh H., Krenková P., Tyrkus M. *et al.* A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: genotype-

Discussion

CFTR mutation analysis identified F508del and 2789+5 G-A as the two major CF-causing mutations in the contemporary Moldovan patient population. Worldwide common mutations were detected on about 80% of CF chromosomes. In other words, 20% of the CF alleles in the Moldovan population are rare, private or yet undescribed regional *CFTR* mutations.

Table 1 compares the spectrum of *CFTR* mutations in Moldova with that in its neighbors Romania [4] and Ukraine [5] and with that in states whose predecessors had governed Moldova in the past (Ottoman Empire, Russian Empire / Soviet Union) [2]. Of the states listed in Table 1, the distribution of *CFTR* mutations in Moldova is most similar to that in Romania. Mutations of Slavic origin (*CFTR*dele2,3 (21kb), 2184insA) are less frequent in Republic of Moldova than in Ukraine or in Russia [5, 6].

Within the frame of this study the novel CF *StripAssay* was tested under routine diagnostic settings. This reverse-hybridization assay scans the 23 *CFTR* mutations recommended by the American College of Medical Genetics [7] plus 11 additional ones prevalent in different parts of Europe. In our hands the CF *StripAssay* was rapid and yielded unequivocal and reproducible *CFTR* genotypes. One of the possible applications of the *StripAssay* could be CF neonatal screening on samples with a raised immunoreactive trypsin. A mutation detection rate of 80% was achieved for CF chromosomes in Moldova. This mutation coverage is accepted as a compromise to have low false negative rates of affected babies (0 mutation) and low positive rates of unaffected carriers [7].

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution

All authors contributed equally in conducting research and writing of the manuscript.

phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing. *J Cyst Fibros*, 2010; 9: 371-5.

6. Dörk T., Macek M. (Jr), Mekus F. *et al.* Characterization of a novel 21-kb deletion, *CFTR*dele2,3 (21kb), in the *CFTR* gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum Genet*, 2000; 106: 259-68.
7. http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm
8. Castellani C., Southern K., Brownlee K. *et al.* European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*, 2009; 8: 153-73.

Imunostimularea locală cu celule mononucleate autologe în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii

Ion Ababii¹, Serghei Ghinda², Lucian Danilov^{*1}, Viorel Nacu³, Mihail Maniuc¹

¹Catedra de otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Laboratorul de imunologie și alergologie, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova;

³Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Lucian Danilov, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de otorinolaringologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: luciano@mail.md

Local immunostimulation with autologous mononuclear cells in the complex treatment of compensated chronic tonsillitis in children

Ion Ababii¹, Serghei Ghinda², Lucian Danilov^{*1}, Viorel Nacu³, Mihail Maniuc¹

¹Chair of otorhinolaryngology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Laboratory of immunology and allergology, Chiril Draganiuc Institute of Ftiziopneumology, Chisinau, Republic of Moldova;

³Laboratory of tissue engineering and cell culture, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Lucian Danilov, PhD, associate professor

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: luciano@mail.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu a fost cercetat, până în prezent, efectul clinico-imunologic al aplicării celulelor mononucleate autologe asupra țesutului limfoepitelial faringian în amigdalita cronică la copii.

Ipoteza de cercetare

Tratamentul de imunostimulare locală prin aplicare de celule mononucleate autologe în amigdalita cronică compensată la copii ameliorează tabloul clinico-imunologic și accelerează remisia maladiei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele obținute demonstrează eficiența clinico-imunologică a metodei de tratament prin aplicarea locală a celulelor mononucleate autologe la copiii cu amigdalită cronică compensată.

What is not known yet, about the topic

Currently there is a lack of scientific researches on clinical and immunological effect of application of autologous mononuclear cells on pharyngeal lympho-epithelial tissue in chronic tonsillitis in children.

Research hypothesis

Treatment with local immunological stimulation by the means of local application of autologous mononuclear cells in chronic compensated tonsillitis in children improves the clinical state and accelerates remission.

Article's added novelty on this scientific topic

Scientific results prove the clinical and immunological effectiveness of the complex conservative treatment with local application of autologous mononuclear cells in children with compensated chronic tonsillitis.

Rezumat

Introducere. Elaborarea criteriilor de diagnostic în amigdalita cronică la copii și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă pentru păstrarea amigdalelor palatine ca organ important în imunitatea locală și generală sunt direcții prioritare în domeniul otorinolaringologiei pediatrice. Corectitudinea alegerii opțiunii terapiei conservatoare a amigdalitei

Abstract

Introduction. The priority directions in pediatric otorhinolaryngology are development of diagnostic criteria in chronic tonsillitis in children and argumentation of complex conservative therapy tactics to preserve palatine tonsils as important organs in local and general immunity. Conservative therapy tactics in compensated chronic tonsillitis are

cronice compensate este confirmată în majoritatea cazurilor. Cercetările efectului aplicării celulelor mononucleate autologe în diferite patologii medicale, realizate în Republica Moldova, au stabilit că acestea măresc local, în zona afectată, producerea anumitor citokine cu proprietăți antiinflamatoare, stimulează proliferarea celulelor ce iau parte la procesele reparatorii și reconstructive (macrofagi, fibroblaști, neutrofile etc.) și grăbesc normalizarea statutului imunitar sistemic. La momentul actual, sunt necesare investigații comparative clinico-imunologice referitoare la eficiența aplicării locale a celulelor mononucleate autologe în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate la copii, pentru aprobarea lor clinică.

Material și metode. În studiu au fost incluși 44 de copii cu amigdalită cronică compensată, care au fost repartizați în 2 loturi: 22 de copii, cărora le-a fost aplicat tratamentul terapeutic standard incluzând și terapia imunomodulatoare locală (lotul terapie imunomodulatoare locală, TIML) și 22 de copii, care au beneficiat numai de tratament terapeutic standard (lotul tratament terapeutic standard, TTS).

Rezultate. La copiii tratați prin imunostimulare locală, spre deosebire de pacienții tratați prin metodă obișnuită, s-a apreciat o scădere mai importantă a nivelelor de complexe imune circulante, (CIC) [PEG-8,0%]: în lotul TIML – de la 249,0±21,4 u.d.o. la 189,0±20,1 u.d.o., iar în lotul TTS – de la 274,0±31,7 u.d.o. la 266,0±20,4 u.d.o., respectiv până și după tratament. Sensibilitatea limfocitelor T față de antigenii streptococului s-a micșorat mai pronunțat la copiii lotului TIML (2,6±0,32%, până la tratament și 1,5±0,26%, după tratament) față de copiii lotului TTS (3,0±0,33%, până la tratament și 2,5±0,31%, după tratament). Indicatorii activității funcționale a limfocitelor T s-au majorat semnificativ după tratament în lotul TIML (66,4±0,75% vs. 70,4±0,79%), comparativ cu lotul TTS (68,3±1,14% vs. 69,4±0,83%). Conținutul total al limfocitelor B s-a micșorat doar la copiii lotului TIML (9,5±0,55%, până la tratament vs. 7,6±0,40%, după tratament); în lotul TTS valorile respective au avut o tendință nefavorabilă, de creștere (9,4±0,63% vs. 9,8±0,33%).

Concluzii. Terapia locală cu celule mononucleate autologe exercită o acțiune complexă asupra rezistenței preimune și reactivității imune la copiii cu amigdalită cronică compensată, care se traduce printr-un efect clinic pozitiv exprimat.

Cuvinte cheie: amigdalită cronică, imunitate locală, celule mononucleate autologe.

Introducere

Amigdalita cronică reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale otorinolaringologiei moderne. În pofida interesului sporit al savanților față de studierea etiopatogeniei amigdalitei cronice și obținerii anumitor rezultate în tratamentul patologiei menționate, inflamația cronică a țesutului limfoepitelial amigdalian faringian la copii se supune, totuși, insuficient controlului terapeutic. În acest domeniu, sarcina cercetătorilor constă în elaborarea criteriilor de diagnostic și pronostic, care ar ajuta clinicistul în tratamentul eficient al amigdalitei cronice la copii. În prezent, o direcție prioritară în

confirmat în most cases. Researches on the effect of autologous mononuclear cell application in various pathologies in Moldova have determined the fact that they increase locally, in the affected area, the production of certain cytokines with anti-inflammatory properties, stimulate proliferation of cells taking part in restorative and reconstructive processes (macrophages, fibroblasts, neutrophils etc.) and accelerate the normalization of the systemic immune status. Currently, comparative clinical and immunological investigations are necessary to be carried out on efficiency of local application of autologous mononuclear cells in the complex treatment of compensated chronic tonsillitis in children for clinical approval.

Material and methods. The study included 44 children with compensated chronic tonsillitis who were divided into 2 groups: 22 children were applied standard treatment including local immunomodulatory therapy (group TIML) and 22 children undergoing only standard treatment (group TTS).

Results. Children receiving local immunostimulation, as compared to patients treated with conventional method, were recorded to have a more significant decrease in the levels of CIC indices (PEG. 8.0%) – 249.0±21.4 u.d.o. – before treatment and 189.0±20.1 u.d.o. after treatment (group TIML); 274.0±31.7 u.d.o. before treatment and 266.0±20.4 u.d.o. after treatment (group TTS). Sensitivity of T lymphocytes to streptococcus antigens decreased more pronouncedly in children of group TIML (2.6±0.32% before treatment and 1.5±0.26% after treatment) than in children of group TTS (3.0±0.33% – before treatment and 2.5±0.31% – after treatment). After treatment, indices of T lymphocyte functional activity were conclusively increased in children of group TIML (66.4±0.75% – before treatment and 70.4±0.79% – after treatment) compared to children of lot TTS (68.3±1.14% – before treatment and 69.4±0.83% – after treatment). The total content of B lymphocytes decreased only in children of group TIML (9.5±0.55% – before treatment and 7.6±0.40% – after treatment). There was an unfavorable increasing trend in content of B lymphocytes after therapy in group TTS (9.4±0.63% – before treatment and 9.8±0.33% – after treatment).

Conclusions. Local therapy with autologous mononuclear cells has a complex action upon the changes of pre-immune resistance and immune reactivity state in children with compensated chronic tonsillitis, which corresponds to a high positive clinical effect.

Key words: chronic tonsillitis, local immunity, autologous mononuclear cells.

Introduction

Chronic tonsillitis is one of the most difficult and complex problems of modern otorhinolaryngology. Despite the scientists' interest in studying etiopathogenesis of chronic tonsillitis and great results achieved in otorhinolaryngology in the treatment of this pathology, chronic inflammation of the pharyngeal lymphoepithelial tonsillar tissue in children has no tendency to decrease numerically and it is the focus of specialized pediatric medical otorhinolaryngology. The task of the researcher is to

studierea tratamentului amigdalitei cronice la copii este considerată imunomodularea locală, efectuată în baza anumitor parametri de imunoreactivitate specifică. Scopul terapeutic final este păstrarea amigdalelor palatine ca și organ, important pentru imunitatea locală și generală [1].

Fără creșterea reactivității imunitare, rezultate clinice pozitive în cazul amigdalitei cronice sunt greu de obținut. Considerăm că este imposibil de a soluționa problema doar cu antibioticoterapie, care, la prescriere îndelungată și, mai ales, necontrolată, din contră, reduce imunoreactivitatea organismului. Din acest motiv, devine limpede interesul clinicienilor față de posibilitatea utilizării tratamentelor imunotrope [2].

Terapia cu celule mononucleate autologe reprezintă o tehnologie modernă de terapie extracorporală adaptivă. Studiile ultimilor ani au demonstrat rolul major al citokinelor sintetizate de celulele mononucleate autologe în procesele inflamatorii și regenerative. Aceste celule, fiind activate, capătă noi calități, cu impact asupra macrofagelor, fibroblaștilor și neutrofilelor – principalele celule implicate în procesele de regenerare și inflamție. Interleukina 8 (IL-8), ca și factorul necrozei tumorale α (TNF- α), interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 ș. a., aparțin cascadei proinflamatorii. Mediatorul (chemokina) cel mai timpuriu al inflamației este IL-8, rolul principal al cărui este cel de chemoattractant și de activare a neutrofilelor (degranulare, migrare în focar, exprimarea pe suprafață a moleculelor de adeziune). Concentrații sporite de IL-8 în sângele periferic se determină, prevalent, în sepsis, pneumonii masive, infecții ale nou-născutului – adică, în cazul existenței unor zone extinse de afectare [3-6]. Prin urmare, considerăm că utilizarea celulelor mononucleate autologe activate vor avea un impact clinic pozitiv prin fortificarea interacțiunilor mediatore în sistemul imunitar. În particular, ele reglează producția de proteine de fază acută a inflamației, sunt responsabile de activarea celulelor T, stimulează proliferarea și reactivează procesele de regenerare în țesuturile lezate.

Avantajele utilizării celulelor autologe par evidente: lipsa conflictului imun, reducerea la minim a riscului de transmitere a maladiilor hemotransmisibile, scurtarea duratei programelor de tratament și nu în ultimul rând, lipsa problemelor de ordin bioetic [7].

În această ordine de idei, scopul cercetării noastre a fost demonstrarea din punct de vedere clinico-imunologic a eficienței tratamentului de imunostimulare locală prin aplicare de celule mononucleate autologe în amigdalita cronică compensată la copii.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la baza clinică a Catedrei de otorinolaringologie din Spitalul de Copii „Emilian Coțaga”, Chișinău. Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 5 din 19.12.2013, președinte CEC – Mihail Gavriliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Având în vedere că studiul a fost efectuat pe copii, acordul informat în scris a fost obținut de la părinții acestora.

develop diagnostic and prognostic criteria of chronic tonsillitis in children and help the clinician in argumentation of therapeutic tactics. At present, a priority direction in this medical field is to develop new methods of complex conservative treatment of chronic tonsillitis in children, based on advanced technologies for immune explorations to keep palatine tonsils as an important organ in local and general immunity [1].

It is difficult to achieve positive clinical outcomes in chronic tonsillitis without raising the immunological reactivity level, because it is impossible to solve the problem only by using antibiotic therapy, the uncontrolled and prolonged use of which decreases immunological reactivity of the organism. Therefore, it is obvious the increasing interest of clinicians to immunotropic preparations [2].

Autologous mononuclear cell therapy is a modern technology of adaptive extracorporeal treatment. Studies performed in recent years have demonstrated the key role of cytokines produced by autologous mononuclear cells in inflammatory and regenerative processes. These activated cells acquire new properties, having an impact on macrophages, fibroblasts and neutrophils, which are the main cells in regeneration and inflammation processes. Interleukin-8 (IL-8) as well as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 etc., belong to pro-inflammatory cascade. IL-8 is the earliest mediator (chemokine) of inflammation. Its major role is to act as chemoattractant and neutrophil activation: neutrophil degranulation and stimulation, as well as enhancement of phagocytic migration to the site of infiltration of foreign pathogens and activation of adhesion molecules by phagocytes. High levels of IL-8 in the peripheral blood are prevalently determined in infectious diseases with severe evolution (sepsis, complicated pneumonia, neonatal infections etc.) and a large affected area [3-6]. Therefore, positive effect is achieved and it is mainly due to activated autologous mononuclear cells, which produce a number of cytokines that provide mediating interactions in the immune system. In particular, they regulate the production of proteins in the acute stage of inflammation, being responsible for T cell activation, stimulating proliferation and reactivating regenerative processes in damaged tissues.

The advantages of using autologous cells are obvious: lack of immune conflict; minimizing the possibility of contamination of the patient with blood-transmissible diseases; it is favorable morally and ethically, and the duration of treatment is relatively short [7].

The purpose of research is to prove the clinical and immunological effectiveness of the complex treatment of chronic compensated tonsillitis in children by local immunostimulation with autologous mononuclear cell application.

Material and methods

The study was held in the Otorhinolaryngology University Clinic, “Emilian Cotaga” Children Hospital from Chisinau. The study was approved by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, based on the patient's informed consent (EC decision no. 5 from 19.12.2013, presi-

Studiul a inclus 44 de copii cu amigdalită cronică compensată (conform clasificării din 1975 a lui Soldatov I. B.) [8] care, în funcție de tipul tratamentului, au fost repartizați în 2 loturi egale de studiu. Lotul 1 de studiu, constituit din 22 de copii cu amigdalită cronică compensată, a beneficiat de tratament standard, suplimentat cu aplicarea locală de celule mononucleate autologe; acest lot a fost numit în continuare „lotul terapiei imunomodulatorie locale, TIML”. Lotul 2, constituit din 22 de pacienți similari, a beneficiat doar de tratament standardizat (lotul „tratament terapeutic standardizat”, TTS).

Tratamentul terapeutic standardizat a inclus: înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine prin spălarea lacunelor amigdalene cu soluție de nitrofurazol 1:5000, badijonarea suprafeței amigdalelor palatine cu soluție de lugol, administrarea *per os* a desensibilizantului difenhidramină și a unui complex de vitamine.

Tratamentul imunomodulator local s-a efectuat prin infiltrarea în spațiul periamigdalian al celulelor mononucleate autologe activate, provenite din sângele venos al pacientului. Acestea au fost separate din eșantionul de sânge și apoi activate printr-o tehnologie originală, elaborată în Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (separare în gradient de concentrație cu centrifugare, apoi – cultivare pe mediu nutritiv special, timp de 5 zile, într-un incubator cu CO₂).

Loturile au fost identice din punctul de vedere al vârstei (11,8±0,8 vs. 11,6±1,1 ani) și repartizării pe sexe a copiilor.

La toți copiii incluși în studiu, li s-au efectuat teste imunologice complexe.

Pentru determinarea activității funcționale a limfocitelor T, s-a folosit reacția de transformare blastică (conform Ghinda S., 1982) [9]. Determinarea nivelurilor de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) s-a efectuat prin citometrie de flux (citometru de flux *PAS I, Partec GmbH*, Münster, Germania). Pentru identificarea celulelor fagocitate, s-au utilizat indicii fagocitari și numărul fagocitar (conform Pavlovici S., 1998) [10]. Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a apreciat cu testul albastru-nitrat de tetrazoliu (engl. „*Nitro-Blue-Tetrazolium*”, NBT), conform Park B. și coaut. (1968) [11].

Conținutul de complexe imune circulante s-a determinat conform procedurii descrise de Grinevici I. A. și Kameneț L. I. (1986) [12], în varianta adaptată de Ghinda S. și coaut. (2008) [13]. Antistreptolizina-O, factorul reumatoid și proteina C-reactivă s-au determinat prin metoda testului de aglutinare (chiturile *HumatexASO*, *HumatexRF*, *HumatexCRP*, Human, Wiesbaden, Germania). Indicii leucocitari de imunoreactivitate s-a determinat cu ajutorul procedurii elaborate de Ghinda S. și coaut. (1996) [14]. Starea reacțiilor de adaptare a organismului s-a apreciat conform metodei propuse de Ghinda S. și coaut. (1997) [15].

Activitatea hemolitică a complementului (CH₅₅) s-a determinat cu ajutorul procedurii propuse de Reznicova L. S. (1967) [16]. Conținutul imunoglobulinelor A, G, M s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid (*Vector-Best Ltd*, Koltsovo, regiunea Novosibirsk, Rusia), conform instrucțiunilor producătorului. IgE total s-a apreciat cu ajutorul ana-

dent – Prof. Mihail Gavriiliuc, PhD). Taking in consideration that the study was made on children, written informed consent was signed by their parents.

The study included 44 children with compensated chronic tonsillitis who, depending on the type of treatment, were divided into two study groups: 22 children with compensated chronic tonsillitis who were applied standard treatment and local immunomodulatory therapy with activated autologous mononuclear cells (group TIML – standard treatment and autologous mononuclear cell application) and 22 children with compensated chronic tonsillitis were subject only to standard treatment (group TTS).

Standard treatment consisted of: removal of the infection focus off the palatine tonsils by washing the tonsillar holes with Nitrofurazol solution 1:5000 in order to restore the role of drainage of the palatine tonsillar crypts and to stimulate their functional status, embrocation of the palatine tonsil surface with Lugol solution, oral administration of diphenhydramine desensitizer and vitamin complex.

Local immunomodulatory treatment was performed by infiltrating activated autologous mononuclear cells in peritonsillar space which are priorly separated from the venous blood of the patient and are prepared in the Laboratory of Tissue Engineering and Cell culture of *Nicolae Testemitanu* SUMPh. Mononuclear cells are obtained by separation in the gradient of centrifugation concentration. being then cultured in a special nutrient medium in CO₂ incubator for 5 days.

The structure of investigational groups showed uniform distribution by sex and age of children included in the study. The average age of children in group TIML was 11.8±0.8 years and 11.6±1.1 years in group TTS.

All children, subjects of the study, benefited from complex immunological investigations.

To determine the total lymphocyte content, blast transformation reaction was used (Ghinda S., 1982) [9]. Flow cytometry method (*PAS I, Partec GmbH*, Münster, Germany) was used to determine the levels of subpopulations of T and B lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19). To determine phagocytic cells, the phagocytic index and phagocytic number were used (Pavlovici S., 1998) [10]. The phagocytic activity of neutrophils was assessed in NBT test (*Nitro-Blue-Tetrazolium*) (B. H. Park *et al.*, 1968) [11].

The content of circulating immune complexes was determined according to the procedure described by I. A. Grinevici and L. I. Kamene (1986) [12] in version adapted by S. Ghinda *et al.* (2008) [13]. Antistreptolysine-O, rheumatoid factor and C-reactive protein were determined by the agglutination test (*HumatexASO*, *HumatexRF*, *HumatexCRP* kits were used, Human, Wiesbaden, Germany). Leukocyte immunoreactivity index was determined using the method developed by S. Ghinda *et al.* (1996) [14]. The status of the body adaptation reactions was appreciated according to the method proposed by S. Ghinda *et al.* (1997) [15].

Hemolytic complement activity (CH₅₅) was determined using the method proposed by L. S. Reznicova (1967) [16]. The content of immunoglobulins A, G, M was determined using enzyme immunoassay on solid support, (*Vector-Best*

lizei imunoenzimatice pe suport solid (*UBI Magiwell*, United Biotech Inc., Mountain View, CA, SUA), conform instrucțiunilor producătorului.

Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu modulele statistice incorporate ale programului Excel (*Windows 2007*, Redmond, Washington, WA, SUA).

Rezultate

Conform datelor analizei imunologice, indicii leucocitari până la tratament în ambele loturi erau aproximativ aceiași. După tratament, conținutul de leucocite la copiii lotului TIML a fost mai redus decât la cei din lotul TTS ($t=2,9$; $p<0,1$). Cantitatea de neutrofilele segmentate, care până la tratament a fost identică în ambele loturi, după tratament s-a redus semnificativ în lotul TIML ($t=3,35$; $p<0,01$), nu și în lotul TTS ($t=2,67$; $p<0,05$). Cantitatea de neutrofile nesegmentate a scăzut semnificativ după ambele scheme terapeutice aplicate (TIML: $t=2,93$; $p<0,01$ vs. TTS: $t=2,55$; $p<0,05$). Până la tratament, copiii din lotul TIML au avut sistemul reticulo-endotelial hiperactiv, iar după tratament, acesta și-a normalizat activitatea (tablou confirmat de scăderea semnificativă a conținutului de monocite, $t=5,2$; $p<0,001$). În lotul TTS nu s-au constatat devieri semnificative ale conținutului de monocite.

Analiza modificărilor survenite în expresia intoxicației tonsilogene a demonstrat că până la tratament, indicatorii acestei stări au fost similari. În lotul TIML, nivelele CIC (PEG-2,5%, cu masă moleculară mare și care manifestă cea mai scăzută toxicitate; PEG-4,2%, cu masa moleculară medie și o toxicitate moderată; PEG-8,0%, cu greutate moleculară mică și toxicitate sporită) s-au diminuat semnificativ după tratament, nu și în cazul lotului TTS (Tabelul 1).

Tabelul 1

Indicatorii expresiei intoxicației tonsilogene în loturile investigate până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după trata- ment	până la tratament	după trata- ment
CIC‡ (PEG-2,5%), u.d.o.§	10,5±1,32	6,7±0,92§	11,1±1,36	10,0±0,83**
CIC (PEG-4,2%), u.d.o.	27,1±2,77	19,2±1,51§	31,8±3,19	30,4±2,13**
CIC (PEG-8,0%), u.d.o.	249,0±21,4	189,0±20,1§	274,0±31,7	266,0±20,4**

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; § – unitate de densitate optică; ‡ – complexe imune circulante; ** – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament.

Capacitatea de fagocitare a bacteriilor înglobate, reflectată prin testul NBT, a fost identică în ambele loturi până la tratament și a crescut în dinamică mai puternic în lotul TIML. Numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză (NF) și activitatea fagocitară a acestora (IF) au fost aproximativ egale între loturi până la tratamentele aplicate; după – a crescut statistic semnificativ doar la copiii din lotul TIML (Tabelul 2).

Titrele limfocitelor CD16 (killeri naturli) au avut aceleași niveluri în ambele loturi până la tratamentele aplicate. În di-

liza, Koltsovo, Novosibirsk, Russia), according to the enclosed instructions. Total IgE was assessed using enzyme immunoassay on solid support, (*UBI Magiwell*, United Biotech Inc., Mountain View, CA, USA) according to the enclosed instructions.

Statistical analysis of materials was made using statistical evaluation methods included in Excel (*Windows 2007*, Redmond, Washington, WA, USA).

Results

According to immunological analysis, leukocyte indices before treatment were about the same in both groups. After treatment, the content of leukocytes in children of group TIML was conclusively lower ($t=2.9$ and $p<0.1$), compared to children in investigational group TTS. Segmented neutrophil levels were the same before treatment in investigational groups, a genuine decrease of these levels being observed after treatment. But it was more clearly outlined in children of investigational group TIML ($t=3.35$ and $p<0.01$) than in children of group TTS ($t=2.67$ and $p<0.05$). The content of non-segmented neutrophils decreased genuinely according to both therapeutic schemes applied, but this level of decrease was higher in children of group TIML ($t=2.93$ and $p<0.01$) compared to children of investigational group TTS ($t=2.55$ and $p<0.05$). Children of investigational group TIML had a reactive reticuloendothelial endoplasmic system before treatment; its levels of activity normalized after treatment. The picture was confirmed by the conclusive decrease of the monocyte content ($t=5.2$ and $p<0.001$). The content of monocytes remained at a high level in children of investigational group TTS even after therapy.

Analysis of changes in tonsilogenic intoxication expression showed that before treatment the condition indices were at the same level. CIC levels (PEG-2.5% – with high molecular weight and lowest toxicity; PEG-4.2% – with average molecular weight and moderate toxicity; PEG-8.0% – with low molecular weight and higher toxicity) in children of investigational group TIML decreased veridically after treatment (Table 1).

Table 1

Indices of tonsilogenic intoxication expression in groups investigated before and after

Parametri	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
CIC‡ (PEG-2.5%). u.d.o.§	10.5±1.32	6.7±0.92§	11.1±1.36	10.0±0.83**
CIC (PEG-4.2%). u.d.o.	27.1±2.77	19.2±1.51§	31.8±3.19	30.4±2.13**
CIC (PEG-8.0%). u.d.o.	249.0±21.4	189.0±20.1§	274.0±31.7	266.0±20.4**

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy. with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; § – optical density unit; ‡ – circulating immune complexes; ** – statistically significant between study groups. after the treatment; § – statistically significant in group TIML. series before and after the treatment.

Phagocytic ability of engulfed bacteria. analyzed by NBT test data with the same levels in both groups investigated before treatments applied, showed a follow-up increase, but this level was higher in children of group TIML. The number of

Tabelul 2

Unii indici ai fagocitozei în loturile investigate până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după trata- ment	până la tratament	după trata- ment
Testul NBT [§] , u.c. [‡]	0,12±0,003	0,13±0,003 [§]	0,12±0,004	0,13±0,003 ^{††}
NF [¶] , %	76,1±1,89	84,0±1,80 [§]	78,2±1,30	79,9±0,91 ^{**}
IF , u.c.	4,6±0,28	5,5±0,24 [§]	4,9±0,25	5,5±0,17

Notă: * - lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † - lot tratament terapeutic standardizat; § - testul cu nitro-blue tetrazolium; ‡ - unități convenționale; ¶ - numărul fagocitar; || - indexul fagocitar; ** - semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § - semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† - semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

namică, acestea au prezentat o tendință de descreștere mai evidentă în lotul TIML. Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), care era similară până la tratamentele aplicate, după - s-a intensificat la copiii ambelor loturi de studiu, dar mai expresiv - la copiii lotului TIML ($t=5,48$; $p<0,001$), comparativ cu TTS ($t=3,49$; $p<0,01$). S-a constatat o tendință de majorare a cantității de anticorpi naturali după tratament, aceasta fiind mai expresivă la copiii lotului TIML. S-a observat scăderea mai evidentă a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) la copiii lotului TIML față de TTS ($t=2,93$; $p<0,01$ vs. $t=2,23$; $p<0,05$), Tabelul 3.

Tabelul 3

Conținutul unor markeri imunitari în sângele pacienților cu amigdalită cronică până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după trata- ment	până la tratament	după trata- ment
CD16 [§] , %	14,4±0,56	13,7±0,68	14,9±0,70	14,5±0,43
AHTC (CH ₅₀) [‡] , U/ml	54,3±1,26	63,5±1,10 [§]	50,3±0,73	54,5±0,96 ^{†††}
Anticorpii naturali, ln al titrului	2,2±0,11	2,5±0,08	2,2±0,11	2,3±0,07 ^{**}
VSH, mm/oră	6,0±0,65	3,6±0,44 [§]	8,1±0,88	5,5±0,79 ^{†††}

Notă: * - lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † - lot tratament terapeutic standardizat; § - cluster de diferențiere, prezent pe suprafața killerilor naturali; ‡ - activitatea hemolitică totală a complementului; ** - semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § - semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† - semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

Conținutul eozinofilelor după tratament s-a micșorat veridic doar la copiii lotului TIML ($t=3,16$; $p<0,01$), pe când la copiii lotului TTS, conținutul eozinofilelor a continuat să rămână la un nivel înalt. Conținutul bazofilelor nu s-a modificat, indiferent de tratamentele aplicate. Conținutul IgE după tratament a scăzut veridic doar la copiii lotului TIML ($t=2,98$; $p<0,01$). Indicatorul de imunoreglare CD4/CD8 în dinamica tratamentelor aplicate a rămas nemodificat. Testul de reactivitate auto-

Table 2

Some indices in lots investigated before and after the treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
NBT [§] test, c.u. [‡]	0.12±0.003	0.13±0.003 [§]	0.12±0.004	0.13±0.003 ^{††}
PN [¶] , %	76.1±1.89	84.0±1.80 [§]	78.2±1.30	79.9±0.91 ^{**}
PI , c.u.	4.6±0.28	5.5±0.24 [§]	4.9±0.25	5.5±0.17

Note: * - lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † - lot with standard therapeutic treatment; § - nitro-blue tetrazolium test; ‡ - conventional units; ¶ - phagocytic number; || - phagocytic index; ** - statistically significant between study groups, after the treatment; § - statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† - statistically significant in group TTS, series before and after the treatment.

neutrophils capable of phagocytosis (PN) and their phagocytic activity (PI) is approximately the same before treatments applied, after treatments applied they statistically increased only in children of investigational lot TIML (Table 2).

CD-16 lymphocyte titers (natural killers) with the same levels before treatments applied, during the follow-up showed a decreasing trend, more marked in children of investigational lot TIML. Total hemolytic complement activity (THCA), which was roughly the same before treatments applied, intensified post therapy in children of both groups, but more markedly in children of group TIML ($t=5.48$ and $p<0.001$) compared to children of investigational group TTS ($t=3.49$ and $p<0.01$). An increasing trend in the content of natural antibodies was observed after therapy, it being more significant in children of lot TIML. A more convincing decrease of ESR was observed in children of group TIML ($t=2.93$ and $p<0.01$) compared with children of lot TTS after therapy ($t=2.23$ and $p<0.05$) (Table 3).

Table 3

Presence of some immunological markers in the blood of patients with chronic tonsillitis before and after the treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
CD16 [§] , %	14.4±0.56	13.7±0.68	14.9±0.70	14.5±0.43
THCA (CH ₅₀) [‡] , U/ml	54.3±1.26	63.5±1.10 [§]	50.3±0.73	54.5±0.96 ^{†††}
Natural antibodies, ln of titre	2.2±0.11	2.5±0.08	2.2±0.11	2.3±0.07 ^{**}
ERS, mm/h	6.0±0.65	3.6±0.44 [§]	8.1±0.88	5.5±0.79 ^{†††}

Note: * - lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † - lot with standard therapeutic treatment; § - differentiation cluster, present on natural killers' surface; ‡ - total hemolytic complement activity; ** - statistically significant between study groups, after the treatment; § - statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† - statistically significant in group TTS, series before and after the treatment.

The content of eosinophils decreased veridically after treatment only in children of lot TIML ($t=3.16$ and $p<0.01$).

imună „ANACombi”, după tratamentele aplicate și-a diminuat valorile.

Totuși, la copiii lotului TTS, nivelul lui a rămas mai înalt decât în lotul TIML ($t=2,42$; $p<0,05$), Tabelul 4.

Tabelul 4

Unii indicatori ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile cercetate până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament
Eozinofile, %	1,9±0,24	1,0±0,10 [§]	2,5±0,42	2,0±0,25**
Bazofile, %	0,3±0,10	0,5±0,13	0,5±0,11	0,4±0,11
IgE (UI/ml)	34±5,7	16±2,3 [§]	66±22,3	35±8,5**
CD4/CD8 [§] , u.c.	2,1±0,05	2,0±0,03	2,2±0,19	2,1±0,07
ANACombi [†] , u.c.	1,0±0,05	0,8±0,04 [§]	1,1±0,06	0,9±0,05***

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; § – cluster de diferențiere (raportul T-helper / T-supresori); ‡ – anticorpi antinucleari; ** – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† – semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

Nivelurile scăzute ale indicatorilor specifici pentru amigdalita cronică compensată (ASL-O, PCR și FR), în cadrul tratamentelor, au avut o tendință de descreștere în ambele loturi.

Până la tratament, sensibilizarea celulară specifică la antigenele bacteriene (streptococ, stafilococ, pneumococ) și micobacteriene a avut niveluri aproape identice în ambele loturi; după tratament, scăderea lor semnificativă s-a constatat doar în lotul TIML (Tabelul 5).

Tabelul 5

Sensibilizarea limfocitelor T la antigene bacteriene și micobacteriene până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament
TTBL [§] -streptococ, %	2,6±0,32	1,5±0,26 [§]	3,0±0,33	2,5±0,31**
TTBL-stafilococ, %	2,2±0,24	1,4±0,21 [§]	2,5±0,19	2,2±0,19**
TTBL-pneumococ, %	0,9±0,14	0,4±0,09 [§]	1,1±0,17	0,8±0,13**
TTBL-tuberculină, %	2,3±0,19	1,5±0,19 [§]	2,4±0,22	2,0±0,26

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; § – test de transformare blastică a limfocitelor; ** – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament.

Conținutul total al limfocitelor în ambele loturi de copii până la tratament aveau aproximativ aceleași niveluri. În dinamica tratamentelor aplicate, conținutul total limfocitar s-a majorat la copiii din ambele loturi, mai pronunțată fiind majorarea acestui indicator la copiii lotului TIML. La fel, activitatea funcțională a limfocitelor (RTBL+PHA) a avut aproximativ aceleași niveluri până la tratament la copiii ambelor loturi. După tratament, în lotul TIML acest indicator a crescut sem-

while in children of lot TTS the content of eosinophils continued to remain at a high level. The content of basophils did not change, having the same levels even after treatments applied, IgE content after treatment decreased veridically in children of group TIML ($t=2.98$ and $p<0.01$). Immunoregulatory index CD4/CD8 during follow-up treatment was with no authentic distinctions. Results of ANACombi tests decreased their levels during follow-up treatments. However, this level was higher in children of group TTS compared to the level of group TIML ($t=2.42$ and $p<0.05$) (Table 4).

Table 4

Some indices of allergic and autoimmune reactions in groups investigated before and after treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Eosinophils, %	1.9±0.24	1.0±0.10 [§]	2.5±0.42	2.0±0.25**
Basophils, %	0.3±0.10	0.5±0.13	0.5±0.11	0.4±0.11
IgE (UI/ml)	34±5.7	16±2.3 [§]	66±22.3	35±8.5**
CD4/CD8 [§] , c.u.	2.1±0.05	2.0±0.03	2.2±0.19	2.1±0.07
ANACombi [†] , c.u.	1.0±0.05	0.8±0.04 [§]	1.1±0.06	0.9±0.05***

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; § – differentiation cluster (T-helper / T-suppressors ratio); ‡ – antinuclear antibodies; ** – statistically significant between study groups, after the treatment; § – statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† – statistic meaning in group TTS, series before and after the treatment.

Low levels of specific indices for compensated chronic tonsillitis such as ASL-O, PCR and FR during follow-up treatment continued a downward trend in both groups of children.

Table 5

T-lymphocyte sensitization to bacterial and mycobacterial antigens in lots investigated before and after treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
LBTT [§] -streptococcus, %	2.6±0.32	1.5±0.26 [§]	3.0±0.33	2.5±0.31**
LBTT-staphylococcus, %	2.2±0.24	1.4±0.21 [§]	2.5±0.19	2.2±0.19**
LBTT-pneumococcus, %	0.9±0.14	0.4±0.09 [§]	1.1±0.17	0.8±0.13**
LBTT-tuberculin, %	2.3±0.19	1.5±0.19 [§]	2.4±0.22	2.0±0.26

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; § – lymphocyte blast transformation test; ** – statistically significant between study groups, after the treatment; § – statistically significant in group TIML, series before and after the treatment.

Specific cellular sensitization to bacterial and mycobacterial antigens (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus*) had almost identical levels before treatment in both groups of children. During follow-up treatment high levels of T-cell sen-

nificativ ($t=3,7$; $p<0,001$), iar în lotul TTS s-a observat doar o tendință de creștere a activității funcționale a limfocitelor T. Subpopulațiile limfocitare T (CD3) au avut niveluri similare între loturi până la tratament, și au crescut semnificativ după tratament doar în lotul TIML ($t=2,8$; $p<0,01$); în cadrul lotului dat s-a observat și o micșorare a conținutului subpopulațiilor de T helperi (CD4) și de T supresoare (CD8), Tabelul 6.

Conținutul total al limfocitelor B (CD20), identice până la tratament, s-a micșorat apoi doar în lotul TIML ($t=2,85$; $p<0,01$). La copiii din lotul TTS, conținutul limfocitelor B a prezentat o tendință de creștere mai evidentă decât în lotul TIML ($t=4,3$; $p<0,001$). Titrurile de IgG s-au micșorat semnificativ după tratament doar la copiii lotului TIML ($t=2,23$; $p<0,05$). Nivelurile de IgA și de IgM au fost similare între loturi atât înainte, cât și după tratament (Tabelul 6).

Tabelul 6

Indicatori cantitativi și funcționali ai limfocitelor T și B în loturile studiate până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după trata- ment	până la tratament	după trata- ment
Limfocite, %	34,8±0,89	40,6±0,90 [§]	32,1±0,67	35,4±0,61 ^{††}
TTBL+PHA [§] , %	66,4±0,75	70,4±0,79 [§]	68,3±1,14	69,4±0,83
CD3 [‡] , %	65,8±0,92	69,4±0,87 [§]	68,6±1,28	69,1±0,85
CD4 , %	42,7±0,49	41,2±0,48 [§]	44,5±1,32	43,4±0,97
CD8 [¶] , %	20,8±0,38	20,2±0,16 [§]	21,2±1,03	21,4±0,53 ^{**}
CD20 [#] , %	9,5±0,55	7,6±0,40 [§]	9,4±0,63	9,8±0,33 ^{**}
IgG, g/l	13,5±0,88	11,2±0,52 [§]	15,4±0,96	14,2±0,56 ^{**}

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; § – test de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină; ‡ – limfocite T; || – T-helperi; ¶ – T-supresoare; # – limfocite B; ** – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† – semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

Diferențele dintre nivelele citokinei proinflamatoare TNF- α au fost ne semnificative între loturi până la tratament; post terapeutic au scăzut semnificativ numai la copiii lotului TIML ($t=2,45$; $p<0,05$), Tabelul 7.

O dinamică asemănătoare a demonstrat-o și IL-8. Cu nivele similare în ambele loturi până la tratament, după, concentrația de IL-8 a descrescut semnificativ doar la copiii lotului TIML ($t=2,74$; $p<0,01$). La copiii lotului TTS (ca și în cazul TNF- α), IL-8 a evoluat cu o diminuare ne semnificativă a concentrației, aceasta rămânând mai înaltă față de lotul TIML ($t=2,19$; $p<0,05$), Tabelul 7.

Concentrația unei alte citokine proinflamatoare – IL-1 β , de asemenea, nu a prezentat diferențe semnificative între loturi până la tratament. Ulterior, aceasta a scăzut semnificativ doar în lotul TIML ($t=2,15$; $p<0,05$); la copiii lotului TTS aceasta, din contră a avut o tendință de creștere, dar statistic ne semnificativă.

sitization to antigens of streptococcus, staphylococcus, pneumococcus and Mycobacterium tuberculosis (MBT) decreased veridically only in children of group TIML (Table 5).

The total content of lymphocytes in both groups of children before treatment had approximately the same levels. During follow-up treatments, the total content of lymphocytes increased in children of both investigational groups, the increase of this index being more pronounced in children of lot TIML. In addition, functional activity of lymphocytes (RTBL+PHA) had approximately the same levels before treatment in children of both groups. After treatment, in children of lot TIML these indices increased conclusively ($t=3.7$ and $p<0.001$), in children of lot TTS there was observed only an increasing tendency of the functional activity of T lymphocytes. Subpopulations of T lymphocytes (CD3) had approximately equal levels in children of groups TIML and TTS before treatment, and increased veridically only during the follow-up complex treatment applied to children of group TIML ($t=2.8$ and $p<0.01$). There was also observed a decrease in the content of T-helper (CD4) and T suppressor (CD8) subpopulations in children of group TIML (Table 6).

Table 6

Quantitative and functional indices of T and B lymphocytes in lots investigated before and after treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Lymphocytes, %	34.8±0.89	40.6±0.90 [§]	32.1±0.67	35.4±0.61 ^{††}
LBTT+PHA [§] , %	66.4±0.75	70.4±0.79 [§]	68.3±1.14	69.4±0.83
CD3 [‡] , %	65.8±0.92	69.4±0.87 [§]	68.6±1.28	69.1±0.85
CD4 , %	42.7±0.49	41.2±0.48 [§]	44.5±1.32	43.4±0.97
CD8 [¶] , %	20.8±0.38	20.2±0.16 [§]	21.2±1.03	21.4±0.53 ^{**}
CD20 [#] , %	9.5±0.55	7.6±0.40 [§]	9.4±0.63	9.8±0.33 ^{**}
IgG, g/l	13.5±0.88	11.2±0.52 [§]	15.4±0.96	14.2±0.56 ^{**}

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; § – lymphocyte blast transformation test with phytohaemagglutinin; ‡ – T lymphocytes; || – T-helperi; ¶ – T-suppressors; # – B lymphocytes; ** – statistically significant between study groups, after the treatment; § – statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† – statistically significant in group TTS, series before and after the treatment.

The total content of B lymphocytes (CD20) with approximately the same levels in both study groups before the treatments applied, decreased after therapy only in children of group TIML ($t=2.85$ and $p<0.01$). In children of lot TTS the content of B lymphocytes after therapy showed an increasing tendency and was higher than the value quota of this index in study group TIML ($t=4.3$ and $p<0.001$). IgG titers decreased genuinely after therapy only in children of study group TIML ($t=2.23$ and $p<0.05$). IgA and IgM levels before and after the treatments applied did not differ in both groups of research (Table 6).

Tabelul 7

Concentrațiile serice până și după tratament ale unor citokine în loturile studiate

Parametrii	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n= 22)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF-α (pg/ml)	1,8±0,23	1,2±0,13 [§]	1,9±0,26	1,4±0,17
IL-8 (pg/ml)	114,0±22,6	46,0±10,0 [§]	138,0±32,6	107,0±25,7**
IL-1β (pg/ml)	140,0±38,7	51,0±14,6 [§]	152,0±40,5	198,0±28,5
IL-4 (pg/ml)	12,2±1,93	22,8±1,85 [§]	10,9±1,89	16,5±1,93 ^{†††}

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; ** – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† – semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

Citokina antiinflamatoare IL-4 a avut niveluri aproape identice în loturile de studiu până la tratament. După tratament, concentrațiile IL-4 au crescut semnificativ în ambele loturi (lotul TIML, $t=3,96$; $p<0,001$ și, respectiv, lotul TTS, $t=2,1$; $p<0,05$). Comparând, între loturi, concentrațiile de IL-4 după tratament, acestea au fost semnificativ mai înalte în grupul TIML ($t=2,38$; $p<0,05$).

Indexul leucocitar al imunoreactivității (ILR), în dinamica tratamentelor aplicate, s-a majorat mai pronunțat la copiii lotului TIML ($t=4,45$; $p<0,001$), comparativ cu lotul TTS ($t=2,74$; $p<0,01$). Indexul de adaptare (IA), ca și ILR, a crescut în ambele loturi de copii în timpul tratamentelor, însă în lotul TIML, el a prezentat un grad mai înalt de autenticitate ($t=4,4$; $p<0,001$), comparativ cu lotul TTS ($p<0,01$; $t=3,5$), Tabelul 8.

Tabelul 8

Indicatorii reactivității imune în loturile investigate până și după tratament

Parametri	Lot TIML* (n=22)		Lot TTS† (n=22)	
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament
ILR [‡] , u.c.	0,59±0,022	0,74±0,024 [§]	0,54±0,018	0,61±0,016 ^{†††}
IA [#] , u.c.	0,60±0,025	0,76±0,026 [§]	0,54±0,017	0,62±0,017 ^{†††}

Notă: * – lot terapie imunomodulatorie locală, cu celule mononucleate autologe; † – lot tratament terapeutic standardizat; ‡ – indexul leucocitar al imunoreactivității; # – indexul de adaptare; § – semnificație statistică dintre loturi, după tratament; § – semnificație statistică în lotul TIML, seriile până și după tratament; †† – semnificație statistică în lotul TTS, seriile până și după tratament.

Pacienții care au beneficiat de imunostimulare locală cu celule mononucleate autologe, au avut dinamică clinică pozitivă în catamneză în 92% din cazuri. Ea s-a caracterizat prin micșorarea vădită a numărului de infecții acute ale căilor respiratorii superioare, micșorarea în volum a amigdalelor palatine și lipsa maselor cazeoase în lacunele amigdalene. La copiii tratați tradițional, eficiență clinică s-a înregistrat în 80% din cazuri.

Table 7

Cytokines concentrations before and after the treatment

Indices	Lot of study TIML* (n=22)		Lot of study TTS† (n= 22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
TNF-α (pg/ml)	1.8±0.23	1.2±0.13 [§]	1.9±0.26	1.4±0.17
IL-8 (pg/ml)	114.0±22.6	46.0±10.0 [§]	138.0±32.6	107.0±25.7**
IL-1β (pg/ml)	140.0±38.7	51.0±14.6 [§]	152.0±40.5	198.0±28.5
IL-4 (pg/ml)	12.2±1.93	22.8±1.85 [§]	10.9±1.89	16.5±1.93 ^{†††}

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; ** – statistically significant between study groups, after the treatment; § – statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† – statistically significant in group TTS, series before and after the treatment.

Without conclusive differences in the study groups until treatment, post-therapeutic levels of TNF-α proinflammatory cytokine decreased only in the TIML study group of the children ($t=2.45$ and $p<0.05$). For the TTS investigational group of children were characteristic only diminishing trends of this proinflammatory cytokine levels (Table 7).

A similar therapeutic trend has demonstrated by IL-8. Without reliable differences of levels between the study groups to treatment, IL-8 decreased conclusive only in children study group TIML ($t=2.74$ and $p<0.01$). In the TTS study group of children (as in the case of TNF-α). IL-8 has developed to a non-significant decrease of its concentration, it continues to remain higher than in children study group TIML ($t=2.19$ and $p<0.05$) (Table 7).

The content of other proinflammatory cytokines – IL-1β, decreased only in children conclusive study group TIML without significant differences in the study groups before and after treatments have been applied ($t=2.15$ and $p<0.05$), but at the children in group TTS, IL-1β has continued to grow even though was not statistically confirmed.

Table 8

Indicators of immune reactivity in study groups before and after treatment

Parameters	TIML group* (n=22)		TTS group† (n=22)	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
LIR [‡] , u.c.	0.59±0.022	0.74±0.024 [§]	0.54±0.018	0.61±0.016 ^{†††}
IA [#] , u.c.	0.60±0.025	0.76±0.026 [§]	0.54±0.017	0.62±0.017 ^{†††}

Note: * – lot with local immunomodulatory therapy, with autologous mononuclear cells; † – lot with standard therapeutic treatment; ‡ – leukocyte index of immunoreactivity; # – index of adaptation; § – statistically significant between study groups, after the treatment; § – statistically significant in group TIML, series before and after the treatment; †† – statistically significant in group TTS, series before and after the treatment.

Antiinflammatory cytokine IL-4 had nearly identical levels in the study groups to treatment. After treatment IL-4 levels increased significantly in both groups (group TIML: $t=3.96$

În timpul tratamentului local imunomodulator cu celule mononucleate autologe la copiii cu amigdalită cronică compensată nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Discuții

Se cunosc diverse variante de terapie cu celule mononucleate autologe, însă, până în prezent, nu există un consens referitor la riscurile și beneficiile tratamentelor date [17].

Efecte benefice ale administrării celulelor mononucleate autologe au fost comunicate de către Friptu V. și coaut. (2004) în cadrul tratamentului salpingooforitelor cronice; în cazurile date au fost constatate: normalizarea (scăderea) numărului de leucocite, majorarea numărului de limfocite și normalizarea titrului de celule imunocompetente în sângele periferic. Mai puțin expresive au fost acțiunile terapiei imunomodulatoare asupra imunității umorale [18].

Gladun E. și coaut. (2004), au opinat oportunitatea aplicării celulelor mononucleate autologe la pacientele beneficiare de operații cezariene. La marea majoritate a pacientelor, după terapia cu celule mononucleate autologe, s-a normalizat numărul de leucocite, limfocite și celule imunoreglatoare, au scăzut nivelurile CIC și s-au ameliorat indicatorii fagocitozei. De asemenea, s-a micșorat concentrația plasmatică de proteină C-reactivă, s-a normalizat activitatea lizocimului [19].

Conform datelor obținute în studiul nostru, la copiii cu amigdalită cronică compensată sunt prezente manifestări ale deplasării formulei leucocitare spre stânga, care determină o dinamică lentă de reducere a intoxicației tonsilogene în cazul tratamentelor convenționale. Explicația rezidă în faptul că fagocitele (monocitele, macrofagele și neutrofilele) din organismului acestor copii asigură un clearanciu redus al complexelor imune. Descreșterea valorilor tuturor celor 3 indicatori, care reflectă capacitatea de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indexul fagocitar), explică cauza eliminării lente a complexelor imune circulante la bolnavii lotului TTS și, prin urmare, a diminuării mai lente a intoxicației tonsilogene la acești copii.

Asocierea terapiei locale cu celule mononucleate autologe la tratamentul standard al amigdalitei cronice compensate a condus la ameliorarea componentelor formulei leucocitare și a unui șir de indicatori imuni și preimuni.

Sub acțiunea terapiei locale cu celule mononucleate autologe, care sunt aplicate în tratamentul complex a amigdalitei cronice la copii, parametrii care caracterizează starea rezistenței preimune a organismului – cantitatea de CD16, a anticorpilor normali, dinamica activității hemolitice totale a complementului și a VSH, au fost supuși unui proces de normalizare mai eficient, comparativ cu efectele tratamentului convențional.

Aplicarea terapiei cu celule mononucleate autologe în complex cu metodele convenționale de tratament, au contribuit mai eficient la scăderea valorilor crescute ale parametrilor care reflectă sensibilizarea și autoimunizarea organismului (numărul de eozinofile, concentrația de IgE, de ANAcombi etc.).

De asemenea, tratamentul cu celule mononucleate autologe a amigdalitei cronice a indus o desensibilizare mai pronun-

and $p < 0.001$; and group TTS: $t = 2.1$ and $p < 0.05$). As a result, the titer of the post-therapy antiinflammatory cytokine was significantly increased in children of the first study group compared to the IL-4 levels in children group TTS after the treatment ($t = 2.38$ and $p < 0.05$).

Leukocyte immunoreactivity index (LIRI) during follow-up treatments, increased more pronouncedly in children of study group TIML ($t = 4.45$ and $p < 0.001$) compared with group TTS ($t = 2.74$ and $p < 0.01$). Adaptation index (AI), as for LIRI increased in both groups of children, but in study group TIML the values of this index showed a higher degree of authenticity ($t = 4.4$ and $p < 0.001$) compared to investigational group TTS ($t = 3.5$ and $p < 0.01$) (Table 8).

A positive clinical dynamics in catamnesis was appreciated in 92% of cases in patients in the TIML group, who were applied local immunostimulation in the complex treatment with autologous mononuclear cells. It was characterized by lack of acute upper respiratory tract infections, decrease of the palatine tonsils in volume and lack of caseous masses in tonsillar holes. The treatment had a positive clinical effect in 80% of cases in children in group TTS, treated by traditional method.

Following local immunomodulatory treatment with autologous mononuclear cells, children with compensated chronic tonsillitis did not present any side effects or complications.

Discussions

Different versions of autologous mononuclear cell therapy are known. However, there is still no consensus on the benefits and potential harm of autologous mononuclear cell therapy [17].

The beneficial effects of autologous mononuclear cell administration were demonstrated by Friptu V. and coauthors (2004) in the treatment of chronic salpingo-oophoritis, after autologous mononuclear cell therapy, there being recorded the normalization (decrease) of leukocyte number, lymphocyte content increase and normalization of immunocompetent cell titer in peripheral blood. The levels of normalization of humoral immunity were less significant [18].

Gladun E. and coauthors (2004) have stressed the opportunity of autologous mononuclear cell application in patients undergoing caesarean sections. The content of leukocytes, lymphocytes and immunoregulatory cells normalized after autologous mononuclear cell therapy in the vast majority of patients, while the levels of CIC reduced and phagocytic indices improved. In addition, the content of C-reactive protein decreased, lysozyme activity normalized [19].

According to research data obtained, children with compensated chronic tonsillitis manifest the leukocyte formula movement to "left" and slow normalization of its components, respectively leading to slower decrease of tonsilogenic intoxication after conventional treatments. This is explained by the slow phagocytes (monocytes, macrophages and neutrophils) elimination of immune complexes. The decrease in all 3 indices reflecting phagocytic ability (NBT test, phagocytic number and index) in patients of lot TTS accounts for the cause of slow elimination of circulating immune complexes in children with

țată a celulelor imune la antigenele streptococului, stafilococului, pneumococului, micobacteriei tuberculozei, ceea ce nu s-a observat în cazul tratamentelor convenționale.

Feofanova T. (2004) a aplicat o metodă de tratament a afecțiunilor alergice cu utilizarea limfocitelor proprii din sângele venos al bolnavului. Acestea, după ce trec o procedură de „purificate” prealabilă de antigenele și receptorii de suprafață, cu afinitate scăzută, sunt reintroduse secvențial pacientului. Receptorii de suprafață, cu afinitate înaltă față de alergeni, în procesul de prelucrare rămân intacti. Datele obținute au confirmat, de asemenea, că administrarea limfocitelor proprii reduce nivelele de IgE la pacienții alergici [20].

Includerea terapiei cu celule mononucleate autologe în tratamentul complex al amigdalitei cronice compensate, a eficientizat procesul de normalizare a indicatorilor modificați ai limfocitelor T: majorarea numărului total al limfocitelor, creșterea nivelurilor și activității funcționale a limfocitelor T, precum și normalizarea indexului CD4/CD8. Aplicarea terapiei cu celule mononucleate autologe a demonstrat o contribuție mai eficientă în normalizarea indicatorilor cantitativi și calitativi modificați ai limfocitelor B și de IgG, prin scăderea conținutului lor total. Datele obținute sunt similare cu rezultatele cercetărilor lui Sandul Al. (1996), care a utilizat celule mononucleate autologe în tratamentul afecțiunilor purulente ale urechii medii. După sanarea focarului de infecție și aplicarea locală a autocelulelor, în imunitatea generală avea loc majorarea numărului limfocitelor T și scăderea celui de limfocite B, precum și normalizarea nivelurilor de imunoglobuline [21-22].

De asemenea, Șavga G. și coaut. (2004), au aplicat celule mononucleate autologe activate în calitate de terapie imună locală în spondiloartrite la copii. Autorii au demonstrat normalizarea funcției imune din contul majorării nivelurilor de proliferare și diferențiere a limfocitelor T-supresoare, diminuarea activității limfocitelor T-helper, scăderea nivelurilor de proliferare a limfocitelor B și producției de anticorpi [23].

Terapia cu celule mononucleate autologice, aplicată odată cu metoda standard de tratament, asigură efecte benefice asupra profilului citokinic al copiilor cu amigdalită cronică compensată, diminuând nivelele citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și crescând concentrațiile serice ale citokinelor antiinflamatoare (IL-4).

Majorarea indicatorilor ILR (unul din indicatorii care permit evaluarea rapidă a stării reactivității imune) și IA (index, care reflectă starea capacității adaptogene a organismului) la copiii cu amigdalită cronică compensată, în urma tratamentului complex cu imunostimulare locală, confirmă dinamica pozitivă a statutului imun general la acești pacienți.

Concluzii

Terapia locală cu celule mononucleate autologe exercită o acțiune complexă asupra caracterului modificărilor stării rezistenței preimune și reactivității imune. Ea asigură o normalizare mai eficientă a parametrilor modificați în amigdalita cronică compensată la copii, care corespunde unui efect clinic pozitiv în 92% din cazuri.

compensated chronic tonsillitis and therefore a slower decrease in levels of tonsilogenic intoxication in these children.

The involvement of local therapy with autologous mononuclear cells to standard treatment of compensated chronic tonsillitis resulted in improvement of leukocyte formula components as well as other immune and pre-immune indices.

Under the action of local therapy with autologous mononuclear cells, which are applied in the complex treatment of chronic tonsillitis in children, indices that characterize the pre-immune resistance of the organism – the content of CD16, normal antibodies, dynamics of total hemolytic complement activity and ESR were more efficiently subjected to normalization compared with the effects of standard treatment.

Application of autologous mononuclear cell therapy in complex with standard methods of treatment have contributed more effectively to decrease of high indices of allergic and autoimmune reactions – content of eosinophils, IgE, ANA-combi, compared only with standard treatment.

Administration of autologous mononuclear cell therapy to children with compensated chronic tonsillitis had a more pronounced desensitizing action on specific cellular sensitization in streptococcus, staphylococcus, pneumococcus, and MBT antigens, which is not observed in children treated only with standard therapy alone.

While treating allergic diseases, Feofanova T. (2004) used patient's own venous blood lymphocytes, which consists in sequential introduction of immunocompetent cells priorly "purified" through certain techniques off surface antigens and receptors with low affinity responsible for their physiological metabolism. In this case, surface receptors with high affinity for cell membranes responsible for allergic reactions remain intact during processing. The data obtained also confirmed the decrease of IgE levels in allergic patients after applying autolymphocytes [20].

Inclusion of autologous mononuclear cell therapy in the complex treatment of compensated chronic tonsillitis ensured the normalization of modified indices of T lymphocytes – increase of the total content of lymphocytes, increase of levels and functional activity of T lymphocytes as well as normalization of CD4/CD8 correlation. Application of autologous mononuclear cell therapy demonstrated to have a more efficient contribution and normalization of modified quantitative and qualitative indices of B lymphocytes and IgG, resulting in decreased total content of B and IgG lymphocytes. These data are similar to the research results obtained by Sandul Al. (1996), who used autologous mononuclear cells in the treatment of purulent diseases of the middle ear. After removal of infection focus and local application of autologous cells, there was an increase in T-lymphocyte content in general immunity and decrease of B lymphocyte content, as well as normalization of the levels of immunoglobulins [21-22].

Also, Șavga G. and colleagues (2004), applied activated autologous mononuclear cells as local immune therapy in spondyloarthritis in children and showed that this leads to normalization of immune function due to increase of levels of proliferation and differentiation of suppressor T lymphocytes,

Conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

IA, SG, LD, VN și MM au conceput studiul, au elaborat design-ul cercetării, au asigurat colectarea materialului clinic, au efectuat analiza statistică a datelor și au contribuit la redactarea manuscrisului.

decrease of T-helper lymphocyte activity, decreased levels of B lymphocyte proliferation and antibody production [23].

Autologous mononuclear cells therapy applied with the standard method of treatment will provide beneficial effects of the cytokine profile of children with compensated chronic tonsillitis. which reduce levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-8, IL-1 β) and increase serum levels of inflammatory cytokines (IL-4).

Increasing levels of LIRI (one of indices that allows rapid assessment of the immune reactivity state) and IA indices (index that reflects the state of body adaptogenic capacity) in children with compensated chronic tonsillitis after complex treatment with local immunostimulation confirms once again the positive dynamics of the general immune status in these patients.

Conclusions

Local therapy with autologous mononuclear cells has a complex action on the changes of preimmune resistance state and immune reactivity and leads to effective normalization of changed indices in compensated chronic tonsillitis in children. which corresponds to a high positive clinical effect (92%).

Conflict of interests

The authors declare no financial or nonfinancial conflict of interests.

Authors' contribution

IA, SG, LD, VN and MM conceived the study and participated in the development of the design research and collection of clinical material. statistically analyzed the data, contributing to manuscript editing.

Referințe / references

- Jovic M., Avramovic V., Vlahovic P., Savic V., Velickov A., Petrovic V. Ultrastructure of the humen palatine tonsil and its functional significance. *Rom J Morphol Embryol*, 2015; 56(2): 374-377.
- Danilov L. Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). *Buletin de perinatologie*, 2013; 2(58) – 3(59): 143-148.
- Mera S., Tatulescu D., Cismaru C., Bondor C., Slavcovici A., Zanc V., Carstina D., Oltean M. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*, 2010; 119: 155–163.
- Hagau N., Slavcovici A., Gongnanau D., Oltean S., Dirzu D., Brezozski E. *et al.* Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit. Care*, 2010; 14(6): 203.
- Bermejo-Martin J., Garcia-Arevalo M., De Lejarazu R., Ardura J., Eiros J., Alonso A. *et al.* Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur. Cytokine Netw.*, 2007; 18(3): 162-167.
- Bermejo-Martin J., De Lejarazu R., Pumarola T., Rello J. *et al.* Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*, 2009; 13(6): 201.
- Nacu V., Danilov L., Tagadiuc O., Nacu L., Fulga V. Cemortan I., Capcelea S. Unele aspecte de activizare a procesului de regenerare prin culturi celulare. *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2005; 4: 112-117.
- Ababii I., Popa V. Otorinolaringologie (pentru medici de familie). Chișinău, 2002; p. 94-95.
- Гинда С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. *Лабораторное дело*, 1982; (8): 23-25. [Ginda S. Modifikacija mikrometoda reakcii blasttransformacii limfocitov. *Laboratornoe delo*, 1982; (8): 23-25].
- Павлович С. А. Основы иммунологии. Минск. Высшэйшая школа, 1998; 114 с. [Pavlovich S. A. Osnovy immunologii. Minsk. Vyshejschaja shkola. 1998; 114].
- Park B. *et al.* Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. *The Lancet*, 1968; 11 (7567): 532-534.
- Гриневиц Ю. А., Каменец Л. Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев. Здоровья, 1986; 158 с. [Grinevich Ju. A., Kamenev L. Ja. Osnovy klinicheskoy immunologii opuholej. Kiev. Zdorovja, 1986; 158 p.].
- Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E., Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L. Metodă concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă. Certificat de inovator. Înregistrat la institutul de Ftiziopneumologie al Republicii Moldova cu nr. 46. la data de 12.05.2008.
- Ghinda S., Brumari A., Donica A., Iaschina V., Chirița A. Metodă de determinare a stării reactivității imunologice a organismului.

- Certificat de inovator. Înregistrat la Institutul Mamei și Copilului cu nr. 398 din 10.11.1996.
15. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V., Brumari A., Chirița A., Iaschina V., Donica A. Metodă de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după formula leucocitară. Certificat de inovator. Înregistrat cu nr. 3 la data de 20.11.1997 la Institutul de Ftiziopneumologie al Republicii Moldova.
 16. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва, Медицина, 1967; 272 с. [Reznikova L. S. Komplement i ego znachenie v immunologicheskikh reakcijah. Moskva. Medicina, 1967; 272 p.]
 17. Posiseyeva L. V. Lymphocyte immunotherapy: pros and cons. *Akusherstvo i ginekologija*. 2010; 2: 11-14.
 18. Friptu V., Cușnir G., Marian-Pavlenco A. Imunoterapia bolii inflamatorii pelvine (p. 202-226). În: Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Editori: Ababii I., Șroitu I., Gladun E., Ghidirim Gh., Chișinău, 2004; 333 p.
 19. Gladun E., Opalco I., Camâș E. Stimularea imunității locale în operația cezariană (p. 168-201). În: Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Editori: Ababii I., Șroitu I., Gladun E., Ghidirim Gh., Chișinău, 2004; 333 p.
 20. Feofanova T., Logina N., Serov T., Ershov I., Alenteva S. Retro controlled study of the effect of lymphocyte immunotherapy on the dynamics of total IgE level in allergy patients. *Dni imunologii v SPb* 2004. Tez. dokl. *Medicinskaja immunologija*, 2004; 6(3-5): 276-277.
 21. Sandul A. Mastoidoplastia cu autoos spongios combinată cu imunocorecție pentru tratamentul bolnavilor cu otite medii cronice supurate. Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 1996; p. 158-169.
 22. Ababii I., Sandul A., Kozliuc A. Abordări noi în tratamentul otitei medii cronice supurate (p. 146-166). În: Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Editori: Ababii I., Șroitu I., Gladun E., Ghidirim Gh., Chișinău, R. Moldova, 2004; 333 p.
 23. Șavga G., Camâș E., Șroitu I. Imunoterapia locală a spondiloartritei la copii și adolescenți (p. 286-296). În: Stimularea imunității locale în tratamentul procesului inflamator. Editori: Ababii I., Șroitu I., Gladun E., Ghidirim Gh., Chișinău, R. Moldova, 2004; 333 p.

Componenta chimică a calculilor renali la pacienții cu nefrolitiază recidivantă în Republica Moldova: studiu experimental

Pavel Banov*^{1†}, Emil Ceban^{1†}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Pavel Banov, doctorand

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: banov.pavel@gmail.com

Renal calculi chemical composition in patients with recurrent nephrolithiasis in the Republic of Moldova: an experimental study

Pavel Banov*^{1†}, Emil Ceban^{1†}

¹Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Pavel Banov, PhD fellow

Chair of urology and surgical nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: banov.pavel@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Litiază renală este o maladie polietiolologică, care se impune ca o problemă socială și financiară, cauzată de recidivele ei multiple. Impactul maladiei poate fi diminuat prin tratamentul profilactic al pacienților cu urolitiază recidivantă. Cunoașterea particularităților regionale ale compoziției chimice a calculilor renali este importantă pentru selectarea tacticii de tratament. Structura compoziției chimice a calculilor urinari nu a fost, deocamdată, studiată în Republica Moldova.

Ipoteza de cercetare

Arealul geografic, susținut de factori de mediu ambiant, obiceiurile alimentare și stilul de viață, ar putea influența compoziția chimică a calculilor urinari.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cercetarea actuală este primul studiu al compoziției chimice a calculilor urinari recidivanți a populației Republicii Moldova prin metoda chimiei umede și spectroscopiei în infraroșu, cu transformata Fourier. A fost efectuată o estimare mai exactă a compoziției chimice a calculilor urinari în Republica Moldova, inclusiv, în funcție de vârstă și pe sexe.

What is not known yet, about the topic

Nephrolithiasis is a polyetiologic disease, seen as a social and financial problem due to multiple recurrences. Impact of the disease can be reduced by prophylactic treatment of patients with recurrent urolithiasis. Knowledge of regional peculiarities of the chemical composition of renal calculi is important for the treatment strategy selection. Chemical composition of urinary calculi structure has not yet been studied in the Republic of Moldova.

Research hypothesis

The geographic area, supported by environmental factors, eating habits and lifestyle can influence the chemical composition structure of urinary calculi.

Article's added novelty on this scientific topic

The current research is the first study of recurrent urinary calculi chemical composition of the Moldovan population using wet chemical methods and infrared spectroscopy with Fourier transformant. There has been a more accurate estimation of the chemical composition structure of urinary calculi in the Republic of Moldova, inclusively, according to age and sex.

Rezumat

Introducere. Litiază renală este o maladie polietiolologică, care se impune ca o problemă socială și financiară, cauzată de recidivele ei multiple. Impactul maladiei poate fi diminuat prin tratamentul profilactic al pacienților cu urolitiază recidivan-

Abstract

Introduction. Nephrolithiasis is a polyetiologic disease, seen as a social and financial problem due to multiple recurrences. Impact of the disease can be reduced by prophylactic treatment of patients with recurrent urolithiasis. Knowledge

tă. Cunoașterea particularităților regionale ale componenței chimice a calculilor renali este importantă pentru selectarea tacticii de tratament. Scopul lucrării a fost cercetarea componenței chimice a calculilor la pacienți cu urolitiază recidivantă.

Material și metode. Au fost analizați 110 calculi renali prin metoda chimică după Hodgkinson, modificată, și prin spectroscopie în infraroșu, cu transformata Fourier.

Rezultate. Cel mai frecvent, au fost determinați calculi din oxalat de calciu; total – 43 (39,1%); whewellite – 27 (24,6%); weddelite – 16 (14,5%), urmați, după frecvență, de cei compuși din acid uric – 28 (25,5%). Calculi din fosfați au fost identificați în 23 (20,9%) de cazuri (fosfat de calciu – 9 (8,2%), struvită – 13 (11,8%), brushite – 1 (0,9%) cazuri. În 16 (14,5%) cazuri, au fost depistați calculi de compoziție mixtă (whewellite + carbonat apatită – 3 (2,7%), whitlockite + proteină – 5 (4,5%), whewellite + acid uric – 4 (3,6%) cazuri). Alte compoziții s-au întâlnit rar.

Concluzii. Calculii renali din oxalat de calciu, acid uric și cei micști, din oxalat de calciu și acid uric, sunt cel mai frecvent întâlniți în Republica Moldova. Incidența relativ înaltă a calculilor infectați (22,7%) argumentează necesitatea tratamentului antibacterian adecvat în perioada pre- și postoperatorie. Datele obținute ar putea ajuta la țintirea tratamentului și la o metafilaxie mai eficientă.

Cuvinte cheie: calculi, componența chimică, urolitiază recidivantă, spectroscopie în infraroșu.

Introducere

Urolitiază este una dintre cele mai răspândite patologii urologice, care se caracterizează prin formarea calculilor în tractul urinar și reprezintă o problema medicală mondială, cauzată de morbiditatea și recurența înaltă.

Incidența urolitiazăi a crescut în mod constant în majoritatea țărilor pe parcursul ultimilor decenii, iar colica renală este, la moment, cea mai frecventă cauză a spitalizării de urgență în staționar [1]. În Republica Moldova, de asemenea, se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazăi, care din anul 2005 și până în prezent, se află pe primul loc în structura bolilor din clinicile urologice, lăsând în urmă patologii inflamatorii și adenomul de prostată [2-4]. În Republica Moldova, prevalența urolitiazăi este de circa 10% din populația țării [5].

În țările industrial dezvoltate, incidența urolitiazăi a crescut semnificativ pe parcursul ultimelor decenii [6]. În 1995, în Statele Unite ale Americii, cheltuielile totale pentru urolitiază au fost estimate la 1,83 miliarde de dolari [7]. Cheltuielile pentru tratamentul urolitiazăi au crescut între anii 1994 și 2000 cu 50% [7]. În Germania, cheltuielile anuale pentru tratamentul urolitiazăi au depășit 1,5 miliarde de euro [8].

Fiind o patologie poli etiologică și multifactorială, dezvoltarea urolitiazăi depinde de factori de risc specifici, care sunt asociați cu o probabilitate crescută de formare a unui calcul urinar. Cu o dominanță masculină, riscul pe parcursul vieții de a deveni un pacient litiazic este de aproximativ 10% [9, 10].

Multipli factori, care includ schimbări în dietă și stil de viață, creșterea incidenței obezității și diabetului zaharat, migra-

of regional peculiarities of the chemical composition of renal calculi is important for the treatment strategy selection. Chemical composition of urinary calculi structure has not yet been studied in the Republic of Moldova.

Material and methods. One hundred and ten kidney calculi were analyzed using chemically modified method by Hodgkinson and infrared spectroscopy with Fourier transformant.

Results. The most commonly calcium oxalate calculi (total – 43 (39.1%); whewellites – 27 (24.6%); weddelites – 16 (14.5%)) were determined, being followed in frequency by uric acid – 28 (25.5%). Calculi phosphates have been identified in 23 (20.9%) cases (calcium phosphate – 9 (8.2%), struvites – 13 (11.8%), the brushites – 1 (0.9%) patients). In 16 (14.5%) cases calculi of mixed composition (whewellites + apatite carbonate – 3 (2.7%), whitlockites + protein – 5 (4.5%), whewellites + uric acid – 4 (3.6%) patients) were detected. Other calculi types were rarely found.

Conclusions. Kidney calculi from calcium oxalate, uric acid and calcium oxalate and uric acid mixed calculi are the most frequently found in Moldova. Relatively high incidence of infected calculi (22.7%) justifies the necessity of appropriate antibacterial therapy in the pre- and postoperative period. The obtained data could help at treatment precision and efficient metaphylaxis.

Key words: chemical composition, recurrent urolithiasis, infrared spectroscopy.

Introduction

Urolithiasis is one of the most common urological diseases, which is characterized by the formation of calculi in the urinary tract and is a global health problem due to its high morbidity and recurrence.

The incidence of urolithiasis has increased steadily in the majority of countries over the last decades and the renal colic is currently the most common cause of emergency hospitalization [1]. In the Republic of Moldova the incidence increases and prevalence of urolithiasis are also attested, which from 2005 up to the present are on first place concerning the structure of diseases in urological clinics, leaving aside inflammatory pathologies and prostate adenoma [2-4]. Urolithiasis prevalence is about 10% of the country population (National Clinical Protocol, 2009) [5].

In industrialized countries, the incidence of urolithiasis has increased significantly over the last decades [6]. In 1995, in the United States of America the total expenses for urolithiasis were estimated at 1.83 billion dollars [7]. The expenses for the treatment of urolithiasis increased between the years 1994 and 2000 by 50% [7]. In Germany, the annual expenses for the treatment of urolithiasis exceeded 1.5 billion euros [8].

Being a polyetiologic and multifactorial pathology, the development of urolithiasis depends on the specific risk factors that are associated with an increased probability of forming a urinary calculus. With a male dominance, the lifetime risk of becoming a lithiasic patient is approximately 10% [9, 10].

Multiple factors, including changes in diet and lifestyle,

rea populației din zone mai răcoroase rurale în zone mai calde urbane și, posibil, încălzirea globală, pot contribui la creșterea incidenței urolitiazii [11, 12].

Cu toate acestea, există o mare variabilitate în gravitatea maladiei date: unii pacienți sunt afectați de calculi cu o recurență înaltă, iar alții produc doar o singură piatră în timpul vieții. Dintre pacienții care se adresează primar cu urolitiază, aproximativ 30-50% vor forma un al doilea calcul în următorii 5 ani, și 100% – în următorii 25 de ani [13-15]. Pentru pacienții cu urolitiază recidivantă (la momentul adresării), rata recurenței este de aproximativ 75% în următorii 5 ani [16].

Odată ce o persoană s-a prezentat cu un calcul, o identificarea corespunzătoare a factorilor de risc ar putea fi utilă pentru tratamentul preventiv al recurențelor, îndeosebi la pacienți cu forme mai complexe și severe ale patologiei.

Există factori de risc ai urolitiazii care nu pot fi modificați; aceștia sunt: sexul, vârsta, bolile tractului gastrointestinal, care afectează balanța lichidelor și electroliților, diferite patologii genetice și congenitale urologice (de ex., rinichiul medular spongios sau rinichiul în potcoavă). Alte patologii endocrine, în special dereglările în metabolismul fosforului și calciului, ca hiperparatiroidismul primar, pot fi corijate și tratate [17].

Factorii independenți de risc, ce pot mări șansa recurenței cu 10% pe an sunt: recidive multiple în anamneză, nivelul crescut al fosfatazei alcaline, localizarea calculului în calicele inferioare, comparativ cu localizarea bazinetală, litiiza multiplă, calculi cu dimensiuni mai mari de 20 mm, vârsta tânără [9, 10].

Metoda de tratament chirurgical a urolitiazii, aplicată anterior, de asemenea, poate influența riscul recurenței maladiei și, la momentul actual, acest indicator este în cercetare [18]. Rata de recidivare este, probabil, mai mare după ESWL [19], care nu este lipsită de efecte secundare [20]. Mai mult decât atât, pacienții cu fragmente restante de calculi în rinichi, au un risc mai mare de recurență [12, 21, 22].

Există mai multe aspecte medicale care argumentează importanța tratamentului medicamentos anti-recidivant în urolitiază. Dintre toți formatorii de calculi de calciu recidivanți, 20% dintre pacienți dezvoltă, în consecință, insuficiența renală [23]. Urolitiază crește riscul de hipertensiune arterială [24, 25]. Calculii renali infectați, în prezența unor comorbidități (dereglare severă a pasajului urinar, diabet zaharat), se pot complica cu urosepsis în 8,5% din cazuri și în alte 0,2% din cazuri duc la deces. În afară de argumentele medicale pentru tratamentul anti-recidivant, un rol important îl joacă perspectiva economică în dezvoltarea strategiilor terapeutice.

Din aceste observații, devine evident faptul că identificarea factorilor de risc trebuie să fie individualizată, iar măsurile de prevenire a recurenței maladiei – adaptate la riscul asumat de către pacient; necesitatea acestor măsuri, fără îndoială, este tot atât de importantă, ca și tratamentul chirurgical al urolitiazii [13-15].

Un indicator de bază în alegerea managementului anti-recidivant al urolitiazii este compoziția chimică a calculilor urinari. Incidența diferitor tipuri chimice ale calculilor urinari depinde de factori geografici, ambianți, socio-economici, precum și de prezența infecției urinare și a dereglărilor cronice a

increasing prevalence of obesity and diabetes, population migration from cool rural areas towards warmer urban areas, and possibly global warming may contribute to the increased incidence of urolithiasis [11, 12].

However, there is great variability in the severity of the disease, and although some patients are affected by calculi with a high recurrence, the others produce only one stone in life. Among the patients who primarily address with urolithiasis, approximately 30-50% will form a second calculus in the next 5 years, and 100% if the surveillance period is of 25 years [13-15]. For patients with recurrent urolithiasis (when addressing), the recurrence rate is about 75% in the next 5 years [16].

Once a person has presented with a calculus, a proper analysis of the risk factors could be useful as a guide for the future risk and could serve as a basis for preventive treatment of recurrences, especially in patients with more complex and severe pathology forms.

There are urolithiasis risk factors that cannot be modified; they are: sex, age, diseases of the gastrointestinal tract, which affect the fluid and electrolytes' balance, various genetic and congenital urologic diseases, as medullary spongy kidney, or kidneys in a horseshoe. Other endocrine pathologies, especially phosphorus and calcium metabolism disorders, as primary hyperparathyroidism, can be corrected and treated [17].

Other independent risk factors that can increase the chance of recurrence by 10% per year are: multiple recurrences in anamnesis, increased level of alkaline phosphatase, the location calculation in inferior calix compared with the basin location, calculi with greater dimensions more than 20 mm, young age [9, 10].

Surgical treatment method of urolithiasis previously applied can also influence the risk of disease recurrence, and this index is currently in research [18]. The recurrence rate is probably higher after ESWL [19], and ESWL is not without side effects [20]. Moreover, patients with kidney calculi remaining fragments have a higher risk of recurrence [12, 21, 22].

There are several medical issues that argue the importance of drug anti-recurrent treatment in urolithiasis. Of all recurrent calcium calculi producers, 20% of patients develop in consequence, renal insufficiency [23]. Urolithiasis increases the risk of arterial hypertension [24, 25]. Kidney infected calculi, in the presence of some comorbidities (severe disorder of the urinary passage, diabetes), can be complicated by urosepsis in 8.5% of cases, and in 0.2% lead to death. Besides medical arguments concerning the anti-recurrent treatment, an important role has the economic perspective in the development of therapeutic strategies.

From these observations, it is clear that the search of risk factors should be individualized and the measures to prevent recurrence of the disease adapted to the risk assumed by the patient and the need for these measures, undoubtedly, is as important, as the surgical treatment of urolithiasis [13-15].

A base index choosing anti-recurrent management of urolithiasis is the chemical composition of urinary calculi. The incidence of urinary calculi different chemical types of depends on geographical factors, the environment, socio-economic, and the presence of urinary infection and chronic disorders of the

pasajului urinar [27]. Importanța analizei chimice a calculilor urinari nu poate fi supraestimată. Cunoașterea componenței chimice a calculilor urinari este importantă atât în managementul medico-chirurgical, cât și pentru înțelegerea mai profundă a proceselor fizico-chimice, care stau la baza formării lor. De exemplu, whewellite și carbonit-apatita sunt foarte dure, cea ce determină eșecul tratamentului prin litotriție extracorporală, iar struvita indică la calculi cauzati de infecția bacteriană. Cunoașterea acestor detalii ar putea ajuta în prevenirea și reducerea riscului de prevalență și recurență a urolitiazii de cauză respectivă [9, 10].

La cunoștința noastră, particularitatea componenței chimice a calculilor urinari în Republica Moldova nu a fost, deocamdată, estimată și raportată în literatură. Drept urmare, scopul lucrării a fost cercetarea componenței chimice a calculilor la pacienți cu urolitiază recidivantă.

Material și metode

Studiul a fost realizat în Clinica de urologie a Spitalului Clinic Republican, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de cercetare a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică al Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 45 din 09.04.2013). Toți participanții la studiu au dat consimțământul informat în formă scrisă.

Au fost analizați 110 calculi renali și ureterali, obținuți după intervenții chirurgicale la pacienți cu urolitiază. Parametrii necesari au fost înregistrați într-un formular tipizat, după care – numerizați într-o bază de date electronică.

Calculii urinari au fost spălați cu apă distilată pentru înlăturarea detritus-ului și a rămășițelor de sânge, ulterior fiind complet uscați cu hârtie de filtru. Calculii au fost zdrobiți până la pulbere fină, care, ulterior, a fost analizată chimic. Pentru aprecierea componenței chimice a calculilor, a fost folosită metoda chimică conform protocolului descris de Gh. Nuță și C. Bușneag [28] (metoda calitativă Hodgkinson, modificată [29]) și prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier (în colaborare cu Institutul de chimie al AȘM).

Rezultatele studiului sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat softul *Epi InfoTM, version 7* (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States of America).

Rezultate

Datele demografice ale pacienților cu urolitiază sunt prezentate în Tabelul 1, iar spectrul comorbidităților este reflectat în Tabelul 2.

Vârsta medie a pacienților cu urolitiază a constituit $49,7 \pm 13,9$ ani (extreme, 18 și 78 de ani). Doar o mică parte dintre pacienții investigați au avut vârsta de 18-30 de ani (12 persoane, 10,9% din pacienți). Majoritatea pacienților investigați au avut de la 31 până la 60 de ani – 74 (67,3%) de persoane. Numărul pacienților în vârstă de peste 60 de ani a fost relativ mic – 13 (21,8%). Dintre cei 110 pacienți evaluați, 77 (70%) au fost de gen feminin.

Litiază urinară pe dreapta a fost diagnosticată la 65 (59,1%) de pacienți, litiază urinară pe stânga – la 40 (36,4%)

urinary passage [27]. The importance of chemical analysis of urinary calculi cannot be overestimated. To know the chemical composition of urinary calculi is important both in medical surgical management (whewellite and carbonate apatite are very tough, that predict treatment failure through extracorporeal lithotripsy, struvite – calculi caused by bacterial infection) and for a deeper understanding of physical chemical processes, that stand for basic calculus formation. This information can help in providing recommendations and suggestions for patients and people as urolithiasis prevention measures reducing the risk of prevalence and recurrence in the respective region [9, 10].

So far, information about the characteristics of the chemical composition of urinary calculi in the Republic of Moldova is missing. Therefore, the aim of the study was to research the chemical composition of calculi in patients with recurrent urolithiasis.

Material and methods

The study was realized in the Urology Clinic of the Republican Clinical Hospital, Chair of urology and surgical nephrology, *Nicolae Testemitanu* SPhU. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (minutes no. 45, meeting from 09.04.2013). From all the participants of the study written informed consent was obtained.

There were analyzed 110 renal and ureteral calculi obtained after surgery in patients with urolithiasis. Clinical data of patients with urolithiasis were collected according to standardized questionnaire, structured in an electronic format.

The urinary calculi were washed with distilled water to remove detritus and blood remnants, subsequently completely dried using filter paper. The stones were cut and ground to a fine powder, which was later analyzed chemically. In order to assess the chemical composition of the calculi chemical methods were used according to the protocol described by Gh. Nuta and C. Busneag [28] (qualitative modified method after Hodgkinson [29]) and using infrared spectroscopy with Fourier transformant (in collaboration with Chemistry Institute of Academy of Science of Moldova).

The results are presented as absolute and relative values. For statistical processing *Epi-InfoTM version 7* software was used (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States of America).

Results

The demographic data of patients with urolithiasis are shown in Table 1, and comorbidities are shown in Table 2.

The average age of patients with urolithiasis was 49.7 ± 13.9 years and ranged between 18 and 78 years. The minority of patients investigated were aged 18-30 years (12 people, 10.9% patients). The majority of investigated patients were from 31 to 60 years – 74 people (67.3%). The number of patients aged over 60 years was relatively small and constituted 13 (21.8%). Out of 110 evaluated patients, 77 (70%) were female and 33 (30%) were male.

Right kidney lithiasis was diagnosed in 65 (59.1%) pa-

Tabelul 1
Datele demografice ale pacienților cu urolitiază

Indicatori	Pacienți (n=110)
Vârsta, ani*	49,7 (20,3-71,5)
Grupuri de vârstă:	
18-30 ani, n (%)	12 (10,9%)
31-60 ani, n (%)	74 (67,3%)
≥60 ani, n (%)	24 (21,8%)
Repartizare pe sexe:	
Bărbați, n (%)	33 (30,0%)
Femei, n (%)	77 (70,0%)
Reședință:	
Rurală, n (%)	63 (57,3%)
Urbană, n (%)	47 (42,7%)
Zonă geografică:	
Nord, n (%)	39 (35,5%)
Centru, n (%)	48 (43,6%)
Sud, n (%)	23 (20,9%)
Tratament aplicat:	
ESWL [#] , n (%)	42 (38,2%)
Pielolitotomie, n (%)	46 (41,8%)
Ureteroscopie, n (%)	22 (20,0%)
Patologii concomitente:	
Pielonefrită cronică, n (%)	40 (36,3%)
în acutizare, n (%)	15 (13,6%)
latentă, n (%)	25 (22,7%)
Diabet zaharat, n (%)	12 (10,9%)
Obezitate (BMI [§] >30), n (%)	24 (21,8%)
Patologii cardiovasculare, n (%)	31 (28,2%)
Statut urologic:	
Anomalii, n (%)	14 (12,7%)
Rinichi unic, n (%)	2 (1,8%)
nr. de calculi:	
unul, n (%)	102 (92,7%)
doi, n (%)	7 (6,4%)
>2, n (%)	1 (0,9%)
Localizarea calculului:	
pe stânga, n (%)	40 (36,4%)
pe dreapta, n (%)	65 (59,1%)
bilateral, n (%)	5 (4,5%)

Notă: *- datele sunt prezentate drept medie și interval de confidență de 95%;
#- litotriție extracorporală (l. engl.: *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*);
§- indexul masei corporale (l. engl.: *Body Mass Index*).

de pacienți și litiaza bilaterală – în 5 (4,5%) cazuri. În majoritatea covârșitoare a cazurilor (92,7%), la pacienți a fost diagnosticat și înlăturat doar un singur calcul.

Pacienții incluși în studiu au beneficiat de diferite metode de tratament (Tabelul 1). Majoritatea au fost tratați prin pielolitotomie – 46 (41,8%); restul intervențiilor au inclus: ESWL

Table 1
Demographic data of patients with urolithiasis

Index	Patients (n=110)
Age*	49.7 (20.3-71.5)
Age group:	
18-30 years, n (%)	12 (10.9%)
31-60 years, n (%)	74 (67.3%)
≥60 years, n (%)	24 (21.8%)
Gender:	
Males, n (%)	33 (30.0%)
Females, n (%)	77 (70.0%)
Rural/Urban:	
Rural, n (%)	63 (57.3%)
Urban, n (%)	47 (42.7%)
Geographical area:	
North, n (%)	39 (35.5%)
Centre, n (%)	48 (43.6%)
South, n (%)	23 (20.9%)
Applied treatment:	
ESWL [#] , n (%)	42 (38.2%)
Pyelolithotomy, n (%)	46 (41.8%)
Ureteroscopy, n (%)	22 (20.0%)
Concomitant pathologies:	
Chronic pyelonephritis, n (%)	40 (36.3%)
acute exacerbation, n (%)	15 (13.6%)
latency, n (%)	25 (22.7%)
Diabetes mellitus, n (%)	12 (10.9%)
Obesity (BMI [§] >30), n (%)	24 (21.8%)
Cardiovascular pathologies, n (%)	31 (28.2%)
Urologic status:	
Anomalies, n (%)	14 (12.7%)
Unique kidney, n (%)	2 (1.8%)
no. of calculi:	
one, n (%)	102 (92.7%)
two, n (%)	7 (6.4%)
>2, n (%)	1 (0.9%)
Calculus location:	
left, n (%)	40 (36.4%)
right, n (%)	65 (59.1%)
bilateral, n (%)	5 (4.5%)

Note: *- data are presented as average values and a confidence interval of 95%; # - Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy; § - Body Mass Index.

tients, the left kidney lithiasis – 40 (36.4%) patients and bilateral lithiasis – only in 5 (4.5%) cases (Table 1). In most cases in patients only one calculus was diagnosed and removed (92.7%).

The patients included in the study were administered different methods of treatment (Table 1). Most patients were

– 42 (38,2%) de pacienți, ureteroscopie – 22 (20,0%) de pacienți.

Distribuția pacienților conform zonelor geografice ale Republicii Moldova a fost următoarea: 39 (35,5%) de pacienți au fost din nordul Republicii, 48 (43,6%) – din centru și 23 (20,9%) – din sudul Republicii. Locuitorii rurali au fost 63 (57,3%), urbani – 47 (42,7%) de pacienți.

Din patologii concomitente, pielonefrita cronică a fost diagnosticată la 40 (36,3%) dintre pacienți, diabetul zaharat – la 12 (10,9%), obezitatea – la 24 (21,8%), patologii ale sistemului cardio-vascular – la 31 (28,2%) dintre pacienți.

Anomalii ale sistemului urinar (bazinet și/sau ureter dublat, sindrom Froyley etc.) au fost depistate la 14 (12,7%) pacienți cu urolitiază. Rinichi unic a fost la 2 (1,8%) pacienți.

Cel mai frecvent, au fost determinați calculi din oxalat de calciu – în 43 (39,1%) de cazuri, dintre care, formați din oxalat de calciu monohidrat (whewellite) – în 27 (24,6%) de cazuri și din oxalat de calciu dihidrat (weddelite) – în 16 (14,5%) cazuri (Tabelul 2). Calculi din acid uric au fost depistați în 28 (25,5%) de cazuri. Calculi fosfați au fost identificați în 23 (20,9%) de cazuri, fiind formați din hidroxilapatită în 9 (8,2%) cazuri, din magneziu-amoniac-fosfat (struvită) – în 13 (11,8%) cazuri și brushite – în 1 (0,9%) cazuri.

În 16 (14,5%) dintre cazuri au fost depistați calculi de compoziție mixtă, care au conținut whewellite și carbonat-apatită – 3 (2,7%) cazuri; whitlockite și proteină – 5 (4,5%) cazuri, whewellite și acid uric – 4 (3,6%) cazuri. Alte tipuri de calculi micști s-au întâlnit rar (Tabelul 2).

Tabelul 2

Compoziția chimică a calculilor urinari în funcție de tipul de formare

Tipul de formare a calculilor	n (%)	Compoziția chimică a calculilor	n (%)
Calciu oxalic	43 (39,1%)	whewellite	27 (24,6%)
		weddelite	16 (14,5%)
Fosfatic	23 (20,9%)	hidroxilapatită	9 (8,2%)
		struviți	13 (11,8%)
		brushită	1 (0,9%)
Uric	28 (25,5%)	acid uric	28 (25,5%)
Mixt	16 (14,5%)	whewellite + carbonat-apatită	3 (2,7%)
		whitlockite + proteină	5 (4,5%)
		whewellite + struvită	4 (3,6%)
		whewellite + acid uric	4 (3,6%)
Total	110 (100%)		110 (100%)

Discuții

Determinarea compoziției chimice a calculilor urinari este o parte importantă în managementul pacienților cu urolitiază. Sunt cunoscute mai multe metode de determinare a compoziției chimice a calculilor urinari. Schneider și coaut. (1977) [30] au comparat metodele chimică, difracția cu raze Roentgen, spectroscopia în infraroșu și procedurile term-analitice în determinarea compoziției calculilor urinari și au

tratați utilizând pirolitolitomi – 46 (41,8%). Restul intervențiilor incluse: ESWL 42 (38,2%) pacienți, ureteroscopie – 22 (20,0%) pacienți.

Distribuția pacienților conform zonelor geografice ale Republicii Moldova a fost următoarea: 39 (35,5%) pacienți au fost din nordul Republicii, 48 (43,6%) – din centru, și 23 (20,9%) din sudul Republicii. Locuitorii rurali au fost 63 (57,3%), urbani – 47 (42,7%) pacienți.

Din patologii concomitente, pielonefrita cronică a fost diagnosticată în 40 (36,3%) pacienți, diabetul – 12 (10,9%), obezitatea – 24 (21,8%), bolile ale sistemului cardio-vascular – în 31 (28,2%) pacienți.

Anomalii ale sistemului urinar (pelvis și/sau ureter dublat, sindrom Froyley etc.) au fost depistate la 14 (12,7%) pacienți cu urolitiază. Rinichi unic a fost în 2 (1,8%) pacienți.

Cel mai frecvent au fost determinați calculi din oxalat de calciu – în 43 (39,1%) cazuri, formați din monohidrat de calciu oxalat (whewellite) în 27 (24,6%) și dehidrat de calciu oxalat (weddelite) în 16 (14,5%) cazuri (Tabelul 2). Calculi din acid uric au fost depistați în 28 (25,5%) cazuri. Fosfați calculi au fost identificați în 23 (20,9%) cazuri, fiind formați din hidroxilapatită în 9 (8,2%) cazuri, din magneziu-amoniac-fosfat (struvite) 13 (11,8%) cazuri, și brushite – 1 (0,9%) cazuri.

În 16 (14,5%) cazuri calculi de compoziție mixtă au fost depistați, care au conținut whewellite și carbonat-apatită – 3 (2,7%) cazuri, whitlockite și proteină – 5 (4,5%) cazuri, whewellite și acid uric – 4 (3,6%) pacienți. Alte tipuri de calculi micști au fost găsite rar (Tabelul 2).

Table 2

Chemical composition of urinary calculi depending on the type of formation

Type of calculi formation	n (%)	Calculi chemical composition	n (%)
Oxalic calcium	43 (39,1%)	whewellite	27 (24,6%)
		weddelite	16 (14,5%)
Phosphatic	23 (20,9%)	hydroxylapatitis	9 (8,2%)
		struvites	13 (11,8%)
		brushitis	1 (0,9%)
Uric	28 (25,5%)	uric acid	28 (25,5%)
Mixt	16 (14,5%)	whewellite + apatite carbonate	3 (2,7%)
		whitlockite + protein	5 (4,5%)
		whewellite + struvitis	4 (3,6%)
		whewellite + uric acid	4 (3,6%)
Total	110 (100%)		110 (100%)

Discussions

The analysis of chemical composition of urinary calculi is an important part in the management of patients with urolithiasis. There are several known methods for analyzing the chemical composition of urinary calculi. Schneider and coauthors [30] compared chemical, diffraction methods with X-rays, infrared spectroscopy and thermoanalytic procedures in

conchis că toate sunt suficient de exacte. În Republica Moldova, pentru determinarea compoziției chimice a calculilor urinari sunt disponibile metoda chimică umedă și spectroscopia în infraroșu, cu transformata Fourier.

În studiul efectuat, a fost demonstrată o prevalență majoră a urolitiazii la pacienții grupului de vârstă cuprins între 30 și 60 de ani (67,3%), cea ce corespunde datelor raportate de alți autori [7, 8, 11-13, 31]; de asemenea, a fost constatat că urolitiază afectează în 93,8% dintre cazuri persoane cu vârsta de la 20 până la 65 de ani, care este profesional activ.

Prevalența calculilor urinari, constatată în studiul actual, a fost de două ori mai mare la femei (70%), comparativ cu bărbații (30%), fapt ce contrazice indicatorii similari de prevalență a urolitiazii, raportați de Pearle și coaut. (2005) [7], sau de Stamatelou și coaut. (2003) [32], unde repartizarea pe sexe a avut un raport de 2-3:1, în favoarea bărbaților. Deoarece toți pacienții din studiu au necesitat tratament în staționar din cauza prezenței formelor de urolitiază complicată, datele obținute coincid cu datele raportate de Sammon și coaut. (2013) [26], care au studiat urolitiază infectată. Deși majoritatea pacienților cu urolitiază simptomatică au fost bărbați, femeile au prezentat urolitiază asociată cu infecția de două ori mai des, cu o incidență anuală de 22,3 vs. 10,2 la 100.000 femei și, respectiv, bărbați [26]. Studiile în care a fost comparată prevalența compoziției chimice a calculilor urinari între sexe, de asemenea confirmă datele obținute în cercetarea de față [33]. În special, s-a demonstrat că, calculii renali infecțioși din struvită (magneziu-amoniac-fosfat) sunt mult mai frecvent întâlniți la femei decât la bărbați [33].

Colectarea minuțioasă a anamnezei poate identifica factori de risc care determină un anumit tip de urolitiază. De exemplu, infecțiile urinare recurente pot sugera prezența calculilor urinari din struvită [34]. De asemenea, a fost demonstrat faptul că sindromul metabolic, care se caracterizează prin dislipidemie, rezistență la insulină, hipertensiune arterială și obezitate abdominală, este asociat cu urolitiază acido-urică, ca rezultat al dereglării amoniogenezei renale [35].

Folosirea diureticilor tiazide cauzează hipopotasemie și acidoză intracelulară, care, la rândul lor, induc hipocitraturie. Citratul este un inhibitor al formării calculilor din calciu, iar hipocitraturia duce la scăderea activității inhibitoare a urinei și la creșterea riscului de formare a calculilor urinari. Acetazolamida, un inhibitor al carbanhidrazei, alcalinizează urina și induce hipocitraturie. Triamterenul, indinavirul [36], efedrina și guaifenazina [37], duc la formarea calculilor urinari ca rezultat al precipitării metaboliților acestor medicamente, care sunt puțin solubili în urină.

Compoziția chimică a calculilor urinari în alte țări diferă de cea constatată în Republica Moldova (Tabelul 3). Calciul a fost elementul de bază al calculilor analizați. La majoritatea pacienților cu urolitiază, au fost depistați calculi din oxalat de calciu. Calculii urinari din oxalat de calciu sunt cei mai răspândiți dintre calculi în Statele Unite ale Americii (58,8%) [38], în Marea Britanie (39%) [39]. În România, oxalații (34,7%) sunt pe locul doi după fosfați (38,4%). Trebuie de menționat, că în studiul lui Gurău Gh. (2014), fosfații de calciu nu sunt diferen-

urinary calculi analysis and concluded that all these methods are accurate in determining the chemical composition of kidney calculi. The methods including wet chemistry and infrared spectroscopy with Fourier transformant are available in the Republic of Moldova.

In this study, was demonstrated the major predominance of urolithiasis prevalence in patients from the age group between 30 and 60 years (67.3%), that corresponds to the data obtained by other authors [7, 8, 11-13, 31] that urolithiasis affects in 93.8% patients aged 20 to 65 years, active working age group.

The prevalence of urinary calculi in the current study was two times higher in women (70%) than men (30%), that contradicts the prevalence indices of urolithiasis according to sex, reported by Pearle *et al.* (2005) [7] and Stamatelou *et al.* (2003) [32], where the prevalence ratio male/female is 2-3:1 with men major predominance. Considering that all patients in the study required inpatient treatment because of the presence of urolithiasis complicated forms, the data coincides with data reported by Sammon *et al.* (2013) [26], who studied infected urolithiasis. Although most patients with symptomatic urolithiasis are men, women present associated urolithiasis with infection twice more often, with average annual incidence of 22.3 per 100,000 compared with 10.2 per 100 000 population for men [26]. The studies where the prevalence of urinary calculi chemical composition was compared between sexes also confirm the demonstrated data in this research [33]. Particularly it was demonstrated that, infectious kidney calculi from struvite (magnesium-ammonia-phosphate) are more common in women than in men [33].

Anamnesis thorough collection may reveal risk factors that predispose certain type of urolithiasis development. Recurrent urinary infections in anamnesis may suggest the composition of urinary calculi from struvite [34]. It has also been shown that the metabolic syndrome that is characterized by dyslipidemia, insulin resistance, arterial hypertension, and abdominal obesity, is associated with uric acid urolithiasis, as a result of the renal amoniogenesis disorder [35].

The use of thiazide diuretics cause hypopotassemia and intracellular acidosis, which in turn lead to hypocitraturia. Citrate is an inhibitor of calcium stone formation and hypocitraturia leads to decrease of urine inhibitory activity and to increased risk of urinary calculi formation. Acetazolamide, a carboanhydrase inhibitor (carbonic anhydrase) lead to urine alkalinisation and hypocitraturia. Triamterene, indinavir [36], ephedrine and guaiphenasine [37] lead to the formation of urinary calculi as a result, of the metabolites precipitation of these drugs that are poorly soluble in urine.

Chemical composition of urinary calculi in other countries differ from ours (Table 3). Calcium was the basic substance of analyzed calculi. In most patients with urolithiasis calcium oxalate calculi were found. Urinary calcium oxalate calculi are the most widespread calculi in the United States (58.8%) [38], in UK (39%) [39]. In Romania oxalates (34.7%) are on second place after phosphates (38.4%). It should be noted that

țiați de fosfații amoniaco-magnezici (struviți), fiind luați în calcul împreună [31].

Tabelul 3

Compoziția chimică a calculilor urinari în Republica Moldova, comparativ cu alte țări

Compoziția chimică	Studiul actual	UK [38]	SUA [39]	România* [31]
Oxalat de calciu	39,1%	39%	58,8%	34,7%
Fosfat de calciu	9,1%	13%	8,9%	38,4% [†]
Urați	25,5%	8%	10,1%	25,6%
Struvită	11,8	15%	9,3%	? [†]
Cistină	0%	3%	0,7%	1,3%
Calciu oxalat + acid uric	3,6%	-	-	?
Calciu oxalat + fosfat	2,7%	14%	11,4%	?
Calciu oxalat + struvită	3,6%	-	-	?
Alte	4,5%	6%	0,8%	?

Notă: * – date referitoare la incidența compoziției chimice a calculilor, calculată în raport cu 90,2% calculi micști; [†] – nu a fost diferențiată struvita din calculii din fosfați.

Următorii după frecvență, în Statele Unite ale Americii și Marea Britanie, sunt calculii micști, compuși din oxalat de calciu și fosfat de calciu (Tabelul 3) – 11,4% și, respectiv, 14%. În România, calculii de compoziție mixtă au fost raportați în 90,2% dintre cazuri [31]. În studiul nostru, calculii de compoziție mixtă au fost depistați în 14,5% din cazuri. Formarea calculilor din calciu poate fi asociată obiceiurilor alimentare, prin consumul excesiv de lactate, promovată în aceste regiuni.

Calculii urinari din acid uric au reprezentat 10,1% în Statele Unite ale Americii și 16,8% – în Marea Britanie. În studiul nostru, calculii din urați s-au depistat în 25,5% dintre cazuri, practic, în proporție similară cu România – 25,6%. Trei factori, considerați principalii responsabili de formarea calculilor urați sunt:

- (1) pH-ul urinar acid, persistent;
- (2) hiperuricosuria;
- (3) volumul urinar redus.

Putem presupune, că obiceiurile alimentare, dieta bogată în purine (carne și pește), cauzează hiperuricosuria. Volumul urinar redus, de asemenea, este considerat ca un factor de risc independent în această regiune. Corectarea dietei și educația pacienților, utilizând această informație, ar putea îmbunătăți rezultatele măsurilor de profilaxie primară și de prevenire a recurenței urolitiazii.

În studiul nostru, calculii din cistină nu au fost depistați, însă aceștia au constituit 3% – în Marea Britanie, 0,7% – în Statele Unite ale Americii și 1,3% – în România [31, 38, 39].

Calculii infectați, ce conțin struvită, au avut o prevalență sporită la pacienții suferinzi de urolitiază în Republica Moldova (15,4%); aceștia sunt asociați cu infecția urinară sau pielonefrita cronică, întâlnită în 36,3% dintre cazuri, și cu alcalinizarea urinei, care, ulterior, induce precipitarea fosfaților.

Studiul nostru a prezentat rezultate neraportate anterior,

în studiul de Gurau Gh. (2014), calciul fosforat nu este distingut de amoniaco-magneziu-fosforat (struvite) fiind luat în calcul împreună [31].

Table 3

Comparison of chemical composition of urinary calculi in the Republic of Moldova with other countries

Renal calculi composition	Current study	UK [38]	USA [39]	Romania* [31]
Calcium oxalate	39.1%	39%	58.8%	34.7%
Calcium phosphate	9.1%	13%	8.9%	38.4% [†]
Urates	25.5%	8%	10.1%	25.6%
Struvitis	11.8	15%	9.3%	? [†]
Cistine	0%	3%	0.7%	1.3%
Calcium oxalate + uric acid	3.6%	-	-	?
Calcium oxalate + phosphate	2.7%	14%	11.4%	?
Calcium oxalate + struvite	3.6%	-	-	?
Other	4.5%	6%	0.8%	?

Note: * – data referred to the incidence of calculi chemical composition calculated related to the 90.2% mixed calculi; [†] – struvite was not differentiated from phosphate calculi.

The following according to frequency in the United States and Great Britain are mixed stones, composed of calcium oxalate and calcium phosphate (Table 3) in 11.4% and 14%, respectively. In Romania mixed composition calculi have been reported in 90.2% of cases [31]. In the current study mixed composition calculi were detected in 14.5% of cases.

Urinary calculi from uric acid were 10.1% in the USA and 16.8% in the UK. In the current study urate calculi were detected in 25.5% of cases, practically the same prevalence – 25.6%, as in Romania. Three factors to be primarily responsible for urate calculi are:

- (1) persistent acid urinary pH;
- (2) hyperuricosuria;
- (3) reduced urinary volume.

We can assume that, eating habits, purine-rich diet – meat and fish, cause hyperuricosuria. Reduced urinary volume is also considered as an independent factor in this region. Diet correction and patient education using this information could improve results of primary prophylaxis and prevention of recurrent urolithiasis.

Cystine calculi were not detected in the current study, but they constituted 3% in the UK, 0.7% in the USA and 1.3% in Romania [31, 38, 39].

The data about the chemical composition of kidney calculi evaluated in cases of urolithiasis Moldovan population showed a relative predominance of infected calculi containing struvite (15.4%). The study findings highlight factors of urinary calculi formation from struvite, which are associated with urinary infection or chronic pyelonephritis, found in 36.3% cases by urinary alkalization and subsequent precipitation of phosphates.

The present study demonstrates results that differ from all the previous similar studies and highlights the need for more

care diferă de studii similare precedente și evidențiază necesitatea efectuării cercetărilor mai extinse. O cunoaștere mai exactă a compoziției chimice a calculilor urinari la locuitorii Republicii Moldova ar putea îmbunătăți managementul pacienților cu urolitiază recidivantă.

Concluzii

Calculii renali din oxalat de calciu, acid uric și cei micști, din oxalat de calciu și acid uric, sunt cel mai frecvent întâlniți în Republica Moldova. Incidența relativ înaltă a calculilor infectați (22,7%) argumentează necesitatea tratamentului antibacterian adecvat în perioada pre- și postoperatorie.

Luarea în considerație a compoziției chimice a calculilor urinari, ai factorilor de risc caracteristici populației din Republica Moldova la elaborarea metodelor de profilaxie primară și secundară, ar putea reduce incidența crescută a maladiei date și reduce ratele de recurență.

Ar fi recomandabil, ca analiza chimică a calculilor urinari să fie efectuată la fiecare pacient, suferind de urolitiază.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

PB a contribuit la design-ul studiului, la colectarea și procesarea datelor, a efectuat analiza statistică, scrierea articolului. EC a conceput studiul, a participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea datelor și a contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către ambii autori.

Mulțumiri

Aducem sincere mulțumiri dnei Șepeli Diana, dr. șt. chim., cercetător științific superior la Institutul de Chimie al AȘM, care a efectuat analiza chimică a calculilor urinari prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformata Fourier.

Aducem sincere mulțumiri dlui Stoica Bogdan, dr. șt. med., șef de lucrări la Catedra de biochimie a UMF „Gh. T. Popa”, Iași, România, care a contribuit la implementarea protocolului de analiză chimică a calculilor urinari și la efectuarea analizei prin metoda chimiei umede.

Referințe / references

1. Robertson W. The medical management of urinary stone disease. *Eur Urol Update Ser*, 1998; 7: 139-44.
2. Ceban E. Urolitiază. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina. Chișinău, 2013, 30 p.
3. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. *Curierul Medical*, 2012; 6 (330): 64-74.
4. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life*, 2012; 5(2): 133-138.
5. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoia P., Maximenco E. Urolitiază la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
6. Hess B. Nutritional aspects of stone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002; 31: 1017-30.

extensive research so the right incidence of urinary calculi chemical composition will be presented to our beneficiaries who, at the moment, have current information available only for other countries. A more precise knowledge of the chemical composition of urinary calculi will also improve the management and outcomes of patients with recurrent urolithiasis.

Conclusions

Renal calculi composed of calcium oxalate, uric acid, and mixed (calcium oxalate and uric acid) are the most frequent in Republic of Moldova. The high incidence of infected calculi (22.7%) suggests the need of adequate antibacterial treatment in the pre- and postoperative period.

The information obtained about the chemical composition of urinary calculi, identifying the risk factors characteristic for the Republic of Moldova can be used by healthcare professionals in planning preventive measures to reduce the high incidence of urolithiasis in this region and for more a evident recommendation elaboration in order to prevent pathology recurrence in patients with recurrent urolithiasis.

It is advisable to chemically analyze urinary calculi in all patients with urolithiasis.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

PB contributed to the study design, data collection and processing, performed the statistical analysis, writing the article. EC conceived the study, participated in study design, data collection and contributed to the manuscript elaboration. The material was read and approved by all the authors.

Acknowledgements

Șepeli Diana, PhD in chemistry, Senior scientific researcher, Institute of Chemistry of ASM, performed the analysis of urinary calculi using infrared spectroscopy method with Fourier transformant.

Bogdan Stoica, PhD in medicine, chief scientist at Department of Biochemistry, UMF "Gh. T. Popa" Iasi, Romania, participated in familiarization and implementation of chemical analysis protocol of urinary calculi, and performing the wet chemical analysis method.

7. Pearle M., Calhoun E., Curhan G. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol*, 2005; 173: 848-57.
8. Hesse A., Brändle E., Wilbert D., Köhrmann K.-U., Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*, 2003; 44: 709-713.
9. Knoll T., Pearle M. Clinical management of urolithiasis. *Springer Heidelberg*, 2013, 225 p.
10. Pearle M., Goldfarb D., Assimos D. *et al.* Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*, 2014; 192 (2): 316-324.
11. Scales C., Smith A., Hanley J., Saigal C. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*, 2012; 62: 160-165.
12. Brikowski T., Lotan Y., Pearle M. Climate-related increase in the

- prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105: 9841-6.
13. Neisius A., Preminger G. Stones in 2012: epidemiology, prevention and redefining therapeutic standards. *Nature Reviews Urology*, 2013; 10 (2): 75-77.
 14. Penniston K., Nakada S. Diet and alternative therapies in the management of stone disease. *Urol Clin North Am*, 2013; 40: 31-46.
 15. Fink H., Wilt T., Eidman K. *et al.* Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 535-543.
 16. Ahlstrand C., Tiselius H. Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *Urol Res*, 1990; 18: 397-9.
 17. Worcester E., Coe L. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*, 2010; 363: 954-63.
 18. Chongruksut W., Lojanapiwat B., Tawichasri C. *et al.* Predictors for kidney stones recurrence following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Med Assoc Thai*, 2012; 95 (3): 342-8.
 19. Carr L., D'A H., Jewett M/, Ibanez D., Ryan M., Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*, 1996; 155: 1565-7.
 20. Strohmaier W. Potential deleterious effects of shockwave lithotripsy. *Curr Opin Urol*, 1995; 5: 198-201.
 21. Grabe M. The estimated cost of treatment of urinary tract stones in a Swedish municipal hospital 1991-1993. In: Tiselius H.G. (ed). *Renal Stones*. Edsbruk: Akademityck AB, 1996; 17-20.
 22. Chandhoke P. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol*, 2002; 168: 937-40.
 23. Marangella M., Bruno M., Vitalo C., Cosseddu D., Trinchieri A. *et al.* The occurrence of chronic renal insufficiency in calcium nephrolithiasis. In: Vahlensieck W., Gasser G., Schoneich G. (eds). *Urolithiasis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. p. 46-9.
 24. Madore F., Stampfer M., Rimm E., Curhan G. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am. J. Hypertens*, 1998; 11: 46-53.
 25. Strohmaier W., Schmidt J., Lahme S., Bichler K. Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. *Eur Urol*, 2000; 38: 753-7.
 26. Sammon J., Ghani K., Karakiewicz P., Bhojani N. *et al.* Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. *Eur Urol*, 2013; 64 (1): 85-92.
 27. Abdel Goad E., Bereczky Z. Metabolic risk factors in patients with renal stone in Kwa Zulu Natal: an inter-racial study (Asians and whites). *BJU Int*, 2004; 93: 120-3.
 28. Nuță Gh., Bușneag C. Investigații biochimice. *Editura didactică și pedagogică*. București, 1977; pp. 381-384.
 29. Hodgkinson A. A combined qualitative and quantitative procedure for the chemical analysis of urinary calculi. *J Clin Path*, 1971; 24: 147-151.
 30. Schnieder H., Berenvi M., Hesse A. *et al.* Comparative urinary stone analysis. Quantitative chemical, X-Ray diffraction, infrared spectroscopy and thermoanalytical procedures. *Int Urol Nephrol*, 1973; 5: 9-17.
 31. Gurau Gh., Dobre M., Popa P. *et al.* Evaluation of the chemical composition of renal stones. *Analele Universității „Dunărea de Jos”*. Galați, Medicină, Fascicula XVII, nr. 1, 2014. p. 111-118.
 32. Stamatelou K., Francis M., Jones C. *et al.* Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney International*, 2003; 63 (5):1817-1823.
 33. Knoll T., Schubert A., Fahlenkamp D., Leusmann D., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*, 2011; 185: 1304-11.
 34. Rahman N., Meng M., Stoller M. Infections and urinary stone disease. *Curr Pharm Des*, 2003; 9: 975.
 35. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A. (Jr.) *et al.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*, 2004; 65: 386.
 36. Gentle D., Stoller M., Jarrett T. *et al.* Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology*, 1997; 50: 508.
 37. Assimos D., Langenstroer P., Leinbach R. *et al.* Guaifenesin and ephedrine induced stones. *J Endourol*, 1999; 13: 665.
 38. Watts R. Biochemical aspects and investigation of urinary stone disease. In: Whitfield F. Hendry W (eds). *Textbook of genitourinary surgery* (1st ed). Edinburgh (UK): Churchill Livingstone, 1985; pp. 614-27.
 39. Smith L. Urolithiasis. In: Schrier R., Gottschelk C. (eds). *Diseases of the kidney* (4th ed). Boston: Little Brown, 1988; pp. 785-813.

Metode de optimizare a tratamentului pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional

Igor Yevgenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar^{2*}, Oleg Valerievich Lukianchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Centrul Oncologic Regional din Donețk, Ucraina;

²Clinica Universitară din Odessa, Ucraina.

Autor corespondent:

Oleksandr Vadimovich Bondar, dr. șt. med.

Clinica universitară din Odessa

str. Tenistaya, 8, Odessa, Ucraina

e-mail: bondar86@mail.ru

Methods of optimization of the treatment of patients with regional breast cancer

Igor Yevgenievich Sedakov¹, Vladlena Gennadiyevna Dubinina², Oleksandr Vadimovich Bondar^{2*}, Oleg Valerievich Lukianchuk², Oleksandr Vasilievich Zavoloka²

¹Donetsk Regional Antitumoral Center, Donetsk, Ukraine;

²University Clinic of Odessa, Odessa, Ukraine.

Corresponding author:

Oleksandr Vadimovich Bondar, MD, PhD

University Clinic of Odessa, Odessa, Ukraine

8, Tenistaya street, Odessa, Ukraine

e-mail: bondar86@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Pacienții cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, sunt tratați complex, prin metode chirurgicale, polichimioterapie și radioterapie. În cadrul acestui tratament, nu este cunoscută, deocamdată, eficiența polichimioterapiei în administrare intra-arterială regională (prin a. mamară internă), asociată cu administrarea sistemică (intravenoasă), comparativ cu polichimioterapia, administrată numai intravenos.

Ipoteza de cercetare

Administrarea intra-arterială regională (prin a. mamară internă) și intravenoasă a chimioterapeuticilor este mai eficientă în termeni de durată de supraviețuire a pacienților cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, decât doar administrarea lor intravenoasă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt prezentate rezultatele polichimioterapiei selective, administrate prin a. mamară internă la pacienții cu cancer mamar avansat loco-regional și cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, care par să fie superioare tratamentului convențional, intravenos.

What is not known yet, about the topic

Patients with advanced regional breast cancer and with a negative prognosis regarding the tumor growth are treated in complex, using surgical methods, poly chemotherapy and radiotherapy. We do not know yet the efficiency of poly chemotherapy administered intra-arterially (via internal mammary artery), in association with systemic (intravenous) poly chemotherapy, comparing to intravenous poly chemotherapy alone.

Research hypothesis

Intra-arterial and intravenous administration (through internal mammary artery) of chemotherapy is more efficient from the survival point of view of patients with advanced regional breast cancer and negative prognostic factors regarding tumoral growth, compared with intravenous administration only.

Article's added novelty on this scientific topic

We present data of selective poly-chemotherapy, administered through internal mammary artery in patients with advanced regional breast cancer and negative prognostic factors regarding tumoral growth, that seem to be superior to conventional treatment administered intravenously.

Rezumat

Introducere. În ultimii 20 de ani, incidența cancerului mamar este în continuă creștere. Elaborarea unor noi programe de tratament complex, mai eficiente, reprezintă o problemă de actualitate stringentă.

Material și metode. Studiate 279 de pacienți cu cancer

Abstract

Introduction. In the past 20 years, the incidence of breast cancer is in continuous growth. Elaboration of new programs of more efficient complex treatment represents a stringent problem.

Material and methods. The basis for this research was

avansat loco-regional, cu factori nefavorabili de prognostic, aflat în stadiile $T_4N_{0-2}M_0$, care au fost tratate în Centrul Oncologic Regional din Donețk în perioada anilor 2000-2013. Lotul a fost împărțit în două grupuri: primul, grupul de bază, a inclus 221 de paciente, dintre care – 168 de paciente cu subtip HER/2-neu pozitiv și 53 de paciente – cu subtipuri biologice *basal-like*, diagnosticate prin metode imunocitochimice. Programul de tratament complex pentru grupul de bază a inclus: cateterizarea arterei mamare interne (prin artera epigastrică superioară), prin care s-au realizat 2-3 cure de polichimioterapie (PCT) intra-arterială și intravenoasă, cu intervale de 21 de zile, urmată de evaluarea efectului; în continuare – radioterapia (XRT) glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic regional, cu doze unice de 2-2,5 Gy, doze totale de 40 Gy, urmată de evaluarea efectului. Mastectomia a fost efectuată pacientelor din grupul de bază doar dacă tumoarea a răspuns complet sau parțial la tratament (în total, 136 de operații radicale). Cursul de tratament intra-arterial a fost administrat în perfuzii de durată (4-6 ore), conform schemelor CMF, CAF sau CAMF. Grupul de control a inclus 58 de paciente, dintre care 45 – diagnosticate cu subtip HER/2-neu și 13 paciente – cu subtip *basal-like*. La prima etapă a tratamentului, pacientele din acest grup au urmat 4-6 cure de PCT (conform schemelor CMF, CAF sau CAMF), cure preoperatorii de XRT cu fracții mici asupra glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic (doza unică – de 2-2,5 Gy, doza totală – de 40 Gy), urmate de mastectomie.

Rezultate. Supraviețuirea la 3 ani în grupul de bază a constituit 59,9%, la 5 ani – 43,1%. Supraviețuirea la 3 și la 5 ani în grupul de control a fost semnificativ mai joasă, constituind 58,0% și, respectiv, 17,9%.

Concluzii. Polichimioterapia regională, administrată combinat, intra-arterial și intravenos, în cadrul tratamentului complex (XRT, PCT, hormonoterapie, la indicații – mastectomie) al cancerului mamar avansat loco-regional, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, a avut o rată de supraviețuire semnificativ mai înaltă la 3 și la 5 ani, comparativ cu programele tradiționale de tratament (polichimioterapie sistemică și mastectomie).

Cuvinte cheie: cancer mamar, avansare loco-regională, polichimioterapie regională, administrare intra-arterială, artera mamară internă.

Introducere

Necesitatea dezvoltării noilor metode de tratament a pacientelor cu cancer mamar nu trezește îndoieli la momentul de față. Datele statistice relevă o creștere a ratei îmbolnăvirii de cancer mamar în ultimii 20 de ani, fără tendință de stabilizare [1, 2]. Astfel, această patologie ocupă locul întâi în populația feminină. Incidența cancerului mamar în Ucraina este de 69,8 de cazuri la 100.000 de femei pe an (date din 2011), cu o cotă-parte în morbiditatea oncologică feminină de 32,0% – indicator similar cu cel din Uniunea Europeană.

Metoda de administrare intra-arterială a preparatelor chimioterapice, elaborată în cadrul Centrului Oncologic Regional din Donețk, a demonstrat contribuția sa indiscutabilă la oncologia modernă, prin micșorarea locus-ului tumoral primar și

the data collected from 279 patients with regional forms of BC and unfavorable predictive factors, with stages $T_4N_{0-2}M_0$, who were treated at Donetsk Regional Antitumoral Center in 2000-2013. Two groups of patients were formed during this research for adequate analysis of results of treatment, according to considered methodologies. The first test group consisted of 221 patients, among which 168 patients with HER/2-neu positive subtype and 53 patients with *basal like* biological subtypes, diagnosed through immunocytochemical tests. The program for complex treatment of patients in this group included: catheterization of internal mammary artery through upper epigastric artery, performed in two-three cycles for selective intra-arterial and intravenous polychemotherapy (PCT) with interval of 21 days; evaluation of effect; X-ray therapy (XRT) of mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode with single boost dose – 2-2.5 Gy, total boost dose – 40 Gy; monitoring of intervals. Mastectomy was performed to patients from test group only if complete or partial response from tumor was received (136 radical surgeries). The courses of intra-arterial PCT were administered in continuous long infusion (4-6 hours) according to CMF, CAF or CAMF scheme. The control group consisted of 58 patients, among them 45 patients with HER/2-neu positive subtype and 13 patients with *basal like* subtype. At the first stage of treatment the patients in this group underwent to 4-6 cycles of systemic PCT due to CMF, CAF or CAMF schemes, preoperative course of XRT in small fractions on mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode, were performed with single boost doses – 2-2.5 Gy, total boost doses – 40 Gy, followed by mastectomy.

Results. The indices for total 3 years survival rate of patients in test group were 59.9% and 5 years survival rate – 43.1%. The indices for total 3 years and 5 years survival rate of patients in control group were significantly lower – 58.0% and 17.9%, accordingly.

Conclusions. The results after complex treatment of regional breast cancer, with unfavorable factors of prognosis of tumor growth, using the method of combined introduction of selective intra-arterial and intravenous poly-chemotherapy in internal mammary artery, in addition with radiological and hormonal therapy, exceed the results from standard programs of treatment of patients with regional forms of breast cancer with mastectomy and systemic chemotherapy.

Key words: breast cancer, regional advancement, regional poly-chemotherapy, intra-arterial introduction, internal mammary artery.

Introduction

The development of new methods of treatment of patients with breast cancer (BC) causes no doubts to anyone. Statistical data shows steady growth of BC sickness rate during recent 20 years without tendency of stabilization [1, 2]. Thus this pathology is on the first place among female population, with a proportion of 32%. The incidence of BC in Ukraine is 69.8 cases per 100,000 females (data from 2011), that is similar to countries in the European Union.

tranziția de la statutul inoperabil la starea, în care este posibil de efectuat intervenția chirurgicală radicală [4, 8]. O atenție sporită este acordată dezvoltării noilor metode de tratament a cancerului mamar avansat loco-regional, la pacienți cu factori de prognostic nefavorabili [2, 7].

Material și metode

În studiu au fost înrolate 279 de pacienți cu cancer mamar avansat loco-regional, cu factori nefavorabili de prognostic, aflați în stadiile $T_4N_{0-2}M_0$. Pacienții au fost tratați în Centrul Oncologic Regional din Donețk în perioada anilor 2000-2013. Toate pacienții au fost informați detaliat despre scopul studiului, despre programul de diagnostic și tratament și au semnat consimțământul informat. Grupurile de pacienți au fost omogene din punctul de vedere al vârstei și al comorbidităților. În cadrul examinării pacienților din ambele grupuri la vizita primară, metastaze nu au fost depistate.

Cohorta a fost împărțită în două grupuri. Primul, grupul de bază, a inclus 221 de pacienți, dintre care – 168 de pacienți cu subtip HER/2-neu pozitiv și 53 de pacienți – cu subtipuri biologice *basal-like*, diagnosticate prin metode imunocitochimice. Programul de tratament complex pentru aceste pacienți a inclus: cateterizarea arterei mamare interne (prin artera epigastrică superioară) – metodă brevetată în Ucraina (brevet nr. 2938 din 01.07.2000) și Federația Rusă (brevet nr. 2169014 din 20.06.2001), prin care s-au realizat 2-3 cure de polichimioterapie (PCT) intra-arterială și intravenoasă, cu intervale de 21 de zile, urmată de evaluarea efectului; în continuare – radioterapia (XRT) glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic regional, cu doze unice de 2-2,5 Gy, doze totale de 40 Gy, urmată de evaluarea efectului. Mastectomia a fost efectuată pacienților din grupul de bază doar dacă tumoarea a răspuns complet sau parțial la tratament (în total, efectuate 136 de operații radicale). Cursul de tratament intra-arterial a fost administrat în perfuzii de durată (4-6 ore), conform schemelor CMF, CAF sau CAMF. Luând în considerație probabilitatea dezvoltării complicațiilor locale la locul administrării a unor preparate chimioterapice (de ex., doxorubicina), jumătate din doză a fost administrată sistemic (intravenos).

Chimioterapia intra-arterială selectivă conform schemei CMF, a constat din:

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- methotrexat: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 10 mg; ziua a opta – intravenos, 40 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a noua – 180 mg/zi.

Chimioterapia intra-arterială selectivă, conform schemei CAF, a constat din:

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- doxorubicină: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 5 mg; ziua a opta – intravenos, 40 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a noua – 180 mg/zi.

Chimioterapia intra-arterială selectivă, conform schemei CAMF, a constat din:

The methodology on intra-arterial introduction of chemotherapeutic agents, developed at Donetsk Regional Antitumoral Center, showed its undisputable contribution into development of modern oncology, through decrease of primary tumoral locus, transition from inoperable state into the state, in which it is possible to perform radical surgery to patients [4, 8]. Special attention is paid to development of new methods of treatment of BC patients (regional forms of disease) with unfavorable factors of prediction of tumor growth [2, 7].

Material and methods

The basis for this research was the data collected from 279 patients with regional forms of BC and unfavorable predictive factors, with stages $T_4N_{0-2}M_0$, who were treated at Donetsk Regional Antitumoral Center and University clinic of Odessa in 2000-2013. All patients were informed about the details of the study, diagnostics and treatment program and signed the written informed consent. The groups of women were homogenous regarding age and comorbidities. During primary examinations of patients metastases were not found.

Two groups of patients were formed during this research. The first test group consisted of 221 patients, among which 168 patients with HER/2-neu positive subtype and 53 patients with *basal like* biological subtypes, diagnosed through immunocytochemical tests. The program for complex treatment of patients in this group included: catheterization of internal mammary artery through upper epigastric artery (method patented in Ukraine, patent certificate no. 2938 from 01.07.2000, and in Russian Federation patent certificate no. 2169014 from 20.06.2001), performed in two-three cycles for selective intra-arterial and intravenous polychemotherapy (PCT) with interval of 21 days; evaluation of effect; X-ray therapy (XRT) of mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode with single boost dose – 2-2.5 Gy, total boost dose – 40 Gy; monitoring of results. Mastectomy was performed to patients from test group only if complete or partial response from tumor was received (a total number of 136 radical surgeries were performed). The courses of intra-arterial PCT were administered in continuous long infusion (4-6 hours) according to CMF, CAF or CAMF scheme. Taking into consideration the probability of development of local complications at the site of administration of some chemotherapeutic agents (mostly often – doxorubicin), a half dose of the drug was introduced systematically.

The infusion of chemotherapeutic agents of selective intra-arterial administration according to CMF scheme was made the following way:

- cyclophosphan: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day;
- methotrexate: second, fifth day – intra-arterial administration – 10 mg/day; eighth day intravenously – 40 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – 180 mg/day.

Selective intra-arterial poly-chemotherapy according to the CAF scheme was the following:

- cyclophosphan: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day;

- ciclofosfan: prima zi – 200 mg; zilele a patra și a șaptea – câte 150 mg;
- methotrexat: zilele a doua și a cincea – intra-arterial, câte 10 mg;
- doxorubicină: ziua a noua – intravenos, 80 mg;
- fluoruracil: ziua a treia – 250 mg; zilele a șasea și a noua – 180 mg/zi.

Dozele totale per cură au corespuns criteriilor BSA (l. engl. *Breast Screen Aotearoa*).

Numărul curelor de PCT a fost stabilit în baza evaluării eficacității tratamentului, statutului de performanță a pacienței, rata manifestărilor complicațiilor locale și sistemice. În medie, pacientele au beneficiat de 2-3 cure pentru a atinge un efect în mod neo-adjuvant. În absența efectului, 1-2 cure de antraciline au fost incluse în schema PCT [3, 4, 5].

Grupul de control a inclus 58 de paciente, dintre care 45 – diagnosticate cu subtip HER/2-neu și 13 – cu subtip *basal-like*. La prima etapă a tratamentului, pacientele din acest grup au urmat 4-6 cure de PCT (conform schemelor CMF, CAF sau CAMF), cursuri preoperatorii de XRT, cu fracții mici asupra glandei mamare și zonelor de drenaj limfatic, în mod static, cu doză unică de 2-2,5 Gy, doză totală 40 Gy, urmate de mastectomie. Ulterior, pacientele au fost examinate în consiliu pentru deciderea tacticii speciale de tratament.

La pacientele din grupul de bază (PCT intra-arterială), au prevalat următoarele forme histologice (constatate din material morfologic, prelevat în timpul intervenției):

- carcinom infiltrativ de grad 3 – 32/136 (23,5%);
- carcinom infiltrativ de grad 2 – 23/136 (16,9%);
- cancer invaziv hematogen – 18/136 (13,2%) din cazurile observate.

Pacientelor cu tumori hormon-dependente, de vârstă premenopauzală, le-a fost efectuată și salpingo-ovarectomie bilaterală, iar postoperatoriu li s-a administrat agonști de liberine. O terapie hormonală conservativă, corespunzătoare rezultatelor examinării imunohistochimice, a fost prescrisă pacientelor în vârstă postmenopauzală.

În grupul de control (PCT sistemică), au prevalat următoarele forme histologice:

- carcinom infiltrativ de grad 3 – 10 (27,0%);
- carcinom infiltrativ de grad 2 – 15 (40,5%);
- cancer invaziv prin flux sanguin – 5 (13,5%) din cazurile observate.

Între grupurile de paciente, nu au fost identificate diferențe statistice semnificative referitor la formele histologice ale tumorilor ($p=0,87$).

Toate pacientele au beneficiat de radioterapie, care a fost efectuată cu instalațiile „Rokus” (*JSC „Rawenstvo”, Sankt Peterburg, Russia*) și „Agat” (*JSK „NIITFA”, Saransk, Russia*) în doze fracționate, clasice.

Ablația chirurgicală sau medicamentoasă a fost efectuată pacientelor cu funcție menstruală păstrată și cu tumori receptivă la hormoni steroizi, după care, li s-a prescris tratament cu antiestrogeni pentru o perioadă de 2-3 ani, urmat de tratament cu inhibitori de aromatază, pentru o perioadă de 5 ani. Antiestrogenii și inhibitorii de aromatază au fost prescrși tu-

- doxorubicin: second, fifth day – intra-arterial administration – 5 mg/day; eighth day intravenously – 40 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – 180 mg/day.

Selective intra-arterial poly-chemotherapy according to the CAMF scheme was the following:

- cyclophosphan: first day – 200 mg/day; fourth, seventh day – 150 mg/day – intra-arterial administration;
- methotrexate: second, fifth, eighth day – intra-arterial administration – 10 mg/day;
- doxorubicin: ninth day intravenously – 80 mg;
- fluorouracil: third day – 250 mg/day; sixth, ninth day – intra-arterial administration – 180 mg/day.

The total course doses of chemotherapeutic agents match BSA (*Breast Screen Aotearoa*) criteria.

The number of PCT cycles was defined, based on evaluation of efficiency of treatment, performance status of patients, presence and manifestation rate of local and systemic complications. In average, the patients received 2-3 cycles to reach effect in neoadjuvant mode. Anthracyclines (1-2 cycles) were included into PCT scheme in absence of effect [3, 4, 5].

The control group consisted of 58 patients, among them 45 patients with HER/2-neu positive subtype and 13 patients with *basal like* subtype. At the first stage of treatment the patients in this group underwent to 4-6 cycles of systemic PCT according to CMF, CAF or CAMF schemes, preoperative course of XRT in small fractions on mammary gland and zones of regional lymphatic outflow in static mode, were performed with single boost doses – 2-2.5 Gy, total boost doses – 40 Gy, followed by mastectomy. Later the council of physicians examined the patients in order to solve the question about further special treatment.

The tumors of the following morphological structure prevailed after histological examination of surgical tissue in test group of patients:

- infiltrative carcinoma of the 3rd tumor grade – 32/136 (23.5%);
- infiltrative carcinoma of the 2nd tumor grade – 23/136 (16.9%);
- flow invasive cancer – 18/136 (13.2%) of observations.

Bilateral salpingo-oophorectomy was performed in patients in pre-menopause with hormone-dependent tumors, later agonists of releasing-hormones were prescribed. Adequate conservative hormonal therapy was prescribed to patients in post-menopause according to immunohistochemical data.

The tumors in control group had the following morphological forms:

- infiltrative carcinoma of the 3rd tumor grade – 10 (27.0%);
- infiltrative carcinoma of the 2nd tumor grade – 15 (40.5%);
- flow invasive cancer – 5 (13.5%) of observations.

No statistically significant differences in the frequency of occurrence of different morphological variants between patients in control and test group were found ($p=0.87$).

All patients benefited of X-ray therapy, which was held at units of radiological division in Donetsk Regional Antitumoral Center. The X-ray treatment of primary site and regional areas

turor pacientelor în perioada post-menopauză, la care statutul hormonal al tumorii era pozitiv sau nu era cunoscut. Terapia hormonală nu a fost indicată în cazul în care tumoarea nu avea receptori pentru steroizi.

Evaluarea rezultatelor tratamentului aplicat a fost monitorizată la fiecare 6 luni după finalizarea polichimioterapiei neo-adjuvante. Pentru evaluarea obiectivă a efectului polichimioterapiei, au fost utilizate criteriile stabilite de Comitetul de Experți al OMS. Dimensiunile liniare ale tumorii și metastazelor au fost măsurate cu ajutorul elipsografului, cu o precizie de 0,1 mm. Au fost utilizate derivate a 2 dimensiuni maximale perpendiculare. În toate observațiile, tumorile au fost apreciate ca fiind măsurabile. Au fost apreciate cele mai mari dimensiuni tumorale, suma dimensiunilor până la tratament a fost luată drept referință.

Investigațiile instrumentale au fost efectuate în același centru medical (Centrul Oncologic Regional din Donețk), respectând principiile de succesiune (același utilaj, aceeași specialiști implicați).

Pentru evaluarea eficienței terapiei tumorilor solide, a fost utilizat scorul RECIST (Criteriile de Evaluare a Răspunsului la Tumorile Solide; l. engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Criteriile de eficiență a tratamentului, conform scorului RECIST, sunt:

- răspuns complet – dispariția a tuturor focarelor în cel puțin 4 săptămâni;
- efect parțial – micșorarea focarelor cu 30% sau mai mult;
- progresie – creșterea dimensiunilor cu 20%, comparativ cu ultima măsurare sau apariția noilor focare;
- stabilizare – fără dinamică suficientă pentru a putea evalua un efect de regresie sau de progresie.

Evoluția clinică a bolii și rezultatele la distanță ale tratamentului au fost evaluate după următorii parametri:

- durata de viață fără recurențe și fără metastaze noi;
- frecvența metastazelor limfogene și hematogene;
- rata corectată a supraviețuirii la 5 ani.

Indicatorii sus-numiți au fost calculați cumulativ, pentru întreg lotul de paciente și pentru fiecare grup în parte, în funcție de protocolul de tratament efectuat.

Toate pacientele, la care s-a constatat progresarea maladiilor, au beneficiat, ulterior, de tratament paliativ.

Rezultate

Din totalul celor 136 de paciente operate, la cele investigate, frecvența gradului de patomorfism al tumorilor a fost următoarea: în lotul de bază (PCT intra-arterială + intravenoasă): gradul 1 – 4 (5,9%); gradul 2 – 9 (13,2%), gradul 3 – 24 (35,2%) și gradul 4 – 28 (41,2%) de paciente. În lotul de control (doar PCT intravenoasă), au fost operate 37 de paciente. Respectiv, gradul 1 de patomorfism s-a înregistrat la 1 (16,7%); gradul 2 – 1 (16,7%), gradul 3 – 3 (49,9%) și gradul 4 – 1 (16,7%) de paciente (Figura 1).

Rezultatele precoce

Rezultatele la termen scurt al tratamentelor, cuantificate prin prisma criteriilor RECIST, sunt prezentate în Tabelul 1.

was made with gamma-beam teletherapy units "Rokus" (JSC "Rawenstvo", St. Petersburg, Russia) and "Agat" (JSC "NIITFA" Saransk, Russia) in modes of classical fractionated doses.

Surgical or chemical ablation was made to patients with preserved menstrual function and available steroid receptors in tumors, later, antiestrogenic agents were prescribed during 2-3 years with further intake of aromatase inhibitors up to 5 years. Antiestrogens or aromatase inhibitors were prescribed to all patients in post-menopause, in which hormonal status of tumor has not been studied, or the hormonal status of tumor was positive. The hormonal therapy was not held if the receptors of steroid hormones were absent.

The effect evaluation of the performed treatment was carried out during each 6 months after the completing the neoadjuvant polychemotherapy. Well-known criteria established by WHO Committee of Experts were traditionally used to assess the objective effect of chemotherapy. The linear sizes of the tumor and metastases were measured with an ellipsograph, with an accuracy of 0.1mm. We used the evaluation of tumor sizes and metastases as a derivative from two largest perpendicular sizes. In all observations, the tumors were measurable. The largest size for tumors was defined, the sum of sizes before treatment was considered reference size.

Instrumental examinations were held in one medical establishment (DRAC), following succession principles (using the same equipment and involving the same specialists).

The methodology of evaluation of therapy efficiency in solid tumors according the RECIST scale (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) was applied during work. Efficiency criteria by RECIST scale:

- complete response – disappearance of all damage centers in not less than 4 weeks;
- partial effect – decrease of damage centers by 30% and more;
- progression – increase in the last sum of damage centers by 20%, registered during observation, or appearance of new damage centers;
- stabilization – no decrease, sufficient to evaluate the partial effect, or increase, which can be evaluated as progression.

The clinical progression of the disease and long-term results from treatment were evaluated by the following parameters:

- life duration without recurrences and new metastases;
- frequency of lymphogenic and hematogenic metastasing;
- corrected five-year survival rate.

The above mentioned indices were cumulatively calculated both within all studied contingent of patients and individually, in control and test groups, depending on performed type of specialized treatment.

All patients that were diagnosed with progression of the disease benefited from palliative treatment.

Results

Out of 136 patients that underwent surgery, the frequency of different levels of pathomorphism was the following: in the study group (PCT intra-arterial and intravenous): 1st de-

Concluziile referitoare la răspunsul la tratament au fost efectuate prin măsurarea dimensiunii tumorii primare în axul frontal și lateral, în baza mamografiei.

Rezultatele tardive

După tratamentul efectuat, următoarele forme de evoluție ale bolii au fost observate la pacientele din grupul de bază: progresia bolii la 35 de paciente (15,8%), dintre care la 10 (4,5%) paciente s-au depistat leziuni metastatice ale oaselor. Metastaze pulmonare au fost depistate la 7 (3,2%) paciente peste 14 luni. Leziuni metastatice ale ficatului au fost depistate la 4 (1,8%) paciente după 13 luni. Pleurită metastatică a fost depistată la 4 (1,8%) paciente după 12 luni, le-

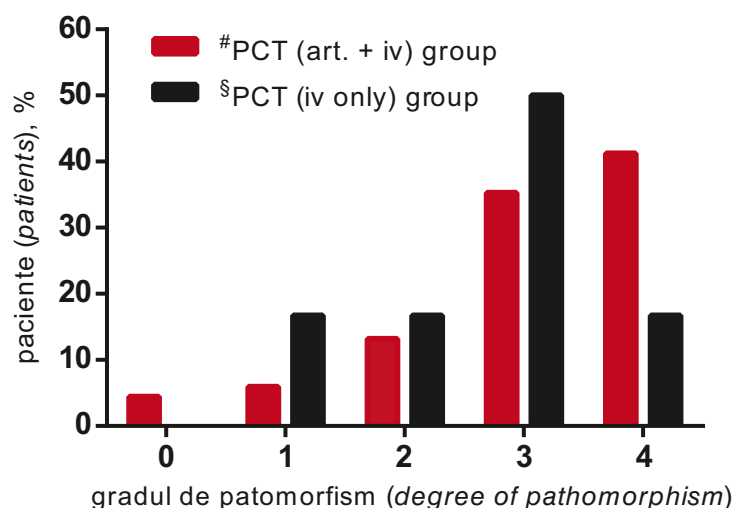


Fig. 1 Repartizarea pacientelor pe loturi în funcție de gradul de patomorfism al tumorii.

Notă: #– paciente care au beneficiat de polichimioterapie intra-arterială, combinată cu polichimioterapie intravenoasă; §– paciente care au beneficiat de polichimioterapie intravenoasă.

Fig. 1 Patients repartition in groups according to tumor pathomorphism degree.

Note: #– patients that benefited from intra-arterial poly-chemotherapy, combined with intravenous poly-chemotherapy; §– patients that benefited from intravenous poly-chemotherapy.

gree – 4 (5.9%); 2nd degree – 9 (13.2%); 3rd degree – 24 (35.2%) and 4th degree – 28 (41.2%) patients. In the control group (only intravenous PCT), 37 patients underwent surgery. Respectively, the following degrees of pathomorphism were registered: 1st degree – 1 (16.7%); 2nd degree – 1 (16.7%); 3rd degree – 3 (49.9%); and 4th degree – 1 (16.7%) patients (Figure 1).

Short term results

Short term results, quantified through RECIST criteria, are presented in Table 1. Conclusions regarding the response to the treatment have been made by measuring the tumor in its frontal and lateral axis, based on mammography.

Tabelul 1

Răspunsul la tratament (rezultate la termen scurt), cuantificat prin prisma criteriilor RECIST

	Grupul de bază (n=136)	Grupul de control (n=37)
Complet	11 (8,1%)	2 (5,4%)
Parțial	107 (78,7%)	18 (48,7%)
Stabilizare	17 (12,5%)	15 (40,5)
Progresie	1 (0,7%)	2 (5,4%)

Notă: p=0,02 între grupuri.

ziuni metastatice ale creierului au fost depistate la 2 (0,9%) paciente, în medie, peste 8 luni. Metastaze intradermale au fost depistate la 2 (0,9%) paciente peste 7 luni, în medie. Continuarea creșterii tumorale a fost depistată la 1 pacientă (0,5%) peste 20 de luni. Leziuni metastatice ale ganglionilor limfatici supraclaviculari au fost depistate la 1 pacientă (0,5%) după 3 luni. Metastaze în zona axilară au fost depistate la 3 paciente (1,4%) după 15 luni de la finalizarea tratamentului. Metastaze în mușchiul pectoral mare au fost depistate la 1 pacientă (0,5%), peste 12 luni de la finalizarea chimioterapiei și tratamentului chirurgical.

În grupul de control, au fost obținute următoarele rezultate în urma observațiilor dinamice: la 13 (22,4%) paciente s-a constatat progresarea bolii; la 2 (3,5%) – s-au depistat metastaze pleuritice peste 15 luni, în medie. Metastaze osoa-

Tabelul 1

Treatment response (short term results), quantified through RECIST criteria

	Study group (n=136)	Control group (n=37)
Complete	11 (8.1%)	2 (5.4%)
Partial	107 (78.7%)	18 (48.7%)
Stabilization	17 (12.5%)	15 (40.5)
Progression	1 (0.7%)	2 (5.4%)

Note: p=0.02 between groups.

Long term results

The following forms of evolution of the disease after the performed treatment were found during observation of the patients from test group: progress of the disease – in 35 (15.8%) observations, among them metastatic lesions of bones were found in 10 (4.5%) patients. Metastases in the lungs were found in 7 patients (3.2%) in 14 months. Metastatic lesions of the liver were diagnosed in 4 patients (1.8%) after 13 months. Metastatic pleuritis – in 4 patients (1.8%) after 12 months; lesion of the brain – in 2 patients (0.9%) in average after 7 months. Intradermal metastases were found in 2 patients (0.9%), the average time interval was 7 months. Continued tumor growth was found in 1 patient (0.5%) after 20 months. Metastatic lesion of supraclavicular lymph nodes was found in 1 patient (0.9%) after 3 months. Metastases in the axillar area were found in 3 patients (1.4%) after 15 months after

se au fost depistate la 4 (6,9%) paciente după 20 de luni de supraveghere; metastaze în ficat au fost depistate la 1 (1,7%) pacientă, în medie, peste 2 ani; metastaze intradermale au fost depistate la 3 paciente (5,2%), în medie peste 14 luni. Continuarea creșterii tumorale a fost depistată la 2 (3,5%) paciente, în medie, peste 12 luni; metastaze în creier – depistate la 1 (1,7%) pacientă, după 16 luni de la finalizarea tratamentului.

După evaluarea tuturor cazurilor de progresare a bolii la nivelul tumorii primare (inciziei) s-au obținut următoarele rezultate: durata medie de metastazare în grupul de control a constituit 12 luni, iar în grupul de bază – 20 de luni.

Durata medie de supraviețuire a pacienților în grupul de bază a fost de $3,4 \pm 0,2$ ani vs. $1,8 \pm 0,4$ ani, în lotul de referință, iar rata de supraviețuire la 5 ani a fost semnificativ mai mare la pacientele din grupul de bază (Figura 2).

Discuții

Cancerul de sân se află pe primul loc în morbiditatea oncologică feminină. Incidența cancerului mamar în Ucraina este de 69,8 de cazuri la 100.000 de femei pe an (date din 2011), ceea ce este, practic, de două ori mai mică decât cea raportată de Marea Britanie (125 de cazuri la 100.000 de femei pe an). Cu toate că rata de supraviețuire este de aproape 100% în cazul depistării cancerului în stadiul I, către stadiul III-IV rata supraviețuirii scade dramatic. Perfecționarea metodelor vechi de tratament și inventarea altor noi este întotdeauna o actualitate stringentă.

În această ordine de idei, studiul nostru a demonstrat că pacientele care sunt responsive la tratament conform criteriilor RECIST, supraviețuiesc mai mult după efectuarea polichimioterapiei selective intra-arteriale. Metoda propusă de noi, de polichimioterapie selectivă intra-arterială (a. mamară internă), asociată la polichimioterapia intravenoasă, oferă o șansă de supraviețuire la 5 ani semnificativ mai înaltă pentru pacientele cu cancer mamar regional avansat, cu factori de risc negativi pentru creșterea tumorală. Astfel, rezultatele obținute la acest contingent de paciente (rată de supraviețuire la 3 ani – de 59,9% și la 5 ani – de 43,1%), tratate intra-arterial, depășește datele statistice ale autorilor naționali și internaționali.

completing the treatment. Metastasis in the greater pectoral muscle – in 1 patient (0.5%) in 12 months after completing the treatment.

The following results were received from patients in control group during dynamic observation: 13 patients (22.4%) had progress of the diseases. Two patients (3.5%) had metastatic pleuritis, hereby the average time interval was 15 months. Metastases in the bones were found in 4 patients (6.9%) after 20 months. Metastases in the liver were found in 1 patient (1.7%) in average after 2 years, intradermal metastases – in 3 patients (5.2%) with average time interval of 14 months. Continued tumor growth was found in 2 patients (3.5%) in average after 12 months, metastases to the brain – in 1 patient (1.7%) after 16 months since completing the treatment.

After the evaluation of all cases of disease progression at the site of primary tumor (incision site), the following data was obtained: the average metastasing period in control group was 12 months; while the average period in the test group was 20 months.

The average survival rate for patients in test group was 3.4 ± 0.2 years and for patients in control group – 1.8 ± 0.4 years; 5 years survival rate was significantly higher in patients from the test group (Figure 2).

Discussion

Breast cancer is situated on the first place of female oncological morbidity. The incidence of breast cancer in Ukraine is 69.8

cases per 100.000 of female population per year (data from 2011), which is almost twice as data from Great Britain (125 cases per 100.000 females per year). Although survival rate is almost 100% in its detection in stages I, stages III-IV has a dramatic decrease in survival rates. Updating old treatment options and inventing new ones is always a stringent matter.

It was determined that the patients, who have complete or partial effect of treatment according the RECIST scale, live longer after performance of selective intra-arterial polychemotherapy. The method proposed by us, consists of intra-arterial poly-chemotherapy (internal mammary artery), associated with intravenous poly-chemotherapy, and offers a 5 year survival rate significantly higher for patients with advanced regional breast cancer with negative risk factors for tumor growth. Thus, data obtained from this type of patients (3 years survival rate – 59.9%, 5 years survival rate – 43.1%), treated

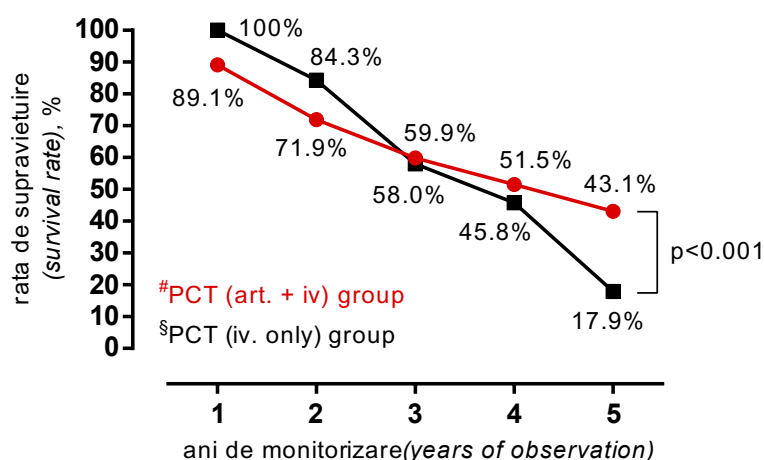


Fig. 2 Rata de supraviețuire în funcție de tratamentul aplicat.

Notă: # – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intra-arterială, combinată cu polichimioterapie intravenoasă; § – paciente care au beneficiat de polichimioterapie intravenoasă. Statistica: Log rank test cu corecția Yates.

Fig. 2 Survival rate depending on the applied treatment.

Note: # – patients that benefited of intra-arterial poly-chemotherapy, combined with intravenous poly-chemotherapy; § – patients that benefited of intravenous poly-chemotherapy. Statistics: Log-rank test with Yates correction.

Concluzii

Polichimioterapia regională, administrată combinat, intra-arterial și intravenos, în cadrul tratamentului complex (XRT, PCT, hormonoterapie, la indicații – mastectomie) al cancerului mamar avansat loco-regional, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, a avut o rată de supraviețuire semnificativ mai înaltă la 3 și la 5 ani, comparativ cu programele tradiționale de tratament (polichimioterapie sistemică și mastectomie).

Ținând cont de rezultatele obținute, autorii recomandă în cazul pacientelor cu cancer mamar regional avansat, cu factori de pronostic negativ referitor la creșterea tumorală, și administrarea intra-arterială (prin a. mamară internă) a preparatelor chimioterapeutice, pe lângă administrarea lor intravenoasă.

Conflicte de interes

Autorii declară lipsa oricăror conflicte financiare sau non-financiare.

Contribuția autorilor

IS, VD au conceput și au elaborat design-ului studiului, au colectat datele clinice și au contribuit la scrierea manuscrisului. OB a executat analiza statistică. OL și OZ au adus o contribuție intelectuală semnificativă în realizarea studiului și a scrierii articolului. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de toți autorii.

Referințe / references

1. Aksel Ye. M. Malignant growths of mammary gland: state of cancer care, sickness and morbidity rates. *Breast care*, 2006; 1: 9-13.
2. Cancer in Ukraine, 2010-2011. Sickness rate, morbidity rate, performance indices for oncologic service. Shalimov S.O. (ed.). *Bulletin of national cancer register of Ukraine*. Kyiv, 2012; 13: 51.
3. Sedakov I. Ye. Morphological criteria for diagnostics, evaluation of efficiency and prognosis at combined treatment of regional primary inoperable breast cancer. *Ukrainian medical almanac*, 2004; 7 (3): 133-137.
4. Sedakov I. Ye. Selective intra-arterial polychemotherapy in complex treatment of primary inoperable breast cancer: abstract from thesis by Doctor of Medicine. Specialty 14.01.07 – Oncology. Donetsk, 2004; 42 p.
5. Bondar G. V., Sedakov I. Ye., Shlopov V. G. Primary inoperable breast cancer. Donetsk, Kashtan editions, 2005; 348 p.

by intra-arterial administration, exceed statistical data of national and international authors.

Conclusions

The results after complex treatment of regional breast cancer, with unfavorable factors of prognosis of tumor growth, using the method of combined introduction of selective intra-arterial and intravenous poly-chemotherapy in internal mammary artery, in addition with radiological and hormonal therapy, exceed the results of 3 and 5 years survival rates from standard programs of treatment (mastectomy and systemic chemotherapy).

Taking in considerations the obtained results, the authors recommend intra-arterial administration (through internal mammary artery) of poly-chemotherapy besides intravenous administration in patients with advanced regional breast cancer with negative prognostic factors for tumor growth.

Conflict of interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

Authors' contribution

IS, VD conceived the study and participated in drafting of the research design, clinical data collection and contributed to writing the manuscript. OB performed statistical analysis. OL and OZ brought a significant intellectual contribution in performing the study and writing the manuscript. Final manuscript was read and approved by all authors.

6. Garin A. M. Principles and possibilities for modern hormonal treatment of tumors. Garin L. P. (ed.). Moskow, 2000; 207 p.
7. Semikoz N. G., Sedakov I. Ye., Trukhin D. V., Aleksandrov A. I., Boloban G. V., Khlopushin Ye. Yu. Tactics in treatment of patients with regional breast cancer. *Zaporozhe medical journal*, 2004; 3: 115-117.
8. Sedakov I. Ye. Regional primary inoperable breast cancer: pathomorphological evaluation of efficiency in combined treatment. *Medical social problems of family*, 2003; 8 (4): 55-61.
9. Miller W. Endocrine therapy in breast cancer. Miller W., Ingle J. (eds.). New York, 2002; 378 p.
10. Merrick H., Hager E., Dobelbower R. Intra-operative radiation therapy for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003; 12 (4): 1065-78.
11. Meric-Bernstam F. Breast conservation in breast cancer: surgical and adjuvant considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004; 16(1): 31-6.

Intoleranța la lactoză la copiii și adolescenții din Republica Moldova: studiu translațional

Alexandru Voloc^{1*}, Valentin Țurea¹, Frédéric Jehan², Michèle Garabédian³

¹Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité Mixte de Recherche 1132, Hôpital Lariboisière, Paris, France;

³Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 561, Hôpital St Vincent de Paul, Paris, France.

Autor corespondent:

Alexandru Voloc, dr. șt. med.

Departamentul de pediatrie, Cursul de pediatrie, semiologie și puericultură Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: voloc@mail.ru

Lactose intolerance in children and adolescents in the Republic of Moldova: a translational study

Alexandru Voloc¹, Valentin Țurea¹, Frédéric Jehan², Michèle Garabédian³

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité Mixte de Recherche 1132, Hôpital Lariboisière, Paris, France;

³Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 561, Hôpital St Vincent de Paul, Paris, France.

Corresponding author:

Alexandru Voloc, MD, PhD

Department of pediatrics, Course of pediatrics, semiology and puericulture Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: voloc@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Fenotipul lactaz-nonpersistent, dat de polimorfismul nucleotidelor unice al genelor lactazei (*LCT*), proteinei transmembranare de tip I, asociată cu β -glucuronidaza (*klotho*) și a receptorului pentru vitamina D (*VDR*) poate explica simptomatologia, asociată cu consumul de lapte și produse lactate. Fenotipele genelor menționate, rolul aportului de calciu și al vitaminei D în menținerea calcemiei și asigurării sănătății osoase nu este cunoscută pentru populația din Republica Moldova.

Ipoteza de cercetare

Polimorfismul genetic, care stă la baza intoleranței la lactoză a copiilor și adolescenților din Republica Moldova, este sau nu similar cu cel din Franța. Interrelația dintre fenotip, aportul de calciu și nivelul de vitamină D₃ sunt determinanții de bază ai simptomatologiei intoleranței la lactoză.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este primul studiu din Republica Moldova, care determină polimorfismul genetic, legat de intoleranța la lactoză și determinanții de bază ai simptomatologiei respective la populația autohtonă.

What is not known yet, about the topic

Lactase-nonpersistent phenotype, caused by the unique nucleotides of the lactase gene (*LCT*), transmembranar protein of type I, associated with β -glucuronidase (*klotho*) and the vitamin D receptor (*VDR*) can explain the symptoms linked with the consumption of milk and dairy products. The phenotypes of the mentioned genes, the role of calcium and vitamin D in maintaining of the calcemia and providing healthy bones is not known yet for the population from the Republic of Moldova.

Research hypothesis

The genetic polymorphism that causes lactose intolerance in children and teenagers from the Republic of Moldova is or is not similar with the polymorphism from France. Interrelation between phenotype, calcium intake and levels of vitamin D₃ determine the symptoms of lactose intolerance.

Article's added novelty on this scientific topic

It is the first study in the Republic of Moldova that determines the genetic polymorphism, correlated to the lactose intolerance and the main determinants of the symptoms in local population.

Rezumat

Introducere. Copilăria și adolescența sunt perioade importante pentru sănătatea oaselor. Interesul pentru consumul produselor lactate și aportul de vitamină D (25-OH D₃) se datorează acțiunii lor reparatorii și protective asupra ma-

Abstract

Introduction. Childhood and adolescence are critical periods in bone health. The interest for dairy products and vitamin D (25-OH D₃) status is due to their restorative and protective action on the bone mass and density. The existence of

sei și densității osoase. Existența variațiilor genetice asociate hipolactaziei ([-13910 bp] a genei de lactază, *LCT*), ar putea influența consumul de lapte, precum și mineralizarea osoasă.

Material și metode. Un lot de 297 de adolescenți și copii (34 de fete și 37 de băieți din Chișinău, 97 de fete și 129 de băieți din Orhei), a fost studiat referitor la intoleranța la lactoză. ADN-ul lor a fost extras din sânge și analizat la polimorfisme în genele lactazice (*LCT*), *klotho* (proteină membranară tip I, asociată cu β -glucuronidaza) și *VDR* (receptorul pentru vitamina D). A fost dozată vitamina D (25-OH D₃) din ser. Analiza statistică: χ^2 , testul Mann-Whitney U și analiza de variație (ANOVA).

Rezultate. Polimorfismul genetic (în special, varianta CC a genei lactazei), care stă la baza intoleranței la lactoză a copiilor și adolescenților din Republica Moldova este similar cu cel din Franța. Există o interrelație strânsă dintre fenotip, aportul de calciu și nivelul de vitamină D₃ în sânge, care sunt și determinanții de bază ai simptomatologiei și consecințelor intoleranței la lactoză.

Concluzii. (1) La copii, flatulența, voma și episoadele de diaree în urma consumului de lapte sunt cele mai frecvente simptome care ar putea reflecta intoleranța la lactoză. (2) Frecvența polimorfismului nucleotidelor unice, asociate cu gena lactazei, gena *klotho* și cea a receptorului pentru vitamina D este similar la copiii și adolescenții din Republica Moldova și cei din Franța. (3) Fenotipul lactaz-nonpersistent, pe fundalul unui aport insuficient de calciu cu alimentele (în special, lapte și produse lactate), este dependent, în mare măsură, de vitamina D pentru menținerea în limite fiziologice a calcemiei.

Cuvinte cheie: produse lactate, calciu, polimorfismul genei lactazei, gena *LCT*, polimorfismul genei *klotho*, vitamina D, insuficiență lactazică.

Introducere

Osteoporoza / osteomalacia este principala boală metabolică osoasă cronică, numită „epidemie silențioasă”, care se caracterizează prin rezistență osoasă redusă, secundară masei osoase scăzute și calității compromise a osului, care crește semnificativ riscul de fracturi patologice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat osteoporoza ca fiind a treia problemă de sănătate publică, după bolile cardiovasculare și cancer [1]. Laptele și produsele lactate, datorită conținutului ridicat de calciu și contribuției lui la creșterea și mineralizarea scheletului la copii, constituie principala sursă în alimentație. Însă, situația se complică în cazul persoanelor intolerante la lactoză.

Gena *LCT* este exprimată fiziologic în intestinul sugarilor datorită consumului de lactoză prin alimentare. După înțârcare, *LCT* devine silențioasă; din punct de vedere fiziologic, expresia ei nu e necesară la vârsta adultă [2, 3]. Persistența lactazică era absentă la om în perioada neolitică (acum 20.000 de ani) [4]. Cu toate acestea, odată cu apariția agriculturii și modului de viață pastoral, respectiv – odată cu perenizarea consumului de produse lactate, început în epoca de bronz, s-a produs, treptat, selecția pozitivă a variantelor rare de ADN, legate de persistența lactazică pe parcursul maturității persoanei [5]. La populația

genetic variații asociate cu hipolactasia ([-13 910 bp] of the lactase gene, *LCT*) could influence the consumption of milk and, in turn, bone mineralization.

Material and methods. A cohort of 297 young adolescents and children (34 girls and 37 boys from Chisinau, 97 girls and 129 boys from Orhei) was studied. DNA was extracted from blood and analyzed for polymorphisms in the lactase (*LCT*), *klotho* (a transmembrane protein associated with β -glucuronidase) and *VDR* genes. Vitamin D₃ (25-OH D₃) was assayed from serum. Statistical analysis: χ^2 , Mann-Whitney U test and variation analysis (ANOVA).

Results. The genetic polymorphism (especially type CC of the lactase gene), which underlies at the base of lactose intolerance in children and teenagers from the Republic of Moldova is similar to the polymorphism attested in France. There is a strong interrelation between phenotype, calcium intake and the level of vitamin D₃ in the blood, factors that determine the symptoms and consequences of lactose intolerance.

Conclusions. (1) In children, flatulence, vomits and episodes of diarrhea after milk consumption are the most frequent symptoms that could suggest lactose intolerance. (2) The frequency of unique nucleotides polymorphism, associated with lactase gene, *klotho* gene and *VDR* gene is similar for children and teenagers both in the Republic of Moldova and France. (3) Lactase-nonpersistent phenotype, with the background of insufficient intake of calcium (especially with milk and dairy products), mainly depends on vitamin D for maintaining physiological levels of calcium in the blood.

Key words: dairy products, calcium, lactase gene polymorphism, *LCT* gene, *klotho* gene polymorphism, vitamin D, lactase insufficiency.

Introduction

Osteoporosis / osteomalacia is the main chronic metabolic bone disease, called “silent epidemic” and characterized by low bone strength, caused by a decreased bone mass and compromised bone quality, which increases the risk of pathological bone fracture. The World Health Organization (WHO) declared osteoporosis the third public health problem after cardiovascular diseases and cancer [1]. In general, it is accepted that milk and dairy products, due to high calcium content and contribution to skeletal growth and mineralization in children, constitute the main source of calcium in the diet. The situation gets complicated when subjects are lactose intolerant.

The *LCT* gene is physiologically expressed in the gut of infants due to lactose consumption through feeding. After weaning, *LCT* becomes silent, its expression not being physiologically necessary at adult age [2, 3]. The lactase persistence was absent in Human in the Neolithic period some 20,000 years ago [4]. However, with the appearance of farming and a pastoralist way of life, along with consumption of dairy products, positive selection of rare DNA variants linked to lactase persistence through adulthood has been rising during the Bronze Age [5]. In European population, *lactase persistence* is now the most prevalent phenotype. The lactase persistent phenotype

europenă, persistența lactazică este, în prezent, fenotipul cel mai răspândit. Fenotipul *lactaz-persistent* se caracterizează printr-o expresie puternică de mRNA de *LCT*, o activitate crescută a lactazei și o abilitate sporită de a digera lactoza. Pe de altă parte, fenotipul *lactaz-nonpersistent*, implică o expresie redusă de mRNA și o activitate scăzută a lactazei [6].

În prezent, la populațiile europene, sunt descrise două polimorfisme unice de nucleotide (l. engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) în gena *LCT*. Aceste polimorfisme au fost asociate cu expresia genei *LCT*: *C-13910* (C fiind situat la [-13910] baze în amonte de gena *LCT*) și *G-22018* (G fiind situat la poziția [-22018] baze în amonte de gena *LCT*), și care sunt legate de fenotipul *lactaz-nonpersistent* la maturitate; în schimb, SNP-urile *T-13910* și *A-22018* sunt legate de persistența lactazică [3, 7]. Studiile au arătat că gena lactazică are o expresie mai mare, atunci când *T-13910* și *A-22018* sunt prezente, și o expresie mai mică, atunci când prezente sunt *C-13910* și *G-22018*. Variantele din [-13910] au fost asociate cu persistența (T/T și C/T) sau cu absența (C/C) activității lactazice, evaluate prin testul TTLE (testul cu etanol de toleranță la lactoză) [8]. Această asociere a fost confirmată la câțiva pacienți cu vârsta peste 20 de ani, prin măsurarea activității dizaharidazei (lactază / invertază) în biopatele jejunale. Asocierile persistenței lactazice în [-13910] (T/T și C/T) și [-22018] (A/A și A/G) a genei de lactază, face parte, în principal, din haplotipul observat la majoritatea populației europene [9, 10], deși este destul de variabilă de la nord la sud (întâlnită la 90% din populația britanică și la doar 18% – la populația toscană).

Material și metode

În Republica Moldova, cohorta de studiu (297 de copii și adolescenți) a fost recrutată din septembrie 2005 până în august 2007 în cadrul Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, or. Chișinău (71 de copii și adolescenți, dintre care 34 de fete și 37 de băieți) și Școala-internat din Orhei (226 de copii și adolescenți, dintre care 97 de fete și 129 de băieți). Vârsta copiilor incluși în studiu a fost cuprinsă între 2,5 și 15 ani.

Pentru a le studia frecvența simptomelor clinice ale intoleranței la lactoză, pentru copiii și adolescenții implicați în studiu în Chișinău și Orhei, a fost elaborat un chestionar special de evaluare a patru simptome (dureri abdominale / crampe, vomă, flatulență, episoade de diaree); de asemenea, le-a fost colectată anamneza personală și familială.

Cercetările genetice și cele referitoare la creșterea și mineralizarea osoasă, au fost efectuate la 248 de copii (proveniți din cohorta inițială, de 297 de persoane) și adolescenți din Republica Moldova, și la 128 de adolescenți francezi, care au fost supravegheați timp de 4 ani. La acestea, a fost efectuată analiza polimorfismului nucleotid unic (SNP) în genele, care codifică hidrolaza lactază-florizină (*LCT*, rs4988235 -13910C → T), gena *klotho* (KL, rs648202 A749A) și receptorul vitaminei D (VDR, rs4516035 - 1012A → G), folosind tehnica de genotipare rapidă și sondele fluorescente duale (*Tib Molbiol*, Berlin, Germania), după amplificarea clasică a reacției de polimerizare în lanț (PCR), utilizând analizorul *Light Cycler LC 480* (Roche Diagnostics, Franța).

Statutul 25-OH D₃ a fost determinat, utilizând trusa Ni-

has a high mRNA expression of *LCT*, an increased activity of lactase and an enhanced ability to digest lactose. On the other hand, the *lactase non-persistent* phenotype involves a reduced mRNA expression and a low activity of lactase [6].

In the *LCT* gene, two *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) in strong linkage disequilibrium are the most described in European populations so far, and have been associated with *LCT* expression. *C-13910* (C located at [-13910] upstream of the *LCT* gene) and *G-22018* (G at position [-22018]) are connected to the *non-persistence* of the lactase expression phenotype at adulthood, while *T-13910* and *A-22018* are related to lactase persistence [3, 7]. Studies have shown that the lactase gene has a higher expression when *T-13910* and *A-22018* are present and a lower expression when *C-13910* and *G-22018* are present. Variants at [-13910] were associated with a persistence (T/T and C/T) or absence (C/C) of the lactase activity evaluated by the TTLE test (lactose tolerance test with ethanol) [8]. This association was confirmed in several patients older than 20 years by measuring the disaccharidase activity (lactase / invertase) in jejunal biopates. The association of a lactase persistence in [-13910] (T/T and C/T), and [-22018] (A/A and A/G) of the lactase gene are part, mainly, of the haplotype observed in the majority of the European population [9, 10] although it is quite variable from north to south and vary between 90% in British and 18% in Toscan population.

Material and methods

The cohort was recruited from September 2005 to August 2007 within the Public Medical-Sanitary Institution, Municipal Clinical Children Hospital no. 1, Chisinau (71 children and adolescents: 34 girls and 37 boys) and the Boarding School in Orhei (226 children and adolescents: 97 girls and 129 boys), aged between 2.5 and 15 years.

To assess the situation in both institutions, it was developed a special questionnaire, which included four main symptoms (abdominal pain / cramps, vomit, flatulence, diarrhea episodes). Personal and family history was also taken.

Genetic studies and studies referring to bone growth and bone mineralization were made in 248 children (from the initial cohort of 297 children) and teenagers from the Republic of Moldova and 128 children from France, that were supervised for 4 years. Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis in genes coding lactase-phlorizine hydrolase (*LCT*, rs4988235 -13910C→T), *klotho* gene (KL, rs648202 A749A) and Vitamin D receptor gene (VDR, rs4516035 - 1012A→G) were conducted using the rapid genotyping technique using dual fluorescent probes (*Tib Molbiol*, Berlin, Germany) after classical Polymerase chain reaction (PCR) amplification using *Light Cycler LC 480* (Roche Diagnostics, France).

The 25-OH D₃ status was determined using the Nicols kit. The quality of 25-OH D₃ analysis was constantly guaranteed by the committee of Vitamin D external quality assessment (DEQAS).

cols. Calitatea analizei 25-OH D₃ a fost garantată de către Comitetul Extern de Evaluare a Calității vitaminei D (DEQAS).

Analiza statistică

Diferența prevalenței dintre grupuri a fost testată, folosind testul χ^2 . Pentru a estima prevalența nivelurilor ridicate sau scăzute de calciu seric, a fost luat, drept referință, intervalul centilelor 10-90 (respectiv, 1,8 mmol/L și 2,66 mmol/L) ale valorilor normale. Diferențele statistice au fost testate, folosind testul neparametric Mann-Whitney U și analiza de variație (ANOVA). Calculele au fost efectuate cu ajutorul softului *Statview 5.0*.

Rezultate

S-a constatat că cele mai frecvente simptome de intoleranță la lactoză au fost înregistrate la copiii și adolescenții din Școala-internat din Orhei, și anume: episoadele de diaree au fost semnificativ mai frecvente la subiecții din Orhei (21,7%) decât la cei din Chișinău (4,2%), inclusiv, 2-3 episoade diareice pe an la 8,0% dintre elevii din Orhei și de doar 1,4% – la cei din Chișinău. S-a constatat, de asemenea, că voma, care era asociată în mod direct cu consumul de lapte integral de vacă la copiii din Școala-internat din Orhei, s-a înregistrat în 4,9% din cazuri, vs. 1,4% – la cei din Chișinău.

Flatulența, fiind cel mai frecvent simptom la copii, a fost înregistrată în 40,8% la cei din Chișinău și la 53,5% – la cei din Orhei (la copii de vârstă școlară din Orhei – în 34,1% din cazuri). O asociere directă dintre consumul de lapte și flatulența a putut fi demonstrată în 29,6% din cazuri (eșantionul din Chișinău). Flatulența, apărută după consumul de produse lactate (altele decât laptele), a fost practic similară la copiii din Chișinău și Orhei: 11,3% și, respectiv, 9,7%.

În colaborare cu echipa de cercetători francezi, au fost efectuate investigații genetice, care au vizat studiarea frecvenței polimorfismului genei *LCT* și a densității minerale osoase respective; rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Creșterea și mineralizarea osoasă în funcție de polimorfismul genetic și aportul de calciu la adolescenții francezi

Varianta genotipului	C/C	C/T	T/T
Frecvența în populația testată, n (%)	34 (27%)	55 (43%)	39 (30%)
Vârsta, ani	14,7±3,3	14,1±2,9	14,0±2,4
Aportul mediu de calciu [†] , mg/zi	866±230	867±196	876±281
DMO ^{††} lombară, g/cm ²	0,902±0,182	0,883±0,179	0,873±0,182
DMO [†] lombară, scorul Z	0,049±1,087	+0,035±1,100	-0,228±1,069
Talia, SDS [#]	0,470±1,048	0,642±1,058	0,708±1,129

Notă: Analiză SNP-urilor a fost efectuată la nivelul [-13910] a genei *LCT*; C/C, C/T și T/T sunt o variație de bază de ADN la nivelul [-13910] a genei de lactază; * – densitatea minerală osoasă; # – scorul devierii standard. Aportul mediu de calciu pe zi a fost estimat în baza datelor, acumulate timp de 4 ani de monitorizare; † – datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Rezultatele comparative, care reflectă frecvența polimorfismului genei *LCT*, a genei *klotho* și a receptorului pentru vi-

Statistical analysis

The prevalence between groups was compared using the χ^2 test. In order to estimate the prevalence of high or low serum calcium levels, a scale of 10 and 90 percentile (1.8 mmol/L and 2.66 mmol/L) was used. The differences between the cohorts included in the study were verified using the non-parametric Mann-Whitney U test and the analysis of variance (ANOVA) with *5.0 Statview* program.

Results

It was established that the most frequent symptoms of lactose intolerance were found in children and teenagers from boarding school from Orhei; diarrhea episodes were more frequent in children from Orhei (21.7%) compared to children from Chisinau (4.2%), including 2-3 episodes of diarrhea per year found in 8% of children from Orhei and only 1.4% – in children from Chisinau. It was also observed that vomiting was directly associated with the consumption of whole cow milk and it was seen in 4.9% of children from Orhei vs. 1.4% – in children from Chisinau.

Flatulency, being the most frequent symptom in children, was found in 40.8% of children from Chisinau and 53.5% if children from Orhei (in children of school age – in 34.1% of cases). A direct association between milk consumption and flatulence could be demonstrated in 29.6% of cases (group from Chisinau). Flatulence that appeared after consumption of products other than milk was similar in Chisinau and Orhei: 11.3% and 9.7% respectively.

Collaborating with the team of French scientists, we performed genetic investigations aimed at studying the frequency of the *LCT* genetic polymorphisms, and the according bone mineral density. The obtained results are presented in Table 1.

Table 1

Bone growth and mineralization according to the genetic polymorphism and calcium intake in teenagers from France

Genotype variant	C/C	C/T	T/T
Frequency in tested population, n (%)	34 (27%)	55 (43%)	39 (30%)
Age, years	14.7±3.3	14.1±2.9	14.0±2.4
Mean calcium intake [†] , mg/day	866±230	867±196	876±281
BMD ^{††} lumbar, g/cm ²	0.902±0.182	0.883±0.179	0.873±0.182
BMD [†] lumbar, Z score	0.049±1.087	+0.035±1.100	-0.228±1.069
Height, SDS [#]	0.470±1.048	0.642±1.058	0.708±1.129

Note: SNP analyze was made at [-13910] *LCT* gene level; C/C, C/T and T/T are basic variations of DNA at [-13910] lactase gene level; * – bone mineral density; # – standard deviation score. Mean calcium intake was calculated based on data collected for 4 years of survey; † – data are presented as mean values and standard deviation.

Comparative results that show the frequency of polymorphism of *LCT* gene, *klotho* gene and vitamin D receptor (*VDR*)

tamina D (*VDR*) la copii din Republica Moldova (or. Chișinău și Orhei) și la cei din Franța, sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Distribuția polimorfismelor la nivel de promotor al genei lactazei [-13910] *LCT*, *klotho* și *VDR*

	-13910 <i>LCT</i>		<i>klotho</i> A749A			<i>VDRp</i>	
	CC	CT+TT	CC	CT+TT	0 Hap1	1 hap1	2 hap 1
Chișinău	44%	56%	71%	29%	23%	62%	15%
Orhei	26%	74%	72%	28%	35%	44%	21%
Franța	32%	68%	78%	21%	27%	54%	20%

Notă: *klotho* A749A reprezintă polimorfismul ADN (C/C, C/T sau T/T), care crează o schimbare de codon fără vreo schimbare în alanina de aminoacid de codificare. Polimorfismul genei *VDR* este situat pe regiunea de promotor la poziția [-1012].

Reieșind din Tabelul 2, varianta CC a polimorfismului de lactază nu este semnificativ diferit în toate cele 3 cohorte studiate.

O situație similară a fost întâlnită în cazul polimorfismului genelor *klotho* și a receptorului *VDR*. Concentrația serică de 25-OH D₃ a fost similară, indiferent ce genotip poartă persoanele investigate (Tabelul 3).

Tabelul 3

Concentrația plasmatică de vitamină D₃ [25 (OH) D₃] (ng/ml), în funcție de polimorfismul *LCT* [-13910]

Variantele [-13 910] <i>LCT</i> :	Chișinău		Orhei	
	<12 ani	12-16 ani	<12 ani	12-16 ani
CC	13,9±0,9 (n=26)	13,3±0,8 (n=13)	21* (n=1)	16,3±1,1 (n=36)
CT+TT	15,5±0,8 (n=36)	15,7±1,4 (n=16)	18,9±0,6 (n=75)	18,7±1,3 (n=45)

Notă: *- doar un copil sub 12 ani din Orhei este purtător al genotipului CC al genei lactazei. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Rămâne, însă, neexplicată cauza unei frecvențe atât de reduse a variantei CC a genei [-13 910] *LCT* la copiii sub 12 ani din Orhei (unde a fost identificat un singur CC la 75 de CT+TT).

Discuții

Polimorfismul genelor *LCT*, *klotho* și *VDR*, identificat în eșantionul de studiu din Republica Moldova (Chișinău și Orhei), are o frecvență similară (fără diferențe statistice semnificative) cu cel din populația franceză. Atunci, când aportul zilnic de calciu este insuficient, mineralizarea osoasă depinde într-o mai mare măsură de nivelul de vitamină D în sânge, dacă polimorfismul genetic al *VDR* este unul lactaz-persistent.

Numeroase studii transversale și intervenționale, efectuate în diverse țări asupra copiilor în vârstă prepubertară, adolescenți și adulți, au demonstrat importanța aportului de calciu în timpul adolescenței, indiferent de regiunea geografică – China, Europa sau America de Nord [11-15].

Malabsorbția de lactoză poate fi asociată cu o mineralizare osoasă insuficientă sau cu un risc crescut de fracturi. Însă, malabsorbția de lactoză nu este asociată cu hipomineraliza-

in children from Republic of Moldova (Chisinau and Orhei cities) and children from France, are presented in Table 2.

Table 2

Polymorphism of lactase gene at promoter level [-13910] *LCT*, *klotho* and *VDR*

	-13910 <i>LCT</i>		<i>klotho</i> A749A			<i>VDRp</i>	
	CC	CT+TT	CC	CT+TT	0 Hap1	1 hap1	2 hap 1
Chisinau	44%	56%	71%	29%	23%	62%	15%
Orhei	26%	74%	72%	28%	35%	44%	21%
France	32%	68%	78%	21%	27%	54%	20%

Note: *klotho* A749A represents the DNA polymorphism (C/C, C/T or T/T), which creates a codone change without any change of the alanine codification amino acid. *VDR* gene polymorphism is situated on the promoter region in position [-1012].

Therefore, the Table 2 shows that the CC variant of the lactase polymorphism is not significantly different in all 3 cohorts studied.

The same situation is found in the other polymorphism in *klotho* and *VDR* genes. Serum levels of 25-OH D₃ were similar, regardless of the genotype (Table 3).

Table 3

Vitamin D₃ plasma concentration [25 (OH) D₃] (ng/ml), according to the *LCT* polymorphism [-13910]

Variants of [-13 910] <i>LCT</i> :	Chisinau		Orhei	
	<12 years	12-16 years	<12 years	12-16 years
CC	13.9±0.9 (n=26)	13.3±0.8 (n=13)	21* (n=1)	16.3±1.1 (n=36)
CT+TT	15.5±0.8 (n=36)	15.7±1.4 (n=16)	18.9±0.6 (n=75)	18.7±1.3 (n=45)

Note: *- only one child under 12 years from Orhei is a carrier of CC genotype of the lactase gene. Data are presented as mean values and standard deviations.

We could not explain the small frequency of the CC variant of the gene [-13910] *LCT* in children under 12 years from Orhei (where only one case of CC to 75 cases of CT+TT was reported).

Discussion

Polymorphism of *LCT*, *klotho* and *VDR* genes, identified in the study group from the Republic of Moldova (Chisinau and Orhei), has a similar frequency (without significant statistical differences) with the French population. If daily intake of calcium is insufficient, bone mineralization depends of the plasma vitamin D level, and *VDR* polymorphism should be functional.

Numerous cross-sectional and interventional studies to date in prepubertal children, adolescents and adults, have demonstrated the importance of calcium intakes during adolescence different countries, regardless of the geographic region – China, Europe or North America [11-15].

Lactose malabsorption can be associated with insufficient bone mineralization or increased risk of fractures. Nevertheless, malabsorption is not associated with bone hypomi-

rea osoasă decât dacă este manifestată prin simptome clinice foarte severe, care impun evitarea consumului de produse lactate (în consecință, însemnând un aport de calciu <700 mg/zi); există unele suspiecții, că această asociere ar fi în funcție de sexe sau de vârstă.

Asigurarea aportului de calciu (în special, prin lapte) și, respectiv, mineralizarea osoasă, devine dificilă la subiecții care au intoleranță la lactoză. Aceste persoane, după consumul de lapte, prezintă tulburări digestive mai mult sau mai puțin severe: flatulență, dureri abdominale, crampe, vomă și diaree. În consecință, persoanele evită consumul de lapte, iar odată cu el – și aportul de calciu [16]. S-a demonstrat că atât adulții, cât și copiii, care suferă de malabsorbție de lactoză, evită consumul de lapte doar dacă există simptome clinice clare, în special – dureri abdominale și crampe. Activitatea lactazei are o importanță vitală pentru supraviețuirea nou-născuților; apoi, ea scade treptat, până la dispariție completă la mamiferele adulte, inclusiv, la oameni [17]. La adulți, persistența lactazică apare în populațiile europene [18, 19].

Potrivit autorităților din domeniul sănătății, persoanele cu intoleranță la lactoză nu trebuie neapărat să limiteze consumul de produse lactate sau să le excludă în totalitate din regimul alimentar. O simplă limitare a aportului de lactoză ar putea atenua simptomele gastro-intestinale [20-22]. Întreruperea consumului de produse lactate înseamnă lipsirea de surse ușor accesibile de calciu și alte elemente nutritive importante, care, pe termen lung, ar putea avea un impact negativ asupra sănătății. Laptele și produsele lactate au, în general, un impact pozitiv asupra sănătății, cum ar fi: reducerea riscului de hipertensiune arterială, cancer colorectal și diabet. Astfel, un studiu național multiethnic, realizat în SUA, a constatat un procent mult mai mare de hipertensiune arterială și de diabet la persoanele considerate intolerante la lactoză [22].

Copiii și adolescenții, care nu consumă cantitățile recomandate de lapte și produse lactate, nu reușesc să-și satisfacă nevoile lor în calciu, ceea ce îi împiedică să acumuleze masa osoasă necesară. La persoanele vârstnice, consumul unor cantități insuficiente de produse lactate ar putea spori riscul osteoporozei, soldată cu o frecvență sporită de fracturi [20, 21].

Un regim alimentar, care conține cantități insuficiente de vitamina D, crește tensiunea arterială prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care determină vasoconstricție, retenție de sodiu și de apă în organism [23]. Alte minerale conținute în produsele lactate, cum ar fi magneziul și potasiul, ar putea echilibra tensiunea arterială, dar este dificil de evaluat contribuția lor individuală, deoarece ambele se conțin, de obicei, în alimente bogate în calciu [24].

Mai multe studii au arătat că produsele lactate pot preveni pierderea de masă musculară și forță, care apar odată cu vârsta. Acest fenomen, numit sarcopenie, ar putea fi prevenit prin activitate fizică și o dietă bogată în produse lactate și vitamina D [25]. Recomandările, elaborate de Fundația Internațională de Osteoporoză și Societatea de Sarcopenie și Cașexie [25], se bazează pe faptul consumului regulat al pro-

neralization unless it is associated with very severe clinical symptoms caused by avoiding consumption of dairy products or consumption of small amounts of milk products (less than 700 mg/day of calcium). This association is sometimes linked to sex or age.

Link between calcium / dairy intake and bone mineralization is getting complicated in subjects that are lactose intolerant. Such people exhibit more or less serious digestive disorders after drinking milk: flatulence, abdominal pain / cramps, vomiting and diarrhea. These people are compelled to refuse milk consumption, which in turn decreases calcium intake [16]. It has been clearly demonstrated that both in adults and in children lactose malabsorption is not associated with avoidance of milk consumption, only when there are clear clinical symptoms such as abdominal pain / cramps. The lactase activity has a vital importance for the survival of newborns and then decreases slowly until complete disappearance in adult mammals, including Humans [17]. In adults, lactase persistence occurs in European populations [18, 19].

According to health authorities it is not necessary for lactose intolerant people to limit milk products consumption, or to exclude it them from their diet. A simple restriction of lactose intake can alleviate gastrointestinal symptoms [20-22]. Limitation in consumption of dairy products means to be deprived of easily accessible sources of calcium and other important nutrients, with negative impact on health. Among other things, milk and milk products have generally a positive health impact such as reduction of the risk of hypertension, colorectal cancer and diabetes. Thus, a national multiethnic study conducted in the US, established a much higher percentage of hypertension and diabetes in people who were considered lactose intolerant [22].

Studies have shown that children and adolescents who do not consume the recommended quantities of milk and milk products fail to meet their needs in calcium, which also impedes them to reach the peak of required bone mass. Consumption of insufficient amounts of dairy products could increase at the same time the risk of osteoporosis in elderly adults and lead to an increased risk of pathological bone fractures [20, 21].

It was established that a nutritional diet containing insufficient amounts of vitamin D increases blood pressure by activating the renin-angiotensin-aldosterone system, which causes vasoconstriction as well as sodium and water retention in the body [23]. Other minerals contained in dairy products, such as magnesium and potassium, might be able to regulate blood pressure, but their individual contribution is difficult to be assessed since both nutrients are usually in foods rich in calcium [24].

Several studies have shown that dairy products may prevent loss of muscle mass and strength that occurs with age. This phenomenon, called sarcopenia, could be prevented thanks to physical activity and a diet rich in dairy products and vitamin D [25]. The recommendations are made by The International Osteoporosis Foundation and The Society on Sarcopenia and Cachexia [25] and are based on the fact that

duselor lactate. Această obișnuință asigură creșterea masei și forței musculaturii scheletice [26-29, 36], îmbunătățește structura trabeculară, sporește densitatea și masa osoasă totală [25-28].

Strategiile utilizate în cazul intoleranței la lactoză se bazează pe principiul ingerării cantităților mici de lactoză. Cele mai multe studii au arătat că persoanele cu intoleranță la lactoză nu prezintă niciun simptom după consumul unor cantități mici de alimente care conțin lactoză. În general, un aport de până la 12 grame de lactoză într-o singură priză (echivalentul unui pahar de lapte), poate fi tolerată fără apariția de simptome evidente, mai ales în cazul în care alte produse alimentare sunt consumate în același timp [18]. Cei mai mulți oameni intoleranți la lactoză, inclusiv copiii, pot tolera două pahare de lapte pe zi, dacă sunt consumate în cantități mici pe parcursul întregii zile [30].

S-a constatat că laptele și produsele lactate sunt mai bine tolerate, dacă sunt ingerate împreună cu alte alimente. Laptele este mai ușor digerat, dacă este consumat cu alimente care interferează cu eliberarea rapidă a lactozei în intestinul subțire [18]. Ingestia de lapte, împreună cu alte alimente solide, bogate în fibre, încetinește golirea stomacului, oferind mai mult timp lactazei pentru a digera lactoza în intestin [21, 30].

Este recomandat să se opteze pentru produsele lactate fermentate, unde lactobacteriile transformă lactoza în acid lactic. Astfel, iaurtul este, în general, mai bine tolerat și, totodată, conține culturi de bacterii active care favorizează digestia lactozei [18, 30]. Mai mult decât atât, consistența semisolidă a iaurtului încetinește golirea gastrică și tranzitul intestinal, oferind mai mult timp pentru a digera lactoza [18]. Cașcavalurile de consistență tare (Mozzarella, Cheddar, Parmezan, Emmental) și cele vechi conțin mai puțină lactoză [18]. Laptele cu ciocolată pare să fie mai bine tolerat decât laptele natural, neprocesat [18, 19]. În prezent, unii dieteticieni recomandă alegerea produselor lactate fără lactoză sau cu conținut redus de lactoză. Asociația Națională de Medicină din Canada, de exemplu, menționează că produsele lactate fără lactoză sunt substituenți ideali ai produselor lactate obișnuite pentru persoanele cu intoleranță la lactoză [19]. Copiii preferă mai mult laptele de vacă fără lactoză decât băuturile aromatizate din soia; acestea, chiar dacă sunt îmbogățite cu calciu și alte elemente suplimentate, nu pot substitui laptele ca echivalent nutrițional [19].

Administrarea pastilelor de lactază ar putea face parte din strategia de nutriție a acestor persoane [18, 19]. Adaptarea colică este o strategie în care aportul de lactoză este crescut în mod treptat [18]. La unele persoane, expunerea regulată la lactoză crește eficiența bacteriilor colonice de a metaboliza lactoza, crescând, astfel, pragul de toleranță la lactoză [20].

Concluzii

[1] La copii, flatulența, voma și episoadele de diaree în urma consumului de lapte sunt cele mai frecvente simptome care ar putea reflecta intoleranța la lactoză. Reducerea aportului alimentar de lactoză și nu întreruperea lui totală este suficientă, în majoritatea cazurilor, pentru evitarea disconfortului produs de consumul laptelui și produselor lactate.

regular use of milk products would have a positive impact on muscles, increasing skeletal muscle mass and force [26-29, 36], improving trabecular structure and at the same time increasing bone mineral density and bone mass [25-28].

The strategies for intolerance entail the recommendation to ingest small amounts of lactose. Most studies have shown that lactose intolerant people do not show any symptoms after ingesting small amounts of foods containing lactose. In general, a quantity of lactose that reaches up to 12 grams in a single dose (equivalent to a cup of milk) can be tolerated without the occurrence of obvious symptoms, especially if other foods are consumed at the same time [18]. Most lactose intolerant people, including children, can tolerate two cups of milk daily, it being consumed in small quantities over the whole day [30].

It was found that milk and dairy products are better tolerated if ingested along with other foods incorporated into the menu. Milk is more easily digested when consumed with foods interfering with rapid release of lactose in the small intestine, and therefore, the reduction in lactose charge which needs to be digested immediately [18]. The ingestion of milk along with other solid foods, especially foods high in solid fibers slows gastric emptying, giving more time to lactase to digest lactose in the intestine [21, 30].

It is recommended to opt for dairy products such as yogurt, cheese and chocolate milk, since yogurt and cheese are produced due to the process of milk fermentation by lactic bacteria. During the fermentation process, a certain amount of lactose is converted to lactic acid. As a result, yogurt is generally better tolerated and at the same time contains active bacterial cultures that favor the digestion of lactose [18, 30]. Moreover, the semi-solid consistency of the yogurt slows gastric emptying and intestinal transit, providing more time to digest lactose [18]. Most cheese products of hard consistency and old cheeses contain less lactose. Mozzarella, Cheddar, Parmesan, Swedish Cheese Emmental, are just some examples of cheeses that contain less lactose [18]. For uncertain reasons, chocolate milk tends to be better tolerated than natural unprocessed milk [18, 19]. Currently, some dietitians recommend the choice of lactose-free and low lactose dairy products. The National Medical Association of Canada, for instance, mentions that lactose-free dairy products are ideal substitutes of ordinary milk products for lactose intolerant people [19]. However, it was found that children prefer more lactose free cow milk than flavored soy drinks [19]. Nevertheless, fortified beverages and other foods supplemented with calcium cannot substitute cow milk as a nutritional equivalent.

Administration of lactase pills could be part of the nutrition strategy of these individuals [18, 19]. Colic adapting is a strategy within which the intake of lactose is gradually increased [18]. In some persons regular exposure to lactose increases the effectiveness of colonic bacteria to metabolize lactose, thus improving the lactose tolerance threshold [20].

Conclusions

[1] In children, flatulence, vomiting and diarrhea episodes after milk consumption are the most frequent symptoms that could suggest lactose intolerance. Reducing and not complete

[2] Frecvența polimorfismului nucleotidelor unice, asociate cu gena lactazei, gena *klotho* și cea a receptorului pentru vitamina D este similară la copiii și adolescenții din Republica Moldova și cei din Franța.

[3] Fenotipul lactaz-nonpersistent, pe fundalul unui aport insuficient de calciu cu alimentele (în special, lapte și produse lactate), este dependent, în mare măsură, de vitamina D pentru menținerea în limite fiziologice a calcemiei.

Conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare, referitoare la articolul dat.

Contribuția autorilor

AV, VT au conceptualizat și au realizat designul studiului; AV și MG au achiziționat datele primare; MG și FJ au realizat secvențierile genetice; AV, MG și FJ au analizat și interpretat datele; AV, FJ și VT au adus o contribuție intelectuală semnificativă la redactarea versiunii finale a manuscrisului.

interrupción de lactosa intake es suficiente, en la mayoría de los casos, para reducir el malestar producido por el consumo de leche y productos lácteos.

[2] The frequency of unique nucleotides polymorphism, associated with lactase gene, *klotho* gene and *VDR* gene is similar for children and teenagers both in the Republic of Moldova and France.

[3] Lactase-nonpersistent phenotype, with the background of insufficient intake of calcium (especially with milk and dairy products), mainly depends on vitamin D for maintaining physiological levels of calcium in the blood.

Conflict of interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest regarding this article.

Authors' contribution

AV, VT developed the concept and the design of the study; AV and MG collected primary data; MG and FJ made the genetic sequences; AV, MG and FJ analyzed and interpreted the data; AV, FJ, VT significantly contributed intellectually in editing of the final version of the manuscript.

Referințe / references

1. Popa F. Etiopatogenia osteoporozei masculine. *Medic ro. Revista Media SRL*, București, 2006; 23: 36-9.
2. Mathews S., Waud J., Roberts A., Campbell A. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*, 2005; 81: 167-73.
3. Stallow L. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annual Rev Genet*, 2003; 37: 197-219.
4. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 3736-41.
5. Allentoft M., Sikora M., Sjögren K., Rasmussen S., Rasmussen M., Stenderup J. *et al.* Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature*, 2015; 522: 167-72.
6. Harvey C., Wang Y., Hughes L., Swallow D., Thurrell W., Sams V., Barton R., Lanzon-Miller S., Sarnar M. Studies on the expression of intestinal lactase in different individuals. *Gut*, 1995; 36: 28-33.
7. Kuokkanen M., Enattah N., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*, 2003; 52: 647-52.
8. Jussila J. Diagnosis of lactose malabsorption by the lactose tolerance test with peroral ethanol administration. *Scand J Gastroenterol*, 1969; 4: 361-8.
9. Mulcare C., Weale M., Jones A., Connell B., Zeitlyn D., Tarekegn A., Swallow D., Bradman N., Thomas M. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (*LCT*) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *Am J Hum Genet*, 2004; 74: 1102-10.
10. Tishkoff S., Reed F., Ranciaro A., Voight B., Babbitt C., Silverman J. *et al.* Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 2006; 39: 31-40.
11. Bachrach L. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*, 2001; 12: 22-8.
12. Novotny R., Boushey C., Bock M., Peck L., Auld G., Bruhn C. *et al.* Calcium intake of Asian, Hispanic and white youth. *J Am Coll Nutr*, 2003; 22: 64-70.
13. Zhu K., Du X., Greenfield H., Zhang Q., Ma G., Hu X., Fraser D. Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr*, 2004; 92: 985-93.
14. Weinsier R, Krumdieck C. Dairy foods and bone health: examination of the evidence. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 681-89.
15. Greer F, Krebs N. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2006; 117 (2): 578-85.
16. Scrimshaw N., Murray E. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*, 1988; 48: 1079-159.
17. Sahi T. Hypolactasia and lactase persistence. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1994; 202: 1-6.
18. Suchy F, Brannon P, Carpenter T, Fernandez J, Gilsanz V, Gould J. *et al.* NIH Consensus Development Conference Statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements*, 2010; 27: 1-27.
19. Bailey R., Fileti C., Keith J., Tropez-Sims S., Price W., Allison-Otley S. Lactose intolerance and health disparities among African Americans and Hispanic Americans: an updated consensus statement. *J Natl Med Assoc*, 2013; 105: 112-27.
20. Zaitlin P., Dwyer J., Gleason G. Mistaken beliefs and the facts about milk and dairy foods. *Nutrition Today*, 2013; 48: 135-43.
21. Heyman M. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 2006; 118: 1279-86.
22. Appel L., Moore T., Obarzanek E., Vollmer W., Svetkey L, Sacks F.

- et al.* (DASH Collaborative Research Group). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1117-24.
23. McGrane M., Essery E., Obbagy J., Lyon J., MacNeil P., Spahn J., Van Horn L. Dairy consumption, blood pressure, and risk of hypertension: an evidence-based review of recent literature. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2011; 5: 287-98.
24. Krauss R., Eckel R., Howard B., Appel L., Daniels S., Deckelbaum R. *et al.* AHA dietary guidelines, revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 2000; 102: 2284-99.
25. Morley J., Argiles J., Evans W., Bhasin S., Cella D., Deutz N. *et al.* Society for Sarcopenia, Cachexia. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2010; 11: 391-6.
26. Radavelli-Bagatini S., Zhu K., Lewis J., Prince R. Dairy food intake, peripheral bone structure, and muscle mass in elderly ambulatory women. *J Bone Miner Res*, 2014; 29: 1691-1700.
27. Radavelli-Bagatini S., Zhu K., Lewis J., Dhaliwal S., Prince R. Association of dairy intake with body composition and physical function in older community-dwelling women. *J Acad Nutr Diet*, 2013; 113: 1669-74.
28. Alemán-Mateo H., Macías L., Esparza-Romero J., Astiazaran-García H., Blancas A. Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clin Interv Aging*, 2012; 7: 225-34.
29. Birnie K., Ben-Shlomo Y., Gunnell D., Ebrahim S., Gallacher J., Jeff M., Holly P. Childhood milk consumption is associated with better physical performance in old age. *Age Ageing*, 2012; 41: 776-84.
30. Zaitlin P., Dwyer D., Gary R., Gleason P. Mistaken beliefs and the facts about milk and dairy foods. *Nutr Today*, 2013; 48: 135-43.

Evaluarea nivelului de cunoștințe și abilități practice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale ale studenților anului VI de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Ion Ababii¹, Rodica Gramma², Andrei Romancenco¹,
Corina Cardaniuc^{*1,3}, Ion Chesov^{1,4}

¹Centrul Universitar de Simulare în Instruirea Medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Școala de Management în Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de obstetrică și ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Catedra de anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Corina Cardaniuc dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de obstetrică și ginecologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: cardaniuc@yahoo.com

Assessment of knowledge and practical skills in emergency obstetrics, gynaecology and neonatology among final-year medical students at Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ion Ababii¹, Rodica Gramma², Andrei Romancenco¹,
Corina Cardaniuc^{*1,3}, Ion Chesov^{1,4}

¹University Center of Simulation in Medical Training, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²School of Public Health, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of obstetrics and gynecology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Chair of anaesthesiology and reanimatology “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Corina Cardaniuc MD, PhD, associate professor

Chair of obstetrics and gynaecology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt Ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: cardaniuc@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În prezent, nu există studii care ar realiza auto-evaluarea nivelului de cunoștințe și abilități practice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale ale studenților anului 6 de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Ipoteza de cercetare

Instrumentele de auto-evaluare pot evidenția deficiențele existente, din perspectiva studentului, în instruirea și învățarea abilităților practice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale ale studenților anului VI de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Programele existente de instruire pentru studiile universitare nu asigură pe deplin acumularea competențelor și abilităților practice specifice în domeniul obstetricii, ginecologiei sau neonatologiei. Rezultatele noastre demonstrează necesitatea îmbunătățirii instruirii clinice, printr-un acces sporit către programe de instruire prin simulare, în scopul ameliorării educației medicale.

What is not known yet, about the topic

There are no data, which reflect the self-perceived level of knowledge and practical skills in obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies among final-year students at the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

Research hypothesis

Self-assessment tools can reveal deficiencies, as perceived by students, in teaching and training of practical skills in obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies at the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

Article's added novelty on this scientific topic

We showed that existing training programs in Moldova do not provide specific acquisition of practical skills in the field of obstetrics, gynaecology and neonatology by medical students. Our results outlines the necessity to improve the quality of clinical training, with an increased access to simulation training programs, in order to increase the quality of medical education.

Rezumat

Introducere. Mortalitatea maternă și perinatală în Republica Moldova poate fi atribuită unor factori structurali, inclusiv sărăcia, discriminarea și inegalitatea în întreaga țară și, de asemenea, este o consecință a barierelor legate de costul de îngrijiri, accesibilitatea culturală și geografică la asistență, cât și atenția medicală slabă sau lipsa atenției pentru situațiile de urgență obstetricale.

Sistemul de educație medicală din Republica Moldova se confruntă astăzi cu necesitatea conformării la noile condiții, care presupun adaptarea la Procesul de la Bologna. Formarea specialiștilor în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” este orientată spre satisfacerea nevoilor de asistență ale individului, familiei și comunității, în general, astfel încât finalitățile procesului de instruire medicală se mută astăzi din zona obiectivelor, în zona competențelor.

Material și metode. Cercetarea actuală reprezintă un studiu neexperimental, de tip descriptiv, selectiv. Cu scop de a evalua nivelul curent de cunoștințe și abilități practice specifice în domeniul obstetricii, ginecologiei și neonatologiei la sfârșitul studiilor universitare, 218 studenți ai anului VI ai USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de medicină, au fost incluși în studiu.

Rezultate. Rezultatele studiului sugerează faptul că programele existente de instruire pentru studiile universitare nu asigură acumularea suficientă a competențelor și abilităților practice specifice în domeniul obstetricii, ginecologiei sau neonatologiei pentru studenții USMF „Nicolae Testemițanu” și conturează necesitatea optimizării calității instruirii clinice.

Concluzii. Rezultatele obținute conturează necesitatea optimizării calității instruirii clinice, cu creșterea accesului studenților la programe și training-uri care să asigure dezvoltarea competențelor necesare pentru acordarea serviciilor calitative în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale.

Cuvinte cheie: instruire prin simulare, deprinderi practice, obstetrică, ginecologie, neonatologie, student.

Introducere

Mortalitatea maternă și perinatală în Republica Moldova poate fi atribuită unor factori structurali, inclusiv sărăcia, discriminarea și inegalitatea în întreaga țară, și, de asemenea, este o consecință a barierelor legate de costul de îngrijiri, accesibilitatea culturală și geografică la asistență, cât și atenția medicală slabă sau lipsa atenției pentru situațiile de urgență obstetricale. Conform datelor literaturii de specialitate, circa 2/3 din cauzele deceselor materne și perinatale, sau a dezabilităților permanente ulterioare ale copiilor sunt atribuite factorilor umani ca, de exemplu: calitatea insuficientă a asistenței obstetricale și a nou-născutului sau lacunelor în competența personalului medical, în special la nivel primar [1, 6, 7]. Numeroase studii asupra sănătății materne raportează că fortificarea continuă a sistemului de îngrijire, managementul adecvat al sarcinii, asistența antenatală și post-partum, cu capacitatea de a oferi asistență obstetrică calitativă poate reduce considerabil mortalitatea maternă [1, 2, 13]. Astfel, un set specific

Abstract

Introduction. Maternal and perinatal mortality in Moldova can be attributed to structural factors, including poverty, discrimination and inequality across the country, and is a consequence of cost-related barriers to care, cultural and geographic accessibility to care and little attention or no medical attention for obstetric emergencies. Medical education system in the Republic of Moldova is currently facing the need for compliance with the new conditions that require adaptation to the Bologna process. Training at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy is oriented towards satisfying individual, family and community needs, and so finalities of medical training move today from objectives to practical skills achievement.

Material and methods. A descriptive study of knowledge and skills of 218 final year medical undergraduates at *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy has been performed. A survey had been completed by students to gather information about their perceived level of knowledge and practical skills specific in the field of obstetrics, gynaecology and neonatology.

Results. The study results suggest that existing training programs do not provide sufficient accumulation of practical skills in the field of obstetrics, gynaecology and neonatology by the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy students and outlines the necessity to improve the quality of clinical training.

Conclusions. Our results outlines the necessity to improve the quality of clinical training, with an increased access to simulation based trainings and programs, that will guarantee the development of necessary clinical skills, in order to provide high quality medical services in case of obstetrical, gynaecological and neonates emergencies.

Key words: simulation based training, practical skills, obstetrics, gynaecology, neonatology, emergency, student.

Introduction

Maternal and perinatal mortality in Moldova can be attributed to structural factors, including poverty, discrimination and inequality across the country, and is a consequence of cost-related barriers to care, cultural and geographic accessibility to care and little attention or no medical attention for obstetric emergencies. According to the literature, about 2/3 of maternal and perinatal deaths, or subsequent disabilities in children are attributable to human factors: insufficient quality of obstetric and new-born care or medical staff competence gaps, especially in primary obstetrical services [1, 6, 7]. Several authors report that continuous strengthening maternal health care system; proper management of pregnancy, quality obstetrical care can significantly reduce maternal mortality and morbidity [1, 2, 13]. Thus, specific interventions such as strengthening and training of medical staff in emergency obstetrics and neonatology could contribute to reduce maternal and perinatal mortality and lower morbidity for both: the mother and the new-born [2, 5, 13].

Medical education system in the Republic of Moldova is

de intervenții, cum ar fi consolidarea sistemului și formarea personalului medical în domeniul urgențelor obstetricale și neonatale ar putea contribui la diminuarea mortalității materne și perinatale și la o morbiditate redusă atât pentru mame, cât și pentru nou-născuți [2, 5, 13].

Sistemul de educație medicală din Republica Moldova se confruntă astăzi cu necesitatea conformării la noile condiții care presupun adaptarea la Procesul de la Bologna [12]. Misiunea principală a USMF „Nicolae Testemițanu” o constituie formarea de absolvenți competitivi, care să fie capabili să se integreze pe piața muncii din orice sistem de sănătate. Formarea specialiștilor în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” este orientată spre satisfacerea nevoilor de asistență ale individului, familiei și comunității, în general, astfel încât finalitățile procesului de instruire medicală se mută astăzi din zona obiectivelor, în zona competențelor.

Astfel, scopul studiului a fost evaluarea nivelului de cunoștințe și abilități practice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale ale studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, pentru argumentarea necesității de modernizare a metodelor de instruire medicală la nivel universitar.

Material și metode

Cercetarea actuală reprezintă un studiu neexperimental de tip descriptiv selectiv, efectuat în perioada aprilie-septembrie 2013. Unitatea de cercetare a fost reprezentată de către 218 studenți ai anului VI ai USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de medicină. Pentru colectarea datelor statistice, a fost elaborat un chestionar special care a inclus o listă de abilități practice și proceduri specifice în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale, care sunt obligatorii în activitatea clinică.

Rezultatele obținute după completarea chestionarelor au fost analizate și interpretate folosind statistica descriptivă simplă. Toate datele au fost reprezentate sub formă de valori medii, iar răspunsurile au fost grupate și prezentate procentual.

Aspecte etice

În cadrul studiului prezent toate persoanele chestionate au fost informate despre scopul și obiectivele studiului, natura implicării lor, beneficiile și riscurile potențiale în cazul în care au ales să participe. Participanții au fost, de asemenea, informați că participarea la cercetare este în întregime voluntară, iar ei se pot retrage din studiu în orice moment, fără constrângeri sau penalizări de orice natură. După ce participanții potențiali la studiu au fost informați despre drepturile lor, fiecare persoană a semnat un acord de participare la cercetare, atribuindu-se un cod numeric pentru păstrarea unui nivel rezonabil de confidențialitate. Toate datele colectate în cadrul studiului au fost păstrate confidențiale. Confidențialitatea a fost garantată și prin faptul, că rezultatele au fost interpretate și raportate ca valori de grup.

Rezultate

În cadrul studiului nostru, din 218 studenți participanți la studiu, 77,06% ($n=168$) au fost de sex feminin. Vârsta medie a studenților chestionați a constituit 25,8 ani. Rezultatele obținute au evidențiat faptul că la sfârșitul studiilor universi-

currently facing the need for compliance with the new conditions that require adaptation to the Bologna process [12]. The primary mission of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy is the formation of competitive graduates who are able to integrate into the labour market of any health care system. Training specialists at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy is oriented towards satisfying individual, family and community needs, and so finalities of medical training move today from objectives to practical skills achievement.

The present study aimed to evaluate the self-perceived level of knowledge and practical skills in obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies among final-year students at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

Material and methods

This study is a descriptive one, conducted between April and September, 2013. Two hundred eighteen final-year medical students of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy participated to the study. A self-reporting questionnaire for statistical data collection was developed. The questionnaire was completed by students to gather information about their perceived level of knowledge and practical skills in the field of obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies that are mandatory in clinical activities. The collected data were entered into Excel and coded. The results obtained by questionnaires were analysed and interpreted using simple descriptive and summary statistics. All data were represented as mean values and responses were grouped and presented as a percentage.

Ethical issues

In the present study all the respondents were informed about the goal and objectives, the nature of their involvement, the benefits and potential risks if they chose to participate. Participants were also informed that participation in research is voluntary and they can withdraw from the study at any time without constraints or penalties of any kind. Once potential participants in the study were informed of their rights, each person has signed an agreement to participate in research, assigning a numeric code to maintain a reasonable level of privacy. All data collected in the study were kept confidential. Confidentiality was guaranteed by the fact that the results were interpreted and reported as a group.

Results

The mean age of students that participated in the study was 25.8 years, 77.06% ($n=168$) were female. At the end of university years, most students did not consider themselves able to recognize and evaluate without the help of a more experienced person, signs and symptoms of obstetric and neonatal emergencies. Thus, 71.1% of final-year medical students lacked confidence that they are able to recognize and correctly assess independently the signs and symptoms of eclampsia, 81.19% of students were not sure they can recognize placental abruption, 72.48% of students said they are not sure they

tare, majoritatea studenților, nu se considerau capabili de a recunoaște și evalua corect, fără ajutorul unei persoane mai experimentate, semnele și simptomele urgențelor obstetricale și neonatologice. Astfel, 71,1% din studenții anului VI, Facultatea de medicină generală, nu aveau siguranța că sunt capabili să recunoască și să evalueze corect și independent semnele și simptomele unei eclampsii, 81,19% din studenți nu erau deloc siguri că pot recunoaște apoplexia utero-placentară, 72,48% din studenți au declarat că nu sunt deloc siguri că pot recunoaște o hemoragie post-partum, un retard fetal sau o sarcină ectopică. Ținem să menționăm faptul, că 100% din studenții chestionați nu se considerau capabili să recunoască și să evalueze independent embolia cu lichid amniotic, inversia uterină sau ruptura uterină (Tabelul 1).

Tabelul 1

Opiniile studenților despre capacitatea proprie de a recunoaște și evalua corect semnele și simptomele urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale

Studenți anul VI, Facultatea de medicină (n=218)	Foarte sigur		Oarecum sigur		Nu sunt deloc sigur	
	n	%	n	%	n	%
Eclampsie	0	-	63	28,9%	155	71,1%
Apoplexie utero-placentară	0	-	41	18,81%	177	81,19%
Ruptură uterină	0	-	0	-	218	100%
Hemoragie post-partum	0	-	60	27,52%	158	72,48%
Șoc hipovolemic	0	-	118	54,13%	100	45,87%
Embolie cu lichid amniotic	0	-	0	-	218	100%
Inversie uterină	0	-	0	-	218	100%
Distocie de umerăși	0	-	28	12,84%	190	87,16%
Hipoxie fetală	0	-	55	25,23%	163	74,77%
Detresă respiratorie a nou-născutului	0	-	61	27,98%	157	72,02%
Sarcină ectopică	0	-	60	27,52%	158	72,48%
Sepsis puerperal	0	-	68	31,19%	150	68,81%
Retard fetal	0	-	60	27,52%	158	72,48%

Chestionarele prezentate participanților la studiu au inclus întrebări referitoare la percepția studenților despre nivelul propriu de pregătire și capacitatea de a interveni corect și deplin pentru gestionarea patologiilor obstetricale, ginecologice și neonatale de urgență. Toți cei 218 studenți chestionați în cadrul studiului prezent, au declarat că nu se consideră pregătiți în-deajuns pentru a interveni corect și a gestiona de sine stătător următoarele situații urgente obstetricale, ginecologice și neonatale: eclampsia, apoplexia utero-placentară, hemoragia post-partum, ruptura uterină, embolia cu lichid amniotic, inversia uterină, distocia de umerăși, detresa respiratorie a nou-născutului, retard fetal, sarcina ectopică sau sepsisul puerperal.

Din analiza nivelului de pregătire pentru efectuarea manevrelor clinice obstetricale, ginecologice și neonatale esențiale, s-a constatat că majoritatea studenților care au participat la studiu au declarat că sunt bine pregătiți și nu necesită suprave-

can recognize a postpartum haemorrhage, intrauterine foetal growth restriction or an ectopic pregnancy. We mention the fact that 100% of students surveyed did not consider themselves able to recognize and assess independently amniotic fluid embolism, uterine inversion or uterine rupture (Table 1).

Table 1

Student's opinions about their own ability to recognize and evaluate the signs and symptoms of obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies

Final-year medical students (n=218)	Absolutely convinced		Somewhat safe		Not at all sure	
	n	%	n	%	n	%
Eclampsia	0	-	63	28.9%	155	71.1%
Placental abruption	0	-	41	18.81%	177	81.19%
Uterine rupture	0	-	0	-	218	100%
Postpartum haemorrhage	0	-	60	27.52%	158	72.48%
Hypovolemic shock	0	-	118	54.13%	100	45.87%
Amniotic fluid embolism	0	-	0	-	218	100%
Uterine inversion	0	-	0	-	218	100%
Shoulder dystocia	0	-	28	12.84%	190	87.16%
Foetal hypoxia	0	-	55	25.23%	163	74.77%
Respiratory distress of the newborn	0	-	61	27.98%	157	72.02%
Ectopic pregnancy	0	-	60	27.52%	158	72.48%
Puerperal sepsis	0	-	68	31.19%	150	68.81%
Intrauterine growth restriction	0	-	60	27.52%	158	72.48%

The questionnaires completed by the participants included questions about students' perception of their level of preparedness and capacity to intervene properly and to manage obstetrical gynaecological and neonatal emergencies. All 218 students said they are not prepared enough to manage independently the following obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies: eclampsia, placental abruption, postpartum haemorrhage, uterine rupture, amniotic fluid embolism, uterine inversion, shoulder dystocia, newborn respiratory distress, puerperal sepsis or ectopic pregnancy.

The analysis of the level of skills for clinical obstetrical, gynecological and neonatal maneuvers, showed that most students considered they are well trained and do not require supervision or help of a more experienced person for correct history taking (91.28%). Around 31.19% students said they are well trained and have the necessary skills to perform independently the obstetrical clinical examination, Leopold palpation and external pelvimetry and 23.85% students reported they are well trained to detect and correctly interpret the foetal heart rate (Table 2). Around 10.55% final-year medical students reported that they have sufficient skills to perform independently, without supervision or help of a more experienced person, a vaginal speculum exam, 80.73% students felt confident to perform independently the pelvic gynaecological examination, and 71.11% said they did not have the skills needed to collect by themselves a cytological Papanicolaou smear (Table 2).

gherea sau ajutorul unei persoane mai experimentate pentru colectarea corectă a anamnezei (91,28%); 31,19% din studenți au declarat că sunt bine pregătiți și posedă competențele necesare pentru a efectua de sine stătător un examen clinic obstetrical, palparea după Leopold și pelvimetria, iar 23,85% din studenți au declarat că sunt bine pregătiți și posedă competențele necesare pentru a detecta și interpreta corect bătăile cordului fetal (Tabelul 2). Din totalitatea studenților anului VI chestionați, 10,55% au relatat că posedă abilități suficiente pentru a efectua de sine stătător, fără supravegherea sau ajutorul unei persoane mai experimentate, un examen cu specul vaginal; 80,73% din studenți au considerat că nu posedă competențele necesare pentru a efectua de sine stătător un examen ginecologic pelvin, iar 71,11% dintre ei au declarat că nu posedă competențele necesare pentru a recolta de sine stătător un frotiu citologic Papanicolaou (Tabelul 2).

Datele prezentate în Tabelul 2 reflectă faptul, că niciun student nu a considerat că la sfârșitul studiilor universitare posedă abilități suficiente pentru a acorda asistență calitativă în cazul hemoragiilor obstetricale, să efectueze un chiuretaj uterin sau vacuum aspirarea cavității uterine, suturarea lacerăției de vagin sau de perineu, decolarea manuală de placentă sau tamponament uterin, operație cezariană sau histerectomie. Niciun student, la sfârșitul studiilor universitare, nu s-a considerat suficient de pregătit pentru a acorda de sine stătător asistența necesară în cazul resuscitării neonatale, nașterii vaginale în prezentație craniană sau pelvină, acordării asistenței în caz de distocie de umerăși, aplicării forcepsului sau a ventuzei obstetricale.

Discuții

Una dintre cele mai mari provocări în educarea viitorilor medici este predarea și achiziționarea abilităților practice și a raționamentului clinic. Aceste abilități implică capacitatea de a recunoaște și analiza problema clinică, și de a formula soluțiile corespunzătoare. Conform opiniei lui Okubo I. și colab. (2012), dobândirea de competențe și raționament clinic prin cursuri este dificilă, acestea fiind cel mai bine învățate prin rezolvarea problemelor în contextul cazurilor clinice [8]. Deși abilitățile clinice reprezintă doar unul din domeniile de învățare, care nu poate fi evaluat izolat de performanțele profesionale generale, opiniile despre nivelul propriu de pregătire și încrederea în aptitudinile clinice proprii sunt folosite ca indicator subiectiv al competențelor clinice [3, 4, 7].

Rezultate asemănătoare au fost constatate în alte studii, care au investigat nivelul de pregătire al studenților și rezidenților pentru rolul lor de medic profesionist. El Zubeir M. și Rizk D. (2001), au evaluat încrederea și competențele studenților în ultimul an la medicină în domeniul obstetricii și ginecologiei. Autorii au utilizat o scară de 10 puncte pentru ca studenții să indice nivelul lor de siguranță și competență în următoarele abilități clinice: colectarea anamnezei, efectuarea examenului pelvin, interacțiunea și comunicarea cu pacientul, gândire clinică și managementul pacientului dificil. Cercetătorii au constatat un nivel mai mare de încredere al studenților în colectarea anamnezei obstetricale sau gineco-

The data presented in Table 2 reflects the fact that no student at the graduation of the university, felt confident to possess sufficient skills to provide quality assistance for obstetrical haemorrhage, to perform independently an uterine curettage or vacuum aspiration of the uterine cavity, suturing lacerations of the vagina or perineum, manual removal of placenta, caesarean section or hysterectomy. None of the final year students felt ready to perform newborn resuscitation independently, assists a vaginal delivery, a shoulder dystocia or a vacuum delivery.

Discussion

One of the biggest challenges in educating future doctors is the teaching and acquisition of practical skills and clinical judgment. These skills involve the ability to recognize and analyse the clinical problem, and formulate appropriate solutions. According to Okubo I. *et al.* (2012), skills and clinical judgment acquisition is difficult through courses, which are best learned by solving problems in the context of clinical cases [8]. Although clinical skills is just one area of learning that cannot be assessed isolated from the overall job performance, self-opinions and confidence about the level of training and clinical skills are used as subjective indicator of clinical competences [3, 4, 7].

Similar results were found in other studies that have investigated the preparedness of students and residents for their role as professional physicians. El Zubeir M. and Rizk D. (2001) reviewed confidence and skills level in the field of obstetrics and gynaecology of medical students in the last year. The authors used a 10-point scale for students to indicate their level of confidence and competence for the following practical skills: history collection, pelvic exam, interaction and communication with the patient, clinical thinking and difficult patient management. The researchers found a higher level of confidence of students for obstetrical or gynecological anamnesis collection (8.06±1.89) and communication with patients (7.83±1.63). Lowest levels of student safety were observed in performing pelvic exam (5.74±2.66 on 10 point scale) [3]. Premadasa I. *et al.* (2007) studied final-year students self-confidence to perform basic clinical skills. The authors found that most of students were confident that have clinical routine skills (88%), ECG interpretation (87%), insertion of an intravenous line (72%), insertion of a urethral catheter (73%). At the same time, only half of students were confident that possess skills for obstetrical and gynecological maneuvers: epizioraphy (42.5%), physiological childbirth assistance (35.5%), cervical smear collection (22.5%) [10]. Sabourin J. *et al.* (2014), conducting a study on confidence level of students for normal vaginal birth assistance, found that only 13.9% of students felt they were ready to assist independently or with minimal supervision uncomplicated vaginal birth [11].

A similar study was conducted by Pierides K. *et al.* (2013), which aimed the validation of a list of skills for self-evaluation by medical students of confidence in their abilities to mana-

Tabelul 2

Autoevaluarea pregătirii pentru efectuarea procedurilor și manevrelor clinice/chirurgicale specifice în domeniul obstetricii, ginecologiei și neonatologiei la sfârșitul studiilor universitare

Studentii anul VI, Facultatea de medicină (n=218)	Sunt bine pregătit(ă) și nu necesit supravegherea sau ajutorul unei persoane mai experimentate		Necesit ajutorul sau supravegherea unei persoane mai experimentate		Nu sunt deloc pregătit	
	n	%	n	%	n	%
Colectarea anamnezei	199	91,28%	19	8,72%	-	-
Examen clinic obstetrical, palparea d-ă Leopold, pelvimetrie	68	31,19%	130	59,63%	20	9,17%
Examen ginecologic pelvin	-	-	42	19,27%	176	80,73%
Examen cu specul vaginal	23	10,55%	81	37,16%	114	52,29%
Tușeu vaginal	-	-	42	19,27%	176	80,73%
Recoltarea frotiului endocervical, frotiu Papanicolaou	-	-	63	28,9%	155	71,11%
Detectarea și interpretarea BCF	52	23,85%	70	32,11%	96	44,04%
Asistarea nașterii vaginale (prezentare craniană)	-	-	-	-	218	100%
Asistarea nașterii vaginale (prezentare pelvină)	-	-	-	-	218	100%
Asistență în distocie de umerăși	-	-	-	-	218	100%
Aplicarea forcepsului, ventuzei obstetricale	-	-	-	-	218	100%
Decolarea manuală a placentei	-	-	-	-	218	100%
Tamponament uterin	-	-	-	-	218	100%
Suturarea epiziotomiei sau a lacerățiilor cervicale/vaginale	-	-	-	-	218	100%
Chiuretaj uterin	-	-	-	-	218	100%
Aspirare vacuum manuală	-	-	-	-	218	100%
Suturarea rupturii uterine	-	-	-	-	218	100%
Operație cezariană	-	-	-	-	218	100%
Histerectomie totală/subtotală	-	-	-	-	218	100%
Laparoscopie diagnostică/chirurgicală	-	-	-	-	218	100%
Examen ecografic obstetrical	-	-	-	-	218	100%
Examinarea nou-născutului și aprecierea scorului Apgar	-	-	-	-	218	100%
Evaluarea detresei respiratorii a nou-născutului	-	-	-	-	218	100%
Evaluarea deshidratării nou-născutului	-	-	-	-	218	100%
Resuscitare neonatală	-	-	-	-	218	100%

Table 2

The students' opinion about their level of skills for clinical/surgical procedures and manoeuvres in the field of obstetrics, gynaecology and neonatology at the end of university years

Final-year medical students (n=218)	I am well prepared and do not require supervision or help of a more experienced person		I require help or supervision of a more experienced person		Not at all prepared	
	n	%	n	%	n	%
History taking	199	91.28%	19	8.72%	-	-
Obstetrical clinical examination, Leopold palpation, pelvimetry	68	31.19%	130	59.63%	20	9.17%
Gynaecological pelvic examination	-	-	42	19.27%	176	80.73%
Vaginal speculum exam	23	10.55%	81	37.16%	114	52.29%
Vaginal bimanual exam	-	-	42	19.27%	176	80.73%
Collecting endocervical smear, Papanicolaou smear	-	-	63	28.9%	155	71.11%
Detection and interpretation of FHR	52	23.85%	70	32.11%	96	44.04%
Assisting a vaginal births in cephalic presentation	-	-	-	-	218	100%
Assisting a vaginal breech birth	-	-	-	-	218	100%
Management of shoulder dystocia	-	-	-	-	218	100%
Application of obstetrical forceps or vacuum delivery	-	-	-	-	218	100%
Manual removal of placenta	-	-	-	-	218	100%
Uterine plugging	-	-	-	-	218	100%
Suturing episiotomy or cervical / vaginal lacerations	-	-	-	-	218	100%
Uterine curettage	-	-	-	-	218	100%
Manual vacuum aspiration	-	-	-	-	218	100%
Suturing the uterine rupture	-	-	-	-	218	100%
Caesarean section	-	-	-	-	218	100%
Hysterectomy (total / subtotal)	-	-	-	-	218	100%
Laparoscopy	-	-	-	-	218	100%
Obstetrical ultrasound exam	-	-	-	-	218	100%
Examination and assessment of the newborn / Apgar score	-	-	-	-	218	100%
Evaluation of the newborn respiratory distress	-	-	-	-	218	100%
Evaluation of the newborn dehydration	-	-	-	-	218	100%
Neonatal resuscitation	-	-	-	-	218	100%

logice ($8,06 \pm 1,89$) și în comunicarea cu pacienții ($7,83 \pm 1,63$). Nivelele cele mai joase ale siguranței studenților au fost constatate în efectuarea examenului pelvin ($5,74 \pm 2,66$ pe scara de 10 puncte) [3]. Premadasa I. și coaut. (2007) au studiat încrederea rezidenților la finisarea stagiului de rezidențiat în efectuarea abilităților clinice de bază. Autorii și au constatat că majoritatea rezidenților au fost siguri că posedă abilitățile clinice de rutină (88%), interpretarea EKG (87%), inserția unei linii intravenoase (72%), inserția unui cateter uretral (73%). În același timp, numai jumătate din rezidenți au fost siguri că posedă abilități pentru efectuarea manevrelor obstetricale și ginecologice: epiziorafie (42,5%), asistența unei nașteri fiziologice (35,5%), recoltarea frotiului cervical (22,5%) [10].

Sabourin J. și coaut. (2014), efectuând un studiu despre gradul de încredere al studenților în asistența nașterii vaginale normale, au constatat că numai 13,9% din studenți au considerat că sunt pregătiți pentru a asista independent sau cu o supraveghere minimă o naștere vaginală necomplicată [11].

Un studiu asemănător a fost efectuat de către Pierides K. și coaut. (2013), care au avut drept scop repartizarea și validarea unei liste de competențe, pentru auto-evaluarea de către studenții de la medicină a încrederii în capacitățile proprii de a gestiona situațiile clinice în obstetrică și ginecologie [9]. Spre deosebire de rezultatele noastre, majoritatea studenților australieni (75,8%) s-au simțit siguri și bine pregătiți pentru a recunoaște și gestiona cele mai frecvente și importante condiții obstetricale și ginecologice. Încrederea a fost mai mare printre studenții de sex feminin. Conform opiniei autorilor, documentarea competențelor studenților la medicină este utilă pentru structurarea curriculum-ului național în obstetrică și ginecologie în instituțiile medicale [9].

Concluzii

Rezultatele studiului au evidențiat deficiențe în nivelul de pregătire profesională universitară în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele obținute conturează necesitatea optimizării calității instruirii clinice, cu creșterea accesului studenților la programe și training-uri care să asigure dezvoltarea competențelor necesare pentru acordarea serviciilor calitative în domeniul urgențelor obstetricale, ginecologice și neonatale.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

IA a elaborat conceptul studiului și a efectuat *review*-ul final al manuscrisului; AR a scris și revăzut manuscrisul; RG a participat la elaborarea conceptului studiului, la analiza datelor, la *review*-ul manuscrisului; IC a realizat colectarea de date, a participat la scrierea manuscrisului; CC a participat la elaborarea conceptului studiului, a realizat protocolul de cercetare, a participat la colectarea și analiza datelor, la scrierea manuscrisului.

ge clinical situations in obstetrics and gynaecology [9]. Unlike our results, most Australian students (75.8%) felt confident and prepared to recognize and manage the most common obstetrical and gynaecological conditions. Confidence was higher among female students. According to the authors, documenting medical student's skills is useful for structuring the national curriculum in medical institutions [9].

Conclusions

Our results showed deficiencies in the university training in obstetrical, gynaecological and neonatal emergencies at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. Existing training programs in Moldova do not provide specific acquisition of practical skills in the field of obstetrics, gynaecology and neonatology by medical students. Our results outlines the necessity to improve the quality of clinical training, with an increased access to simulation training programs, in order to increase the quality of medical education.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Author's contribution

IA has developed the concept of the study and performed the final review of the manuscript; AR wrote and re-seen the manuscript; RG participated in drafting the study design, data analysis, and manuscript review; IC has made data collection, participated in writing the manuscript; CC participated in developing the study concept, conducted research protocol, participated in data collection and analysis, writing the manuscript.

Referințe / references

1. Anuarul statistic al Sistemului de Sănătate din Moldova. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Centrul Național de Management în Sănătate*. Chișinău, 2013.
2. Committee on Quality of Health Care in America; Institute of Medicine. *A New Health System for the 21st Century*. Washington, D.C. 2014, 337 p.
3. El Zubeir M., Rizk D. Assessing confidence and competence of senior medical students in an obstetrics and gynecology clerkship using an OSCE. *Education for Health*, 2001; 14 (3): 373-82.
4. Epstein R. Assessment in medical education. *N Engl J Med*, 2007; 25: 387-396.
5. Goldenberg R., McClure E., Bhutta Z. *et al.* Stillbirths: The Vision for 2020. Maternal and Neonatal Mortality. *CMH Working Paper Series*, WG5 Paper no: 5.
6. Gramma R., Spinei L., Bivol A., Jemma A. Analiza stării de sănătate a populației Republicii Moldova prin prisma indicatorilor statistici. Studiu elaborat în cadrul proiectului „Consolidarea Sistemului Statistic Național”, PNUD Moldova. Chișinău, 2010.
7. Ilic D. Assessing competency in Evidence Based Practice: strengths and limitations of current tools in practice. *BMC Med Educ*, 2009; 9: 53.
8. Okubo Y., Ishiguro N. *et al.* Team-based learning, a learning strategy for clinical reasoning, in students with problem-based learning tutorial experiences. *Tohoku J Exp Med*, 2012; 227 (1): 23-29.
9. Pierides K., Chur-Hansen A., Gilson A. Medical student self-reported confidence in obstetrics and gynecology: development of a core clinical competencies document. *BMC Medical Education*, 2013; 13: 62.
10. Premadasa I., Shehab D., Al-Jarallah K., Thalib L. Bull Confidence in performing core clinical skills: preliminary results of a survey of trainees completing internship training in Kuwait. *Kuwait Inst Med Spec*, 2007; 6: 48-50.
11. Sabourin J., Van Thournout R., Jain, V. *et al.* Confidence in performing normal vaginal delivery in the obstetrics clerkship: a randomized trial of two simulators. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014; 36 (7): 620-627.
12. Steadman R., Huang Y. Simulation for quality assurance in training, credentialing and maintenance of certification. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2012; 26: 3-15.
13. World Health Organisation. Changing Medical Education and Medical Practice for Health for All. Resolution by WHO Executive Board adopted 25 January 1995 (EB95/SR/11) and approved by the 48th World Health Assembly, Geneva, Switzerland.

Etiologia arsurilor în diferite condiții climaterice

Vasile Babiuc^{1*}

¹*Catedra de ortopedie și traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Vasile Babiuc, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de ortopedie și traumatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: babiucv@yahoo.fr

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Puține studii științifice descriu, comparativ, circumstanțele producerii, repartizarea pe sexe și gravitatea combustibililor în funcție de zonele climaterice ale planetei. Etiologia combustibililor în funcție de zona climaterică, în care acestea s-au produs, de asemenea, nu a fost sistematizată în datele accesibile de literatură.

Ipoteza de cercetare

Există diferențe semnificative în tipul agentului termic lezional, repartizării pe sexe, locului și circumstanțelor de producere a arsurilor, asociate cu zonele climaterice ale planetei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt prezentate date originale referitoare la cauzele leziunilor termice, circumstanțele de producere, particularitățile agentului termic lezional și repartizării pe sexe și pe categorii de vârstă a pacienților arși.

Rezumat

Introducere. Arsurile termice devin evenimente din ce în ce mai frecvente în lumea contemporană. Diversitatea agenților termici lezionali, geografia și circumstanțele de producere, demografia victimelor necesită o sistematizare prin prisma mai multor parametri. Cunoașterea aspectelor menționate permite o estimare mai reală a riscurilor, o alocare mai rațională a resurselor și o organizare mai bună a asistenței medicale urgente, a serviciului de situații excepționale, precum și a reabilitării victimelor.

Material și metode. A fost sistematizată cazuistica arsurilor termice pe un număr de 1840 de pacienți din trei zone climaterice (tropicală, subtropicală și continentală) prin prisma repartizării pe sexe, grupurilor de vârstă, circumstanțelor de producere și agenților termici lezionali. Statistică descriptivă.

Rezultate. Din punct de vedere a agentului termic lezional,

Etiology of burns in different climate conditions

Vasile Babiuc^{1*}

¹*Chair of orthopaedia and traumatology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Vasile Babiuc, PhD, associate professor

Chair of orthopaedia and traumatology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: babiucv@yahoo.fr

What is not known yet, about the topic

Few scientific studies describe in comparison the circumstances of burn occurrence, gender repartition and the severity of the burns according to different climate zones on the planet. The etiology of the burns according to climate zones has not been systematized in literature either.

Research hypothesis

Significant differences exist regarding the type of the chemical agent, gender repartition, the place and circumstances of burn occurrence, associated with climate zones of the planet.

Article's added novelty on this scientific topic

Original data is presented regarding the cause of thermal burns, circumstances of occurrence, particularities of the lesional thermal agent, gender and category repartition of patients with burns.

Abstract

Introduction. Nowadays burns become more and more frequent in our contemporary world. The variety of lesional thermal agents, geography and circumstances of occurrence, victims' demography need a multi-parameter systematization. Knowing the above-mentioned aspects make it possible to estimate better the risks, to gestionate financial resources and better organize the first medical aid, exceptional situations' service, as well as victims' rehabilitation.

Material and methods. A number of 1840 patients with thermal burns from 3 climate zones (tropical, subtropical and continental), taking in consideration their gender repartition, age groups, circumstances of occurrence and lesional thermal agents. Descriptive statistics.

Results. Analysing the lesional thermic agent we notice significant differences in the cause, place of occurrence and

se constată diferențe semnificative în cauzele, locul producerii și repartizarea pe sexe a cazurilor de combustii. Cunoașterea particularităților cazuisticii regionale permite o planificare și organizare mai bună a serviciilor de asistență medicală urgentă și specializată și celor de situații excepționale.

Concluzii. Repartizarea pe sexe a pacienților arși, cât și proporția copiilor afectați de combustii (toate cauzele fiind însumate), este similară pe mapamond, indiferent de zona climaterică studiată. Cazurile de combustii se întâlnesc de două ori mai frecvent în zona tropicală (în majoritate – tentative suicidare prin autocombustie la tinere de 14-35 de ani, aflate în stare de afect sau de depresie), decât în zona continentală.

Cuvinte cheie: zone climaterice, boala arșilor, agenți termici lezionali.

Introducere

Studierea detaliată a impactului arsurilor asupra organismului uman a cunoscut o intensificare semnificativă în ultimele decenii ale sec. XX. Lucrările fundamentale, scrise în consecință, au conturat noua specialitate – *Combustologia* și au delimitat specialitatea de *combustolog*. Intensificarea cercetărilor se datorează atât progresului tehnologic, cât și celui din arta militară, care a crescut frecvența și a generat, în ultimii 30 de ani ai sec. XX, noi tipuri de arsuri (de exemplu, cele provocate de laser, în special cel din cadrul armelor ofensive).

În acest context, conform datelor experților din Statele Unite ale Americii (Presno J., Albarran A., 1969), într-un eventual conflict militar cu aplicarea armei termonucleare, în primele 24 de ore vor fi mai mult de 75 de milioane de persoane afectate prin acțiunea agenților termici. De aceea, în prezent, când la armamentul termonuclear s-a adăugat și armamentul laser, studiile în domeniul arsurilor prezintă un interes deosebit, în special în aspectele organizării și planificării apărării civile.

Cercetările științifice din ultimele decenii arată că, în majoritatea cazurilor, arsurile se manifestă printr-o patologie generalizată, în care este implicat întregul organism, cu o mare variație patologică, în primul rând, a hemodinamicii, echilibrului hidro-electrolitic, statutului metabolic și termoreglării. Și doar în cazul leziunilor termice cu suprafață foarte redusă, se produce un răsunet local.

Cercetările au constatat multe aspecte ale bolii arșilor, ca de exemplu, alterările microstructurii celulare, metabolismului celular, au precizat rolul prostaglandinelor, al altor factori implicați în procesul inflamator, care au condus la schimbarea paradigmei și principiilor tratamentului local și celui sistemic.

Un interes deosebit pentru combustologie îl constituie progresele biotehnologiei, în special aspectele ce țin de creșterea țesuturilor cutanate artificiale, cu grefarea lor în zonele afectate. În contextul acestor evoluții științifice, s-a realizat și prezenta lucrare, care a avut drept scop studierea etiologiei combuștiilor în diferite condiții climaterice ale globului pământesc (zonele tropicală, subtropicală și continentală).

Material și metode

Studiul dat a fost realizat pe 1840 de pacienți arși, dintre care, 1286 de pacienți au provenit din regiunile cu climat tro-

gender repartition of burn cases. Knowing particularities of regional casuistry offers a chance to better plan and organize first medical aid, specialized medical assistance and the service of exceptional situations.

Conclusions. Gender repartition of patients with burns as well as the proportion of affected children (with all causes included) is similar worldwide, regardless of climate zone studied. Combustion cases are twice more frequent in the tropical zone than in the continental zone (the majority of cases are suicide attempts through auto combustion in young women, 14-35 years, with depression or in an affective state).

Key words: climate zones, burns, lesional thermal agents.

Introduction

Detailed study of the burns' impact on the human body was intensified in the last decades of the XX century. The fundamental works written in consequence have contoured a new branch – *Combustiology* and a new speciality – *combustologist*. Intensification of researches is due to the technologic process as well as military activity that have raised the frequency and have generated in the last 30 years of the XX century new types of burns (for example laser burns of offensive guns).

In this context, according to expert data from United States of America (Presno J., Albarran A., 1969), in case of a military conflict with the use of thermonuclear weapon, in the first 24h there will be 75 million people affected by thermal agents. That is why, today when laser weapons have been added to thermonuclear weapons, studies in this domain have an increased interest, especially regarding organization and planning of civil protection.

Scientific researches from the last decades show that in the majority of cases, burns present as a generalized pathology involving the entire human body, with a large range of clinical manifestations, first of all hemodynamic instability, hydroelectrolytic disturbances, affected metabolic and thermal regulation state. Only burns with a small affected surface have a local impact.

Studies have established many aspects of combustional disease such as: alterations in cellular microstructure and cell metabolism, the prostaglandins' role and other factors involved in the inflammation process that changed the theories and local, as well as systemic treatment.

High interest in combustiology is shown by biotechnology, especially in such fields as growing artificial skin and its grafting on affected areas. In this context of scientific evolution this research was made with the aim of etiology study of burns in different climate conditions on earth (tropical, subtropical and continental zones).

Material and methods

This study included 1840 patients with burns, 1286 of which were from regions with tropical climate (Cuba and Guinea), 191 patients were from regions with subtropical climate (Tunisia) and 363 patients were from regions with continental climate (Moldova, Moscow, Harkov, Minsk). Casuistry

pical (Cuba și Guineea), 191 de pacienți – din climatul subtropical (Tunisia) și 363 de pacienți – din climatul continental (Moldova, or. Moscova, or. Harkov, or. Minsk). A fost sistematizată cazuistica arsurilor termice prin prisma repartizării pe sexe, grupurilor de vârstă, circumstanțelor de producere și agenților termici lezionali.

Statistică descriptivă.

Rezultate

Repartizarea pacienților arși, incluși în studiu, în funcție de zonele climaterice, este prezentată în Tabelul 1. Frecvența arsurilor a fost mai mare la femei în zona tropicală și subtropicală – 55% și 60% față de, respectiv, 45% și 40%, la bărbați. În zona continentală, în schimb, raportul este invers: bărbații reprezintă 56%, iar femeile – 44%.

Tabelul 1

Numărul pacienților arși, studiați în funcție de zona climaterică (n=1840)

Zonele	Statul sau localitatea	%
Tropicală	Cuba și Guineea (n=1286)	70
Subtropicală	Tunisia (n=191)	10
Continentală	Moldova (n=217) Moscova (n=30) Harkov (n=80) Minsk (n=36)	20

În zona tropicală și subtropicală, au predominat arsurile la vârsta de 14-25 de ani; în cea continentală – predominarea a fost între 26 și 35 de ani. Numărul mare de cazuri de arsuri printre femeile tinere în zona tropicală se explică prin tentativele frecvente de suicid prin autoincinerare.

În schimb, nu au fost atestate diferențe semnificative în frecvența arsurilor la copii (Tabelul 2). Totuși, procentul de arsuri la copii este mare – 16% din numărul de pacienți spitalizați.

Tabelul 2

Proporția copiilor cu combustii în funcție de zonele climaterice

Zona	pacienți, n	dintre ei copii, n (%)	după gen	
			masculin, n (%)	feminin, n (%)
Tropicală	1286	207 (16%)	110 (53%)	97 (47%)
Subtropicală	191	32 (16%)	15 (47%)	17 (53%)
Continentală	363	63 (17%)	32 (51%)	31 (49%)
Total	1840	302 (16,4%)	156 (51,7%)	146 (48,3%)

După caracterul agenților termici, în zona tropicală, majoritatea arsurilor au fost de la flacără (incendii). Așadar, din numărul total de 483 de bărbați din zona tropicală, 307 (64%) au căpătat arsuri de la flacără. Din numărul total de 596 de femei, de la flacără au căpătat arsuri 428 (81%) de persoane. Copii au fost 207, dintre care, de la flacără au căpătat arsuri 121 (58%).

În această zonă, arsurile de la acțiunea lichidului fierbinte

was studied from the aspect of gender repartition, age groups, circumstances of occurrence and lesional thermal agents.

Descriptive statistics.

Results

Repartition of patients with burns included in the study according to climate zones is presented in Table 1. The frequency of burns was higher in women from tropical and subtropical zones – 55% and 60% vs 45% and 40% in men respectively. In the continental zone the ratio is opposite: frequency in men is 56% and in women – 44%.

Table 1

Number of patients with burns studied according to the climate zone (n=1840)

Zones	State or location	%
Tropical	Cuba and Guinea (n=1286)	70
Subtropical	Tunisia (n=191)	10
Continental	Moldova (n=217) Moscow (n=30) Harkov (n=80) Minsk (n=36)	20

In the tropical and subtropical zones burns prevail at ages 14-25 y.o., in the continental zone – 26-35 y.o. A high number of cases in young women in tropical zones are due to frequent suicide attempts through auto incineration.

Instead, no significant differences in the frequency of burns in children have been attested (Table 2). However, the percentage of burns in children is high – 16% of the total number of hospitalized patients.

Table 2

Proportion of children with combustions according to climate zones

Zone	patients, n	out of them children, n (%)	gender	
			males, n (%)	females, n (%)
Tropical	1286	207 (16%)	110 (53%)	97 (47%)
Subtropical	191	32 (16%)	15 (47%)	17 (53%)
Continental	363	63 (17%)	32 (51%)	31 (49%)
Total	1840	302 (16.4%)	156 (51.7%)	146 (48.3%)

In the tropical zone, the cause of the burns, in the majority of cases was due to flames (fire). So, out of a total number of 483 men from the tropical zone, 307 (64%) had burns from flame exposure. Out of a total number of 596 women, 428 (81%) had burns from flame exposure. Out of a total number of 207 children, 121 (58%) had burns from flame exposure.

In this zone, burns due to hot liquids is only 17.2%, this low frequency is caused by reduced contact with hot liquids (less time spent in the kitchen, predominance of solid foods and cold beverages). The situation changes dramatically in

la femei este de doar 17,2%, deoarece ele au mai puțin contact cu lichidul fierbinte (durată redusă de timp, petrecută în bucătărie, predominarea alimentației solide și a băuturilor răcoritoare). Imaginea se schimbă brusc în zona subtropicală și cea continentală. Aici, partea feminină capătă majoritatea arsurilor de la lichidul fierbinte – 75,8% (în zona subtropicală) și 82,8% (în cea continentală). În schimb, bărbații, atât în zona tropicală, cât și în cea continentală, majoritatea arsurilor le capătă de la flacăra, deoarece sunt mai puțin ocupați în menaj și mai mult în producție. Aceeași situație se atestă și la copii. În zona tropicală ei capătă arsuri de la foc (în special, de la focurile de tabără, în timpul jocului), în cea continentală – de la lichid fierbinte (cauza-origine aici fiind neatenția adulților). Restul cauzelor de arsuri (electrice, chimice, solare, actinice etc.) se întâlnesc relativ rar (Tabelul 3), cu toate că cele electrice, odată produse, sunt extrem de grave.

Tabelul 3

Repartizarea pacienților după caracterul agentului termic, în funcție de zonele climatice

Zona climatică	Bărbați (B) Femei (F) Copii (C)	Caracterul agentului termic, n (%)						
		foc deschis	lichid fierbinte	curent electric	substanțe chimice	substanțe radioactive	raze solare	fulger
Tropicală (n=1286)	B (n=483)	307 (64%)	151 (31,3%)	11 (2,3%)	6 (1%)	3 (0,5%)	2 (0,4%)	3 (0,5%)
	F (n=596)	428 (81%)	102 (17,2%)	1 (0,1%)	7 (1,1%)	3 (0,5%)	-	1 (0,1%)
	C (n=207)	121 (58%)	84 (41%)	2 (1%)	-	-	-	-
Subtropicală (n=191)	B (n=64)	27 (42,1%)	31 (48,4%)	3 (4,7%)	2 (3,2%)	-	1 (1,6%)	-
	F (n=95)	23 (24,2%)	72 (75,8%)	-	-	-	-	-
	C (n=32)	15 (47%)	17 (53%)	-	-	-	-	-
Continentală (n=363)	B (n=186)	152 (81,7%)	10 (5,3%)	12 (6,4%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)	7 (3,7%)	2 (1,2%)
	F (n=132)	17 (12,8%)	109 (82,8%)	1 (0,7%)	4 (3%)	1 (0,7%)	-	-
	C (n=63)	29 (46%)	32 (51%)	2 (3%)	-	-	-	-
Total (n=1840)		1153 (62,7%)	620 (33,6%)	22 (1,2%)	20 (1,1%)	9 (0,5%)	10 (0,6%)	6 (0,3%)

Majoritatea arsurilor s-au produs la domiciliu. Însă, dacă în condiții tropicale, bărbații au căpătat arsuri la domiciliu în 58,6% din cazuri, apoi, în zona continentală, la domiciliu arsuri au căpătat doar 10,6% dintre bărbați; restul (77%) – la locul de lucru. Partea feminină, atât în zona tropicală, cât și în cea continentală, se accidentează termic relativ rar la locul de muncă – în 7% și, respectiv, 10,6%. În toate zonele, în peste 95% din cazuri, copiii capătă arsuri la domiciliu (Tabelul 4).

După gravitatea lor, în zona tropicală, arsuri de gradul IIIB-IV au înregistrat 62,2% din cazuri, dintre care: cu afectarea de

Table 3

Patients repartition according to the type of thermal agent depending on climate zones

Climate zone	Males (M) Females (F) Children (C)	Type of thermal agent, n (%)						
		flames	hot liquid	electricity	chemical substances	radioactive substances	sun rays	lightning
Tropical (n=1286)	M (n=483)	307 (64%)	151 (31.3%)	11 (2.3%)	6 (1%)	3 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
	F (n=596)	428 (81%)	102 (17.2%)	1 (0.1%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)	-	1 (0.1%)
	C (n=207)	121 (58%)	84 (41%)	2 (1%)	-	-	-	-
Subtropical (n=191)	M (n=64)	27 (42.1%)	31 (48.4%)	3 (4.7%)	2 (3.2%)	-	1 (1.6%)	-
	F (n=95)	23 (24.2%)	72 (75.8%)	-	-	-	-	-
	C (n=32)	15 (47%)	17 (53%)	-	-	-	-	-
Continental (n=363)	M (n=186)	152 (81.7%)	10 (5.3%)	12 (6.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (3.7%)	2 (1.2%)
	F (n=132)	17 (12.8%)	109 (82.8%)	1 (0.7%)	4 (3%)	1 (0.7%)	-	-
	C (n=63)	29 (46%)	32 (51%)	2 (3%)	-	-	-	-
Total (n=1840)		1153 (62.7%)	620 (33.6%)	22 (1.2%)	20 (1.1%)	9 (0.5%)	10 (0.6%)	6 (0.3%)

the subtropical and continental zones. Here, women get their burns from hot liquids – 75.8% (subtropical zone) and 82.8% (continental zone). Men instead, are less involved in house holding and more in industry. The same situation is attested in children. In the tropical zone children get their burns from flames (especially from bonfires during games), in the continental zone – from hot liquids (caused by adults' inattention). The rest of the burns' causes (electric, chemical, solar, actinic etc.) are less frequently seen, even though electrical burns, once occurred, are extremely severe.

The majority of burns have occurred at home. But, if in tropical regions men experienced burns at home in 58.6% of cases, in continental regions men experienced burns at home only in 10.6% of cases, the rest of the cases (77%) occurred at the work place. Women, in tropical and continental zones accident themselves relatively rarely at their workplaces: 7% and 10.6% respectively. In all climate zones, more than 95% of children get burns at home (Table 4).

According to the degree of the burns, in tropical zones burns of IIIB-IV degree were registered in 62.2% of the cases, of which: less than 5% of skin surface (SS) affected – 285 (22%) cases, up to 20% of SS affected – 245 (19.2%) cases, up to 40% of SS affected – 125 (9.7) cases, over 40% of SS affected – 145

Tabelul 4

Repartizarea pacienților în funcție de locul accidentării

Bărbați (B) Femei (F) Copii (C)	la domiciliu	la locul de muncă	accident rutier	tentativă de suicid
<i>Zona tropicală</i>				
B (n=483)	283 (58,6%)	167 (34,6%)	18 (3,7%)	15 (3,1%)
F (n=596)	394 (66,1%)	43 (7,2%)	4 (0,7%)	155 (26%)
C (n=207)	196 (94,7%)	2 (0,9%)	6 (2,9%)	3 (1,5%)
<i>Zona subtropicală</i>				
B (n=64)	40 (62,5%)	21 (32,5%)	3 (5%)	-
F (n=95)	74 (77,8%)	7 (7,4%)	5 (5,3%)	9 (9,5%)
C (n=32)	31 (97%)	-	1 (3%)	-
<i>Zona continentală</i>				
B (n=168)	18 (10,6%)	129 (77%)	16 (9,5%)	5 (2,9%)
F (n=132)	114 (86,4%)	14 (10,6%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
C (n=63)	60 (95%)	2 (3,1%)	1 (1,9%)	-
<i>Total (n=1840)</i>	<i>1210 (65,8%)</i>	<i>385 (20,9%)</i>	<i>56 (3,0%)</i>	<i>189 (10,3%)</i>

până la 5% din suprafața corpului (SC) au fost 285 (22%) de pacienți, până la 20% SC – 245 (19,2%) de pacienți, până la 40% SC – 125 (9,7%) de pacienți și cu arsuri de peste 40% SC – 145 (11,3%) de pacienți. Din numărul total de pacienți, 486 (37,8%) au avut arsuri superficiale de gr. I-II-III A (Tabelul 5).

Tabelul 5

Repartizarea pacienților după suprafața și profunzimea arsurii, inclusiv copiii. Zona tropicală

Supra- fața arsă, %	n	Gradul arsurii					
		I – III A	IIIB – IV (suprafața arsă)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	567	397 (70%)	170 (30%)	-	-	-	-
6-15	344	82 (24%)	97 (28%)	165 (48%)	-	-	-
16-25	131	7 (5,3%)	11 (8,4%)	44 (33,6%)	69 (52,7%)	-	-
26-35	62	-	3 (4,8%)	24 (38,7%)	35 (56,5%)	-	-
36-45	34	-	4 (11,8%)	11 (32,4%)	17 (50%)	2 (5,8%)	-
46-60	35	-	-	1 (2,8%)	4 (11,4%)	1 (54,3%)	911 (31,5%)
>60	113	-	-	-	-	1 (13,3%)	598 (86,7%)
<i>Total</i>	<i>1286</i>	<i>486 (37,8%)</i>	<i>285 (22%)</i>	<i>245 (19,2%)</i>	<i>125 (9,7%)</i>	<i>36 (2,8%)</i>	<i>109 (8,5%)</i>

În consecință, pacienți arși, transportați în stare de șoc, au fost: cu SC afectată <25% – 475 (36,9%) de pacienți, cu SC afectată >25% – 244 (18,9%) de pacienți.

Table 4

Repartition of patients according to the place of occurrence

Males (M) Females (F) Children (C)	at home	at work	car ac- cident	suicide attempt
<i>Tropical zone</i>				
M (n=483)	283 (58.6%)	167 (34.6%)	18 (3.7%)	15 (3.1%)
F (n=596)	394 (66.1%)	43 (7.2%)	4 (0.7%)	155 (26%)
C (n=207)	196 (94.7%)	2 (0.9%)	6 (2.9%)	3 (1.5%)
<i>Subtropical zone</i>				
M (n=64)	40 (62.5%)	21 (32.5%)	3 (5%)	-
F (n=95)	74 (77.8%)	7 (7.4%)	5 (5.3%)	9 (9.5%)
C (n=32)	31 (97%)	-	1 (3%)	-
<i>Continental zone</i>				
M (n=168)	18 (10.6%)	129 (77%)	16 (9.5%)	5 (2.9%)
F (n=132)	114 (86.4%)	14 (10.6%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
C (n=63)	60 (95%)	2 (3.1%)	1 (1.9%)	-
<i>Total (n=1840)</i>	<i>1210 (65.8%)</i>	<i>385 (20.9%)</i>	<i>56 (3.0%)</i>	<i>189 (10.3%)</i>

(11.3%) cases. Out of the total number of patients, 486 of patients (37.8%) had superficial burns of I-II-III A degree (Table 5).

Therefore, patients with burns, transported in shock, with less than 25% of SS affected were – 475 (36.9%), with more than 25% of SS affected – 244 (18.9%) of patients.

Table 5

Repartition of patients according to surface and burn degree, children inclusive. Tropical zone

Skin surface, n %		Burn degree					
		I – III A	IIIB – IV (skin surface)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	567	397 (70%)	170 (30%)	-	-	-	-
6-15	344	82 (24%)	97 (28%)	165 (48%)	-	-	-
16-25	131	7 (5,3%)	11 (8,4%)	44 (33,6%)	69 (52,7%)	-	-
26-35	62	-	3 (4,8%)	24 (38,7%)	35 (56,5%)	-	-
36-45	34	-	4 (11,8%)	11 (32,4%)	17 (50%)	2 (5,8%)	-
46-60	35	-	-	1 (2,8%)	4 (11,4%)	1 (54,3%)	911 (31,5%)
>60	113	-	-	-	-	1 (13,3%)	598 (86,7%)
<i>Total</i>	<i>1286</i>	<i>486 (37,8%)</i>	<i>285 (22%)</i>	<i>245 (19,2%)</i>	<i>125 (9,7%)</i>	<i>36 (2,8%)</i>	<i>109 (8,5%)</i>

In the tropical zone, from all the patients with more than 5% of SS affected, 30.9% had deep burns of IIIB-IV degree, and 69.1% had superficial burns (Table 6). Out of them, transpor-

În zona subtropicală, cu arsuri profunde, de gr. IIIB-IV, pe mai mult de 5% din suprafața corpului, au fost 30,9% din pacienți, iar cu arsuri superficiale – 69,1% din pacienți (Tabelul 6). Dintre aceștia, transportați în stare de șoc: cu SC afectată <25% – 53 (27,7%) de pacienți, cu SC afectată >25% – 29 (15,2%) de pacienți.

Tabelul 6

Repartizarea pacienților după suprafața și profunzimea arsurii, inclusiv copiii. Zona subtropicală

Suprafața arsă, %	n	Gradul arsurii					
		I – III A	IIIB – IV (suprafața arsă)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	91	82 (90%)	9 (10%)	-	-	-	-
6-15	43	28 (65%)	11 (25,5%)	4 (9,5%)	-	-	-
16-25	26	19 (73%)	6 (23%)	1 (4%)	-	-	-
26-35	2	-	-	2 (100%)	-	-	-
36-45	15	3 (20%)	2 (13,3%)	1 (6,6%)	7 (46,7%)	2 (13,4%)	-
46-60	-	-	-	-	-	-	-
>60	14	-	1 (7,2)	-	-	6 (42,8%)	7 (50%)
Total	191	132 (69,1%)	29 (15,3%)	8 (4,2%)	7 (3,6%)	8 (4,2%)	7 (3,6%)

În zona continentală, numărul pacienților cu arsuri grave a fost semnificativ mai mare, și a constituit 76,3% din numărul total de pacienți (în majoritate, bărbați). Explicația este că majoritatea cazurilor de arsuri grave au fost produse la locul de muncă (în zona tropicală – mai mult la femei, în tentativă de suicid), Tabelul 7.

Tabelul 7

Repartizarea pacienților după suprafața și profunzimea arsurii, inclusiv copiii. Zona continentală

Suprafața arsă, %	n	Gradul arsurii					
		I – III A	IIIB – IV (suprafața arsă)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	91	63 (74%)	22 (26%)	-	-	-	-
6-15	43	14 (11,6%)	13 (10,8%)	93 (77,6%)	-	-	-
16-25	26	4 (7,3%)	18 (32,7%)	27 (49%)	6 (11%)	-	-
26-35	2	2 (6,7)	3 (10%)	16 (53,3%)	9 (30%)	-	-
36-45	15	2 (5%)	11 (27,5%)	21 (52,5%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)	-
46-60	-	-	3 (30%)	3 (50%)	-	-	2 (20%)
>60	14	1 (4,4)	1 (4,4)	-	-	12 (52,1%)	9 (39,1%)
Total	191	86 (23,7%)	71 (19,6%)	162 (44,6%)	20 (5,5%)	13 (3,6%)	11 (3%)

ted in shock with less than 25% of SS affected were 53 (27.7%) patients, and with more than 25% of SS affected – 29 (15.2%) patients.

Table 6

Repartition of patients according to surface and burn degree, children inclusive. Subtropical zone

Skin surface, n %		Burn degree					
		I – III A	IIIB – IV (skin surface)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	91	82 (90%)	9 (10%)	-	-	-	-
6-15	43	28 (65%)	11 (25.5%)	4 (9.5%)	-	-	-
16-25	26	19 (73%)	6 (23%)	1 (4%)	-	-	-
26-35	2	-	-	2 (100%)	-	-	-
36-45	15	3 (20%)	2 (13.3%)	1 (6.6%)	7 (46.7%)	2 (13.4%)	-
46-60	-	-	-	-	-	-	-
>60	14	-	1 (7,2)	-	-	6 (42.8%)	7 (50%)
Total	191	132 (69.1%)	29 (15.3%)	8 (4.2%)	7 (3.6%)	8 (4.2%)	7 (3.6%)

In the continental zone the number of patients with severe burns was significantly higher – 76.3% out of the total number of patients (the majority being males). This is explained by the fact that most of the burns occurred at the workplace (compared to the tropical zone where severe burns occurred more frequently in women in suicide attempts), Table 7.

Table 7

Repartition of patients according to surface and burn degree, children inclusive. Continental zone

Skin surface, n %		Burn degree					
		I – III A	IIIB – IV (skin surface)				
			(<5%)	(5-20%)	(21-40%)	(41-60%)	(>60%)
<5	91	63 (74%)	22 (26%)	-	-	-	-
6-15	43	14 (11.6%)	13 (10.8%)	93 (77.6%)	-	-	-
16-25	26	4 (7.3%)	18 (32.7%)	27 (49%)	6 (11%)	-	-
26-35	2	2 (6.7)	3 (10%)	16 (53.3%)	9 (30%)	-	-
36-45	15	2 (5%)	11 (27.5%)	21 (52.5%)	5 (12.5%)	1 (2.5%)	-
46-60	-	-	3 (30%)	3 (50%)	-	-	2 (20%)
>60	14	1 (4.4)	1 (4.4)	-	-	12 (52.1%)	9 (39.1%)
Total	191	86 (23.7%)	71 (19.6%)	162 (44.6%)	20 (5.5%)	13 (3.6%)	11 (3%)

Aici, transportați în stare de șoc au fost: cu SC afectată <25% – 219 (60,3%) de pacienți, iar cu SC afectată >25% – 103 (28,4%) de pacienți.

Frecvența mare a cazurilor de arsuri produse în tentativa de suicid în zona tropicală necesită o atenție deosebită. La baza acestei probleme stau condițiile climaterice. Din numărul total de pacienți din zona tropicală, 173 (13,2%) au căpătat arsuri în tentative de suicid, dintre care 3 (1,7%) persoane – copii de până la 14 ani, 155 (89,6%) – femei și numai 15 (8,7%) – bărbați. După vârstă, majoritatea cazurilor au cuprins persoane cu vârsta între 14 și 35 de ani. În zona continentală au fost înregistrate doar 7 (1,9%) cazuri (Tabelul 8).

Tabelul 8

Repartizarea pacienților arși în scop de suicid în funcție de vârstă și zonă climaterică

n	tentativă suicid, %	sexul, B/F	vârsta, ani					
			<14	14-25	26-35	36-45	46-60	>60
<i>Zona tropicală</i>								
1286	173 (13,4%)	B 15 (8,8%) F 155 (91,2%)	2 (13,4%) 1 (0,6%)	5 (33%) 98 (63,2%)	4 (27%) 33 (21,3%)	1 (6,6%) 12 (7,7%)	1 (6,6%) 5 (3,3%)	2 (13,4%) 6 (3,9%)
<i>Zona subtropicală</i>								
191	9 (4,7%)	B 0 (0%) F 9 (100%)	- -	- 5 (56%)	- 2 (22%)	- -	- 1 (11%)	- 1 (11%)
<i>Zona continentală</i>								
363	7 (1,9%)	B 5 (71%) F 2 (29%)	- -	2 (40%) 1 (50%)	3 (60%) 1 (50%)	- -	- -	- -
<i>Total 189</i> (10,3%)			3 (1,6%)	111 (58,8%)	43 (22,7%)	16 (8,4%)	7 (3,7%)	9 (4,8%)

Discuții

În diferite condiții climaterice, fie ele continentale, tropicale sau subtropicale, agenții naturali care pot provoca arsuri, sunt aceiași, însă potențialul lor lezional, circumstanțele producerii și capacitatea de rezistență a organismului uman sunt diferite.

În condițiile tropicale, rolul principal îl joacă factorul solar, care are un potențial lezional foarte mare – fie prin acțiunea directă a razelor solare, fie prin interacțiunea cu un organism cu o rezervă biologică și rezistență redusă. În zona tropicală a Cubei, acțiunea directă a soarelui timp de 10-15 min asupra pielii neadaptate, mai ales între orele 12 și 16, poate produce arsuri de gradul II. Cu toate acestea, arsurile produse de radiația solară directă se întâlnesc relativ rar. Localnicul este atât de bine acomodat, încât se încadrează perfect în armonia naturii și folosește acest factor solar în scop curativ. Acțiunea razelor solare în tropice îi favorizează activitatea, munca de zi cu zi, dispoziția și îi asigură o sănătate excelentă, dacă el are o comportare adecvată și o activitate bine organizată. Apariția arsurilor în zona tropicală are loc, cel mai frecvent, la persoanele venite, slab pregătite, neadaptate, neinstruite, sau la cele băștinașe,

Here, 219 (60.3%) patients were transported in a shock state with less than 25% of SS affected, and 103 (28.4%) of patients – with more than 25% of SS affected.

The high frequency of burns from suicidal attempts in the tropical zone deserves increased attention. The root of the problem is the climate conditions. From the total number of patients from the tropical zone, 173 (13.2%) got their burns from suicidal attempts, 3 (1.7%) were children younger than 14 y.o., 155 (89.6%) – women and only 15 (8.7%) men. According to the age group, the majority of patients were 14-35 y.o. In the continental zone, only 7 (1.9%) cases were recorded (Table 8).

Table 8

Repartition of patients with burns from suicidal attempts according to age and climate zone

n	suicide attempt, %	gender, M/F	age, years					
			<14	14-25	26-35	36-45	46-60	>60
<i>Tropical zone</i>								
1286	173 (13.4%)	M 15 (8.8%) F 155 (91.2%)	2 (13.4%) 1 (0.6%)	5 (33%) 98 (63.2%)	4 (27%) 33 (21.3%)	1 (6.6%) 12 (7.7%)	1 (6.6%) 5 (3.3%)	2 (13.4%) 6 (3.9%)
<i>Subtropical zone</i>								
191	9 (4.7%)	M 0 (0%) F 9 (100%)	- -	- 5 (56%)	- 2 (22%)	- -	- 1 (11%)	- 1 (11%)
<i>Continental zone</i>								
363	7 (1.9%)	M 5 (71%) F 2 (29%)	- -	2 (40%) 1 (50%)	3 (60%) 1 (50%)	- -	- -	- -
<i>Total 189</i> (10.3%)			3 (1.6%)	111 (58.8%)	43 (22.7%)	16 (8.4%)	7 (3.7%)	9 (4.8%)

Discussions

In different climate conditions, continental, tropical or subtropical, natural agents that can produce burns are the same, but their lesional potential, the circumstances of occurrence and resistance capacity of the human body are different.

In tropical conditions, the main role is played by the solar factor, which has a very high lesional potential: through direct influence of the sunrays or through the interaction with an organism with reduced biological reserve and resistance. In the tropical zone of Cuba, the direct action of sunrays for 10-15 minutes on a non-adapted skin, especially between 12-16 PM, can produce burns of II degree. Nevertheless, sunburns are rarely seen here. Locals are so well adapted that fit perfectly in the harmony of nature and use this solar factor in curative purposes. Solar rays action favours their activity, everyday work, mood and provides them excellent health if they have an adequate behaviour and a well-organized activity. Sunburns are seen in this region in tourists, weakly prepared, non-adapted, non-trained, or in people from so-

provenite din categoriile social vulnerabile. În condiții tropicale, arsurile se asociază frecvent cu boala hipertermică, care, deseori, duce la deces.

În multe zone tropicale (Cuba, Guineea) se folosește pe larg alcoolul pur sau în amestec cu petrol în diferite scopuri casnice, iar din cauza deficitului de energie electrică, aceste componente se mai folosesc în calitate de combustibil pentru candelă, care explodează ușor, provocând multe incendii și, respectiv, victime cu arsuri grave. De asemenea, o mare parte din casele de locuit sunt acoperite cu frunze de palmier. La cea mai mică neatenție, ele se aprind ușor, producând arsuri grave (în aceste situații, cele mai frecvente victime sunt copiii).

Un factor extrem de negativ în condiții tropicale este fumul, care, fiind foarte răspândit în societate, devine și o cauză frecventă de producere de incendii, soldate cu arsuri grave. Nu mai puțin importantă este și starea melancolică în condiții tropicale, care scade atenția și favorizează apariția arsurilor, mai ales de la incendii și lichide fierbinți. Mai rar se întâlnesc arsurile prin electrocutare sau cele chimice.

Un factor important în apariția acestor arsuri este situația foarte limitată de activitate, atât socială cât și fizică a femeilor din regiunile tropicale menționate. Se pare că, totuși, factorul determinant de bază al acestor tragedii este climatul tropical.

În majoritatea cazurilor (76,7%), femeile care au întreprins tentativă de suicid prin autoincinerare, afirmă că nu-și amintesc nimic din ceea ce se petrecea cu fiecare dintre ele în ultimele minute de până la acțiunea disperată; 23,3% dintre ele au pomenit de emoții, conflicte sentimentale, sociale, familiale etc. Însă, post-factum, regretau adânc cele întâmplate.

Majoritatea femeilor din zonele tropicale studiate nu lucrează, nu aveau studii, de aceea tot viitorul și-l vedeau în cadrul familiei (actuale sau viitoare). Pierderea prietenului sau a soțului pentru ele este o tragedie insurmontabilă.

Concluzii

(1) În general, repartizarea pe sexe a pacienților arși, cât și proporția copiilor afectați de combustii (toate cauzele fiind însumate), este similară pe mapamond, indiferent de zona climatică studiată.

(2) Din punct de vedere a agentului termic lezional, se constată diferențe semnificative în cauzele, locul producerii și repartizarea pe sexe a cazurilor de combustii. Cunoașterea particularităților cazuisticii regionale permite o planificare și organizare mai bună a serviciilor de asistență medicală urgentă și specializată și celor de situații excepționale.

(3) Cazurile de combustii se întâlnesc de două ori mai frecvent în zona tropicală (în majoritate – tentative suicidare prin autocombustie la tinere de 14-35 de ani, aflate în stare de afect sau de depresie), decât în zona continentală.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

cial vulnerable classes. In tropical conditions, burns are frequently associated with hyperthermia disease, which often leads to death.

In certain regions of Cuba and Guinea pure or mixed with petroleum, alcohol is widely used in different household purposes, and because of the lack of electricity these two compounds are used as fuel for gas lamps, that easily explode causing many fires and burn victims respectively. Also, a big majority of houses are covered with palm tree leaves. In lack of attention, they are easily set of fire, causing severe burns (in these situations the most frequent victims are children).

An extremely negative factor in tropical zones is smoking, widely spread, it is frequently the cause of fires. Also, melancholic states in tropical zones play a significant role by reducing attention and therefore causing burns from fires and hot liquids. Burn from electric shock and chemical burns are seen less frequent.

An important factor in burn occurrence in tropical areas is the limited daily activity of women, both social and physical. Tropical climate seems to be the determinant factor of these tragedies.

In the big majority of cases (76.7%), women that had suicidal attempts through auto incineration affirm that they do not remember anything that happened to them during minutes before the auto incineration, 23.3% of them mentioned sadness, sentimental, family or social conflicts etc. However, they regretted their actions *post-factum*.

The majority of women in the studied tropical zones did not work, did not benefit from education that is why they planned their future in their actual or future family. The loss of a boyfriend or husband is an insuperable tragedy.

Conclusions

(1) Generally speaking, gender repartition of patients with burns, as well as the proportion of affected children is similar worldwide (all cases being summed), regardless of the studied climate zone.

(2) Taking in consideration the lesional thermal agent we can relate significant differences in the cause, place of occurrence and gender repartition of combustion cases. Knowing particularities of regional casuistry offers a chance to better plan and organize first medical aid, specialized medical assistance and the service of exceptional situations.

(3) Combustion cases are twice more frequent in the tropical zone than in the continental zone (the majority of cases are suicide attempts through auto combustion in young women, 14-35 years, with depression or in an affective state).

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe /references

1. Artruson G. The pathophysiology of severe thermal injury. *J Burn Care Reabil*, 1985; 6: 129-146.
2. Babiuc V. Le transport des malades brûlés en état de choc. *8^{ème} Congrès de LAOLF, Bucharest*, 2002; p. 140.
3. Buys-Rocssingh A., Hoblfeld J. Brûlure chez l'enfant: evaluation en surface et profondeur. *Archives de Pediatrie*, 2010; 17 (6): M 879-876.
4. Carvajal H., Parks H. Burns in children. *Year book medical publishers. Inc. Chicago, London, Boca Raton*, 1987.
5. Davis J. Physiological responses to burning injury. London, Academic Press, 1982.
6. Ghinzburg R. Ojogovaia bolezni i ee lechenie. *Actovaia reci*, M., 1966: t. 35 [book in Russian].
7. Mhahar P, Padiglione A., Coteland H., Poml E., Hinrichs M., Wasiak J. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in burn patients. *Burns*, 2010; 36 (8): 1228-1233.
8. Rubin A. Biofizica. – t. 2, Vișșaia școla. M., 1987 [book in Russian].
9. Selie G. Stress bez distressa. 1982. [book in Russian].
10. Zanii S. Thermal burns and scars: clinical complications in the elderly. *Consultant Pharmacist*, 2012; 27 (1): 16-22.

Analiza consumului de analgezice opioide în sectorul spitalicesc de nivel terțiar al Republicii Moldova

Stela Adauji^{*†1}, Mihail Brumărel^{†1}, Larisa Spinei^{†2}, Vladimir Safta^{†1}

¹Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Școala de Management în Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Stela Adauji, dr. șt. farm., conf. univ.

Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: stela.adauji@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Normativele provizorii de consum ale analgezicelor opioide (AO) în staționarele de nivel terțiar din Republica Moldova au fost stabilite în baza unor date istorice, provenite din timpurile sovietice. De atunci, determinanții consumului de AO s-au modificat substanțial. În consecință, nu se cunoaște consumul real de AO în instituțiile menționate, comparativ cu normativele provizorii în vigoare.

Ipoteza de cercetare

Consumul real de analgezice opioide este semnificativ diferit (mai mare) decât cel stipulat în normativele provizorii oficiale în vigoare.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost argumentate noi normative provizorii de consum ale analgezicelor opioide pentru secțiile staționarelor de profil terțiar, inclusiv, de profil pediatric, în scopul propunerii lor pentru adoptare oficială.

Rezumat

Introducere. Pe parcursul a 15 ani (1999-2013), incidența prin tumori maligne în Republica Moldova a crescut cu 160,16%, fapt care condiționează, inevitabil, creșterea consumului de AO. Totuși, nu au fost efectuate, deocamdată, studii autohtone, care ar argumenta normativele de determinare a necesarului de analgezice opioide (AO) atât în condiții de ambulatoriu la 1000 de persoane pe an, cât și de staționar, pentru 1 pat, după profil, pe an.

Analysis of consumption of opioid analgesics in the tertiary hospital level of the Republic of Moldova

Stela Adauji^{*†1}, Mihail Brumărel^{†1}, Larisa Spinei^{†2}, Vladimir Safta^{†1}

¹Chair of social pharmacy „Vasile Procopișin”, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²School of Public Health Management, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Stela Adauji, PhD, associate professor

Chair of social pharmacy „Vasile Procopișin”

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: stela.adauji@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The provisional regulations regarding consumption of opioid analgesics in this level of hospitals have been established basing on historical data coming from the period of Soviet Union. From that time, determinants of OA consumption, have substantially changed. Due to this fact, the real consumption of OA in these institutions, compare to provisional regulations is not known.

Research hypothesis

The real consumption of opioid analgesics is significantly different (higher) then the number stipulated (stated) in the official provisional regulations.

Article's added novelty on this scientific topic

There have been substantiated new norms for OA consumption these hospitals departments, including pediatric department, therefor in order to be official approved.

Abstract

Introduction. During 15 years (1993-2013) the incidence of malignant tumors in the Republic of Moldova increased by 160.16% and this fact unavoidable determined the increase of OA consumption. However, still there are no domestic studies which will determine the norms of OA needs, both, for 1000 of patients per year in outpatient department and for 1 bed inpatient per year.

Material și metode. Studiu descriptiv, selectiv, de analiză a consumului de AO în condiții de staționar de nivel terțiar, care a vizat perioada anilor 2011-2013 și 8 instituții, dintre care 2 – pentru copii. Datele primare au fost colectate din registrele de evidență ale AO și din rapoartele de activitate ale instituțiilor medicale vizate în studiu, care, ulterior, au fost numerizate și analizate în tabele Excel (Microsoft Office). Statistică descriptivă.

Rezultate. Doar în anii 2011-2013, consumul total de AO în cele 8 spitale, incluse în studiu, a crescut de la 254.260 de fiole pe an la 278.928 de fiole pe an (+9,7%). În particular, datele denotă o creștere anuală a consumului de *Promedol (sol. inj. 2% – 1 ml)* în oncologia pediatrică: în 2012 vs. 2011 – cu 153,0%, în 2013 vs. 2012 – cu 31,81%. Aceeași tendință se atestă și în secția hematologie pentru copii: în 2012 consumul de *Promedol* a crescut față de 2011 cu 66,6%, iar în 2013 față de 2012 – cu 120,0%. Considerabil a crescut și consumul de *Omnopon (sol. inj. 2% – 1 ml)* în pediatria oncologică: dacă în 2011 acest medicament nu era utilizat, atunci creșterea pentru anul 2013 a fost de 350% față de 2012 (totuși, în valori absolute, acest indicator este ne semnificativ – de doar 90 de fiole la 30 de paturi). În aceeași perioadă, consumul de AO în instituțiile medico-sanitare de nivel terțiar a fost cel mai mare în anul 2013, iar medicamentul cel mai frecvent utilizat a fost *Fentanil (sol. inj. 0,005% – 2 ml)* – 56,53% din consumul total de opioizi.

Concluzii. Analiza datelor de consum ale AO pe secții din cadrul instituțiilor medico-sanitare de nivel terțiar, a permis stabilirea indicatorilor de consum real la un pat de staționar pe an. Acești indicatori s-au dovedit a fi mult mai mari, comparativ cu normativele provizorii de consum, aprobate prin ordinul MS RM. Au fost calculați indicatori de consum pentru AO pentru un pat staționar pe an în secțiile de profil pediatric în instituțiile medico-sanitare republicane, precum și pentru unele secții de profil chirurgical și oncologic (maturi), pentru care, deocamdată, nu există normative provizorii, aprobate oficial.

Cuvinte cheie: analgezice opioide, normativ provizoriu de consum.

Introducere

Respectarea normelor stabilite în domeniul utilizării analgezicelor opioide (AO) în scopuri medicale are un impact major asupra situației privind managementul rațional al acestor medicamente. Evaluarea sistemului de asigurare cu AO și al consumului acestora a fost realizată în 3 etape consecutive, prima fiind axată pe o abordare complexă a problemelor ce țin de utilizarea licită și ilicită a drogurilor în diverse sectoare ale sănătății publice și ale reglementărilor naționale și internaționale în acest domeniu, cu evidențierea evoluției cadrului legislativ; a 2-a etapă a cuprins analiza consumului de AO în condiții de ambulatoriu pentru perioada 2011-2013 [1, 2]; a 3-a etapă – studiul consumului de AO în condiții de staționar de nivel terțiar pentru aceeași perioadă, rezultatele căruia sunt expuse în prezenta lucrare.

În conformitate cu prevederile articolului 19 al *Convenției*

Material and methods. Selective and descriptive study of OA consumption in inpatient department of tertiary level hospitals, which covers the period of 2011-2013 and 8 institutions, of which 2 are of pediatric profile. The primary data have been collected from the evidence reports on OA consumption and from activity reports of the mentioned institutions, which subsequently have been digitized and analyzed in Excel tables (Microsoft Office). Descriptive statistics.

Results. Only in 2011-2013 the total consumption of OA in these 8 hospitals, increased from 254,260 ampoules per year to 278,928 ampoules per year (+9.7%). In particular, data shows annual consumption increase of *Promedol ampoules 2% – 1 ml* in pediatric oncology: in 2012 vs. 2011 – with 153.0%, in 2013 vs. 2012 – with 31.81%. A similar trend is for pediatric hematology department: in 2012 the consumption of *Promedol* increased compare to 2011 with 66.6%, and in 2013 compare to 2012 – with 120.0%. Considerably increased the consumption of *Omnopon (ampoules 2% – 1 ml)* in pediatric oncology: if in 2011 this product was not used, then the increase for 2013 was 350% compare to 2012 (however, in absolute terms, this parameter is not significant – only 90 ampoules for 30 beds). In the same period of time, the consumption of OA in medical institutions of the tertiary level was the highest in 2013, but the most frequent used medicine from the total consumption of OA was *Fentanil (ampoules 0,005% – 2 ml)* – 56,53%.

Conclusion. The analyzed data for consumption of OA in medical institutions of tertiary level allowed to establish the parameters of real consumption for 1 bed per year. These parameters proved to be much higher compare to provisional regulations of consumption approved by Minister of Health of Republic of Moldova. There have been calculated consumption parameters of OA for 1 bed in pediatric departments of republican medical institutions, as well as for some surgical and oncology departments for adults, for which there are still no provisional norms officially approved.

Key words: opioid analgesics, provisional regulations of consumption.

Introduction

Compliance with the standards established by the use of opioid analgesics in medical purposes has a major impact over the situation regarding the rational management of these products. Assurance system with OA and their consumption was carried out in 3 consecutive steps: the first step was focused on a complex approach to the problems related to legal and illegal use of these drugs in different sectors of public health, according to the national and international regulations in this area, highlighting the development of the legislative framework; 2nd step included the analysis of consumption OA in outpatient for the period of 2011-2013 [1, 2]; 3rd step – a study over consumption of OA in inpatient tertiary level hospitals, for the same period of time and the results are presented in this article.

▪ Referring to the art. 19 of *Single Convention on Narcotic Drugs* from 30.03.1961 – “*Estimates of Drug Requirements*”, Republic of Moldova is obliged to furnish to the

unice asupra stupefiantelor din 30.03.1961 – „Evaluarea necesarului de stupefiante”, Republica Moldova este obligată să trimită Organului internațional de control (l. engl. *International Narcotics Control Board*) [3], în fiecare an, evaluările înregistrate pe formularele furnizate de către această instituție internațională, ce țin de următoarele probleme:

- cantitățile de AO, consumate în scopuri medicale și științifice;
- cantitățile de AO, utilizate în vederea fabricării altor AO, pentru preparatele din tabelul III și pentru substanțele care nu sunt incluse în convenția menționată [4];
- cantitățile de AO, aflate în stoc la ziua de 31 decembrie a anului pentru care se raportează evaluările;
- cantitățile de AO, necesare a fi adăugate la stocurile speciale.

Din partea Republicii Moldova, această informație este trimisă de către Comitetul Permanent de Control asupra Drogurilor (în continuare – Comitet) de pe lângă Ministerul Sănătății (MS), care realizează funcția de coordonare privind circulația, evidența și controlul asupra acestor substanțe. În conformitate cu prevederile Regulamentului, aprobat de MS [5], Comitetul are drept atribuții monitorizarea circulației legale a substanțelor narcotice și psihotrope și a precursorilor, promovarea politicii de stat în problema circulației acestor produse, ocrotirea sănătății omului, combaterea narcomaniei și narcobusinessului.

Dreptul întreprinderii farmaceutice de a desfășura activități cu AO, cu substanțe psihotrope și cu precursori este legalizat prin Autorizație, eliberată de Comitet, la cererea solicitantului, cu prezentarea documentelor stipulate în Regulamentul menționat mai sus [5]. Agentul economic care efectuează importul/exportul acestor substanțe este obligat să prezinte trimestrial Comitetului darea de seamă despre cantitățile importate/exportate, cu indicarea statelor (țărilor), din/în care s-a realizat importul/exportul. Ceilalți deținători ai Autorizației prezintă dări de seamă trimestriale și anuale cu privire la activitatea lor referitoare la utilizarea acestor substanțe [5, 6].

Volumul consumului de AO în Republica Moldova se reglementează prin normativele stabilite de Ministerul Sănătății [7]. Aceste normative este necesar, însă, să fie periodic revăzute, cel puțin din simplul motiv că se modifică determinanții consumului de AO, cum ar fi intensificarea activității chirurgicale și a secțiilor/paturilor de reanimare, implementarea noilor metode de tratament, creșterea incidenței tumorilor maligne, cu un increment de peste 5% la fiecare 2 ani etc. În această ordine de idei, cu titlu ilustrativ, în Tabelul 1 este reflectat excedentul anual al incidenței tumorilor maligne în Republica Moldova (perioada anilor 1999-2013).

Studierea consumului de AO în condiții de staționar de nivel terțiar ține, primordial, de evaluarea corespunderii normativelor provizorii de consum, aprobate prin ordinul Ministerului Sănătății, cu consumul real al acestor medicamente. Reieșind din cele expuse, scopul prezentei lucrări este argumentarea noilor normative de consum ale AO în spitalele de nivel terțiar. Pentru atingerea scopului, au fost stabilite următoarele sarcini:

International Narcotics Control Board [3] each year estimated records using special forms, provided by this international institution, for the following matters:

- quantities of drugs to be consumed for medical and scientific purposes;
- quantities of drugs to be utilized for the manufacture of other drugs, of preparations in Schedule III, and of substances not covered by this Convention;
- stocks of drugs to be held as at 31 December of the year to which the estimates relate;
- quantities of drugs necessary for addition to special stocks.

On behalf of Republic of Moldova, this information is furnished by the Permanent Committee on Drug Control (further – Committee) of the Ministry of Health, which coordinates circulation, evidence and control on these drugs. According to law and legislation approved by MH [5], the Committee is empowered to monitor the legal circulation of narcotics, psychotropic and precursors, to promote the state policy in drugs circulation problem, protection of human health, combating drug addiction and drug trafficking.

The right for a pharmaceutical unit to perform activities with OA, psychotropic and precursors is based on a special authorization, issued by the Committee at the request of applicant and supported with documents stipulated in the regulations mentioned above [5].

The economic agent, which imports/exports these substances is obliged quarterly to present to the Committee, reports including the total amount of substances imported/exported and states (countries) in which/from which were substances imported/exported. The other holders of Authorization shall present quarterly and annual reports on use of these substances in their units [5, 6].

The OA consumption volume in the Republic of Moldova is regulated by the norms approved by Ministry of Health [7]. These norms need to be revised at least for the simple reason that the number of determinants using OA is changing, because of increase surgical activities, implementing new methods of treatment, increase of malignant tumors incidences with a grow of more than 5% every 2 years etc. Relying to this, as an example, Table 1 reflects the annual excedent of malignant tumors incidence in the Republic of Moldova (1999-2013).

Studying OA consumption in inpatient department of tertiary level hospitals has as a target to estimate compliance to provisional norms of consumption, approved by Ministry of Health and real consumption of these medicines. Based on the above, the target for this article is to find out arguments for new norms (normative) of OA consumption in tertiary level hospitals. In order to reach the target, there were established the following tasks:

- estimate the dynamic of OA consumption in tertiary level hospitals;
- compare OA consumption with official norms;
- calculation of new norms for OA consumption for tertiary level hospitals.

Tabelul 1

Excedentul anual al incidenței tumorilor maligne în Republica Moldova, perioada anilor 1999-2013 (datele sunt raportate la 100.000 locuitori)

Anii	Incidența	Excedentul anual (%)
1999	148,1	-
2001	163,1	10,10
2003	176,6	8,20
2005	193,4	9,51
2007	209,3	8,20
2009	225,6	7,80
2011	227,0	0,62
2013	237,2	4,50

- evaluarea dinamicii consumului anual de AO în spitalele de nivel terțiar;
- compararea consumului de AO cu normativul oficial;
- calculul noilor normative de consum al AO pentru spitalele de nivel terțiar.

Material și metode

Studiu descriptiv, selectiv, de analiză a consumului de AO în condiții de staționar de nivel terțiar, care a vizat perioada anilor 2011-2013 și 8 instituții, dintre care 2 – pentru copii. Datele primare au fost colectate din registrele de evidență ale AO și din rapoartele de activitate ale instituțiilor medicale vizate în studiu, care, ulterior, au fost numerizate și analizate în tabele Excel (Microsoft Office). În baza datelor privind consumul de AO, s-a determinat nivelul mediu pe trei ani. Luând în considerație numărul de paturi pentru fiecare secție, s-a calculat consumul mediu pentru un pat pe an, care poate fi propus în calitate de normativ provizoriu de consum pentru secțiile pediatrie nominalizate. Pentru profilul pediatric sunt aprobate normative provizorii de consum generale, cu coeficientul 0,2 la 1 pat pentru *Morfina clorhidrat, sol. inj. 1% – 1 ml*. Pentru celelalte 3 AO, utilizate în secțiile de profil pediatric, normative provizorii de consum, la moment, nu sunt stabilite. Ulterior, datele obținute în urma analizei au fost comparate cu normativele existente, în scopul evaluării corespunderii acestora cu consumul real, stabilit după profilul secțiilor din staționar. Statistică descriptivă.

Rezultate

Ca și în cazul utilizării AO în condiții de ambulatoriu [2], nomenclatura AO, administrate pacienților în condiții de staționar, este limitată la 4 denumiri. Consumul total de AO pentru perioada 2011-2013 în cele 8 instituții medico-sanitare publice de nivel terțiar este prezentat în Figura 1.

Două din AO se regăsesc în toate instituțiile medico-sanitare, supuse auditului, acestea fiind *Fentanil, sol. inj., 0,005% – 2 ml* și *Promedol, sol. inj., 2% – 1 ml*, pentru care s-a atestat o creștere în 2012 față de 2011 cu 10,78% și 10,16%, respectiv, și o ușoară scădere a cantității utilizate în 2013 față de 2012 cu 1,27% și 13,19%, respectiv.

Table 1

Annual incidence exceedent of malignant tumors in Republic of Moldova du-ring 1999-2013 years (the data are reported referring to 100.000 people)

Years	Incidence	Annual exceedent (%)
1999	148.1	-
2001	163.1	10.10
2003	176.6	8.20
2005	193.4	9.51
2007	209.3	8.20
2009	225.6	7.80
2011	227.0	0.62
2013	237.2	4.50

Material and methods

Selective and descriptive study of OA consumption in inpatient department of tertiary level of hospitals, which covers the period of 2011-2013 and 8 institutions of which 2 – for children. The primary data have been collected from the evidence registers on OA and from activity reports of the mentioned institutions which subsequently have been digitized and analyzed in Excel tables (Microsoft Office). Based on AO consumption data, there was determined the average level for three years. Taking into consideration the number of beds for each department, it was calculates the average consumption per year for each bed, which can be used as a provisional parameter (norm) for the mentioned pediatric departments. For pediatric profile there are approved general consumption norms, with the coefficient 0.2 to one bed for *Morphine hydrochloride, ampoules 1% – 1 ml*. For those 3 other OA, used in pediatric profile, provisional consumption norms are not established. Subsequently, the data obtained from the analysis was compared with existing standards, in order to assess their compliance with actual consumption, established according to inpatient profile department. Descriptive statistics.

Results

The same way as OA are used in outpatient [2], the nomenclature of OA used for patients in inpatient is limited to 4 products. The total consumption of OA during 2011-2012 in those 8 medical institutions is presented in Figure 1.

Two of OA are used in all medical institutions were study was carried out and these are *Fentanil, ampoules, 0.005% – 2 ml* and *Promedol, ampoules, 2% – 1 ml*, which have shown an increase in 2012 compare to 2011 with 10.78%, and 10.16% respectively, and a small decrease of used quantity in 2013 compare to 2012 with 1.2% and 13.19%, respectively.

Estimated consumption was performed separately, in which during the period of analysis there have been used the OA mentioned above. Also, there have been quantified the OA consumption in pediatric departments and the highest was for *Fentanil, ampoules, 0.005% – 2 ml* in anesthesiology department and *Promedol, ampoules, 2% – 1 ml* in pediatric

Estimarea consumului a fost realizată separat, pe secțiile spitalicești, în care, pe parcursul perioadei de analiză, au fost utilizate AO respective. În paralel, a fost cuantificat consumul de AO în secțiile de pediatrie, cel mai mare fiind cel de *Fentanil, sol. inj., 0,005% - 2 ml* în secția de anesteziologie și *Promedol, sol. inj., 2% - 1 ml*, în secțiile de oncologie pediatrică și ORL (Tabelul 2).

Datele analizei denotă o creștere sporită a consumului de *Promedol, sol. inj. 2% - 1ml* în oncologia pediatrică de la an la an, constatându-se în 2012 o creștere față de 2011 cu 153%, iar în 2013 față de 2012 - cu 31,81%. Aceeași tendință se atestă și în secția hematologie pentru copii. În 2012, consumul a crescut față de 2011 cu 66,6%, iar în 2013 față de 2012 - cu 120%. Considerabil a crescut și consumul de *Omnopon, sol. inj. 2% - 1 ml* în pediatria oncologică. Dacă pentru 2011 nu sunt date privind consumul de *Omnopon*, atunci

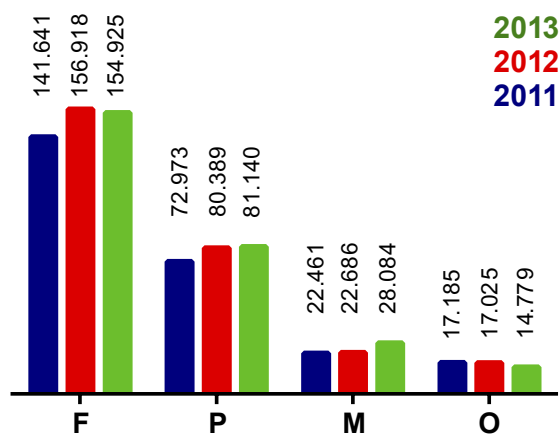


Fig. 1 Consumul total de analgezice opioide (fiole) în staționările de nivel terțiar, perioada 2011-2013. Legendă: F - fentanil (sol. inj., 0,005% - 2 ml); P - promedol (sol. inj. 2% - 1 ml); M - morfină clorhidrat (sol. inj., 1% - 1 ml); O - omnopon (sol. inj., 2% - 1 ml).

Fig. 1 Total consumption of opioid analgesics (ampoules) in inpatients of tertiary level hospitals, during 2011-2013.

F - fentanil (ampoules, 0.005% - 2 ml); P - promedol (ampoules, 2% - 1 ml); M - morphine hydrochloride (ampoules, 1% - 1 ml); O - omnopon (ampoules, 2% - 1 ml).

oncology and otorhinolaryngology departments (Table 2).

Data shows annual consumption increase every year for *Promedol, ampoules 2% - 1 ml* in pediatric oncology: in 2012 compare to 2011- with 153.0% and in 2013 compare to 2012 - with 31.81%. A similar trend is for pediatric hematology department. In 2012 the consumption of *Promedol* increased compare to 2011 with 66.6%, and in 2013 compare to 2012 - with 120.0%. Considerably increased the consumption of *Omnopon, ampoules 2% - 1 ml* in pediatric oncology. If in 2011 this product was not used then the increase for 2013 was 350% compare to 2012, in absolute terms, the consumption was just only 90 ampoules for 30 beds.

These data confirm once again the need to develop and approve provisional norms of consumption in pediatric profile, taking into consideration the complexity of cases encountered in pediatrics profile.

Tabelul 2

Consumul de AO în condiții de staționar de nivel terțiar, profil pediatrie, în perioada anilor 2011-2013

Denumire secție	nr. paturi	Consumul pe ani (fiole)				Consum în medie pe an pentru 1 pat
		2011	2012	2013	media	
<i>Promedol, soluție injectabilă, 2% - 1ml</i>						
Chirurgie oro-maxilo-facială	30	10	70	0	26,67	0,89
Combustologie	30	50	40	25	38,33	1,28
Hematologie pentru copii	30	30	50	110	63,33	2,11
Oftalmologie	40	20	0	10	10,00	0,25
Oncologie pediatrică	30	130	330	435	298,33	9,94
ORL	45	748	180	185	371,00	8,24
Reanimare copii	6	5	10	0	5,00	0,83
Total	-	993	680	765	-	-
<i>Morfină clorhidrat, soluție injectabilă, 1% - 1 ml</i>						
Oncologie pediatrică	30	0	0	85	28,33	0,94
Hematologie pentru copii	30	85	15	0	33,33	1,11
Total	-	85	15	85	-	-
<i>Omnopon, soluție injectabilă 2% - 1 ml</i>						
Hematologie pentru copii	30	25	0	35	20,00	0,67
Oncologie pediatrică	30	0	20	90	36,67	1,22
Total	-	25	20	125	-	-
<i>Fentanil, soluție injectabilă 0,005% - 2 ml</i>						
ATI nou-născuți	18	30	40	30	33,33	1,85
Reanimare pediatrică	18	-	-	38	38,00	2,11
Total	-	30	40	68	-	-

Table 2

Opioid analgesics consumption in inpatients of tertiary level hospitals, pediatric profile, during 2011-2013 years

Ward name	nr. beds	Annual consumption (ampoules)				Average consumption for 1 bed/year
		2011	2012	2013	average	
<i>Promedol, ampoules, 2% - 1 ml</i>						
Oro-maxillo-facial surgery	30	10	70	0	26.67	0.89
Combustiology	30	50	40	25	38.33	1.28
Pediatric Hematology	30	30	50	110	63.33	2.11
Ophthalmology	40	20	0	10	10.00	0.25
Pediatric Oncology	30	130	330	435	298.33	9.94
Otorhinolaryngology	45	748	180	185	371.00	8.24
Pediatric ICU	6	5	10	0	5.00	0.83
Total	-	993	680	765	-	-
<i>Morphine hydrochloride, ampoules, 1% - 1 ml</i>						
Pediatric Oncology	30	0	0	85	28.33	0.94
Pediatric Hematology	30	85	15	0	33.33	1.11
Total	-	85	15	85	-	-
<i>Omnopon, ampoules, 2% - 1 ml</i>						
Pediatric Hematology	30	25	0	35	20.00	0.67
Pediatric Oncology	30	0	20	90	36.67	1.22
Total	-	25	20	125	-	-
<i>Fentanil, ampoules, 0.005% - 2 ml</i>						
ICU newborn	18	30	40	30	33.33	1.85
Pediatric intensive care	18	-	-	38	38.00	2.11
Total	-	30	40	68	-	-

în 2013 acesta a crescut cu 350% față de 2012, în valori absolute, însă, consumul fiind de doar 90 de fiole la 30 de paturi.

Datele obținute confirmă încă o dată necesitatea elaborării și aprobării normativelor provizorii de consum în pediatrie, luând în considerație complexitatea cazurilor întâlnite în profilul pediatric.

Tabelul 3

Indicele de consum al AO la 1 pat/an, comparativ cu normativelor provizorii aprobate de consum în staționar

Denumirea secției	Normativ provizoriu aprobat (fiole/pat/an)				Consum real estimat (fiole/pat/an)			
	Morfină clorhidrat, sol. inj., 1% – 1 ml	Omnopon, sol. inj., 2% – 1 ml	Promedol, sol. inj., 2% – 1 ml	Fentanil, sol. inj., 0,005% – 2 ml	Morfină clorhidrat, sol. inj., 1% – 1 ml	Omnopon, sol. inj., 2% – 1 ml	Promedol, sol. inj., 2% – 1 ml	Fentanil, sol. inj., 0,005% – 2 ml
Cardiologie	1	1,5	5,5	1,5	1,23	-	3,09	-
Chirurgie	6	8,5	58	6	5,08	-	68,4	5
Chirurgie toracică	2	5	150	5	15,5	3,2	83,3	-
Combustii	9,5	13	115	11	-	-	11,9	-
Gastroenterologie	3	0,5	5,5	1	6,95	8,81	76,7	-
Ginecologie	3	9	14	4	1,19	4,26	27,9	-
Hematologie	2,5	12	36	5	6,32	12,3	9,08	-
Neurologie	0,5	0,5	1	0,6	2,62	-	6,79	91,8
Oncologie	2,5	15,5	60	10	6,47	26,0	83,4	-
Otorinolaringologie	2	6	3,5	0,6	-	-	1,33	-
Reanimare	9	10	145	100	22,9	14,4	74,0	86,9
Terapie	3	2	5	0,4	3,89	4,31	33,2	15,2
Traumatologie	3	5	21	2	-	-	42,0	-
Urologie	5	5	31	7	13,0	28	23,2	-

Indicele de consum al AO la 1 pat/an, comparativ cu normativelor provizorii aprobate de consum în staționar, sunt redate în Tabelul 3 (în tabel sunt date doar acele AO, pentru care a fost asigurată accesibilitatea fizică). Celelalte AO, indicate în ordinul MS RM [7], nici nu au fost și nici nu sunt prezente pe piața farmaceutică a Republicii Moldova. Este evidentă necorespunderea normativelor cu consumul real stabilit. Pentru unele secții nu s-a constatat consum de AO, respectiv, este necesar de a le exclude din ordin. Pentru unele secții, specifice în ordin, nu este relevant indicatorul; de exemplu – itemul „neurologie” – analiza efectuată denotă un consum pe trei secții de profil: anestezie, reanimare și terapie intensivă, indicatorul real fiind cu mult mai mare; pentru *Morfină clorhidrat, sol. inj. 1% – 1 ml* – de 5 ori mai mare, pentru *Promedol, sol. inj. 2% – 1 ml* – de 13,5 ori mai mare, iar pentru *Fentanil, sol. inj. 0,005% – 1 ml* – de 150 ori mai mare.

The parameter of OA consumption per year for 1 bed compare to provisional norms of consumption approved for inpatient are stated in Table 3 (in the table there are only OA to which have been access). The other OA mentioned in the order of MH RM [7], neither were nor are present in the pharmaceutical market of Moldova. It is obvious inadequacies established norms with actual consumption. For some hospitals departments

Table 3

OA consumption parameter for 1 bed/ year compare to provisional norms of consumption approved for inpatient

Ward name	Approved provisional norms (ampoules/bed/year)				Estimated real consumption (ampoules/bed/year)			
	Morphine hydrochloride, ampoules, 1% – 1 ml	Omnopon, ampoules, 2% – 1 ml	Promedol, ampoules, 2% – 1 ml	Fentanil, ampoules, 0,005% – 2 ml	Morphine hydrochloride, ampoules, 1% – 1 ml	Omnopon, ampoules, 2% – 1 ml	Promedol, ampoules, 2% – 1 ml	Fentanil, ampoules, 0,005% – 2 ml
Cardiology	1	1.5	5.5	1.5	1.23	-	3.09	-
Surgery	6	8.5	58	6	5.08	-	68.4	5
Thoracic surgery	2	5	150	5	15.5	3.2	83.3	-
Combustiology	9.5	13	115	11	-	-	11.9	-
Gastroenterology	3	0.5	5.5	1	6.95	8.81	76.7	-
Gynecology	3	9	14	4	1.19	4.26	27.9	-
Hematology	2.5	12	36	5	6.32	12.3	9.08	-
Neurology	0.5	0.5	1	0.6	2.62	-	6.79	91.8
Oncology	2.5	15.5	60	10	6.47	26.0	83.4	-
Otorhinolaryngology	2	6	3.5	0.6	-	-	1.33	-
Intensive care	9	10	145	100	22.9	14.4	74.0	86.9
General medicine	3	2	5	0.4	3.89	4.31	33.2	15.2
Traumatology	3	5	21	2	-	-	42.0	-
Urology	5	5	31	7	13.0	28	23.2	-

have been not noted OA consumption which mean it is needed to exclude them from the order. For some departments, specified in the order, the parameters are not relevant; for example the item “neurology” – the study shows the consumption of OA in 3 departments of this profile: anesthesiology, reanimation and intensive therapy: the real parameters being much higher; for *Morphine hydrochloride, ampoules 1% – 1 ml* is 5 times higher, for *Promedol, ampoules 2% – 1 ml* – is 13.5 times higher, and for *Fentanil, ampoules 0,005% – 1 ml* – is 150 times higher.

More than this, there are some departments with an increased consumption of OA, for which there were not established norms of consumption (for example, anesthesiology and chemotherapeutic, where it found the highest consumption in each analyzed medical institution, Table 4).

Tabelul 4

Indicele de consum al AO la 1 pat/an în secții pentru care nu este stabilit normativ provizoriu de consum

Denumirea sălii de operații sau a secției spitalicești	Consum real estimat (fiole/pat/an)			
	Morfină clorhidrat, sol. inj., 1% – 1 ml	Omnopon, sol. inj., 2% – 1 ml	Promedol, sol. inj., 2% – 1 ml	Fentanil, sol. inj., 0,005% – 2 ml
Anestezie, sală angiografie	-	-	-	51,77
Anestezie și reanimare	-	-	273,83	354,06
Anesteziologie cardiacă	0,79	-	0,69	700,16
Anesteziologie, chirurgie generală	0,19	-	19,35	194,35
Anesteziologie, intervenții de urgență	20	-	4,86	559,72
Anesteziologie, maternitate	56,33	41,75	178,33	278,98
Anesteziologie, sală septică	-	-	-	13,89
Anesteziologie generală	7,75	-	61,25	3059
Anesteziologie și reanimatologie	33,15	255,7	340,31	897,05
Chimioterapie	12,21	19,43	15,41	-
Dializă și transplant renal	0,22	-	9,67	-
Mamologie	0,90	-	19,10	-
Microchirurgia gâtului	5,91	10,98	25,00	-
Proctologie	39,89	3,70	108,56	-
Radioterapie	1,77	4,10	3,58	-

Mai mult decât atât, există secții cu un consum sporit de AO, pentru care nu au fost stabilite normative de consum (de exemplu, anesteziologia, unde s-a constatat cel mai mare consum în fiecare instituție medico-sanitară analizată și pentru chimioterapie, Tabelul 4).

Rezultatele obținute pot servi drept argumente pentru modificarea prevederilor legislative referitor la normativele provizorii de consum, stabilite atât pentru condiții de ambulatoriu [1], cât și pentru condiții de staționar.

Discuții

Analiza consumului AO în instituțiile medico-sanitare publice de nivel terțiar pentru perioada anilor 2011-2013 a fost realizată în scopul evaluării corespunderii normativelor provizorii de consum existente pentru AO în staționar cu situația reală.

Este evident că normativele provizorii de consum ale AO în staționar pentru un pat pe an nu corespund consumului real, deoarece timp de 15 ani s-au produs multiple schimbări – atât legislative, cât și de ordin socio-economic, demografic, s-a modificat incidența bolilor etc. Cu atât mai mult, nici accesibilitatea fizică nu este asigurată pentru toată nomenclatura AO.

Rezultatele obținute sunt relevante și semnificative pentru activitatea practică, deoarece modificarea ulterioară a normativelor de consum va servi drept suport pentru determinarea

Table 4

OA consumption parameter for 1 bed/ year for wards were provisional norms of consumption are not established

Name of operating theaters or hospital ward	Estimated real consumption (ampoules/bed/year)			
	Morphine hydrochloride, ampoules, 1% – 1 ml	Omnopon, ampoules, 2% – 1 ml	Promedol, ampoules, 2% – 1 ml	Fentanil, ampoules, 0,005% – 2 ml
Anesthesiology, angiography room	-	-	-	51.77
Anesthesiology and reanimation	-	-	273.83	354.06
Cardiac anesthesiology	0.79	-	0.69	700.16
Anesthesiology, general surgery	0.19	-	19.35	194.35
Anesthesiology, emergency	20	-	4.86	559.72
Anesthesiology, maternity	56.33	41.75	178.33	278.98
Anesthesiology, septic hall	-	-	-	13.89
General anesthesiology	7.75	-	61.25	3059
Anesthesiology and reanimatology	33.15	255.7	340.31	897.05
Chemotherapy	12.21	19.43	15.41	-
Dialysis and kidney transplantation	0.22	-	9.67	-
Mammology	0.90	-	19.10	-
Neck microsurgery	5.91	10.98	25.00	-
Proctology	39.89	3.70	108.56	-
Radiotherapy	1.77	4.10	3.58	-

Obtained results can serve as arguments for legislative changings, regarding provisional norms of consumption established both for outpatient [1], as well as for inpatient.

Discussions

Studying OA consumption in medical institutions of tertiary level during the period of 2011-2013 has as a target to estimate compliance of existent provisional norms of OA consumption compare to real situation.

It is evident that existent provisional norms of OA consumption do not correspond to real consumption, because during 15 years there have been not occurred many changes – including legislative and socio-economic, demographic and diseases incidence etc. Moreover, it is not ensured availability for all AO nomenclature.

Obtained results for practical activity are relevant and significant because subsequent amendment of the consumption norms will serve as support for real determination of needs in these drugs, according to the inpatient ward profile and compliance to art. 19 of Single Convention on Narcotic Drugs from 30.03.1961 "Estimates of Narcotic Drugs Requirements". Similarly, there have been not performed any studies and existing regulations, approved in 1999, were established based on "historical data" from the former USSR without being analyzed

necesarului real în aceste medicamente, în funcție de profilul secției în staționar, cu respectarea prevederilor *Convenției unice asupra stupefiantelor din 30.03.1961*, stipulate în *Articolul 19 „Evaluarea necesarului de stupefiante”*. Anterior, studii similare nu au fost efectuate, iar normativele existente, aprobate încă în 1999, au fost stabilite în baza „datelor istorice”, provenite din fosta URSS, fără a fi analizată situația reală din Republica Moldova. Însă, după cum s-a menționat mai sus, periodicitatea revederii și ajustării normativelor la fiecare 2-3 ani este determinată de modificarea multiplilor factori, care determină consumul de AO.

Așadar, în scopul prevenirii încălcărilor legislației privind circulația AO în Republica Moldova și respectării prevederilor Convențiilor Internaționale, reieșind din rezultatele obținute în urma analizei consumului de AO în condiții de ambulatoriu și staționar de nivel terțiar, se propune:

- modificarea Normativelor provizorii de consum ale analgezicelor opioide în staționarele de nivel terțiar pentru un pat pe an și introducerea normativelor pentru secțiile specializate, de profil chirurgical și oncologic, pentru care consumul de AO nu a fost, deocamdată, reglementat prin aplicarea normativelor;
- aprobarea și introducerea în practică a normativelor provizorii de consum ale analgezicelor opioide în staționarele de nivel terțiar pentru un pat pe an pentru profilul pediatric.

Concluzii

(1) Au fost constatate diferențe semnificative între consumul real de analgezice opioide, exprimat în fiole/pat/an în secțiile spitalelor de nivel terțiar, inclusiv de profil pediatric, față de normativele provizorii, aprobate de Ministerul Sănătății.

(2) Intensificarea activității chirurgicale și a secțiilor/paturilor de reanimare, implementarea noilor metode de tratament, creșterea incidenței tumorilor maligne, cu un increment de peste 5% la fiecare 2 ani, impune revizuirea periodică a normativelor provizorii de consum ale analgezicelor opioide în staționarele de nivel terțiar pentru un pat pe an.

(3) Au fost determinați indicatori de consum ale AO pentru secțiile de profil pediatric din instituțiile medico-sanitare republicane, precum și pentru unele secții cu profil chirurgical și oncologic (maturi), pentru care nu există, deocamdată, normative provizorii aprobate.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non-financiare.

Contribuția autorilor

SA a conceput studiul, a participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea și procesarea datelor, a scris versiunea primară a manuscrisului. BM a participat la elaborarea studiului, la redactarea manuscrisului, a propus modalitatea de prezentare a rezultatelor. SL a participat la elaborarea design-ului studiului, a modului de prezentare a rezultatelor, la redactarea manuscrisului. SV a realizat interpretarea datelor, redactarea finală a manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

the actual situation in Moldova. However, as mentioned above, the periodicity of reviewing the norms and adjusting them every 2-3 years is determined by changing of multiple factors which interferes with consumption of OA.

Therefore, in order to avoid and prevent legislation violation of OA circulation in the Republic of Moldova and also compliance with the International Conventions, based on the results obtained from the analysis of OA consumption in outpatient and inpatient conditions at tertiary level hospitals, it is proposed:

- changing norms of consumption of opioid analgesics provisional in inpatient of tertiary level hospitals for 1 bed per year and introducing regulations for specialized wards, surgical and oncological profile, for which consumption of OA has not been regulated yet;
- approval and applying into practice of provisional regulations for opioid analgesics consumption for pediatric profile in tertiary level hospitals for 1 bed per year.

Conclusions

(1) It was observed significant differences between real consumption of opioid analgesics expressed in vials / bed / year in tertiary level hospitals wards, including pediatric profile, compare to the provisional regulations approved by the Ministry of Health.

(2) Enhancing of surgical activities and wards/bed reanimation, implementing of new methods of treatment, increasing incidence of malignant tumors, with a grow of more than 5% every 2 years, regular review of provisional norms of opioid analgesics consumption in inpatient bed/year in tertiary level hospitals.

(3) There have been determined parameters of OA consumption in pediatric profile wards in the republican medical institutions and some surgical and oncology departments for adults, for which there were not provisional regulations approved yet.

Declaration of conflicting interests

The authors declare no financial and non-financial interests.

Authors' contribution

SA designed the study and participated to its implementing, also collected and processed the data, wrote the primary version of manuscript. BM participated to the study elaboration, manuscript editing. He also proposed data interpretation. SL participated in developing the study design, data interpretation and manuscript editing. SV performed data interpretation, final version manuscript editing. The final version of manuscript was read and approved by all authors.

Referințe / references

1. Adauji Stela, Spinei Larisa, Mihail Brumărel, Deviza Svetlana. Managementul medicamentelor stupefiante în sectorul de ambulator. *Revista Farmaceutică a Moldovei*. Chișinău, 2014, nr. 3-4, p. 81-85.
2. Adauji Stela. Evoluția legislației în domeniul stupefiantelor și psihotropelor. *Revista Farmaceutică a Moldovei*. Chișinău, 2013/2014, nr. 5-6, p. 44-50.
3. Convenția unică a stupefiantelor, încheiată la New York la 30 martie 1961, amendată prin Protocolul de la Geneva din 25 martie 1972, Hotărârea Parlamentului nr. 252-XIII din 02.11.94 „Privind aderarea Republicii Moldova la unele convenții internaționale în domeniul ocrotirii sănătății” (MO nr. 016 din 01.12.1994).
4. Hotărârea Guvernului nr. 1088 din 05.10.2004 „Cu privire la aprobarea tabelelor și listelor substanțelor narcotice, psihotrope și precursorilor acestora, supuse controlului” (MO nr. 186-188 din 15.10.2004).
5. Ordinul MS RM nr. 478 din 09.07.2010 „Cu privire la aprobarea Regulamentului Comitetului Permanent de Control asupra Drogurilor de pe lângă Ministerul Sănătății” (MO nr. 182-186 din 28.10.2011).
6. Legea nr. 382-XIV din 06.05.1999 cu privire la circulația substanțelor narcotice și psihotrope și a precursorilor. (MO nr. 73-77 din 15.07.1999).
7. Ordinul MS RM nr. 71 din 03.03.1999 „Cu privire la păstrarea, evidența și eliberarea produselor și substanțelor stupefiante, toxice și psihotrope”.

ARTICOL DE SINTEZĂ

REVIEW ARTICLE

Hemodinamica portală în ciroza hepatică: sinteză de literatură

Eugen Tcaciuc*¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de medicină internă, Clinica medicală nr. 1

Disciplina sinteze clinice

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

Portal hemodynamics in liver cirrhosis: review article

Eugen Tcaciuc*¹

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Eugen Tcaciuc, PhD, associate professor

Department of internal medicine, Medical clinic no. 1

Discipline of clinical synthesis

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfiant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică este cauzată, în primul rând, de creșterea rezistenței intrahepatice în urma dereglării arhitectonicii hepatice și formării nodulilor de regenerare. Ulterior, are loc creșterea volumului fluxului portal sub acțiunea substanțelor vasoactive, care agravează sindromul de hipertensiune portală și complicațiile lui. Deocamdată, nu au fost elucidate pe deplin mecanismele fiziopatologice care duc la agravarea modificărilor hemodinamicii portale în ciroza hepatică și nu au fost definitivat căile de corecție ale acestor modificări.

Ipoteza de cercetare

Cunoașterea mecanismelor patofiziologice ale dezvoltării și progresării hipertensiunii portale permit de a identifica căi terapeutice noi pentru corecția modificărilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul evaluează datele literaturii raportate recent, care se referă la fiziopatologia modificărilor hemodinamicii portale și a opțiunilor de tratament îndreptat spre corectarea farmacologică ale acestor modificări.

What is not known yet about the topic

Portal hypertension in liver cirrhosis is caused primarily by increased intrahepatic resistance as a result of liver architectural disturbance and formation of regenerative nodules. Subsequently, increases portal flow volume under the action of vasoactive substances, which worsens the portal hypertension syndrome and its complications. For now, have not been fully elucidated pathophysiological mechanisms which leads to advancing of portal hemodynamics changes in liver cirrhosis and have not been finalized the ways for correcting of these changes.

Research hypothesis

The knowledge about the development and progression of pathophysiological mechanisms of portal hypertension allow to identify new therapeutic ways for correcting of hemodynamic changes in patients with liver cirrhosis.

Article's added novelty on this scientific topic

Article evaluates literature data reported recently, which refers to the pathophysiology of portal hemodynamic changes and treatment options directed to pharmacological correction of these changes.

Rezumat

Introducere. Giroza hepatică reprezintă cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale. Hipertensiunea portală este un sindrom clinic definit prin creșterea patologică a presiunii venoase portale. În cazul în care gradientul presiunii portale (diferența dintre presiunea din vena portă și vena cavă inferioară, cu valoarea normală sub 6 mmHg) crește peste 10-12 mmHg, are loc progresarea complicațiilor hipertensiunii portale. Factorul principal în fiziopatologia hipertensiunii portale

Abstract

Introduction. Liver cirrhosis is the most common cause of portal hypertension. Portal hypertension is a clinical syndrome defined by a pathological increase in portal venous pressure. If the portal pressure gradient (the difference between the pressure in the portal vein and inferior vena cava, with the normal value <6 mmHg) increase >10-12 mmHg, complications of portal hypertension progresses. The main factor in the

este rezistența sporită la fluxul sanguin portal, care apare ca urmare a modificărilor morfologice în bolile hepatice cronice. Ulterior, are loc creșterea fluxului sanguin portal, ca urmare a vasodilatației arteriolare splanhnice și a dezvoltării circulației hiperdinamice sistemice, care joacă un rol important și dramatic în menținerea și agravarea sindromului de hipertensiune portală.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile anilor 1986-2014 din baza de date *PubMed*, selectate prin cuvintele-cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogeneză. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate și analizate.

Rezultate. Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, monoxidul de azot, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanhnice și hepatice. Celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi monoxidul de azot, endotelina-1 și tromboxanul A_2 joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză.

Concluzii. Pentru menținerea fluxului necesar de sânge și a metabolismului normal într-un ficat sănătos sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. În ciroza hepatică și hipertensiunea portală, aceste mecanisme nu sunt în stare să răspundă adecvat cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de hipertensiune portală.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogeneză.

Introducere

Cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale (HTP) este ciroza hepatică care reprezintă stadiul final al bolilor hepatice cronice. În ciroza hepatică, odată cu progresarea fibrozei și dezvoltarea nodulilor de regenerare, are loc modificarea arhitectonicii vasculare hepatice, cu diminuarea patului vascular intrahepatic, care determină creșterea presiunii venoase portale. HTP este responsabilă pentru cele mai grave complicații ale cirozei hepatice: hemoragiile digestive variceale, ascita, encefalopatia portosistemică, hipersplenismul, sindromul hepatopulmonar, hipertensiunea portopulmonară, gastropatia portal-hipertensivă, hipersplenismul, circulația hiperdinamică sistemică.

Sindromul de HTP se poate dezvolta în cazul în care hemodinamica portală este alterată din cauza afecțiunilor care pot deregla circulația sanguină la nivel prehepatic, intrahepatic sau posthepatic. După cum s-a menționat mai sus, HTP se întâlnește cel mai frecvent în ciroza hepatică (>90%), iar blocajul fluxului sanguin este predominant sinusoidal. Factorul primordial al dezvoltării HTP în ciroza hepatică este rezistența vasculară intrahepatică, care crește odată cu diminuarea spațiului vascular în urma dereglării arhitecturii hepatice.

pathophysiology of portal hypertension is increased resistance to portal blood flow that occurs due to morphological changes in chronic liver diseases. Subsequently, occurs the increasing of portal blood flow as a result of splanchnic arteriolar vasodilatation and systemic hyperdynamic circulation development, which plays an important and dramatic role in maintaining and advancing of portal hypertension syndrome.

Material and methods. Were analyzed publications in PubMed database, 1986-2014 years selected by keywords: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, and fibrogenesis. The obtained data were collated and analyzed.

Results. A large number of substances having a vasoactive effect, such as gastrin, nitrogen monoxide, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin, secretin and glucagon are involved in the regulation of hepatic and splanchnic hemodynamics. Sinusoidal endothelial cells and hepatic stellate cells are involved in regulation of sinusoidal blood flow, but potential vasodilators such as nitrogen monoxide, endothelin-1 and thromboxane A_2 play an important role in the balance of vasodilatation/vasoconstriction and it is a major component in the pathophysiology of portal pressure increasing in cirrhosis.

Conclusions. To maintain necessary blood flow and a normal metabolism in a healthy liver are involved several homeostatic mechanisms. In liver cirrhosis and portal hypertension these mechanisms are not able to respond appropriately to requirements of hemodynamics changes, which lead to advancing of hepatic failure and portal hypertension syndrome.

Key words: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, fibrogenesis.

Introduction

The most common cause of portal hypertension is liver cirrhosis which represents the final stage of chronic liver disease. In liver cirrhosis, with fibrosis progression and development of regenerative nodules, changes and the hepatic vascular architectonics with the decreasing of intrahepatic vascular bed, which increases the portal venous pressure. The portal hypertension is responsible for the most severe complications of liver cirrhosis: variceal gastrointestinal bleeding, ascites, portosystemic encephalopathy, hypersplenism, hepatopulmonary syndrome, porto-pulmonary hypertension, portal-hypertensive gastropathy, hypersplenism, hyperdynamic systemic circulation.

Portal hypertension syndrome may develop if portal hemodynamics is disturbed due to the diseases that can impair blood circulation at prehepatic, intrahepatic or posthepatic level. As mentioned above, portal hypertension occurs most frequently in liver cirrhosis (>90%), and the blockage of blood flow is predominantly sinusoidal. The primary factor in the development of portal hypertension in liver cirrhosis is intrahepatic vascular resistance which increases simultaneous with the decreasing of vascular space as a result of disturbance liver architecture.

Material și metode

Au fost analizate publicațiile anilor 1986-2014 din baza de date *PubMed* (Serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*), selectate prin cuvintele-cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, hemodinamică splanhnică, fibrogenază. Datele obținute au fost, ulterior, sistematizate și analizate. După examinarea tuturor articolelor selectate, au fost alese cele care se refereau la fiziopatologia modificărilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică. Informația obținută a fost sistematizată; apoi, au fost prezentate principalele aspecte contemporane ale fiziopatologiei modificărilor hemodinamicii portale în ciroza hepatică.

Rezultate

Hemodinamica portală în condiții fiziologice

Alimentarea cu sânge a ficatului este realizată prin intermediul a două surse (vena portă și artera hepatică) și îi revine 25% din debitul cardiac. La persoanele sănătoase, 70% de sânge ajunge la ficat prin sistemul portal, iar 30% – prin artera hepatică. Cu toate că afluxul de sânge prin artera hepatică e mult mai mic decât prin vena portă, sângele arterial asigură ficatul cu peste 50% din necesarul de oxigen. În ciroza hepatică, ficatul este extrem de dependent de perfuzia arterială, deoarece odată cu avansarea procesului cirotic, scade contribuția fluxului sanguin portal în perfuzia ficatului.

În condiții fiziologice, fluxul sanguin hepatic total este de 1200-1500 ml/min, dintre care, debitului portal îi revin 800-1200 ml, iar celui din artera hepatică – în jur de 400 ml. Afluxul sanguin hepatic prin sistemul venos și cel arterial este reglat prin mecanisme reflexe care asigură un debit sanguin constant. Viteza medie a fluxului sanguin în trunchiul venei porte este de 17-27 cm/s.

Arhitectura microscopică a ficatului este dispusă în cordoane de celule hepatice radiate în jurul venei centrale. Tractul portal constă dintr-o triadă care conține o ramură a venei porte, o arteriolă hepatică și un canalicul biliar [1]. Lobulul ficatului, în cea mai mare măsură, este format din hepatocite și colangiocite. Însă, în afară de aceste celule epiteliale, care sunt foarte importante din punct de vedere funcțional și structural, ficatul conține și alte celule de o importanță tot atât de majoră: celulele endoteliale sinusoidale, celulele Kupffer și celulele hepatice stelate. Hepatocitele reprezintă aproximativ 80% din masa celulară totală a ficatului [2]. Hepatocitele exercită funcțiile fiziologice esențiale, cum ar fi reglarea metabolismului glucidic și lipidic, clearance-ul și inactivarea medicamentelor, etanolului, diverselor toxine, hormonilor și substanțelor vasoactive. Una din cele mai importante funcții ale hepatocitelor este cea de sinteză a proteinelor plasmatiche, inclusiv sinteza albuminei, proteinei C reactive, fibrinogenului, complementului și a factorilor de coagulare. La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică, apoptoza hepatocitelor joacă un rol important pentru insuficiența funcției metabolice [3]. În cazul în care ficatul este expus substanțelor hepatotoxice, cum ar fi medicamentele și alcoolul, sau, în cazul hepatitei virale B sau C, are loc activizarea fibrogenezei și inițierea procesului

Material and methods

Were analyzed publications of *PubMed* database 1986-2014 years (*National Bookshop Department of Medicine of the United States Institute of Health, US National Library of Medicine, National Institutes of Health*), selected by keywords: cirrhosis, portal hypertension, splanchnic hemodynamics, fibrogenesis. The obtained data were systematized and analyzed. After the examination of all selected articles, were chosen those which related to the pathophysiology of hepatic hemodynamic changes in patients with liver cirrhosis. The information obtained was systematized, and then were submitted the main aspects of contemporary pathophysiology of portal hemodynamic changes in liver cirrhosis.

Results

Portal hemodynamics in physiological conditions

Liver blood supply is achieved through two sources (the portal vein and hepatic artery) and it rests 25% of cardiac output. In healthy persons 70% of the blood reaches the liver through the portal system, and 30% through the hepatic artery. Although the blood flow through the hepatic artery is much smaller than the portal vein, arterial blood provides the liver over 50% of oxygen. In cirrhosis, liver is very much dependent on arterial perfusion, because with the advancement of cirrhotic process decreases the contribution of portal blood flow volume in liver perfusion.

In physiological conditions the total liver blood flow volume is 1200-1500 ml/min, of which 800-1200 ml rests to portal flow and 400 ml rests to hepatic artery. The hepatic blood flow through venous and arterial system is controlled by reflex mechanisms that ensure a constant blood flow. The mean speed of blood flow in the portal vein trunk is 17 to 27 cm/s.

The microscopic architecture of the liver is arranged in cords of radiated liver cells into the central vein. Portal tract consists of a triad which contains a branch of the portal vein, hepatic arteriole and a bile duct [1]. The hepatic lobule mostly consists of hepatocytes and cholangiocytes. But besides these epithelial cells that are important in terms of structural and functional, liver contains other cells of great importance: sinusoidal endothelial cells, Kupffer cells and hepatic stellate cells. The hepatocytes represent 80% of total cell weight of the liver [2]. Hepatocytes exert essential physiological functions such as regulation of carbohydrate and lipid metabolism, clearance and inactivation of drugs, ethanol, various toxins, hormones and vasoactive substances. One of the most important functions of hepatocytes is the synthesis of plasma proteins, including the synthesis of albumin, C-reactive protein, fibrinogen, complement and coagulation factors. In patients with acute or chronic liver failure, hepatocyte apoptosis plays an important role for impaired metabolic function [3]. If the liver is exposed to hepatotoxic substances such as drugs, alcohol or viral hepatitis B or C, occurs the activation of fibrogenesis and begins the cirrhotic process with the development of regenerative nodules and hepatocellular failure [4, 5]. The altered metabolic function of the liver is manifested by impaired degradation of various vasoactive substances. This phenomenon is very important for understanding the pathophysiology of systemic

cirotic cu dezvoltarea ulterioară a nodurilor de regenerare și a insuficienței hepatocelulare [4, 5]. Alterarea funcției metabolice a ficatului se manifestă prin afectarea degradării diferitor substanțe vasoactive. Acest fenomen este foarte important pentru înțelegerea patofiziologiei hemodinamicii sistemice și splanhnice în ciroza hepatică.

Celulele Kupffer reprezintă macrofagele ficatului și ele constituie 80% din totalul de macrofage tisulare ale sistemului reticuloendotelial al corpului uman și circa 15% din totalul de celule hepatice [2]. Celulele Kupffer au o importanță mare pentru funcția imună a ficatului [6, 7]. În plus, celulele Kupffer joacă un rol important în expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) și interleukina-6 (IL-6) [8]. Mai mult decât atât, ele joacă un rol important în clearance-ul de endotoxine, în apărarea de infecții microbiene și contribuie la producerea de NO care, după cum se știe, reprezintă o substanță vasoactivă cu efect vasodilatator [9].

Celulele hepatice stelate se află în spațiul Disse și sunt în strâns contact cu hepatocitele și celulele endoteliale sinusoidale. Ele sunt bogate în vitamina A și participă în depozitarea hepatică de esterii ai retinilului [10]. Celulele hepatice stelate sunt, de asemenea, implicate activ în fibrogeneză și în metabolism. Ele sunt implicate în degradarea matricei, iar inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) s-a dovedit a fi un factor important care contribuie esențial la supraviețuirea celulelor hepatice stelate. Contracarea acțiunii TIMP-1 poate fi o țintă pentru tratamentul antifibrogenic [11, 12]. Celulele hepatice stelate posedă proprietăți contractile importante și ele joacă un rol deosebit în reglarea presiunii portale [13]. Astfel, așa agenți vasoactivi cum ar fi endotelina-1 (ET-1), angiotensina II și trombina, induc contracția celulelor hepatice stelate [11, 13]. Deci, celulele hepatice stelate participă direct la reglarea fluxului portal și, în cele din urmă, a presiunii portale [14]. Acest fenomen este asociat și cu NO și CO, care induc relaxarea celulelor hepatice stelate și, prin urmare, are loc reducerea presiunii portale [11, 12].

Celulele endoteliale sinusoidale posedă funcții fiziologice extrem de specializate, deoarece acestea servesc în calitate de sursă a mai multor substanțe bioactive [15]. Ele sunt implicate în reglarea și producția de citokine proinflamatorii și peptide vasoactive hemodinamic importante, inclusiv NO, endotelinele, prostanoizii și prostaglandinele [16, 17].

Având în vedere cele expuse mai sus se, poate de concluzionat că diferite tipuri de celule hepatice sunt profund implicate în modificările hemodinamice și în evoluția complicațiilor extrahepatice ale bolilor grave ale ficatului. Astfel, afectarea degradării de către hepatocite a substanțelor vasoactive, producția de vasodilatatoare în celulele hepatice stelate și în celulele endoteliale sinusoidale, precum și afectarea funcției imune și a clearance-ului legate de funcția celulelor Kupffer – induc producerea citokinelor proinflamatorii și a substanțelor care joacă un rol important pentru dezvoltarea HTP și care sunt direct implicate în fiziopatologia complicațiilor extrahepatice ale hemodinamicii. Pe de altă parte, creșterea presiunii portale duce la deschiderea șunturilor porto-sistemice. Prin

and splanchnic hemodynamics in liver cirrhosis.

The Kupffer cells represent the macrophages of the liver and they are 80% of the total tissue macrophages of the reticuloendothelial system of the human body, and about 15% of total liver cells [2]. Kupffer cells have a great importance for the immune function of the liver [6, 7]. In addition, Kupffer cells have an important role in the expression of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) [8]. Moreover, they play an important role in the clearance of endotoxins, in the defense of microbial infections and in the production of nitrogen monoxide (NO), which, as is known, is a vasoactive substance, having a vasodilator effect [9].

The hepatic stellate cells are located in space of Disse and they are in close contact with hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. They are rich in vitamin A and participate in hepatic storage of retinyl esters [10]. Hepatic stellate cells are also actively involved in fibrogenesis and metabolism. They are involved in matrix degradation, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) proved to be an important factor that has an essential contribution to the survival of hepatic stellate cells. Counter action of TIMP-1 may be a target for antifibrogenic treatment [11, 12]. Hepatic stellate cells have important contractile properties and they play an important role in the regulation of portal pressure [13]. Thus, such vasoactive agents, like endothelin-1 (ET-1), angiotensin II and thrombin induce contraction of hepatic stellate cells [11, 13]. So, hepatic stellate cells directly are involved in regulation of portal flow and, therefore, the portal pressure [14]. This phenomenon is associated with NO and CO, which induce relaxation of hepatic stellate cells and, therefore, the reduction of portal pressure [11, 12].

Sinusoidal endothelial cells have highly specialized physiological functions because they serve as a source of several bioactive substances [15]. They are involved in regulation and production of proinflammatory cytokines and hemodynamically important vasoactive peptides, including NO, endothelins, prostanooids and prostaglandins [16, 17].

Considering the above, it can be concluded that different types of liver cells are deeply involved in the hemodynamic changes and in the evolution of extrahepatic complications of severe liver disease. Thus, impaired degradation of vasoactive substances by hepatocytes, production of vasodilators in hepatic stellate cells and sinusoidal endothelial cells, as well as impaired immune function and clearance related to the Kupffer cell function – induce the production of proinflammatory cytokines and substances that play a important role for the development of portal hypertension and are directly involved in the pathophysiology of extrahepatic complications of hemodynamics. On the other hand, increased portal pressure rise to the portosystemic shunts. Through collateral circulation vasodilatory substances bypass the liver, and so it is avoided the process of degradation and their metabolism.

Fibrogenesis

The fibrotic process leads to displacement of normal liver parenchyma with conjunctive tissue and represents the primary cause of chronic liver failure. In cirrhosis, liver is a scar

circulația colaterală, substanțele vasodilatatoare ocolesc ficatul și, în așa fel, este evitat procesul metabolizării și degradării lor.

Fibrogeneza

Procesul fibrotic duce la înlocuirea parenchimului hepatic normal cu țesut conjunctiv și reprezintă cauza principală a insuficienței hepatice cronice. În ciroza hepatică, ficatul este unul cicatricial, în care fibroza avansată a bulversat și a restructurat arhitectura hepatică normală. În ciroză are loc denaturarea parenchimului hepatic și reducerea arhitecturii vasculare. Procesul fibrogenetic se prezintă ca un răspuns cicatrizant la leziunile hepatice cronice inflamatorii sau degenerative, unde apare un dezechilibru între formarea și degradarea țesutului fibrotic [11]. Matricea extracelulară se găsește în spațiul Disse și se compune din fibronectină, laminină, collagen de tip IV, VI, XIV și XVIII și proteoglicanul heparan sulfat. La realizarea matricei extracelulare contribuie aproape toate tipurile de celule ale ficatului: hepatocitele produc laminină și collagen de tip XVIII, celulele endoteliale sinusoidale secreta fibronectină și collagenul de tip IV, celulele epitelului biliar produc glicoproteine (tenascină), iar celulele hepatice stelate produc toate componentele matricei: collagen, glicoproteine, proteoglicani. Procesele inflamatorii sau degenerative activează celulele hepatice stelate care posedă capacități contractile, proliferative și fibrogenice. Ele sunt situate în spațiul subendotelial între hepatocite, celulele Kupffer și celulele endoteliale sinusoidale, astfel încât acestea interacționează reciproc prin intermediul a numeroase procese celulare care se extind în spațiul Disse [13]. Activarea paracrină și autocrină ale celulelor hepatice stelate prin intermediul factorului tumoral de creștere β_1 , care este considerat ca cea mai puternică citokină fibrogenică, inițiază procesul fibrotic în ficat [11]. În plus, celulele hepatice stelate participă în diverse funcții fiziologice, inclusiv activarea răspunsului imun, secreția de citokine și chiar sunt implicate în angiogeneză [10]. Paralel are loc activarea celulelor hepatice stelate în miofibroblaste. Contractiile lor contribuie la reglarea fluxului sanguin sinusoidal și la procesul de angiogeneză în ficatul cirotic [13]. Astfel, celulele hepatice stelate contribuie la reglarea fluxului de sânge intrahepatic și, în cele din urmă, acțiunea lor influențează presiunea portală. De rând cu celulele endoteliale sinusoidale care exercită un efect paracrin prin intermediul sintetizării NO, celulele hepatice stelate reprezintă o componentă dinamică importantă a rezistenței hemodinamice la nivel sinusoidal în ciroza hepatică. Răspunsul inflamator joacă un rol important în fibrogeneză, deoarece inflamația precede întotdeauna fibroza. Activarea sistemului imun induce fibroza prin intermediul lipopolizaharidelor bacteriene [18]. Celulele Kupffer, de asemenea, activează celulele hepatice stelate prin creșterea secreției de citokine proinflamatorii, inclusiv de TNF- α și proteine monocitare chemoattractante [19, 20]. Dar celulele *natural killer* au un efect antifibrotic prin anihilarea activității celulelor hepatice stelate.

Deci, celulele hepatice stelate participă activ în procesul de fibrogeneză într-un ficat afectat și au fost identificate mai multe ținte pentru terapii antifibrotice eficiente [12, 21].

one, where advanced fibrosis has disturbed and restructured normal liver architectonics. In cirrhosis, occur the distortion of liver parenchyma and the decrease of vascular architecture. The fibrogenic process is presented as a healing response to chronic inflammatory or degenerative liver damage, where there is an imbalance between the formation and degradation of fibrotic tissue [11]. The extracellular matrix is found in the space of Disse and consists of fibronectin, laminin, collagen type IV, VI, XIV and XVIII and heparan sulfate proteoglycan. In the achieving of extracellular matrix contributes almost all cell types of the liver: hepatocytes produce laminin and collagen type XVIII, sinusoidal endothelial cells secrete fibronectin and type IV collagen, biliary epithelium cells produce glycoproteins (tenascin) and hepatic stellate cells produce all the components of the matrix: collagen, glycoproteins, proteoglycans. The inflammatory or degenerative processes activate the hepatic stellate cells which have contractile, proliferative and fibrogenic capacities. They are located in the subendothelial space between the hepatocytes, Kupffer cells and sinusoidal endothelial cells, so that, they interact with each other through a number of cellular processes which extend in the space of Disse [13]. Paracrine and autocrine activation of hepatic stellate cells by tumor growth factor β_1 , which is considered as the most powerful fibrogenic cytokine, initiates the fibrotic process in the liver [11]. In addition, hepatic stellate cells participate in various physiological functions, including the activation of the immune response and cytokine secretion, and even are involved in angiogenesis [10]. Simultaneously occurs the activation of hepatic stellate cells in miofibroblasts. Their contractions help to regulate sinusoidal blood flow and angiogenesis process in cirrhotic liver [13]. The hepatic stellate cells help to regulate intrahepatic blood flow and, eventually, their action influences the portal pressure. Along with sinusoidal endothelial cells which exert a paracrine effect through synthesizing NO, hepatic stellate cells represent an important dynamic component of hemodynamic resistance at sinusoidal level in liver cirrhosis. The inflammatory response plays an important role in fibrogenesis, because inflammation always precedes fibrosis. The activation of the immune system induces fibrosis through bacterial lipopolysaccharide [18]. Kupffer cells also activates hepatic stellate cells by increasing the secretion of proinflammatory cytokines, including TNF- α and monocyte chemoattractant proteins [19, 20]. But *natural killer* cells have antifibrotic effect through annihilation of hepatic stellate cells activity.

So, hepatic stellate cells actively participate in the process of fibrogenesis in affected liver and it were identified several targets for effective antifibrotic therapies [12, 21].

Regulation of splanchnic and hepatic blood flow

The homeostasis of hepatic blood flow plays an important role in the functionality of the human body, because in the liver, primarily occurs very important biochemical processes related to the synthesis of biologically active substances and the detoxification of toxic substances, drug and hormones metabolism. As noted above, at rest, the liver receives 25% of the total cardiac output through two ways: the hepatic artery and portal vein, the latter being responsible for 75% of the total

Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic

Homeostaza fluxului sanguin hepatic joacă un rol deosebit în funcționalitatea organismului uman, deoarece în ficat, în primul rând, au loc procese biochimice foarte importante ce țin de sinteza substanțelor biologice active și de detoxifierea substanțelor toxice, metabolizarea medicamentelor și a hormonilor. După cum s-a menționat mai sus, ficatul primește 25% din debitul cardiac total în repaus prin intermediul a două căi: artera hepatică și vena portă, aceasta din urmă fiind responsabilă de 75% din debitul total sanguin hepatic [22]. Fluxul sanguin hepatic este egal cu raportul dintre gradientul presiunii în venele hepatice și rezistența postsinusoidală. În cazul sindromului de hipertensiune portală pe de o parte are loc deschiderea colateralelor portosistemice, iar pe de altă parte – creșterea afluxului mesenterial. Fluxul sanguin hepatic poate fi măsurat prin aprecierea clearance-ului indocianinului verde. Metoda constă în măsurarea și compararea concentrației indocianinului verde în vena hepatică și într-o arteră periferică [23]. Pentru a menține funcția hepatică adecvată cererilor metabolice care sunt în permanentă schimbare, fluxul sanguin hepatic trebuie să fie reglabil pentru a acoperi necesitățile în oxigen. De exemplu, consumul regional crescut de oxigen este urmat de creșterea proporțională a fluxului de sânge în teritoriul splanhnic. Cu toate acestea, ficatul în sine nu este în stare să controleze fluxul portal. El în mare măsură depinde de fluxul sanguin din organele impare a cavității abdominale care sunt drenate în vena portă. Prin urmare, sunt implicate diferite mecanisme de reglementare a homeostazei hemodinamice și metabolice.

Mecanisme de reglare extrinsecă

În mod normal fluxul sanguin splanhnic crește după luarea mesei [24]. Mecanismele acestor fenomene sunt în mare parte necunoscute. Vasele sanguine splanhnice sunt bogat innervate de nervii simpatici ai ganglionilor simpatici prevertebrali. Conform datelor lui *Benoit*, sporirea activității nervoase simpatică, care de rând cu acțiunea acizilor grași cu lanț lung și a glucozei sunt parțial responsabile pentru creșterea inițială a debitului cardiac [25]. Controlul extrinsec neuronal al fluxului sanguin intestinal este predominant exercitat prin intermediul vasoconstricției simpatică mediată de sistemul alfa-adrenergic. Activitatea simpatică reduce fluxul sanguin intestinal prin creșterea rezistenței vasculare a arteriolelor și venelor, iar administrarea beta-blocantelor descrește fluxul sanguin hepatic și presiunea portală (acțiune asupra receptorilor beta-adrenergici) [26].

În condiții normale, complianța vasculară a ficatului este suficientă pentru a menține homeostaza presiunii, dar la pacienții cu ciroză hepatică, odată cu creșterea complianței vasculare sistemice și reducerea complianței vasculare hepatice și portale, crește presiunea portală și gradul de deschidere a șunturilor porto-sistemice și, astfel, se mărește riscul de sângerare din varice esofagiene [27, 28]. Luarea mesei crește riscul sângerărilor variceale și mai mult din cauza amplificării afluxului hepatic [29].

A fost dovedit că modificările hemodinamicii splanhnice pot afecta funcția altor organe. De exemplu, mai multe studii experimentale și clinice au oferit dovezi în favoarea existenței

hepatic blood flow [22]. The hepatic blood flow is equal to the ratio of the pressure gradient in hepatic veins and postsinusoidal resistance. In the case of portal hypertension syndrome, on the one hand occurs the opening of portosystemic collaterals, and on the other hand – the increasing of mesenterial influx. The hepatic blood flow can be measured by appreciation of green indocyanine clearance. The method consists in the measuring and comparing of the concentration of green indocyanine in hepatic vein, and in a peripheral artery [23]. To maintain liver function adequate to metabolic demands which are constantly changing, hepatic blood flow must be adjusted to meet the oxygen needs. For example, the increased regional consumption of oxygen is followed by proportional increase of blood flow in the splanhnic territory. However, the liver itself is not able to control the portal flow. It largely depends on blood flow of odd organs of the abdominal cavity which are drained into the portal vein. Therefore, are involved different regulatory mechanisms of hemodynamic and metabolic homeostasis.

Extrinsic regulatory mechanisms

Normally, splanhnic blood flow increases after the meal [24]. The mechanisms of these phenomena are largely unknown. The splanhnic blood vessels are richly innervated by sympathetic nerves of the paraspinal sympathetic ganglia. According to *Benoit*, the increased of sympathetic nerve activity, which along with the action of long chain fatty acids and glucose are partly responsible for the initial increase of cardiac output [25]. The extrinsic neural control of intestinal blood flow is predominantly carried out by means of sympathetic vasoconstriction mediated by alpha-adrenergic system. Sympathetic activity reduces intestinal blood flow by the increasing vascular resistance of arterioles and veins, and the administration of beta-blockers decrease the hepatic blood flow and portal pressure (action on beta-adrenergic receptors) [26].

In normal circumstances, the liver vascular compliance is sufficient to maintain homeostasis pressure, but in patients with liver cirrhosis with increased systemic vascular compliance and decreased portal vascular compliance, increases portal pressure and the openness of portosystemic shunts, and thus, increases the risk of bleeding from esophageal varices [27, 28]. The meal increases the risk of variceal bleeding due to hepatic inflow amplification [29].

It was found that splanhnic hemodynamic changes may affect the function of other organs. For example, several clinical and experimental studies have provided evidence for the existence of a direct link between liver and kidney function [30, 31]. In support of this hypothesis may be mentioned that in cirrhosis occurs the decrease of renal blood flow as a result of portal pressure increase and concomitant elevation of ET-1 level in renal venous bed [32, 33]. It has been proven clinically and experimentally that so-called hepatorenal reflex depends on liver blood flow and namely this moment underlies the emergence mechanisms of renal dysfunction in advanced chronic liver disease [34]. According to *Lautt*, hepatorenal reflex is activated by adenosine from the space of Mall and its

unei legături directe între funcția ficatului și a rinichilor [30, 31]. În suportul acestei ipoteze poate fi menționat că în ciroza hepatică are loc reducerea fluxului sanguin renal urmare creșterii presiunii portale și a elevării concomitente a nivelului ET-1 în patul venos renal [32, 33]. A fost dovedit clinic și experimental că așa-zisul reflex repatorenal depinde de fluxul sanguin hepatic și că anume acest moment stă la baza mecanismelor apariției disfuncției renale în bolile cronice avansate ale ficatului [34]. Conform datelor lui *Lautt*, reflexul hepatorenal este activat de adenzina din spațiul Mall și sinteza ei este strict legată de fluxul sanguin hepatic [31]. Este de menționat faptul că spațiul Mall ocupă un teritoriu mic de lichid care se află în zona portală și înconjoară arteriolele hepatice, venulele portale și ducturile biliare. Reducerea fluxului sanguin portal crește nivelul de adenzină și conduce la vasodilatarea arteriolelor hepatice și, ulterior, activarea nervilor senzoriali.

După cum se știe, ficatul se alimentează cu sânge prin intermediul arterei hepatice și venei porte. Din punct de vedere homeostatic, acest lucru este unic, deoarece asigură un flux sanguin constant către ficat printr-un sistem-tampon al circuitului hepatic arterial [35]. Conform ipotezei sistemului-tampon al circulației hepatice arteriale, reducerea fluxului de sânge portal va provoca o acumulare locală de adenzină care, aflându-se preponderent în zonele paravazale ale spațiului Mall, influențează rezistența arterială hepatică și induce vasodilatație locală [36]. Mecanismele homeostatice metabolice mențin o livrare constantă de oxigen, în timp ce mecanismele homeostatice miogenice mențin o presiune intravasculară constantă [37].

Mecanisme locale de reglare

Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanchnice și hepatice [38]. Așa cum s-a menționat anterior, celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi NO, ET-1 și tromboxanul A₂ joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză [39-42].

Deci, pentru menținerea fluxului necesar de sânge și a metabolismului normal într-un ficat sănătos, sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. Pe când, în timpul dezvoltării cirozei hepatice și a hipertensiunii portale, aceste mecanisme nu sunt în stare să răspundă adecvat cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de HTP.

Rolul inflamației, translocației bacteriene și a infecției în ciroza hepatică

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu ciroză hepatică sunt mai predispuși către infecțiile bacteriene și, în special, către peritonita bacteriană spontană, infecții ale tractului urinar sau ale căilor respiratorii, infecții anaerobe, cum ar fi *Clostridium difficile* [43, 44]. Capacitatea redusă de a efectua un clearance eficient al bacteriilor este legată, în primul rând, de afectarea funcției imune celulare ale macrofagilor și monocitelor. De asemenea, deprimarea funcției fagocitare a neutrofilelor și

synthesis is strictly related to hepatic blood flow [31]. It should be noted that the space of Mall occupies a small territory of fluid, which is in the portal area, surrounding hepatic arterioles, venules and portal bile ducts. The decrease of portal blood flow increase adenosine levels and leads to hepatic arteriolar vasodilation and subsequent activation of the sensory nerves.

As we know, the liver is supplied with blood through the hepatic artery and portal vein. In terms of homeostatic, this is unique, because it provides a constant blood flow to the liver through a buffer system of hepatic arterial circuit [35]. According to the hypothesis of the buffer system of hepatic arterial circulation, reduction of portal blood flow will cause a local accumulation of adenosine which being mainly in the parabasal areas of the space of Mall, influence hepatic arterial resistance and induce local vasodilation [36]. The metabolic homeostatic mechanisms maintain a constant supply of oxygen, while the myogenic homeostatic mechanisms maintain a constant intravascular pressure [37].

Local regulating mechanisms

A large number of vasoactive substances such as gastrin, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin, secretin and glucagon are fine involved in regulating splanchnic and liver hemodynamics [38]. As was stated above, sinusoidal endothelial cells, and hepatic stellate cells are involved in regulating the sinusoidal blood flow but potential vasodilators, such as NO, ET-1 and thromboxane A₂ play an important role in the balance of vasodilatation/vasoconstriction and represents an important component of increase portal pressure pathophysiology in cirrhosis [39-42].

So, are involved several homeostatic mechanisms. to maintain necessary blood flow and normal metabolism in a healthy liver. While, during the development of liver cirrhosis and portal hypertension these mechanisms are not able to respond appropriately to change requirements of hemodynamics, which leads to aggravation of liver failure and portal hypertension syndrome.

The role of inflammation, bacterial translocation and infection in liver cirrhosis

It is well known that patients with liver cirrhosis are more predispose to bacterial infections and, in particular, to spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract or respiratory tract infections, anaerobes infections such as *Clostridium difficile* [43, 44]. The low capacity to make an efficient clearance of bacteria is related primarily to impaired cellular immune function of macrophages and monocytes. As well, phagocyte function suppression of the neutrophil and the deficiencies that appear in the complement system plays an important role in the immunosuppression of patients with liver cirrhosis [45, 46, 47]. On the other hand, the increase of intestinal permeability in liver cirrhosis and portal hypertension facilitate the transition of the bacteria from the gastrointestinal tract to mesenteric lymph nodes. Bacterial translocation from the intestine, primarily *Escherichia coli*, plays a significant role in the development of spontaneous infections, in particular of the spontaneous bacterial peritonitis [48]. The presence of bacteria or bacterial products in splanchnic lymph nodes, ascites fluid or

deficiențele care apar în sistemul complementar joacă un rol important în imunosupresia pacienților cu ciroză hepatică [45, 46, 47]. Pe de altă parte, creșterea permeabilității intestinale în ciroza hepatică și HTP facilitează tranziția de bacterii din tractul gastro-intestinal la ganglionii limfatici mezenteriali. Translocația bacteriană din intestin, în primul rând a *Escherichie coli*, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea infecțiilor spontane, în special, a peritonitei bacteriene spontane [48]. Prezența bacteriilor sau a produselor bacteriene în ganglionii limfatici splanhnic, în lichidul ascitic sau în circulația teritoriului splanhnic, contestă în mod semnificativ echilibrul homeostazei hemodinamice și a statutului circulator hiperdinamic. Translocația bacteriană activează monocitele și limfocitele, după care, cresc nivelurile de citokine proinflamatorii circulante, cum ar fi TNF- α și IL-6 care, acționând ca o „furtună de citokine”, duce la activarea ulterioară a NO [49]. Acest răspuns inflamator mărește și mai mult disfuncția circulatorie și agravează statutul vasodilatator [50]. Au fost propuși mai mulți markeri care ar sugera prezența efectului translocației bacteriene. A fost constatat că proteina care răspunde de conjugarea lipopolizaharidelor este sintetizată în ficat ca răspuns la bacteremie, iar nivelele ei crescute la pacienții cu ciroză corelează cu activarea diferitelor sisteme vasoactive, citokine proinflamatorii și a NO [51]. Mai multe studii au fost dedicate aprecierii ADN-ului bacterian în plasmă și derivații ei la pacienții cu ciroză hepatică [52, 53]. La pacienții cu ciroză, infestarea lichidului ascitic este frecventă (de exemplu, în peritonita bacteriană spontană), iar aceasta reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea disfuncțiilor circulatorii sistemice și renale [54, 55]. Procesul infecțios-inflamator, în unele cazuri, poate genera un răspuns sistemic al organismului care este exprimat prin febră, creșterea FCC, dezvoltarea insuficienței respiratorii, activarea sistemului imunitar și, chiar dezvoltarea sepsisului [56]. Patologiile infecțioase bacteriene severe și, în special, peritonita bacteriană spontană, reprezintă principalele cauze pentru dezvoltarea SHR (aproximativ 33% din pacienții cu peritonită bacteriană spontană dezvoltă SHR) [57, 58]. Tratamentul îndreptat spre ameliorarea sindromului de suprapopulare bacteriană, îmbunătățirea tranzitului intestinal și al sistemului imun reduce translocația bacteriană. Astfel, administrarea tratamentului antibacterian, a prebioticeilor, probioticeilor și a medicamentelor care sporesc tranzitul intestinal, au efect benefic [59, 60]. Conform unei meta-analize, beta-blocantele pot reduce, de asemenea, timpul de tranzit gastrointestinal și, respectiv, pot reduce suprainfectarea bacteriana prin translocație intestinală [61]. În contrar, *Mandorfer* și colegii săi, cercetând efectele beta-blocantelor neselective asupra pacienților cu ciroză hepatică, au ajuns la concluzia că această grupă de medicamente reduce semnificativ presiunea portală și scade riscul sângerărilor variceale, însă administrarea lor îndelungată are efecte nefaste asupra apariției și evoluției peritonitei bacteriene spontane și a SHR [62]. Conform datelor acestor autori, administrarea de durată a beta-blocantelor neselective în perioada pretransplant, duce la o supraviețuire redusă a acestor pacienți în perioada posttransplant. Cercetătorii recomandă de a evita ad-

the splanchnic territory circulation contests significantly the balance of hemodynamic homeostasis and hyperdynamic circulatory status. Bacterial translocation activates monocytes and lymphocytes, and then increase circulating proinflammatory cytokines levels, such as TNF- α and IL-6, acting as a “cytokine storm” leads to further activation of the NO [49]. This inflammatory response increases circulatory dysfunction and aggravate vasodilator status [50]. There have been proposed several markers that suggest the presence of bacterial translocation effect. It was found that the protein responsible for conjugation of lipopolysaccharide is synthesized by the liver as a response to bacteremia, and its high levels in patients with cirrhosis correlates with the activation of different vasoactive systems, proinflammatory cytokines and NO [51]. Several studies have been devoted to assessing of the bacterial DNA in plasma and its derivatives in patients with cirrhosis [52, 53]. In patients with liver cirrhosis, ascites fluid infestation is frequently (eg. spontaneous bacterial peritonitis), and this is an important risk factor for the development of systemic circulatory and renal dysfunction [54, 55]. In some cases infectious-inflammatory process may cause a systemic response of the body, which is expressed by fever, increased heart beats, development of respiratory failure, activation of immune system, and even the development of sepsis [56]. Severe bacterial infections pathologies, in particular, spontaneous bacterial peritonitis, are the main causes for the development of hepatorenal syndrome (HRS). Approximately 33% of patients with spontaneous bacterial peritonitis develop HRS [57, 58]. Treatment directed at melioration of overcrowding bacterial syndrome, improvement of intestinal transit and immune system reduces bacterial translocation. Thus, administration of antibacterial treatment, the prebiotics, probiotics and drugs that enhance intestinal transit have a beneficial effect [59, 60]. According to a meta-analysis beta-blockers may also reduce, gastrointestinal transit time, that may reduce bacterial superinfection by intestinal translocation [61]. In contrary, *Mandorfer et al.*, studying the effects of non-selective beta-blockers to patients with liver cirrhosis, concluded that this group of drugs significantly reduce portal pressure and decreases the risk of variceal bleeding, but their prolonged administration have adverse effects on the emergence and evolution of spontaneous bacterial peritonitis and HRS [62]. According to these authors term administration of non-selective beta-blockers in pretransplant period lead to reduced survival of these patients in posttransplant period. Researchers recommend avoiding administration of nonselective beta-blockers in patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis.

Thus, it can be stated that bacterial infections in liver cirrhosis plays an important role in aggravation of portal hypertension complications. Pathophysiological mechanisms of superinfection are very complex. Intestinal bacterial translocation leads to the activation of proinflammatory mediators by development of a homeostatic imbalance in hepatic hemodynamics, which worsens liver failure and portal hypertension syndrome. These changes may induce acute renal failure and diverse systemic circulatory dysfunction, which can con-

ministrarea beta-blocantelor neselective la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu peritonită bacteriană spontană.

Astfel, se poate de afirmat că infecțiile bacteriene în ciroza hepatică joacă un rol important în agravarea complicațiilor HTP. Mecanismele patofiziologice ale suprainfectării sunt foarte complexe. Translocarea bacteriană intestinală duce la activarea mediatorilor proinflamatorii cu dezvoltarea unui dezechilibru homeostatic al hemodinamicii hepatice care agravează insuficiența hepatică și sindromul de HTP. Aceste modificări pot induce insuficiența renală acută și diverse disfuncții circulatorii sistemice care, ulterior, pot contribui la dezvoltarea sindromului de insuficiență multiorganică.

Concluzii

În ultimii ani, s-au îmbunătățit considerabil cunoștințele cu privire la mecanismele proceselor patologice în bolile hepatice cronice. Complicațiile hemodinamicii portale, splanhnice și sistemice în ciroza hepatică sunt legate de procesul inflamator și fibrotic în ficat, precum și de translocarea bacteriană intestinală. Aceste complicații extrahepatice cuprind modificări în numeroase sisteme și organe și pot fi considerate ca un sindrom de insuficiență multiorganică. Vasodilatarea arterială și complianța vasculară crescută sunt direct legate de modificările cardiace și hemodinamice. În SHR și hipertensiunea porto-pulmonară predomină vasoconstricția care, conform mecanismelor fiziopatologice, este reactivă și compensatorie.

În ciroza hepatică, modificările hemodinamice hepatice și splanhnice sunt în strânsă legătură cu dereglările hemodinamicii centrale, cu funcția cordului, cu modificările circulatorii în pulmoni și rinichi. Disfuncțiile sistolice și diastolice ale cordului pot contribui la dezvoltarea SHR, parte componentă a așa-numitului sindrom cardio-renal.

Cunoașterea mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor cirozei hepatice este esențială în ceea ce privește alegerea opțiunii farmacologice vasoactive cu efecte specifice asupra fibrogenezei și ale sindromului de HTP.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe/references

1. Sherlock S., Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary system*. 11th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2002: 147-186.
2. Marra F, Parola M. Cells in the liver – functions in health and disease. In: Gines P, Kamath P, Arroyo V, editors. *Chronic Liver Failure. Mechanisms and Management*. 1 st ed. New York: Springer; 2011; pp. 3-32.
3. Matsumura H., Shimizu Y., Ohsawa Y., Kawahara A., Uchiyama Y., Nagata S. Necrotic death pathway in Fas receptor signaling. *J Cell Biol*, 2000; 151: 1247-1256.
4. Rockey D. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis*, 2000; 4: 319-355.
5. Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1655-1669.
6. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*, 2009; 51: 212-223.
7. Nolan J. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology*, 2010; 52: 1829-1835.
8. Bilzer M., Roggel F., Gerbes A. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*, 2006; 26: 1175-1186.
9. Szabo G., Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 1321-1329.
10. Friedman S. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*, 2008; 88: 125-172.
11. Lee U., Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011; 25: 195-206.
12. Friedman S., Sheppard D., Duffield J., Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*, 2013; 5: 167sr1.
13. Rockey D. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 2006; 10: 459-79.

tribute to the development of multiorgan failure syndrome.

Conclusions

In recent years, have greatly improved the knowledge on the mechanisms of pathological processes in chronic liver diseases. Complications of portal, splanchnic and systemic hemodynamics in liver cirrhosis are related to inflammatory and fibrotic process in the liver and the intestinal bacterial translocation. These extrahepatic complications include changes in systems and organs and can be considered as a syndrome of multiorgan failure. Arterial vasodilation and increased vascular compliance are directly related to cardiac and hemodynamic changes. In HRS and portopulmonary hypertension prevails vasoconstriction, which is reactive and compensatory under pathophysiological mechanisms.

In cirrhosis splanchnic and hepatic hemodynamic changes are closely related to disorders of the central hemodynamics, cardiac function, with circulatory changes in lungs and kidneys. Systolic and diastolic cardiac dysfunction may contribute to the development of HRS, part of the so-called cardio-renal syndrome.

The knowledge of development complications mechanisms of liver cirrhosis is essential in choosing the vasoactive pharmacological option with specific effects on fibrogenesis and portal hypertension syndrome.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

14. García-Pagán J., Gracia-Sancho J., Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012; 57: 458-461.
15. De Leve L. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest*, 2013; 123: 1861-1866.
16. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*, 2002; 1: 1.
17. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*, 2012; 32: 199-213.
18. Gao B., Seki E., Brenner D., Friedman S., Cohen J., Nagy L., Szabo G., Zakhari S. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; 300: G516-G525.
19. Steib C. Kupffer cell activation and portal hypertension. *Gut*, 2011; 60: 1307-1308.
20. Mortensen C., Andersen O., Krag A., Bendtsen F., Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012; 24: 619-626.
21. Rockey D. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 95-107.
22. Henriksen J., Møller S. Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive substances in cirrhosis. In: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1996. pp. 241-58.
23. Henriksen J., Winkler K. Hepatic blood flow determination. A comparison of 99mTc-diethyl-IDA and indocyanine green as hepatic blood flow indicators in man. *J Hepatol*, 1987; 4: 66-70.
24. Madsen J., Søndergaard S., Møller S. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. *Scand J Gastroenterol*, 2006; 41: 87-92.
25. Benoit J., Granger D. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis*, 1986; 6: 287-298.
26. Hobolth L., Møller S., Grønbaek H., Roelsgaard K., Bendtsen F., Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47: 467-474.
27. Albillos A., Bañares R., González M., Catalina M., Pastor O., Gonzalez R., Ripoll C., Bosch J. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut*, 2007; 56: 259-264.
28. Berzigotti A., De Gottardi A., Vukotic R., Siramolpiwat S., Abraldes J., García-Pagan J., Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*, 2013; 8: e58742.
29. Bendtsen F., Simonsen L., Henriksen J. Effect on hemodynamics of a liquid meal alone and in combination with propranolol in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1992; 102: 1017-1023.
30. Morita H., Abe C. Negative feedforward control of body fluid homeostasis by hepatorenal reflex. *Hypertens Res*, 2011; 34: 895-905.
31. Lauth W. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res*, 2007; 37: 891-903.
32. Jalan R., Forrest E., Redhead D., Dillon J., Hayes P. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in an? *Gut*, 1997; 40: 664-670.
33. Kapoor D., Redhead D., Hayes P., Webb D., Jalan R. Systemic and regional changes in plasma endothelin following transient increase in portal pressure. *Liver Transpl*, 2003; 9: 32-39.
34. Jiménez-Sáenz M., Soria I., Bernardez J., Gutierrez J. Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology*, 2003; 37: 1494.
35. Gülberg V., Haag K., Rössle M., Gerbes A. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 2002; 35: 630-634.
36. Zipprich A., Steudel N., Behrmann C., Meiss F. et al. Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2003; 37: 385-392.
37. Lauth W., Greenway C., Legare D. Effect of hepatic nerves, norepinephrine, angiotensin, and elevated central venous pressure on postsinusoidal resistance sites and intrahepatic pressures in cats. *Microvasc Res*, 1987; 33: 50-61.
38. Møller S., Henriksen J., Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol*, 2014; 20 (42): 15499-15517.
39. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*, 2007; 41 (Suppl. 3): S288-S294.
40. Alam I., Bass N., Bacchetti P., Gee L., Rockey D. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 199-203.
41. Zipprich A., Mehal W., Ripoll C., Groszmann R. A distinct nitric oxide and adenosine A1 receptor dependent hepatic artery vasodilatory response in the CCl4-cirrhotic liver. *Liver Int*, 2010; 30: 988-994.
42. Wiest R., Groszmann R. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*, 2002; 35: 478-491.
43. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G., Zola E., Mazza E., Salinas F., Donà S., Fagioli S., Sticca A. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*, 2007; 45: 223-229.
44. Bajaj J., O'Leary J., Wong F., Reddy K., Kamath P. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut*, 2012; 61: 1219-1225.
45. Mookerjee R., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G., Hodges S., Davies N., Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*, 2007; 46: 831-840.
46. Grønbaek H., Sandahl T., Mortensen C., Vilstrup H., Møller H., Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012; 36: 173-180.
47. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012; 56 (Suppl. 1): S1-12.
48. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012; 61: 297-310.
49. Gustot T., Durand F., Lebrec D., Vincent J., Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50: 2022-2033.
50. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 2008; 28: 26-42.
51. Albillos A., de la Hera A., González M., Moya J., Calleja J., Monserrat J., Ruiz-del-Arbol L., Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*, 2003; 37: 208-217.

52. Bellot P, García-Pagán J, Francés R, Abraldes J, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2010; 52: 2044-52.
53. Mortensen C, Karlsen S, Grønbaek H, Nielsen D, Frevert S, Clemmesen J, Møller S, Jensen J, Bendtsen F. No difference in portal and hepatic venous bacterial DNA in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *Liver Int*, 2013; 33: 1309-1315.
54. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 2003; 38: 1210-1218.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 2010; 53: 397-417;
56. Leithead J, Ferguson J, Bates C, Davidson J, Lee A, Bathgate A, Hayes P, Simpson K. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*, 2009; 58: 443-449.
57. Follo A, Llovet J, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull M, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*, 1994; 20: 1495-1501.
58. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis*, 2012; 59: 874-885.
59. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R. et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 2000; 31: 858-863.
60. Tazi K, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, Poirel O, Rabiller A, Lebrec D. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology*, 2005; 129: 303-314.
61. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs A. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*, 2009; 29: 1189-1193.
62. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P. et al. Nonselective β -blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 2014; 146(7): 1680-90.

Librăria de cazuri clinice ale absolvenților Seminarelor Medicale de la Salzburg. Secțiune sub egida Fundației Americano-Austriece (AAF) și a Institutului Medical Deschis (OMI).



OPEN MEDICAL INSTITUTE
Medical Education Beyond Borders

PREZENTARE DE CAZ

Echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice: prezentare de caz

Angel Uchikov^{1†}, Ekaterina Uchikova^{2†},
Velizar Hadzhiminev^{3†*}

¹Universitatea de Medicină din Plovdiv, Departamentul de chirurgie, Plovdiv, Bulgaria;

²Universitatea de Medicină din Plovdiv, Departamentul de obstetrică și ginecologie, Plovdiv, Bulgaria;

³Spitalul Universitar „Sveti Georgi”, Clinica de chirurgie toracică și abdominală, Plovdiv, Bulgaria.

Autor corespondent:

Dr. Velizar Hadzhiminev, MD

Clinica de chirurgie toracică și abdominală

Spitalul Universitar „Sveti Georgi”

66, Peshtersko Road ave., Plovdiv, Bulgaria

e-mail: v.hadjiminev@abv.bg

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice este foarte rar descrisă în literatură.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea unui caz clinic de echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este al doilea caz de echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice, descris în Bulgaria (primul fiind raportat în anul 1953).

Rezumat

Introducere. Echinococoză continuă să fie endemică în Bulgaria. Cea mai frecventă formă este cea hepatică.

Prezentare de caz. Noi raportăm un caz rar de echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice la o pacientă de 70 de ani, cu anamnezic de febră înaltă, icter, greață, vomă și durere în etajul superior al abdomenului, pe parcursul a 10 zile. A fost descoperit un chist hidatic complicat, de dimensiuni mari, în lobul stâng al ficatului, fără comunicare cu arborele biliar. S-a efectuat explorarea căilor biliare, capitonarea chistului hepatic, colecistectomie și coledoco-duodenostomie. Nu a fost înregistrată nicio complicație.

Library of clinical cases of Salzburg Medical Seminars Alumni. Section under the auspices of the American-Austrian Foundation (AAF) and Open Medical Institute (OMI).



OPEN MEDICAL INSTITUTE
Medical Education Beyond Borders

CASE REPORT

A primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts: case report

Angel Uchikov^{1†}, Ekaterina Uchikova^{2†},
Velizar Hadzhiminev^{3†*}

¹Medical University of Plovdiv, Surgery Department, Plovdiv, Bulgaria;

²Medical University of Plovdiv, Obstetrics and Gynecology Department, Plovdiv, Bulgaria;

³University Hospital “Sveti Georgi”, Clinic of abdominal and thoracic surgery, Plovdiv, Bulgaria.

Corresponding author:

Dr. Velizar Hadzhiminev, MD

Clinic of abdominal and thoracic surgery

University hospital „Sveti Georgi”

66, Peshtersko Road ave., Plovdiv, Bulgaria

e-mail: v.hadjiminev@abv.bg

What is not known yet, about the topic

Primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts is rarely described in literature.

Research hypothesis

Case report of a primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts.

Article's added novelty on this scientific topic

It is the second case of primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts described in Bulgaria (the first case was reported in 1953).

Abstract

Introduction. Echinococcosis is still endemic in Bulgaria. The most common site of the hydatid cysts is the liver.

Case presentation. We report on a rare case of a primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts in a 70 years old female patient with history of high fever, jaundice, nausea, vomiting and pain in the upper abdomen lasting for 10 days. We found a big complicated hydatid cyst in the left liver lobe without communication with the bile tree. Exploration of the bile ducts, capitonnage of the liver cyst, cholecystectomy and choledochoduodenostomy were performed. We didn't have any complications.

Discuții. Echinococoză primară a căilor extrahepatice este foarte rară. Cazul nostru este al doilea, descris în Bulgaria. Tratamentul patologiei depinde de stadiu, localizare, dimensiune și de complicațiile chistului.

Concluzii. Tratamentul chirurgical și terapia postoperatorie cu albendazol rămân a fi cele mai bune opțiuni terapeutice.

Cuvinte cheie: echinococoză primară, ducturi biliare extrahepatice.

Introducere

Chistul hidatic este o zoonoză, produsă de parazitul intestinal din familia teniidelor, *Echinococcus granulosus* [1]. Pe mapamond, acest parazit este cel mai des întâlnit în regiunea mediteraneană, în Orient, estul mijlociu și sud-estul Europei, America de Sud, Australia și Noua Zeelandă [2]. Review-urile arată că, cel mai frecvent afectate sunt ficatul (60-70%) și plămâni (15%), dar această patologie poate fi întâlnită în oricare altă parte a corpului [1, 2].

Un diagnostic definitiv impune o combinație de investigații imagistice, serologice și imunologice. Tratamentul chirurgical este de elecție, însă managementul echinococozei hepatice devine tot mai mult conservativ [3]. Chistul hidatic continuă să fie o patologie endemică în Bulgaria, care, în 2011, a înregistrat cea mai mare incidență dintre țările Uniunii Europene [4].

În continuare, vom raporta un caz clinic de echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice.

Prezentare de caz

Pacienta în vârstă de 70 de ani, a fost internată în Departamentul de chirurgie a Spitalului Universitar „Sveti Georgi”, cu următoarele acuze: febră înaltă, icter, greață, vomă și durere în etajul superior al abdomenului în ultimele 10 zile. Examinarea clinică a dezvăluit o formațiune palpabilă, dureroasă, cu pereți îngroșați în regiunea epigastrică.

Testele de laborator relevante la momentul internării au fost următoarele: leucocite – 14.000 /mm³, hemoglobina – 109 g/L, bilirubina totală – 55,8 U/L, bilirubina directă – 37,3 U/L, amilaza serică – 2572 U/L, proteina C reactivă – 40 mg/dL. Testul ELISA a fost pozitiv pentru echinococ.

Ultrasonografia și radiografia abdominală au demonstrat un chist hidatic uriaș, calcificat, cu diametrul de 12 cm în lobul hepatic stâng (Figura 1). La fel, au fost constatate hidropsul vezicii biliare și calculi în interior.

S-a efectuat laparotomie superioară mediană. Explorarea abdomene-

Discussion. A primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts is very rare. Our case was the second of the kind described in Bulgaria. The treatment of the disease depends on the stage, the localization, the size and the complications of the cysts.

Conclusions. Surgical treatment and postoperative therapy with albendazole remain the best treatment options.

Key words: primary echinococcosis, extrahepatic bile ducts.

Introduction

Cyst echinococcosis is a zoonosis produced by the parasitic tapeworm, *Echinococcus granulosus* [1]. Worldwide, the disease is commonly met in the Mediterranean region, the Orient, Middle East, Southeast of Europe, South America, Australia and New Zealand [2]. Reviews show that the most frequently involved organs are liver (60-75%) and lungs (15%), but it can be located in any part of the body [1, 2].

A definitive diagnosis requires a combination of imaging, serologic and immunologic studies. Surgery remains the treatment of choice but the management of liver echinococcosis becomes increasingly more conservative [3]. Hepatic hydatid disease is still endemic in Bulgaria. In 2011, our country had the highest incidence in the European Union [4].

Herein, we report on a rare case of a primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts.

Case presentation

A 70 years old female was admitted to the department of surgery of the University Hospital “Sveti Georgi”, presenting with high fever, jaundice, nausea, vomiting and pain in the upper abdomen lasting for 10 days. The clinical examination revealed a palpable, thick walled, painful formation in the epigastric area. Relevant laboratory findings at the time of admission were following: WBC – 14,000 /mm³, hemoglobin – 109 g/L, total bilirubin – 55.8 U/L, direct bilirubin – 37.3 U/L, serum amylase – 2572 U/L, C-reactive protein – 40 mg/dL. ELISA test was positive for echinococcosis.

Abdominal ultrasonography and X-ray demonstrated a giant calcified hydatid cyst measuring 12 cm in diameter in the left liver lobe (Figure 1). Hydrops of the gallbladder with concretions inside was also detected.

Superior median laparotomy was performed. The exploration of the abdomen revealed a huge suppurated hydatid cyst of the liver (engaged



Fig. 1 Radiografia abdominală (chist hidatic gigant în lobul hepatic stâng).

Fig. 1 Abdominal X-ray which shows a giant hidatic cyst in the left hepatic lobe.

nului a dezvoltat un chist hidatic supurat, gigant, ce implica segmentele 2 și 3 hepatice, ferm aderent la stomac. Chistul a fost plin de puroi și de chisturi-fiice devitalizate. Conținutul chistului a fost evacuat, iar în interior a fost introdus albastru de metilen. Nu au fost detectate fistule între chist și sistemul hepatobiliar.

Au fost explorate vezica biliară, care era tensionată, duodenum și ductul biliar comun, care toate au fost pline de chisturi-fiice vii (2-15 mm în diametru). S-a efectuat colecistectomia și coledoco-duodenostomia (Figura 2). Chistul hidatic a fost tratat cu lavaj cu agent scolicid, capitonaj și omentoplastie. Pacienta a fost externată după 8 zile, afebrilă, cu icter redus. Postoperatoriu, a fost prescris un tratament cu albendazol (Zentel) pentru o durată de 3 luni.

Discuții

Echinococoză este o patologie deocamdată prezentă la noi în țară (*Bulgaria – nota red.*), iar ficatul este organul cel mai frecvent afectat [1, 2]. Formarea unei comunicări dintre chistul hidatic și arborele biliar este una din complicațiile acestei patologii, care a fost raportată, anterior, prin intermediul a câteva cazuri clinice [3, 5, 6]. Echinococoză primară a ducturilor biliare extrahepatice este foarte rară. Primul caz de acest tip a fost publicat în Bulgaria, în anul 1953 [7].

Noi am prezentat un caz de chist hidatic complicat, de dimensiuni mari, localizat în lobul stâng al ficatului (segmentele 2 și 3), fără comunicare cu arborele biliar extrahepatice. Dar, chistul în cauză nu explică formațiunile din vezica biliară și duodenum – multiple chisturi vii, ce produceau icter mecanic (obstrucțiv). Noi considerăm că acest tip de echinococoză primară a căilor biliare extrahepatice este unul foarte rar. Cazul nostru a fost al doilea caz, descris în Bulgaria. Din acest motiv, nu am dispus de alte date, pentru a compara rezultatele intra și postoperatorii. În schimb, Correa S. *et al.* (2001), au descris un caz de echinococoză a căilor biliare extrahepatice în Peru. Ei au efectuat lobectomie, explorarea căilor biliare, sfincteroplastie transduodenală și colecistectomie, cu rezultate postoperatorii foarte bune [8].

Tratamentul echinococozei hepatice depinde de stadiul, localizarea, dimensiunea și complicațiile chistului. Tratamentul implică metode chirurgicale și nechirurgicale. Metodele chirurgicale includ chist-perichist-ectomia totală sau subtotală, hepatectomia parțială, capitonajul, omentoplastia, utilizarea tubului T pentru drenaj și/sau pentru diferite anastomoze biliodigestive [9, 10].

În cazul nostru, luând în considerație

2nd and 3rd segments), firmly adhered to the stomach. The cyst was full of pus and devitalized “daughter cysts”. Its content was evacuated and methylene-blue was applied inside the cavity. No fistulas between the cyst and the hepatobiliary system were detected.

The tense gallbladder and the dilated common bile duct were explored. Each of them was full of many vital “daughter cysts” (2-15 mm in diameter), including the duodenum. Cholecystectomy and choledocho-duodenostomy were performed (Figure 2). The hydatid cyst was treated by scolicidal lavage, capitonnage and omentoplasty. The patient was discharged from the hospital after 8 days, afebrile and with reduction of the jaundice. Postoperative treatment with albendazole (Zentel) was prescribed for 3 months.

Discussion

Echinococcal disease is still presented in our country and the liver is the most common site of the hydatid cyst formations [1, 2]. Communication between hydatid cyst and biliary tree is one of the possible complications of the disease, reported in several case reports [3, 5, 6]. A primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts is very rare. The first such a case is published in Bulgaria in 1953 [7].

We presented a case of a big, complicated hydatid cyst of the left lobe of the liver (2nd and 3rd segments), without established communication with the extrahepatic bile tree. The cyst could not explain the findings in the gallbladder, the common bile duct and the duodenum – many vital echinococcal cysts causing obstructive jaundice. We considered that it was a very rare type of a primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts. Our case was the second of the kind described in Bulgaria. Because of that we did not have data-base to compare our operative and postoperative results with. Correa S. *et al.* (2011) described a case of echinococcosis of the extrahepatic bile ducts in Peru. They performed left lobectomy, exploration of the biliary ducts, transduodenal sphincteroplasty and cholecystectomy with very good postoperative results [8].

The treatment of the hepatic echinococcosis depends on the stage, the localization, the size and the complications of the cysts. It consists of nonoperative and operative methods. The operative methods include total or subtotal cyst-pericystectomy, partial hepatectomy, capitonnage, omentoplasty, usage of T-tube drainage and/or different biliodigestive anastomosis [9, 10].

In our case, considering the age of the patient (70 years), the comorbidities and

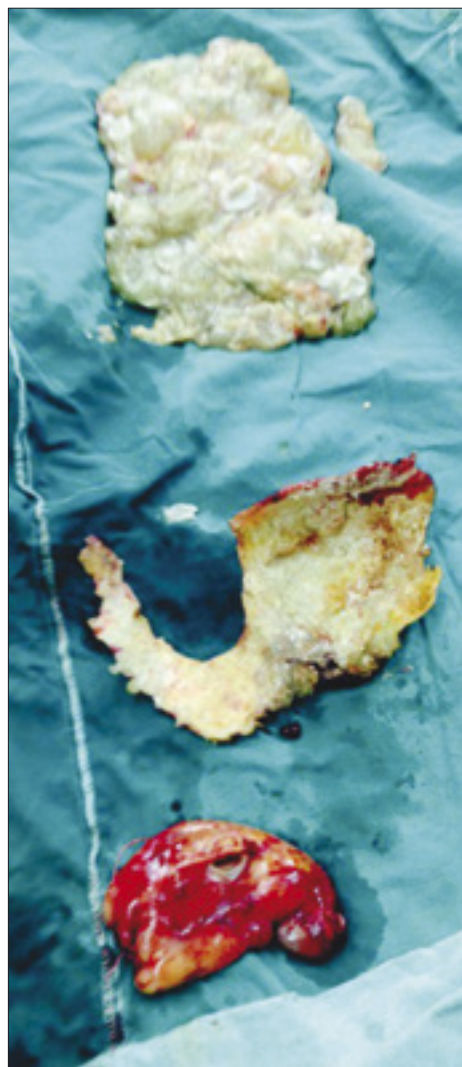


Fig. 2 Piese operatorii ale cazului prezentat.

Fig. 2 Surgical pieces from the presented case.

vârsta pacientei (70 de ani), comorbiditățile și coledocul dilatat, a fost efectuată doar colecistectomia și coledoco-duodenostomia. Nu au fost atestate complicații. Albendazolul rămâne un remediu medicamentos foarte important pentru terapia postoperatorie.

Concluzii

A fost prezentat un caz rar de echinococoză primară a ducturilor biliare extrahepatice. Tratamentul chirurgical și terapia postoperatorie cu albendazol rămân opțiunile terapeutice cele mai bune.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Contribuția autorilor

Toți autorii au participat în mod egal la gestionarea și prezentarea cazului clinic dat.

the dilated ductus choledochus, cholecystectomy and choledochoduodenostomy were performed.

We didn't have any complications. Albendazole should be considered as an important drug to the postoperative therapy.

Conclusions

We report a rare case of a primary echinococcosis of the extrahepatic bile ducts. Surgical treatment and postoperative therapy with albendazole remain the best treatment options.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

All the authors participated equally in the management and presenting the clinical case.

Referințe / references

- Marti-Bonmati L., Menor F., Ballesta A. Hydatid cyst of the liver: rupture into the biliary tree. *AJR*, 1988; 150: 1051-1053.
- Sparchez Z., Osian G., Onica A., Barbanta C., Tantau M., Pascu O. Ruptured hydatid cyst of the liver with biliary obstruction: presentation of a case and review of the literature. *Romanian Journal of Gastroenterology*, 2004; 13 (3): 245-250.
- Baraket O., Feki M., Chaari M., Saidani A. et al. Hydatid cyst open in biliary tract: therapeutic approaches. Report of 22 cases. *Journal of Visceral Surgery*, 2011; 148: xxx.e211-xxx.e216;
- European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological report. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/echinococcosis/pages/index.aspx>.
- Prousalidis J., Kosmidis Ch., Kapoutzis K., Fachantidis E., Harlaftis N., Aletras H. Intrabiliary rupture of hydatid cyst of the liver. *The American Journal of Surgery*, 2009; 197: 193-198;
- Baev B., Vasilev I. Echinococcosis of the extrahepatic bile ducts. *Khirurgiia (Sofia)*, 1953; 6(5): 272-8;
- Busic Z., Amic E., Servis D., Predrijevac M., Stipancic I., Busic D. Common bile duct obstruction caused by the hydatid daughter cysts. *Coll Antropol*, 2004; 28 (1): 325-329.
- Correa Tineo S., Marroquin Vals H., Pinto Paz M., Culqui Levano C., Salinas Alva E. Echinococcosis of intra- and extrahepatic bile ducts. Report of a case at Central Military Hospital. *Rev Gastroenterol Peru*, 2001; 21 (1): 67-72.
- Ettore G., Vennarecci G., Santoro R. et al. Giant hydatid cyst of the liver with a retroperitoneal growth: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2012; 6: 298.
- Elbir O., Gundogan H., Caglikulekci M. et al. Surgical treatment of intrabiliary rupture of hydatid cyst of liver: comparison of choledochoduodenostomy with T-tube drainage. *Dig Surg*, 2001; 18: 289-293.

Ce poate ascunde sforăitul?

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sîrcu^{1*}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Dr. Victoria Sîrcu

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Pacient de 50 de ani, fumător, stomatolog de specialitate. S-a adresat pentru sforăit zgomotos, opriri ale respirației în timpul somnului, periodic senzație de sufocare în somn, transpirații nocturne, senzație de somn neodihnit, nicturie (2-3 micțiuni pe noapte), somnolență diurnă excesivă (inclusiv cu ațipiri la volan), cefalee matinală, tulburări de memorie și incapacitate de concentrare, poftă de mâncare sporită. Din anamnezic: sforăie de peste 10 ani, hipertensiv de 7 ani, diabet zaharat de circa 3 ani. Examenul obiectiv evidențiază obezitate cu IMC = 35 kg/m² (Figura 1), circumferința gâtului



Fig. 1 Pacientul. De notat obezitatea abdominală și gâtul scurt.

Fig. 1 The patient. Notice abdominal obesity and short neck.

What might snoring hide?

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sîrcu^{1*}

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Dr. Sircu Victoria

Division of pneumology and allergology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

A 50 years old patient, stomatologist, current smoker, addressed with noisy snoring, stops of breathing during sleep, periodical shortness of breath during sleep, nocturnal sweating, poor sleep, 2-3 micturitions per night, excessive diurnal sleepiness (also drowsiness during driving), morning headache, memory disorders, inability to concentrate and increased appetite. Physical exam revealed obesity with an IMC=35 kg/m² (Figure 1), neck circumference = 47 cm, abdomen circumference = 116 cm, free nasal breathing, Mallampati score IV - soft palate is not visible (Figure 2). The patient also



Fig. 2 Constituția anatomică a faringelui (scor Mallampati IV).

Fig. 2 Pharynx anatomical constitution (Mallampati score IV).

47 cm, circumferința abdomenului 116 cm, respirație nazală liberă, scor Mallampati IV pentru constituția anatomică a faringelui – palatul moale nu este vizibil (Figura 2). Pacientul a completat scala somnolenței diurne Epworth [1] care a evidențiat un scor de 20 de puncte.

Întrebări:

- [1] Considerând datele anamnestice și examenul clinic, care este cel mai probabil diagnostic?
- [2] Care este prevalența acestei afecțiuni și ce riscuri comportă?
- [3] Ce investigație sugerați pentru confirmare?
- [4] Care tratament este cel mai indicat?

completed the Epworth sleepiness scale [1] and it attained a score of 20 points.

Questions:

- [1] On the basis of history and physical examination what is the most probable diagnosis?
- [2] What is the prevalence of this disease and which risks does it present?
- [3] What investigation do you suggest for confirmation?
- [4] What treatment is the most suitable?

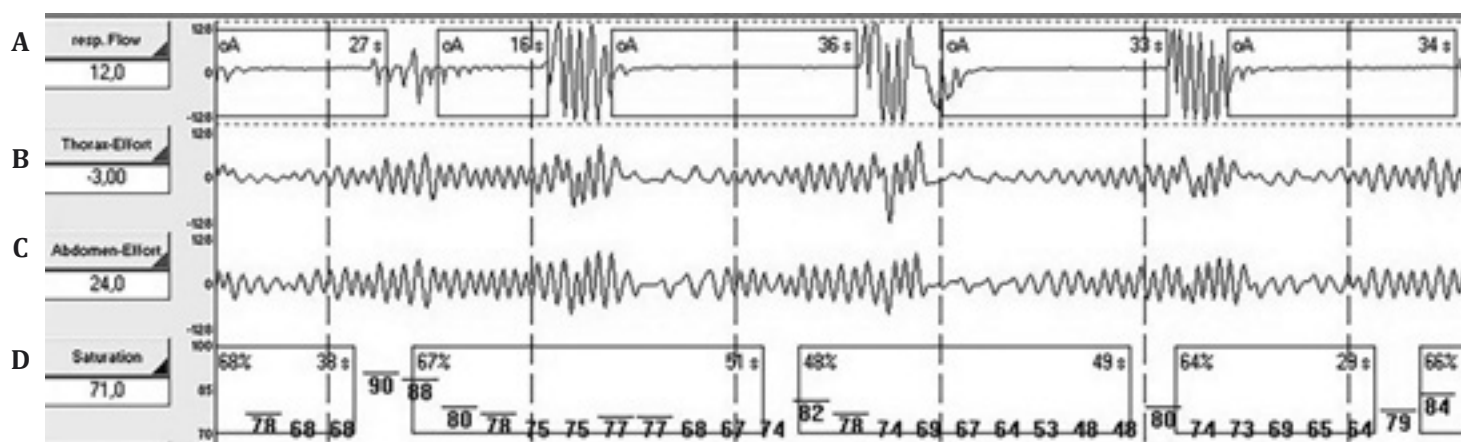


Fig. 3 Înregistrare poligrafică (Polygraphic registering).

A – fluxul oronazal (oro-nasal flux); B – efortul respirator al toracelui (thoracic respiratory effort); C – efortul respirator al abdomenului (abdominal respiratory effort); D – SaO₂.



Fig. 4 Dispozitiv pentru CPAP terapie (Device for CPAP therapy).

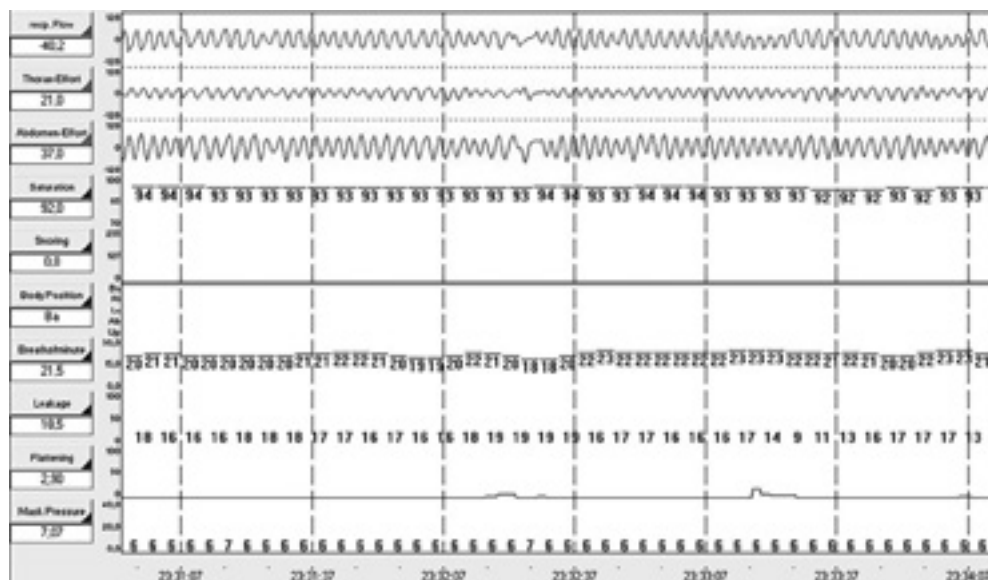


Fig. 5 Poligrafia respiratorie cu CPAP terapie (Respiratory polygraphy with CPAP therapy).

Răspunsuri:

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO), caracterizat prin apariția repetată a episoadelor de obstrucție completă (apnee) sau parțială (hipopnee) a căilor respiratorii superioare în timpul somnului, asociată cu sforăit și somnolență excesivă diurnă [2]. Indicele de apnee-hipopnee (IAH), definit ca și număr total de episoade respective, înregistrate pe oră de somn, este decisiv: diagnosticul SASO se stabilește în prezența unui IAH mai mare de 5.

Prevalența sindromului de apnee obstructivă în somn la populația de vârstă medie este de cel puțin 2% la femei și de 4% la bărbați și sporește semnificativ odată cu înaintarea în vârstă. SASO este mult mai prevalent la persoanele cu diabet, hipertensiune arterială, obezitate, cu modificări constituționale la nivelul gâtului, hipertrofii ale amigdalelor sau prezența vegetațiilor adenoidiene. Consumul de alcool, de sedative sau tranchilizante contribuie suplimentar la relaxarea musculaturii de la nivelul gâtului în timpul somnului. Complicațiile SASO sunt: accidente rutiere, profesionale, casnice; moarte subită în somn; atacuri ischemice cerebrale sau coronariene; infarct miocardic acut; hipertensiune arterială sistemică; hipoventilație diurnă; hipertensiune pulmonară; cord pulmonar cronic; scăderea libidoului etc.

Poligrafia respiratorie, care reprezintă înregistrarea continuă, pe durata unei nopți, a fluxului aerian nazobucal, sforăitul, electrocardiograma într-o singură derivație, efortului respirator toraco-abdominal, saturației cu oxigen a sângelui arterial, mișcărilor gambei, poziției corpului etc [3]. Polisomnografia mai include și înregistrarea continuă a electroencefalogramei (și, de regulă, se face în laboratoare de somn). La pacientul prezentat, pe traseul poligrafiei respiratorii (Figura 3) au fost înregistrate mai multe episoade de reducere în amplitudine a fluxului oro-nazal (A) cu peste 90%, cu durata peste 10 secunde (apnei), însoțite de efort respirator prezent (B și C), continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative (D). Poligrafia a confirmat diagnosticul de apnee în somn de tip obstructiv sever (IAH egal cu 90 de evenimente pe oră, SaO₂ medie nocturnă a fost de 84%).

Tratamentul SASO este complex și multidisciplinar, diferă în funcție de severitatea bolii. Terapia de prima linie este presiunea pozitivă continuă pe mască nazală (l. engl. *Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP), care și-a dovedit eficiența [4] prin: reducerea numărului de apnee și hipopnee, îmbunătățirea arhitecturii somnului, scăderea somnolenței diurne și diminuarea simptomatologiei (Figura 4). După poligrafie/polisomnografie inițială, se titrează presiunea pozitivă în conductele aeriene, capabilă să julezeze manifestările SASO prin prevenirea colabării căilor aeriene superioare. La pacientul prezentat, prin poligrafie respiratorie repetată a fost titrată o presiune medie de 7 mm H₂O (relativ joasă), capabilă să prevină evenimentele obstructive cu o toleranță bună a CPAP terapiei. Terapiile alternative includ metodele de îndepărtare a factorilor favorizanți: scădere în pondere, renunțarea la fumat și la alcool, igiena somnului, proteze mandibulare, tratamentul comorbidităților și tratamentul chirurgical.

Bibliografie / references

1. Johns M.W. A New Method For Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991; 14(6): 540-545.
2. Verbraecken J. Obstructive sleep apnoea syndrome. In: Simonds A. K., de Backer W. (Eds). *Respiratory Sleep Medicine*. European Respiratory Society, Lausanne, Switzerland, 2011.
3. Berry R. B. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update

Answers:

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA), that is characterized by the appearance of repetitive episodes of complete (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of upper airways during sleep and associated with snoring and excessive day sleepiness [2]. The Apnea-Hypopnea Index (AHI) represents the total number of respective episodes registered per hour. OSA diagnosis is established in the presence of an AHI more than 5.

Among the population of average age the prevalence of OSA is at least 2% for women and 4% for men and it increases significantly with aging. OSA is more prevalent in patients with diabetes, arterial hypertension, obesity, those with neck constitutional changes, tonsils' hypertrophy or adenoids. Alcohol, sedative or tranquilizers consumption also contributes to neck muscles relaxation during sleep. OSA complications are: driving, professional or domestic accidents; sudden death during sleep; cerebral or heart ischemic attacks; acute myocardial infarction; systemic arterial hypertension; daily hypoventilation; pulmonary hypertension; chronic *cor pulmonale*; decreased libido etc.

Respiratory polygraphy performs a continuous recording of the nasobucal air flux, of snoring, of ECG (a single derivation), of thoracic-abdominal respiratory effort, of oxygen saturation in arterial blood, of calf movements, of body position etc. during a night time [3]. Polysomnography supplementary includes continuous registration of electroencephalography (that is why it is usually performed in a sleep laboratory). Our patient presented on the respiratory polygraphy (Figure 3) a few episodes of the oronasal flux (A) that decreased in amplitude with more than 90%, with a duration of over than 10 seconds (apneas), accompanied by respiratory effort (B and C), that continued during the whole period of air flux absence associated with important desaturations (D). Polygraphy confirmed the diagnosis of severe obstructive sleep apnea (AHI=90 events per hour, average nocturnal SaO₂=84%).

OSA's treatment is complex and multidisciplinary and it varies according to disease severity. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) – is the first line therapy [4]. It demonstrated its efficiency by: reducing the number apnea and hypopnea events, improving sleep structure, diminishing day sleepiness and symptomatology (Figure 4). Positive pressure from the airways is titrated after initial polygraphy/polysomnography, which is able to regulate OSA manifestations by preventing upper airways collapse. This patient demonstrated an average positive pressure of 7 mm H₂O (relatively low) at repetitive respiratory polygraphy. This pressure is capable of preventing obstructive events with a good tolerance of the CPAP therapy.

Alternative therapies include the methods of removing the contributing factors such as: weight loss, smoking and alcohol cessation, sleep's hygiene, mandibular devices, treatment of comorbidities and surgical treatment.

- of the 2007. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2012; 8(5): 597-619.
4. Epstein L. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2009; 5(3): 263-276.

DEZVOLTAREA NEUROPSIHCĂ ȘI EVALUAREA NEUROLOGICĂ A SUGARULUI ȘI COPILULUI DE VÂRSTĂ MICĂ

(monografie)

Autor: Svetlana Hadjiu

Editura Sirius, Chișinău, 2014

Ultima decadă a secolului XX a fost definită de către OMS drept perioadă de studiu a creierului. Această perioadă este marcată de apariția unor științe noi, care încearcă până în prezent să pătrundă în esența dereglărilor la nivel de moleculă, genă, neuron. Cu pași rapizi se dezvoltă neurobiologia, neurogenetica, neuropsihologia (compartimente ale neuropediatriei), studiile experimentale imunologice aflându-se în avangarda cercetărilor științifice fundamentale din domeniul neurobiologiei. Cu toate acestea, în multe cazuri, mecanismele bolilor sunt incerte și neconcludente. În pofida arsenalului din dotare, constituit din recente descoperiri și înalte tehnologii, clinicianul nu întotdeauna primește răspuns la toate întrebările despre diagnostic, având o continuă nevoie de noi cunoștințe în domeniul neuropediatriei – domeniu supus în permanență unor modificări inovative.

În acest context, monografia intitulată „Dezvoltarea neuropsihică și evaluarea neurologică a sugarului și copilului de vârstă mică”, elaborată de dna Svetlana Hadjiu, doctor conferențiar, compartimentalizează cunoștințele vaste, selectate cu minuțiozitate în domeniul neurodezvoltării, particularitățile examenului neurologic și sindromologic, reflectă importanța corectitudinii diagnosticului la sugar și la copilul de vârstă mică. Monografia are la bază conceptul că dereglările neurologice la copii sunt uneori subtile și incomplete, din care motiv pot rămâne neobservate de către părinți și medici. Dificultatea diagnosticului evolutiv al bolilor neurologice la copilul mic este pusă în valoare. Pentru orice specialist pediatru și neurolog de copii, examenul neurologic este punctul de pornire și „cheia diagnosticului” în evalu-

NEUROPSYCHIC DEVELOPMENT AND NEUROLOGIC EVALUATION OF INFANTS AND YOUNG CHILDREN

(monograph)

Author: Svetlana Hadjiu

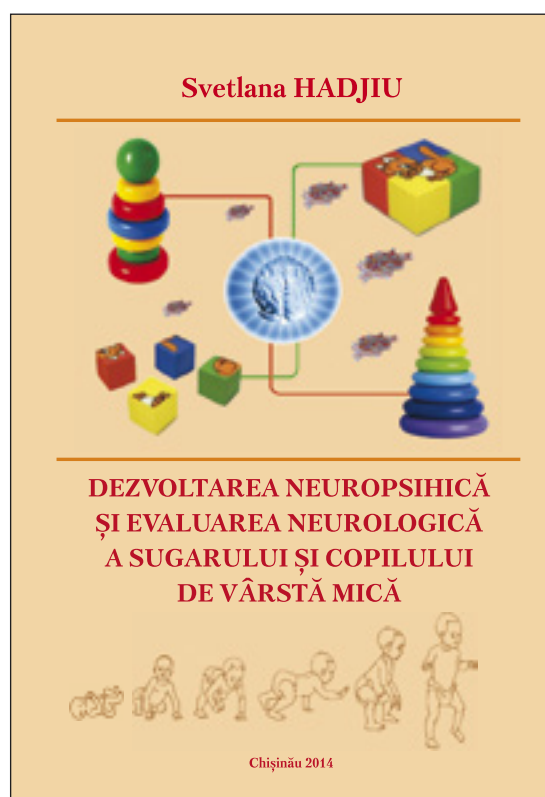
Editura Sirius, Chisinau, 2014

The last decade of the 20th century has been defined by the MHO as the period of brain research. During this period new fields of science have emerged and even today they are trying to enlighten the causes of disorders at molecular, genetic and neural levels. We can notice a massive development of neurobiology, neurogenetics, neuropsychology (fields of neuropediatrics), the experimental immunological studies leading the fundamental research in the domain of neurobiology. However, in many cases, the mechanisms of diseases remain uncertain and inconclusive. In spite of latest discoveries and high technologies, the clinician does not always receive appropriate responses to diagnostic questions, this making him being continually in need of new knowledge in the field of neuropediatrics – a field that is exposed to permanent innovative changes.

In this context, the monograph entitled “*Neuropsychic development and neurologic evaluation of infants and young children*”, elaborated by Svetlana Had-

jiu, PhD, PA, reviews with scrupulosity the vast knowledge in the field of neurodevelopment, the particularities in terms of neurological examination and semiology, and highlights the importance of the correct diagnosis in infants and young children. The monograph is based on the fact that neurological disturbances in children are often subtle and incomplete, therefor remaining unobserved by parents and doctors. This work highlights the difficulties of an evolutive diagnosis of neurological disorders in young children. For every specialist in paediatrics and child neurology the neurological examination is the starting point and the “key of diagnosis” for a good neurological appraisal of the child.

The monograph contains 10 constitutive parts reflecting



area neurologică a copilului.

Monografia este proiectată din 10 părți constitutive care reflectă detaliat toate particularitățile examenului neurologic general și sindromologic al copilului. Autoarea evidențiază aspectele evolutive ale comportamentului motor, cognitiv, ale conduitei verbale și socio-afective, care sunt influențate de vârstă și de acțiunea factorilor nocivi. Sunt propuse diverse scheme și metode de apreciere a criteriilor de neurodezvoltare, printre ele testul Denver II și screening-ul Amiel Tison și Gosselin, care vor fi utile în depistarea tulburărilor neuropsihice și al gradului de retard mintal la copil. În unul din capitole, sunt reamintite sindroamele neurologice întâlnite la copil și modalitatea de stabilire al diagnosticului neurologic, unul din imperativele majore ale neurologiei, în general, și ale neuropsihiatriei, în particular.

În ultimele două-trei decenii, dezvoltarea neuroștiințelor a luat o mare amploare. Datorită progreselor tehnico-științifice, mijloacele contemporane de investigație imagistice și imunologice au revoluționat impresionant metodele de diagnostic, creând noi oportunități în cunoașterea neuroplasticității și neurotroficității creierului și oferind informații prețioase privind organizarea și funcția fiziologică și patologică a creierului. Astfel, în ultimul capitol, prin prisma propriilor investigații, autoarea sugerează rolul factorilor neurotrofici în procesele neurodevelopmentale la copiii cu leziuni ale SNC. Au fost obținute date impresionante, care vin să confirme rolul acestor substanțe miraculoase asupra plasticității neuronale, invocând necesitatea administrării lor în perioada timpurie la copiii cu unele probleme neurologice.

Editarea acestui studiu monografic științific, parte componentă a artei medicale în necesitatea continuă de cunoaștere, oferă o lucrare fundamentală și actuală, care inserează problemele comune ale neurologiei pediatrice. Lecturarea acestei lucrări este deosebit de necesară specialiștilor de diverse specialități medicale, la fel și pentru studenți și rezidenți, deoarece este captivantă și plină de asocieri care țin de particularitățile de dezvoltare ale sistemului nervos, relaționate cu vârsta copilului. De asemenea, în lucrare găsim o perspectivă științifică valoroasă prin prisma aspectelor puse în discuție.

Monografia este importantă și actuală, este expusă într-un limbaj profesionist, cu un profund sens clinico-științific, conține un volum mare de cercetări științifice contemporane și va servi drept un suport valoros pentru toți specialiștii interesați de domeniul neurologiei pediatrice.

Stanislav Groppa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM șef catedră, Catedra de neurologie, Facultatea de Educare Continuă în Medicină și Farmacie, USMF „Nicolae Testemițanu”, vicepreședinte al ASM

detailed particularities of the general neurological and semiotic examination in children. The author emphasises the evolutive aspects of motor, cognitive, verbal and socio-affective behaviours that are age dependent and influenced by risk factors. The author proposes diverse schemes and methods of assessment of neurodevelopmental criteria such as Denver II test and Amiel Tison and Gosselin screening, which would be efficient in detecting neuropsychic disorders and the degree of mental retardation in children. The last chapter recalls child's neurological syndromes and the methods to establish the neurological diagnosis, one of the major imperatives of the neurology in general and particularly in neuropsychiatry.

The last two decades have been marked by an important development of neurosciences. Techno-scientific progress, imaging and immunologic technics contributed to impressive development of diagnostic methods in that way creating new opportunities in studying neuroplasticity and brain neurotrophic factors, and providing precious information about the organization and physiological and pathological functions of the brain. Thereby, in the last chapter, in the light of her own investigations the author suggests the role of neurotrophic factors in neurodevelopmental processes in children with injuries of the CNS. Impressive results have been observed confirming the impact of these miraculous substances on neural plasticity, thus invoking the necessity of their early administration to children with several neurological issues.

The publication of this scientific monographic study, which constitutes a part of medical art in the continuous need of knowledge, offers a fundamental and actual work combining common problems on paediatric neurology. Reading this work is particularly recommended to specialists on diverse medical domains, as well to students and to specialty medicine residents, because it is captivating and full of associations regarding age related particularities of development of the child's nervous system. We can also find in this work a valuable scientific perspective in the light of the discussed aspects.

The monograph is important and actual, it is written in a professional language with a deep clinical scientific sense, and it contains a large volume of latest scientific studies and it will serve as valuable support for all the specialists interested in the paediatric neurology.

Stanislav Groppa, PhD, university professor, academician of ASM chairman, Chair of neurology, Faculty of Continuous Education in Medicine and Pharmacy, *Nicolae Testemițanu* SUMPh, vicepresident of ASM

ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI GENETICE ÎN PATOGENIA CARENȚEI VITAMINEI D ÎN PERIOADELE PRE- ȘI POSTNATALĂ DE DEZVOLTARE A COPILULUI

(monografie)

Autor: Alexandru Voloc

Editura Alfa, Iași, 2015

Monografia dlui conf., dr. Alexandru Voloc, constituie rodul muncii sale de mai mult de 10 ani în domeniul studiului metabolismului vitaminei D, dereglărilor metabolice, manifestărilor clinice și paraclinice ale carenței vitaminei D, care a permis de a constata impactul pozitiv al suplimentării cu vitamina D în ultimul trimestru al sarcinii și dezvoltării intrauterine a fătului, de rând cu scăderea incidenței hipocalcemiei neonatale.

Amploarea problemei, atât în plan mondial, cât și național, fezabilitatea și costul efectiv al profilaxiei specifice antenatale a hipovitaminozei D, obligă medicii practicieni, implicați în asistența medicală a femeilor gravide și copiilor de diferite vârste, să întreprindă toate măsurile întru redresarea situației create.

Cercetările în cauză impresionează cititorul prin numărul de copii antrenați în studiu, prin împărțirea lor în diferite loturi și subloturi, prin compararea lor cu cei din diferite țări, prin amploarea și diversitatea cercetărilor efectuate, începând cu examenul fizic al subiecților antrenați în studiu, măsurările antropometrice, investigațiile clinice și de laborator, analizele biochimice care reflectă starea organelor țintă implicate în metabolismul fosfo-calcic, al metabolizării vitaminei D etc.

Reieșind din sarcinile principale ale studiului, autorul a cercetat care este impactul administrării vitaminei D în perioada pre- și postnatală de dezvoltare a copilului, inclusiv carența de calciu/produse lactate la diferite vârste, fără a se limita doar la unele explicații clasice (de rutină) ci a recurs la foarte multe investigații extrem de costisitoare și de o mare valoare interpretativă, cum ar fi determinarea statutului vitaminei D [25-(OH) vit. D₃], concentrației serice a hormonului

CLINICAL-BIOLOGICAL AND GENETIC ASPECTS IN PATHOGENESIS OF VITAMIN D DEFICIENCY IN THE PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT OF THE CHILD

(monograph)

Author: Alexandru Voloc

Editura Alfa, Iasi, 2015



The monograph, written by Alexandru Voloc, PhD, associate professor, is the fruit of his work of more than 10 years in the study of vitamin D metabolism, metabolic disorders, clinical and laboratory manifestations of vitamin D deficiency, which allowed to ascertain the positive impact of vitamin D supplementation in the last trimester of pregnancy and intrauterine development of the fetus, along with decreased incidence of neonatal hypocalcaemia.

The magnitude of the problem, both globally and nationally, feasibility and cost-effectiveness of specific antenatal prevention of vitamin D deficiency, make practitioners involved in the care of pregnant women and children of various ages take all measures to improve the situation.

The research in question impresses the reader by the number of children involved in the study, their distribution into different groups and subgroups, the comparison made between the children from different

countries, amplitude and diversity of research conducted, namely physical examination of the subjects involved in the study, anthropometric measurements, clinical and laboratory investigations, biochemical analyzes that reflect the condition of target organs involved in the phosphocalcic metabolism of vitamin D metabolism etc.

Given the main tasks of the study, the author has researched the impact of vitamin D intake in the pre- and postnatal development of the child, including calcium deficiency/dairy products at different ages, but he did not limit to some traditional (routine) explanations. The author has conducted a lot of investigations which are extremely costly and have great interpretative value, such as vitamin D status determination [25-

paratiroid, polimorfismului receptorilor vitaminei D, studiului contribuției genei *klotho* în dezvoltarea pubertară a fetelor din Franța și Republica Moldova, comparării corelației statutului vitaminei D, aportului de calciu și a genotipului receptorilor vitaminei D atât la copiii din Republica Moldova cât și la cei din Franța, aportului alimentar al calciului/produselor lactate și a sănătății osoase a copiilor supuși studiului în cauză.

Punându-și scopul de a studia impactul infestației cu helminți asupra părții codificatoare a receptorului pentru vitamina D, autorul, de comun cu savanții din Franța, au infirmat ipoteza că, carența vitaminei D ar servi drept fundal de o infestație mai frecventă cu helminți.

Reieșind din rezultatul studiului efectuat, autorul a elaborat recomandări concrete de profilaxie specifică a carenței vitaminei D, mărimea dozei zilnice, duratei administrării, categoriilor de populație cărora li se recomandă aceasta profilaxie, care ar permite reducerea incidenței multiplelor patologii, inclusiv a bolilor respiratorii acute.

O importanță deosebită o au schemele mecanismului fiziopatologic al metabolismului vitaminei D, metabolismului calcic, metabolismului fosfatic și al interacțiunii dintre vitamina D, calciu și receptorii vitaminei D, elaborate de către autor. Este constituită lista concretă a copiilor cu risc sporit *vis-a-vis* de polimorfismul receptorilor vitaminei D, polimorfismul genei *klotho* și dereglărilor metabolizării vitaminei D, care necesită să fie investigați mai aprofundat din punct de vedere genetic.

Studiul prezentat în monografie, fiind amplu și complex, efectuat pe etape, pe o perioadă de peste 10 ani, a trasat o direcție nouă în pediatria preventivă cost-efectivă și de tratament individual al carenței de vitamina D și a osteopeniei prin definitivarea unei strategii de profilaxie specifică ante- și postnatală a hipovitaminozei D și a tratamentului individualizat al hipocalcemiilor depistate, în funcție de statutul vitaminic al femeilor gravide, nou-născuților și copiilor mai mari, precum și de polimorfismul genetic al receptorilor pentru vitamina D, de deficiența lactazică și intoleranța/malabsorbția lactozei, pe baza cercetărilor genetice efectuate.

Toate cercetările de laborator au fost efectuate în Franța, în special, cele molecular-genetice, care au fost efectuate sub controlul permanent extern al calității analizelor DEQAS, ceea ce permite autorului să garanteze cu fermitate rezultatele obținute.

În baza celor expuse, consider că monografia „*Aspecte clinico-biologice și genetice în patogenia carenței vitaminei D în perioadele pre- și postnatală de dezvoltare a copilului*” este o lucrare științifică care conține date originale proprii și o analiză minuțioasă și amplă a literaturii de specialitate și care prezintă un interes deosebit pentru savanții preocupați în acest domeniu, pentru procesul de studii și pentru medicina practică, prin prisma unor noi perspective de optimizare a combaterii carenței vitaminei D în perioadele pre- și postnatală de dezvoltare a copilului.

Sergiu Matcovschi, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar,
Director de departament,
Departamentul de medicină internă,
Universitatea de Stat de medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

(OH) vit. D₃], serum concentration of parathyroid hormone, vitamin D receptor polymorphism, study of the *klotho* gene contribution to pubertal development of girls in France and the Republic of Moldova, comparing the correlation of vitamin D status, intake of calcium and vitamin D receptor genotype both in Moldovan and French children, intake of calcium/dairy products and bone health in children involved in the study.

The main purpose of the study being the impact of helminths infestation on the coding part of vitamin D receptor, the author, together with scientists from France, have disproved the hypothesis that vitamin D deficiency could serve as background of most common helminth infestation.

Based on the survey results, the author has developed concrete recommendations for specific prevention of vitamin D deficiency, daily dose, duration of administration, groups of the population to follow the recommended prophylaxis, which would decrease the incidence of many diseases, including acute respiratory diseases.

The pathophysiological mechanism schemes of vitamin D metabolism are particularly important as well as calcium metabolism, phosphate metabolism and interaction between vitamin D, calcium and vitamin D receptors developed by the author. It was constituted a concrete list of high-risk children regarding vitamin D receptor polymorphism, *klotho* gene polymorphism and vitamin D metabolism disorders that need to be genetically investigated more thoroughly.

The study presented in the monograph is vast and complex, being carried out in stages over a period of over 10 years. It has set a new direction in preventive cost-effective pediatrics and individual treatment of vitamin D deficiency and osteopenia by finalizing a specific ante- and postnatal prevention strategy of vitamin D deficiency and individualized treatment of detected hypocalcaemia, depending on the vitamin status of pregnant women, newborns and older children, as well as genetic polymorphism of vitamin D receptors, and lactase deficiency, lactose intolerance/malabsorption based on genetic research conducted.

All laboratory researches were carried out in France, particularly the molecular-genetic researches were carried out under the permanent external control of quality of DEQAS analysis, which allows the author to firmly guarantee the results.

Based on the above mentioned I strongly consider that the monograph “*Clinical-biological and genetic aspects in pathogenesis of vitamin D deficiency in the pre- and postnatal development of the child*” is a scientific work that contains original data and a thorough and comprehensive analysis of literature, which is of particular interest to scientists concerned in this field, as well as for the study and practical medicine in the light of new insights to optimize vitamin D deficiency fight in the pre- and postnatal development of the child.

Sergiu Matcovschi, MD, PhD,
university professor,
Director of department,
Department of internal medicine,
Nicolae Testemițanu State University
of Medicine and Pharmacy

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemași au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemași au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image - one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilierea autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilierea se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Materiale și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Materials and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Materiale și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redactate concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosiți numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

Materials and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussions

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreă organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

autor (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;

- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

ratețea sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1

Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO [†] post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1

Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV [†] post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher's exact test.

Legends and notes will be place under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and place in the right of the figure's number.

Figures' quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permisiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ *Journal article reference*

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belfi A., Cobăletchi S., Casian V., Belfi N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

○ *Book reference*

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „**In press**” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belî A., Cobălețchi S., Casian V., Belî N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belî A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referința la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belî, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

For more details, please contact:

Adrian Belî, PhD, university professor
Editor-in-chief
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

Locul și data: _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Conceptia și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

_____;

_____.

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

_____.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

COVER LETTER

Manuscript title: _____

Relevance of the manuscript for the Journal purposes: _____

Contributions of the manuscript for to the research field: _____

What is the added value of the manuscript to the already published scientific literature: _____

We, the undersigned authors of the manuscript, declare that (please, tick):

- the paper contain original data;
- the paper has not been published before;
- the manuscript is not submitted for publication to another journal;
- all authors have contributed to the manuscript;
- the informed consent were obtained from all study subjects;
- all coauthors approved the final version of the manuscript;
- we agree for checking of the manuscript for plagiarism;
- any potential conflicts of interest were disclosed.

With this, the authors agree to transfer property rights (copyright) to the *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Stiinte ale Sanatatii din Moldova*, in the event that the manuscript will be published.

Authors (name, surname, signature):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Place and date: _____

Corresponding author data:

Institution: _____

Address: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

AUTHORSHIP STATEMENT

Manuscript title: _____

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript. Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication before its appearance in the *Moldovan Journal of Health Sciences*.

Authorship contributions:

Please indicate the specific contributions made by each author (list the authors' initials followed by their surname(s), e.g., *A. Belîi, Gh. Rojnoveanu*). The name of each author must appear at least once in each of the three categories below.

Category 1

Conception and design of study: _____, _____, _____, _____;

Acquisition of data: _____, _____, _____, _____;

Analysis and/or interpretation of data: _____, _____, _____, _____.

Category 2

Drafting the manuscript: _____, _____, _____, _____;

Revising the manuscript critically for important intellectual content: _____, _____.

Category 3

Approval of the version of the manuscript to be published (the names of all authors must be listed):

_____, _____, _____, _____, _____,

_____, _____, _____, _____, _____.

Acknowledgements:

All persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (e.g., technical help, writing and editing assistance, general support), but who do not meet the criteria for authorship, are named in the „*Acknowledgements*” and have given us their written permission to be named. If we have not included an „*Acknowledgements*”, then that indicates that we have not received substantial contributions from non-authors:

_____, _____, _____, _____, _____,

This statement is signed by all the authors:

(a photocopy of this form may be used if there are more than 6 authors):

Author's name (typed)	Author's signature	Date
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

ABONAREA 2016

Stimați Colegi,

Stimați Conducători de instituții medicale,

Vă îndemnăm să vă abonați la Publicația Periodică *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova // Moldovan Journal of Health Sciences*, MJHS, pentru anul 2016.

MJHS este o revistă științifică trimestrială, multidisciplinară și bilingvă (de limbă română și engleză), care publică pe paginile ei cele mai valoroase lucrări științifice, elaborate de comunitatea științifică și medicală (inclusiv, domeniile stomatologie, farmacologie, sănătate publică, educație și științe fundamentale biomedicale) din Republica Moldova.

Recent, MJHS a devenit atractivă și pentru autorii și cititorii de peste hotarele Republicii Moldova.

MJHS este singura revistă din țară care efectuează dublul *peer-review* de tip orb al manuscriselor depuse pentru publicare, selectând, astfel, cele mai valoroase lucrări. De asemenea, MJHS dispune de un Comitet Editorial solid, internațional, și respectă standardele actuale din domeniu în asigurarea circuitului de documente aferente manuscrisului, a verificării și publicării materialelor. Doar la MJHS, manuscrisele trec verificarea de autenticitate cu ajutorul unui soft antiplagiat.

Odată ce veți ține în mână versiunea tipărită (color) a revistei, vă veți convinge și de calitatea grafică excepțională a MJHS.

Fiind abonați, veți primi prin poștă, la adresa indicată de Dvs., cele 4 numere ale anului 2016 plus eventualele suplimente editate, la prețul de numai 1000 de lei. Prețul dat include doar costurile de producere ale revistei + cele de distribuție (care sunt minimale, distribuția fiind asigurată de Redacție), fără marjă de profit.

Suntem siguri că Dvs. sau angajații instituției Dvs. vor aprecia înalt faptul că vor putea citi MJHS.

În plus, aveți ocazia să susțineți, prin această cale (a abonamentului), Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (fondatoarea revistei), *Alma Mater*, în promovarea, distribuirea și valorificarea cercetării științifice biomedicale din Republica Moldova.

Modalitatea de achiziție și abonare (pentru persoane fizice și juridice), precum și descărcarea *invoice*-ului este descrisă pe pagina web:

<http://usmf.md/cercetare/revista-de-stiinte-ale-sanatatii-din-republica-moldova/>

Vă mulțumim pentru susținere!

În numele Redacției,

Adrian Belîi, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Redactor-șef

Tel.: +373 795 794 74

e-mail: editor.mjhs@usmf.md

Noi credem în tine!

MAIB

Moldova Agroindbank

Puterea stă în noi

În spatele celor mai îndrăznețe planuri se află acei parteneri care cred în tine.



Call Center



022 26 89 99

www.maib.md



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1

www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului



GEDEON RICHTER

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1; Tel/Fax: 22-14-49; 22-26-71;
www.gedeonrichter.md