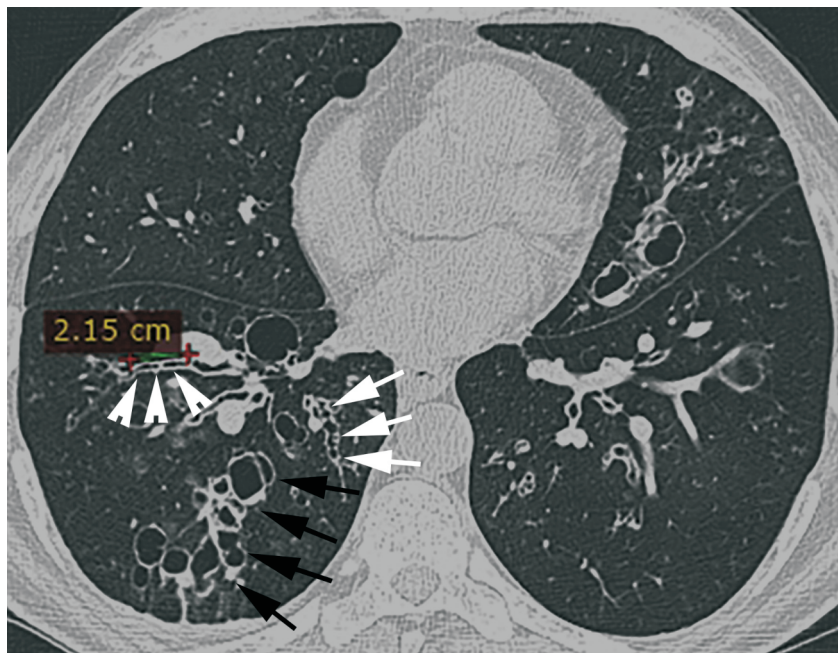
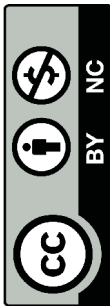


CONTENT HIGHLIGHTS:

Valeria Cotelea, Ghenadie Curocichin

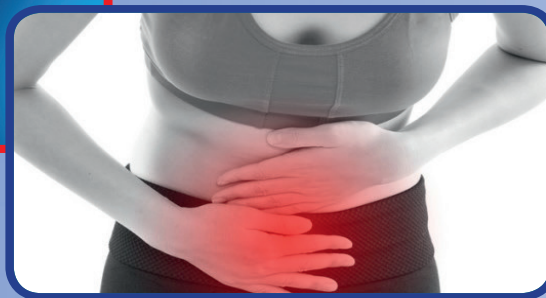
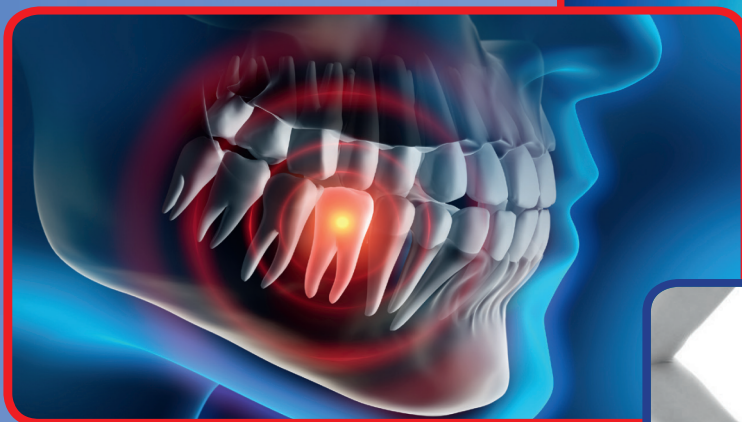
Practices of using antibiotics in acute respiratory infections in primary health care in Republic of Moldova: cross-sectional study



FASCONAL® Pro

PROFESIONISTUL ÎN DURERI!

- *tratamentul simptomatic al durerilor cu diferite localizări*
- *tratamentul durerii și febrei asociate cu răceală și gripă*



Fasconal Pro comprimate filmate conține substanțele active: paracetamol, propifenazonă și cafeină. Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg, propifenazonă 300 mg și cafeină 75 mg. **Fasconal Pro este indicat** la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) în: tratamentul simptomatic al durerilor ușoare și moderate cu diferite localizări, cum sunt durere de cap, durere de dinți, durere din timpul ciclului menstrual, durerea de după intervenții chirurgicale și durere reumatică, precum și în tratamentul durerii și febrei asociate cu răceala și gripa. **Fasconal Pro este contraindicat:** dacă sunteți alergic la paracetamol, propifenazonă, alte pirazolone sau pirazolidindione, cafeină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament; dacă sunteți alergic la acid acetilsalicilic sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), (inclusiv dacă aceste medicamente v-au provocat criză de astm bronșic, urticarie sau inflamație acută a mucoasei nazale); dacă aveți ulcer la nivelul stomacului sau al intestinului subțire; dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului, rinichilor sau inimii; dacă sunteți în ultimul trimestru de sarcină (după luna a VI-a) sau în perioada de alăptare; la copiii cu vârsta sub 12 ani. **Atenționări și precauții:** Înainte să utilizați Fasconal Pro, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă: suferiți de alcoolism; suferiți de afecțiuni ale ficatului, incluzând inflamația ficatului cauzată de un virus și sindromul Gilbert, o afecțiune care se manifestă prin episoade trecătoare de icter cu colorare galbenă a pielii și a albului ochilor. Medicamente precum Fasconal Pro, se pot asocia cu un risc ușor crescut de apariție a atacului de cord („infarct miocardic”) sau a accidentului vascular cerebral. Riscurile de orice tip sunt mai probabile la doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată. Nu depășiți doza și durata (7 zile) recomandate pentru tratament. **Doze și mod de administrare: Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani):** La adulți și la adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) se administrează un comprimat filmat Fasconal Pro, doză care la nevoie se poate repeta de 3 ori în 24 de ore. Doza maximă zilnică este de 4 comprimate filmate. Acest medicament este contraindicat la copiii cu vârsta sub 12

ani. **Mod de administrare:** Luați comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid. **Durata tratamentului:** Acest medicament nu trebuie administrat mai mult de 7 zile. Dacă după 3 zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuit. **Reacții adverse posibile:** cu frecvență foarte rară: umflarea a feței, buzelor, limbii sau gâtului, tulburări de respirație, dificultate la înghițire (angioedem); sporadic: umflarea feței sau corpului dumneavoastră, respirație șuierătoare apărută brusc, erupție trecătoare pe piele, transpirație abundentă, amețeli severe cu bătăi foarte rapide ale inimii, leșin (reacții anafilactice, șoc anafilactic); scădere a numărului de plachete din sânge, scădere a numărului de celule albe din sânge și scădere a numărului tuturor celulelor din sânge (pancitopenie), reacții alergice la nivelul pielii manifestate prin înroșire a pielii și erupții pe piele cu mâncărime (urticarie). **STATUT LEGAL: Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost revizuit în martie 2017.**

„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 23138 din 05.01.2017. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>

SUMAR

CONTENT

ARTICOLE DE CERCETARE	RESEARCH ARTICLES
<p>Tatiana Alsaliem, Ala Donos, Constantin Spînu, Ninel Revenco, Valentin Țurea, Ion Mihiu, Radu Cojocaru, Stela Gheorghită, Albina-Mihaela Iliev</p> <p>Analiza comparativă a caracteristicilor infecției rotavirale la sugarii vaccinați și nevaccinați: studiu prospectiv, descriptiv</p>	<p>Tatiana Alsaliem, Ala Donos, Constantin Spînu, Ninel Revenco, Valentin Țurea, Ion Mihiu, Radu Cojocaru, Stela Gheorghita, Albina-Mihaela Iliev</p> <p>Comparative analysis of the characteristics of rotaviral infection in vaccinated and non-vaccinated infants: prospective, descriptive study</p>
<p>Rodica Peredelcu</p> <p>Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute: studiu experimental</p>	<p>Rodica Peredelcu</p> <p>The comparative influence of coptisine bisulfate and berberine bisulfate on the evolution of acute toxic hepatitis: experimental study</p>
<p>Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco</p> <p>Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială – corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal</p>	<p>Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Revenco</p> <p>Clinical-hemodynamic and anthropometric correlations with intrarenal hemodynamics in hypertensive patients: a cross-sectional study</p>
<p>Doina Chiaburu-Chiosa</p> <p>Rolul screeningului audiologic neonatal în stabilirea diagnosticului hipoacuziei sensoroneurale la copii: studiu prospectiv, descriptiv</p>	<p>Doina Chiaburu-Chiosa</p> <p>The role of newborn audiological screening in establishing the diagnosis of sensorineural hearing loss in children: a prospective, descriptive study</p>
<p>Valeria Cotelea, Ghenadie Curocichin</p> <p>Practicile de utilizare a antibioticelor în infecțiile respiratorii acute la nivel de asistență medicală primară în Republica Moldova: studiu transversal</p>	<p>Valeria Cotelea, Ghenadie Curocichin</p> <p>Practices of using antibiotics in acute respiratory infections in primary health care in Republic of Moldova: cross-sectional study</p>
<p>Elina Șor, Gheorghe Ghidirim, Andrei Dolghii</p> <p>Ulcerul gastroduodenal perforat la adolescenți: studiu descriptiv, pe serie de cazuri</p>	<p>Elina Sor, Gheorghe Ghidirim, Andrei Dolghii</p> <p>Perforated gastroduodenal ulcer in adolescents: descriptive, case series study</p>
<p>Inga Miron</p> <p>Particularitățile morbidității populației de pe traiectul râului Prut în funcție de sursa de apă utilizată</p>	<p>Inga Miron</p> <p>Particularities of population morbidity in the Prut river region depending on the used source of water</p>
<p>Zoreana Cazacu, Olga Cernetchi</p> <p>Aspecte clinice ale sarcinii și nașterii la gestantele cu tuberculoza organelor respiratorii: studiu retrospectiv, tip caz-control</p>	<p>Zoreana Cazacu, Olga Cernetchi</p> <p>Clinical aspects of pregnancy and parturition of the pregnant women with tuberculosis of respiratory organs: retrospective, case-control study</p>

<p>Iryna Romanenko, Oleg Golianovscky Starea microbiocenozei căilor reproductive la femeile cu iminență de avort în primul trimestru de sarcină: studiu descriptiv, pe serie de cazuri</p>	82	<p>Iryna Romanenko, Oleg Golianovscky Reproductive tract microbiocenosis status in women with imminent abortion in the first trimester of pregnancy: a descriptive, case-series study</p>
<p>ARTICOLE DE SINTEZĂ Lucia Gariuc Rinosinuzitele fungice (revista literaturii)</p>	90	<p>REVIEW ARTICLES Lucia Gariuc Fungal rhinosinusitis (literature review)</p>
<p>IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Irina Voloșciuc, Diana Calaraș, Oxana Munteanu Amprente ale unei patologii pulmonare cronice</p>	110	<p>IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Irina Volosciuc, Diana Calaras, Oxana Munteanu Marks of a chronic lung disease</p>

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

Iana Burmistr, 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

Bilingual edition: Romanian, English

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:

Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belii, Romanian redactor
Iana Burmistr, 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: 200 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014
Categoriza B (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)
Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



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 THE REPUBLIC OF MOLDOVA)

Bendelic Eugen, PhD, university professor
Bețiu Mircea, PhD, associate professor
Botnaru Victor, PhD, university professor
Brașiște Tudor, PhD, associate professor
Ceban Emil, PhD, university professor
Cernețchi Olga, PhD, university professor
Chesov Dumitru, PhD, associate professor
Chihai Jana, PhD, associate professor
Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor
Ciolac Dumitru, MD
Ciubotaru Anatol, PhD, university professor
Codreanu Igor, PhD
Corlăteanu Alexandru, PhD, associate professor
Curocichin Ghenadie, PhD, university professor
Dumbrăveanu Ion, PhD, associate professor
Fulga Veaceslav, PhD, associate professor
Gavriliuc Mihai, PhD, university professor
Gramma Rodica, PhD, MPH, associate professor
Groppa Liliana, PhD, university professor
Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM
Gudumac Valentin, PhD, university professor
Guțu Evghenii, PhD, university professor
Holban Tiberiu, PhD, university professor
Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor
Melnic Eugen, PhD, university professor
Mișin Igor, PhD, university professor
Munteanu Oxana, PhD, associate professor
Nacu Viorel, PhD, university professor
Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM
Prisacari Viorel, PhD, university professor, academician of ASM
Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor
Rotaru Natalia, PhD, university professor
Safta Vladimir, PhD, university professor
Șaptefrați Lilian, PhD, university professor

Suharschi Ilie, PhD, associate professor
Tagadiuc Olga, PhD, university professor
Todiraș Mihail, PhD, university professor
Topalo Valentin, PhD, university professor
Țurcan Svetlana, PhD, university professor
Vovc Victor, PhD, university professor

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)
Romanenco Iryna, PhD, associate professor (Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine)
Brull Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)
Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)
Dmytriiev Dmytro, PhD, university professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)
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)
Sândesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)
Târcoveanu 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)
Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)
Varrassi Justino, PhD, university professor (Paolo Procacci Foundation Rome, Italy)
Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

ARTICOL DE CERCETARE

Analiza comparativă a caracteristicilor infecției rotavirale la sugarii vaccinați și nevaccinați: studiu prospectiv, descriptiv

Tatiana Alsaliem^{1,2*}, Ala Donos¹, Constantin Spînu⁴, Ninel Revenco¹, Valentin Țurea¹, Ion Mihu¹, Radu Cojocaru³, Stela Gheorghita³, Albina-Mihaela Iliev³

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

²Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, Chișinău, Republica Moldova;

³Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Agencia Națională de Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.02.2019

Data acceptării spre publicare: 11.06.2019

Autor corespondent:

Tatiana Alsaliem, medic pediatru

Secția de boli diareice acute

Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1

str. Serghei Lazo, 7, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: banaritania@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Comparative analysis of the characteristics of rotaviral infection in vaccinated and non-vaccinated infants: prospective, descriptive study

Tatiana Alsaliem^{1,2*}, Ala Donos¹, Constantin Spînu⁴, Ninel Revenco¹, Valentin Țurea¹, Ion Mihu¹, Radu Cojocaru³, Stela Gheorghita³, Albina-Mihaela Iliev³

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Municipal Children's Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova;

³Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴National Agency for Public Health, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.02.2019

Accepted for publication on: 11.06.2019

Corresponding author:

Tatiana Alsaliem, paediatrician

Acute diarrheal diseases unit

Municipal Children's Clinical Hospital no. 1

7, Serghei Lazo str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: banaritania@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată la subiectul abordat?

Nu este cunoscută variabilitatea genetică a infecției rotavirale la sugari până și după vaccinare, precum și evoluția acestui virus în funcție de genotip, fenotip, statutul imun al pacientului, prezența comorbidităților la sugari, până și după vaccinare.

Ipoteza de cercetare

Vaccinarea populației cu vaccin rotaviral modifică caracteristicile clinico-paraclinice ale infecției rotavirale și genotipul agentului patogen.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă date despre influența vaccinării asupra genotipului și fenotipului rotaviral în Republica Moldova, precum și aspecte ale evoluției clinico-paraclinice a infecției rotavirale la sugari pre- și postvaccinal.

Rezumat

Introducere. Boala diareică acută este una dintre cele mai actuale probleme de sănătate ale sugarului. Infecția rotavirală este cauza cea mai frecventă de deshidratare la sugar și la copilul mic. Implementarea supravegherii santinelă a infecției

What is not known yet, about the topic

The genetic variability of rotaviral infection in infants up to and after vaccination is unknown, as well as the evolution of this virus depending on genotype, phenotype, and patient's immune status, presence of comorbidities in infants, up to and after vaccination.

Research hypothesis

Vaccination of population by rotaviral vaccine modify clinical and paraclinical rotaviral infection characteristics, as well as the pathogen genotype.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents data on the influence of vaccination on rotaviral genotype and phenotype in the Republic of Moldova, as well as aspects of the clinical-paraclinical evolution of rotaviral infection in pre- and post-vaccinated infants.

Abstract

Introduction. Acute diarrheal disease is one of the most current health problems of the baby. Rotaviral infection is the most common cause of dehydration in infants and young children. The implementation of the sentinel surveillance of rota-

ei rotavirale la sugari din anul 2008 în Republica Moldova a demonstrat rata înaltă a acestei infecții (40,0%), fiind un argument în recomandarea imunizării antirotavirale la copii în cadrul Programului Național de Imunizări.

Material și metode. În studiu au fost incluși copii sugari cu boală diareică acută, înrolați în supravegherea santinelă în perioada 2012-2016 și care au fost tratați în Secția de boli diareice acute a Spitalului Clinic Municipal de Copii nr. 1. Au fost examinați 193 de pacienți cu boală diareică acută, conform unui caz-cadru standard. Materialul biologic s-a examinat prin metoda reacției serologice ELISA, iar evidențierea genotipurilor a fost efectuată prin reacția de amplificare genică PCR.

Rezultate. Din cei 193 de sugari cu infecție rotavirală, 121 nu au fost vaccinați contra infecției respective, iar 72 – au fost imunizați. În funcție de genotipurile întâlnite până și după vaccinare, s-a constatat că până la vaccinare au predominat genotipurile G9P[8], G3P[8], G4P[8]. În schimb, postvaccinal au prevalat genotipurile G2P[4], G4P[8], incidența infecției rotavirale fiind în scădere, iar evoluția bolii – mult mai ușoară.

Concluzii. Acest articol reflectă evoluția proprietăților genotipice a rotavirusurilor și a particularităților clinico-paraclinice ale infecției rotavirale la sugari, cu o importanță majoră în contextul implementării imunizării antirotavirale la copii în cadrul Programului Național de Imunizări din Republica Moldova.

Cuvinte cheie: infecție rotavirală, sugari, genotip, vaccin antiretroviral.

Introducere

Sănătatea societății și a viitoarelor generații depinde, într-o mare măsură, de starea de sănătate a nou-născuților și a copiilor; ceea ce, la rândul său, se află într-o strânsă corelație cu o multitudine de factori [1]. Evaluarea îmbolnăvirilor printre copiii primului an de viață marchează o incidență crescută a patologiei bronhopulmonare, fiind urmată de infecțiile tractului gastrointestinal [2]. Implicarea în procesul epidemiologic a copiilor de vârstă fragedă atestă o importanță economică și epidemiologică majoră a infecției rotavirale. Conform datelor OMS, în Europa anual se înregistrează circa 10.027 de cazuri de decese la copiii de până la 5 ani, cauzate de infecția nominalizată. În țările Uniunii Europene (UE), la copiii de până la 5 ani, anual, se înregistrează 2,8 mln de îmbolnăviri prin infecție rotavirală, soldate cu mai mult de 200 de decese, 87.000 de spitalizări.

Problema infecției rotavirale rămâne actuală pe parcursul ultimilor 45 de ani, din momentul descoperirii acestui virus, fiind asociată cu o incidență crescută, în special, printre copiii cu vârsta de până la 5 ani [3]. Fiecare copil poate suporta de la unul până la câteva episoade de boală, caracterizându-se printr-o incidență mare de cazuri grave, cu complicații severe în lipsa terapiei antirotavirale specifice. În infecția rotavirală au loc și afectări extraintestinale, cu implicarea nu doar a mucoasei tractului gastrointestinal, dar și al sistemului respirator, cardiac, reno-urinar, nervos, al ficatului, pancreasului, splinei [4].

Vaccinurile sunt singura strategie de prevenire a infecției

viral infection in infants from 2008 in the Republic of Moldova demonstrated the high rate of this infection (40.0%), being an argument in recommending the antirotaviral immunization in children within the National Immunization Program.

Material and methods. The study enrolled children with acute diarrheal disease, included in the sentinel supervision (2012-2016) and treated in the Unit of acute diarrheal diseases of Clinical Children's Hospital no. 1. Were assessed 193 patients with acute diarrheal disease, according with a standard clinical approach. The biological material was examined by serological enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and genotyping revealed by polymerase chain reaction (PCR).

Results. The rotaviral infection was confirmed in 193 infants, of which 121 children were not vaccinated against rotaviral infection, and 72 were immunized. Depending on the genotypes encountered before and after vaccination, it was found that G9P[8], G3P[8], G4P[8] was detected before vaccination, but post-vaccine prevailed G2P[4], G4P[8], also the incidence of rotaviral infection is decreasing, and the evolution of the disease is much easier.

Conclusions. This article reflects the evolution of the genotypic properties of rotaviruses and the clinical-paraclinical particularities of rotaviral infection in infants, with a major importance in the context of the implementation of antirotaviral immunization in children within the National Immunization Program in the Republic of Moldova.

Key words: diarrhea, rotavirus, children, infants, antirotaviral vaccine.

Introduction

The health of society and future generations is largely dependent on the health of new-borns and children, which is closely correlated with a multitude of factors [1]. The evaluation of the illnesses among the children of the first year of life marks an increased incidence of the bronchopulmonary pathology, being followed by the infections of the gastrointestinal tract [2]. The involvement in the epidemiological process of the young children, attests a major economic and epidemiological importance of the rotaviral infection. According to WHO data, around 10,027 cases of deaths in children up to 5 years old are caused by the rotaviral infection in Europe. In the countries of the European Union (EU), in children up to 5 years old, there are 2.8 million rotaviral infections, resulting in more than 200 deaths, 87,000 hospitalizations.

The problem of rotaviral infection remains current during the last 45 years, since the discovery of this virus has been associated with an increased incidence, especially among children up to 5 years old [3]. Each child can withstand from one to several episodes of the disease, characterized by a high incidence of serious cases, with complications and lack of specific antirotaviral therapy. In the rotaviral infection extra intestinal disorders occur, involving not only the mucosa of the gastrointestinal tract, but also the respiratory, cardiac, reno-urinary system, nervous system, liver, pancreas, spleen [4].

Vaccines are the only public health prevention strategy that can control rotaviral disease. They have been developed

rotavirale. Acestea au fost dezvoltate pentru a imita imunitatea dobândită ca urmare a infecției naturale cu rotavirus, care conferă protecție împotriva gastroenteritei grave și, prin urmare, reduce din riscul spitalizării și decesului [5].

Material și metode

Studiul este de tip prospectiv, descriptiv. Au fost înrolați 193 de copii sugari cu boală diareică acută, incluși în supravegherea santinelă între anii 2012-2016 în Secția de boli diareice acute, Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 54 din 13.02.2017, președinte CEC – Viorel Nacu, dr. hab. șt. med., conf. univ.).

Toți pacienții au fost examinați și selectați conform unui caz-cadru standard. Părinții copiilor au dat acord informat în scris pentru înrolarea lor în cercetare.

Criterii de includere în studiu au fost:

- copil sugar (vârsta de 1-12 luni, conform OMS) [6];
- diaree cu minim 3 scaune în ultimele 24 de ore, dar nu mai mult de 7 zile consecutiv;
- pacienți examinați prin reacția serologică ELISA, cu evidențierea prin PCR a genotipurilor rotavirusurilor în primele 24 de ore de la internare.

Criteriile de excludere a pacienților din cercetare au fost:

- pacienți cu comorbidități severe (malformații cardiace, anomalii de dezvoltare a sistemului digestiv, anomalii de dezvoltare a sistemului nervos ș.a.);
- pacienți cu mai puțin de 3 scaune lichide în ultimele 24 de ore.

La copiii incluși în studiu, în momentul examinării clinice, au fost apreciate prezența semnelor de deshidratare. Evaluarea gradului de deshidratare în boala diareică acută, conform OMS, este următoarea: severă – copil letargic, cu ochii înfundați, care nu poate bea sau bea cu dificultate, plica cutanată revine la normal foarte lent (>2 sec); moderată – copil agitat sau irascibil, cu ochii înfundați, care bea cu lăcomie, plica cutanată revine la normal lent (<2 sec) [7].

Materialul biologic al tuturor copiilor incluși în studiu a fost examinat virusologic la infecția rotavirală, cu utilizarea reacției serologice ELISA și cu evidențierea genotipurilor în reacția de polimerizare în lanț (setul *ProSpect ROTAVIRUS Kit*, producător – *Zhejiang Orient Gene Biotech Co. LTD*, China). Acesta este un test imunoenzimatic calitativ pentru detectarea rotavirusului (grupa A) în probele de fecale umane. Testul utilizează un anticorp policlonal pentru detectarea proteinelor specifice grupului, incluzând capsida internă (VP6), prezentă în rotavirusurile din grupa A [8].

De la fiecare pacient, în prima zi de internare în staționar, într-un recipient steril, au fost colectate aproximativ 1,5-2 ml de materii fecale lichide sau 1 g de materii fecale semioformate proaspete, emise spontan, prin folosirea linguriței fixate a containerului. Containerul a fost închis ermetic, etichetat cu date despre pacient și păstrat la temperatura de 2-8°C până la transportare. De asemenea, fiecărui pacient cu rezultat pozitiv la infecția rotavirală, i-a fost stabilit statutul vaccinal fie prin

to imitate immunity as a result of natural rotavirus infection, which provides protection against severe gastroenteritis and therefore reduces the risk of primary care, hospitalization and death [5].

Material and methods

Prospective, descriptive study, included 193 children with acute diarrheal disease, involved in the sentinel surveillance (2012-2016) from the Acute diarrheal diseases unit, Clinical Municipal Children's Hospital no. 1.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh from the Republic of Moldova (report no. 54 of 13.02.2017, president of REC – Viorel Nacu, PhD, assoc. prof.).

All patients were selected according to the standard case scenario. The hospitalization rules and the completion of a standardized questionnaire for this study were respected. The parents of the children gave written informed consent for their enrollment in the research.

The criteria for inclusion in the study were:

- age from 1 month to 12 months (according to WHO recommendations) [6];
- diarrhea with at least 3 defecations in the last 24 hours, but not more than 7 days;
- patients examined by serological reaction ELISA with genotypes detected in PCR for rotaviral infection within the first 24 hours after admission;

The criteria for exclusion of patients from research:

- patients with rotaviral infection or severe comorbidities (heart defects, digestive tract development abnormalities, nervous system development abnormalities etc.);
- patients with diarrhea of less than 3 fluid defecations in the last 24 hours.

The presence of signs of dehydration was appreciated in the children included in the study, at the time of the clinical examination. The evaluation of the degree of dehydration in acute diarrheal disease according to the WHO is as follows: severe – lethargic, has closed eyes, cannot drink or drink with difficulty, the skin fold returns to normal very slowly (>2 sec); moderate – agitated or irritable, has eyes closed, drinks with greed, thirst, skin fold returns to normal slowly (<2 sec) [7].

The biological material of all the children included in the study was virologically examined for rotaviral infection, using the ELISA serological reaction and genotyping in the chain polymerization reaction (*ProSpect ROTAVIRUS Kit*, manufacturer – *Zhejiang Orient Gene Biotech Co. LTD*, China). This is a qualitative immunoenzymatic test for the detection of rotavirus (group A) in human faecal samples as an aid in the diagnosis of acute gastroenteritis. The assay uses a polyclonal antibody to detect group-specific proteins, including the main internal capsid protein (VP6), present in group A rotaviruses [8].

About 1.5-2 ml of liquid faeces or 1 g of fresh semi-formed faeces, spontaneously emitted were collected in a sterile recipient from each patient, on the first day of hospitalization. The container was hermetically sealed, labelled with patient data and stored at 2-8°C until transport. Also, for each patient with positive results for rotaviral infection, the status of the vaccine

interogarea reprezentantului legal al copilului, fie prin verificarea carnetului de dezvoltare a copilului și a registrului de vaccinări de la locul de trai.

În funcție de statutul vaccinal, eșantionul de studiu (n=193) a fost divizat în lotul „Copii cu infecție rotavirală nevaccinați” (n=121) și lotul „Copii cu infecție rotavirală vaccinați” (n=72).

Numărul necesar de pacienți s-a calculat în baza următoarelor formule:

$$n = [1 / (1 - f) \times 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1 - P) / (P_0 - P_1)^2]$$

$$n = [1 / (1 - 0,1) \times 2 (1,96 + 0,84)^2 \times 0,625 \times 0,375 / (0,50 - 0,75)^2] = 65$$

unde:

P_0 – reușita tratamentului la pacienții cu infecție rotavirală nevaccinați (în mediu, 50,0% conform [9]), ($P_0 = 0,50$);

P_1 – reușita așteptată a tratamentului în lotul cu copiii vaccinați ar fi de 75,0% ($P_1 = 0,75$); $P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,625$;

Z_{α} – valoare tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;

Z_{β} – valoare tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat: $q = 1 / (1 - f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Așadar, lotul de cercetare L_1 , care va include nu mai puțin de 65 de pacienți cu infecție rotavirală vaccinați (în continuare, *Lotul vaccinați*) și lotul de control L_0 , care va include nu mai puțin de 65 de pacienți cu infecție rotavirală nevaccinați (în continuare, *Lotul nevaccinați*).

Datele colectate au fost numerizate prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programului SPSS versiunea 22. Pentru compararea diferențelor dintre loturi, a fost calculat intervalul de încredere de 95% (95CI), criteriul (csi-pătrat) χ^2 . Pragul de semnificație a fost considerat obținerea unui $p < 0,05$.

Rezultate

În ambele loturi a prevalat sexul masculin. În lotul copiilor nevaccinați, au predominat cei cu vârsta cuprinsă între 6-12 luni (66,9%), comparativ cu lotul celor vaccinați, unde acest grup de vârstă a constituit 47,2%.

Pacienții incluși în studiu au fost internați în staționar în primele 3 zile de boală. La toți pacienții boala a început acut, cu sindrom de intoxicație (100% din cazuri la copiii nevaccinați, 82% din cazuri – la copiii vaccinați), caracterizat prin alterarea stării generale, scăderea poftei de mâncare și slăbiciune generală.

În Tabelul 1 este vizibilă evoluția mult mai gravă a copiilor nevaccinați, care au suportat infecția rotavirală, comparativ cu cei vaccinați. Astfel, deshidratarea moderată și severă a constituit 53,7% vs. 30,6%, în lotul celor vaccinați. Forma clinică prin care a decurs infecția rotavirală s-a manifestat prin gastroenterocolită în 81% din cazuri la nevaccinați și în 75% – la cei vaccinați.

La copiii nevaccinați, voma a fost prezentă la 80%, febra – la 76,9%, scaune cu incluziuni patologice – la 97,5%, în timp

was established by questioning the caregiver with whom the child was admitted to the hospital, checking the child's development booklet and checking the vaccination register at the residence place.

Depending on the vaccine status, the study sample (n=193) was divided into group “Unvaccinated children with rotaviral infection” (n=121) and group “Vaccinated children with rotaviral infection” (n=72).

Sample size was estimated, using the formula:

$$n = [1 / (1 - f) \times 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1 - P) / (P_0 - P_1)^2]$$

$$n = [1 / (1 - 0,1) \times 2 (1,96 + 0,84)^2 \times 0,625 \times 0,375 / (0,50 - 0,75)^2] = 65$$

where:

P_0 – according to the bibliographic data [9], the success of the treatment in the unvaccinated patients constitutes on average 50.0% ($P_0 = 0.50$);

P_1 – expected success of treatment in the vaccinated children group will be 75.0% ($P_1 = 0.75$); $P = (P_0 + P_1) / 2 = 0.625$;

Z_{α} – table value. When the statistical significance is 95.0%, then the coefficient $Z_{\alpha} = 1.96$;

Z_{β} – table value. When the statistical power of the comparison is 80.0%, then the coefficient $Z_{\beta} = 0.84$;

f – Proportion of subjects expected to abandon the study for reasons other than the investigated effect $q = 1 / (1 - f)$, $f = 10.0\%$ (0.1).

Therefore, the L_1 research group will include no less than 65 patients vaccinated against rotaviral infection and the L_0 control group will include no less than 65 unvaccinated patients.

The data collected in the study were entered into the electronic table through the Microsoft Office Excel 2007 program. The results were processed using the SPSS version 22 software. For comparing the differences between groups, the 95% confidence interval (95CI), the criterion (csi-square) χ^2 was calculated. Significance threshold was considered $p < 0.05$.

Results

In both groups, male sex prevailed. Depending on age, in the unvaccinated group, children aged 6-12 months predominated in 66.9% cases, compared to the vaccinated group, where this age group constituted only 47.2%.

The patients included in the study were admitted to the hospital during the first 3 days of illness. In all patients, the disease started with acute intoxication syndrome in 100% of the cases in unvaccinated children compared with 82% in the vaccinated children, characterized by alteration of the general condition, decreased appetite and general weakness.

Table 1 shows the much more severe evolution of the unvaccinated children who supported the rotaviral infection, compared with the vaccinated ones, thus the moderate and severe dehydration constituting 53.7% vs. 30.6% in the vaccinated group. The clinical form in which rotaviral infection occurred was manifested by gastro-enterocolitis in 81% of unvaccinated and 75% of those vaccinated.

In unvaccinated children vomiting was present in 80%, fever – in 76.9%, faeces with pathological inclusions – in 97.5%,

Tablelul 1. Manifestările bolii diareice acute.**Table 1.** Manifestations of acute diarrheal disease.

Diagnostic clinic <i>Clinical diagnosis</i>	Nevaccinați <i>Unvaccinated</i> (n=121)	Vaccinați <i>Vaccinated</i> (n=72)	χ^2	p
Gastroenterocolită acută, fără deshidratare <i>Acute gastroenterocolitis, without dehydration</i>	37 (30,6%)	36 (50,0%)	7,186	0,0073
Gastroenterocolită acută, deshidratare moderată <i>Acute gastroenterocolitis, moderate dehydration</i>	56 (46,4%)	17 (23,6%)	9,919	0,0016
Gastroenterocolită acută, deshidratare severă <i>Acute gastroenterocolitis, severe dehydration</i>	5 (4,1%)	1 (1,4%)	1,092	0,2960
Enterocolită acută, fără deshidratare <i>Acute enterocolitis, without dehydration</i>	19 (15,7%)	14 (19,4%)	0,434	0,5100
Enterocolită acută, deshidratare moderată <i>Acute enterocolitis, moderate dehydration</i>	4 (3,3%)	4 (5,6%)	0,596	0,4401

Notă: test statistic aplicat: χ^2 .

Note: statistical test applied: χ^2 .

Tablelul 2. Simptomele clinice ale infecției rotavirale.**Table 2.** Clinical symptoms of rotaviral infection.

Simptom <i>Symptom</i>	Nevaccinați <i>Unvaccinated</i> (n=121)	Vaccinați <i>Vaccinated</i> (n=72)	χ^2	p
Vomă <i>Vomiting</i>	98 (80,0%)	50 (69,4%)	1,821	0,0686
Febră <i>Fever</i>	93 (76,9%)	54 (75%)	0,293	0,7694
Scaune lichide <i>Liquid feces</i>	121 (100%)	72 (100%)	1,245	0,2133
Scaune cu mucus <i>Feces with mucus</i>	115 (95,0%)	60 (83,3%)	2,561	0,0104
Scaune cu spumă <i>Feces with foam</i>	3 (2,5%)	0	0,957	0,3383

Notă: test statistic aplicat: χ^2 .

Note: statistical test applied: χ^2 .

Tablelul 3. Structura comorbidităților în loturile de studiu la copiii cu boala diareică acută de etiologie rotavirală.**Table 3.** Structure of comorbidities in study groups in children with acute diarrheal disease of rotaviral etiology.

Entitate nosologică <i>Nozological entity</i>	Nevaccinați <i>Unvaccinated</i> (n=121)	Vaccinați <i>Vaccinated</i> (n=72)	χ^2	p
Sistemul respirator (bronșite, pneumonii) <i>Respiratory system (bronchitis, pneumonia)</i>	74 (61,1%)	38 (52,7%)	1,300	0,2541
Sistemul gastrointestinal <i>The gastrointestinal system</i>	70 (57,8%)	27 (37,5%)	7,402	0,0065
Sistemul nervos (EPHI, ETI) <i>The nervous system (HIPE, TIE)</i>	48 (40,0%)	6 (8,3%)	22,299	0,0001
Sistemul reno-urinar (ITU) <i>The reno-urinary system (UTI)</i>	27 (22,3%)	10 (13,8%)	2,097	0,1476
Sistemul hematopoietic (anemie) <i>Hematopoietic system (anemia)</i>	27 (22,3%)	12 (16,6%)	0,906	0,3412
Dermatită alergică <i>Allergic dermatitis</i>	9 (7,4%)	6 (8,3%)	0,051	0,8214
Malnutriție <i>Malnutrition</i>	7 (5,7%)	2 (2,8%)	0,857	0,3545
Patologii ORL <i>ENT diseases</i>	11 (9%)	1 (1,4%)	4,484	0,0342

Notă: test statistic aplicat: χ^2 . EPHI – encefalopatie perinatală hipoxico-ischemică; ETI – encefalopatie toxico-infecțioasă; ITU – infecții ale tractului urinar.

Note: statistical test applied: χ^2 . HIPE – hypoxic-ischemic perinatal encephalopathy; TIE – toxic-infectious encephalopathy; UTI – urinary tract infections.

ce la copiii vaccinați aceste simptome au fost întâlnite mai rar (Tabelul 2).

În Tabelul 3 este redată frecvența comorbidităților infecției rotavirale. Se observă o predominare a patologiilor sistemul respirator (bronșite, pneumonii), cu o incidență de 61,1%, fiind urmat de patologii ale sistemului gastrointestinal (57,8%). Locul trei revenind patologiilor sistemul nervos (encefalopatie perinatală hipoxico-ischemică, encefalopatie toxico-infecțioasă).

Durata medie de spitalizare în grupul copiilor nevaccinați a constituit 6,7 zile, în timp ce la copiii vaccinați aceasta a fost de 6 zile.

Etiologia rotavirală a bolii diareice acute a fost confirmată la toți pacienții incluși în studiu. În 73,6% dintre cazurile bolii diareice acute de etiologie virală s-a asociat și flora bacteriană, mai semnificativ la copiii nevaccinați. Astfel, în lotul nevaccinat, au predominat *Klebsiella pneumoniae* și *Proteus mirabilis* cu 5%, dublu față de lotul vaccinat, fiind urmate de *Staphylococcus aureus* și *Citrobacter freundii*, cu o rată de 4%, În 2,5% s-au depistat *Escherichia coli atipică h+* și *Klebsiella oxytoca* (Tabelul 4).

whereas in vaccinated children these symptoms were less frequent (Table 2).

Table 3 shows the frequency of comorbidities that occurred concurrently with rotaviral infection. There is a predominance of pathologies of the respiratory system (bronchitis, pneumonia) with an incidence of 61.1%, followed by pathologies of the gastrointestinal system with 57.8%, the third place being the pathologies of the nervous system (perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, toxic-infectious encephalopathy).

Thus, the average length of hospitalization in the group of unvaccinated children was 6.7 days, while in the vaccinated children the average duration was 6 days.

The rotaviral etiology of acute diarrheal disease was confirmed in all patients included in the study. In 73.6% of cases of acute diarrheal disease of viral etiology, bacterial flora was associated, more significantly in unvaccinated children. Thus, in the unvaccinated group, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* predominated with 5%, double compared with the vaccinated group, followed by *Staphylococcus aureus* and *Citrobacter freundii* at a rate of 4%. In 2.5% atypical *h+* *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* were detected. The etiological structure of rotaviral infection is shown in Table 4.

Tabelul 4. Suprainfecția bacteriană a copiilor afectați de infecție rotavirală.

Table 4. Bacterial overinfection of children affected by rotaviral infection.

Infecție Infection	Nevaccinați Unvaccinated (n=121)	Vaccinați Vaccinated (n=72)	χ^2	p
Mono-infecție rotavirală Rotaviral mono-infection	84 (69,4%)	53 (73,6%)	0,620	0,5354
Asociere bacteriană (total) Bacterial association (total)	37 (30,6%)	19 (26,4%)	0,620	0,5354
▪ <i>Staphylococcus aureus</i>	13,5%	21%	0,515	0,4730
▪ <i>Staphylococcus aureus</i> asociat cu alte bacterii gram (+) / associated with other gram (+) bacteria	13,5%	21%	0,515	0,4730
▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	24,3%	16%	0,504	0,4780
▪ <i>Klebsiella</i> asociată cu alte bacterii gram (+) / associated with other gram (+) bacteria	2,7%	0%	0,467	0,4944
▪ <i>Escherichia coli</i>	8,1%	21%	1,879	0,1705
▪ <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	19%	10,5%	0,659	0,4169
▪ Alți agenți patogeni / other pathogens (<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	19%	10,5%	0,659	0,4169

Notă: test statistic aplicat: χ^2 .

Note: statistical test applied: χ^2 .

În studiul efectuat, acetonuria s-a constatat la 47 de copii nevaccinați vs. 20 de copii vaccinați. Astfel, corpi cetonici în urină în cantitate marcată (≥ 150 mg/dl) s-au depistat la 21,3% din cazuri în grupul celor nevaccinați, comparativ cu 5% la copiii din lotul vaccinat.

La pacienții cu infecție rotavirală, în perioada prevaccinală, cele mai frecvent întâlnite genotipuri au fost G4P[8], G3P[8] și G9P[8]. În perioada postvaccinală, pe primul loc s-au situat genotipurile G2P[4] și G4P[8]. Frecvența genotipurilor identificate la pacienții cu infecție rotavirală până și după vaccinare este prezentată în Tabelul 5.

In the performed study, acetonuria was found in 47 unvaccinated children vs. 20 vaccinated children. Thus, ketone bodies in the urine in marked quantity (≥ 150 mg/dl) were found in 21.3% of the cases in the unvaccinated group, compared with 5% in the children from the vaccinated group.

Of the total number of genotypes samples, the incidence of genotypes identified in patients with rotaviral infection during the prevaccinal period, the most commonly encountered genotypes were G4P[8], G3P[8] and G9P[8]. In the post-vaccine period, their frequency decreased in the first place, being the genotypes G2P[4] and G4P[8]. The incidence of genotypes identified in patients with rotaviral infection up to and after vaccination is shown in Table 5.

Tabelul 5. Genotipurile identificate la pacienții cu infecție rotavirală până și după vaccinare.
Table 5. Identified rotaviral infection genotypes in patients before and after vaccination.

Genotip <i>Genotype</i>	Nevaccinați <i>Unvaccinated</i> (n=121)	Vaccinați <i>Vaccinated</i> (n=72)	χ^2	p
G1P[8]	1 (1,7%)	4 (7,7%)	2,228	0,1356
G2P[4]	1 (1,7%)	14 (27%)	14,525	0,0001
G2P[6]	0	1 (1,9%)	0,919	0,3377
G3P[8]	9 (15,7%)	3 (5,7%)	2,768	0,0962
G3+G4P[8]	1 (1,7%)	0	0,743	0,3886
G4P[8]	34 (59,5%)	25 (48%)	1,435	0,2310
G9P[8]	11 (19,7%)	5 (9,7%)	2,121	0,1453

Notă: test statistic aplicat: χ^2 .

Note: statistical test applied: χ^2 .

Discuții

Rotavirusul este unul dintre cei mai importanți agenți cauzali ai bolii diareice acute deshidratante și este implicat în 12,0-71,0% din cazurile de gastroenterită acută spitalizate. În țările dezvoltate, rotavirusurile cauzează de la 1/3 până la 1/2 din toate diareile grave. Astfel, în SUA anual se înregistrează circa 3 mln cazuri de infecție rotavirală (IRV), ceea ce determină 67 mii de spitalizări (250 mii zile-pat) și mai mult de 100 cazuri de deces [10].

În 2006, au fost elaborate și autorizate două vaccinuri vii atenuate: *Rotarix*[®] și *RotaTeq*[®]. *Rotarix*[®] este un vaccin monovalent, derivat dintr-un izolat uman G1P[8]. *RotaTeq*[®] este pentavalent, constând dintr-un amestec de mono-reasortanți, rotaviruși umani-bovinici, care transportă genele care codifică proteinele G1, G2, G3, G4 și P[8] umane într-un fond genetic al rotavirusului bovin Wi79 (G6P[5]). Ambele vaccinuri s-au dovedit a fi foarte eficiente în studiile clinice și au fost incluse în schema națională obligatorie a vaccinării copiilor în peste 100 de țări, începând cu anul 2006. Studiile post-marketing au arătat că ambele vaccinuri sunt foarte eficiente la nivel de populație.

Moldova a fost prima țară din Regiunea Europeană a OMS care a introdus vaccinarea cu rotavirus în programul de imunizare de rutină al copiilor. În vaccinul utilizat în Moldova, sunt prezente genotipurile G4, G2 și G9, care acoperă o bună parte de tulpini ale rotavirusurilor circulante în populația din țară, conform datelor monitorizării și supravegherii santinelă la copii până la vârsta de 5 ani.

Conform datelor noastre, acesta este primul studiu al pacienților cu infecție rotavirală până și după vaccinare în Republica Moldova și care a analizat potențialul profilactic al vaccinului antirotaviral în țară. Cu toate că vaccinurile au fost foarte eficiente în țările cu venituri mari, ele s-au dovedit a fi mult mai puțin eficiente în țările cu venituri mici și mijlocii. Boala asociată cu rotavirus a fost cauza morții la peste 200.000 de copii cu vârste mai mici de 5 ani în întreaga lume în 2013.

Discussion

Rotavirus is one of the most important causative agents of acute dehydrating diarrheal disease and is involved in 12.0-71.0% of acute hospitalized gastroenteritis cases. In developed countries rotaviruses cause from 1/3 to 1/2 of all serious diarrhea. Thus, about 3 million cases of rotaviral infection (RVI) are registered annually in the USA, which causes 67 thousand hospitalizations (250 thousand day/bed) and more than 100 cases of deaths [10].

In 2006, two live attenuated vaccines were developed and authorized: *Rotarix*[®] and *RotaTeq*[®]. *Rotarix* is a monovalent vaccine derived from a human G1P isolate [8]. *RotaTeq*[®] is a pentavalent, consisting of a mixture of mono-reassortants human bovine rotavirus, which transports genes encoding human G1, G2, G3, G4 and P[8] proteins into a genetic background of Wi79 bovine rotavirus (G6P[5]). Both vaccines have proven to be very effective in clinical trials and have been included in the mandatory national vaccination scheme for children in over 100 countries since 2006. Post-marketing studies have shown that both vaccines are highly effective at the population level.

Moldova was the first country in the WHO European Region to introduce rotavirus vaccination into the routine immunization program for children. In the vaccine used in Moldova are present the genotypes G4, G2, G9 that cover most strains of circulating rotaviruses in the population of the country according to the monitoring and sentinel surveillance data in children up to the age of 5 years.

According to our data, this is the first research study of patients with rotaviral infection even after vaccination in the Republic of Moldova and who analyzed the prophylactic potential of the antirotaviral vaccine in our country. Given that vaccines have been very effective in high-income countries, they have proven to be considerably less powerful in low- and middle-income countries. The disease associated with rotavirus was the cause of death in more than 200,000 children aged <5 years worldwide in 2013.

Ulrich Desselberger a stabilit faptul că eficacitatea vaccinului a fost ridicată în țările cu venituri mari, cu rate de protecție împotriva bolii RV severe la 80-90%, pe când în țările cu venituri mici și medii, aceasta a fost cu 30-50% mai mică. Au fost analizați diferiți factori, cu implicare potențială în reducerea eficienței vaccinării: malnutriția, starea microbiotei intestinale, administrarea vitaminei D3, co-infecțiile, imaturitatea sistemului imun la sugari și factorul genetic [11].

Raúl F. Velázquez a efectuat o meta-analiză referitoare la eficiența vaccinului, în care a demonstrat o scădere a spitalizărilor și a adresărilor la departamentul de urgență a copiilor cu infecție rotavirală [12].

Un alt studiu, efectuat în România de către Victoria Bîrluțiu și Rareș Mircea Bîrluțiu în perioada 1 ianuarie 2011 – 31 decembrie 2012, a avut drept scop urmărirea sezonității bolii, aspectele clinice, elementele de gravitate ale bolii, examinările de laborator, necesitatea reechilibrării parenterale, costurile spitalizării. Lotul de studiu a constituit 236 de copii cu infecție rotavirală, cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani, monitorizați de serviciile de boli infecțioase la copii din or. Sibiu. Astfel, au fost diagnosticate 114 cazuri în 2011 și 122 – în 2012, mai frecvent, în lunile reci. Raportul pe sexe (M/F) a fost de 1,42:1 în 2011 și de 1,18:1 în 2012. Grupul de vârstă de 1-3 ani a constituit 58,90%. O evoluție medie spre severă a bolii au prezentat 91 (79,82%) din copii în anul 2011 și 112 (91,80%) – în 2012. Câte 15 copii au prezentat manifestări neurologice și insuficiență renală acută. Debutul sever al maladiei a condus la spitalizare în primele 24 de ore în 41,23% din cazuri în 2011 și în 51,64% din cazuri în 2012. O diaree cu o durată de peste 6 zile a fost documentată în 62 (54,39%) de cazuri în 2011 și în 75 (61,48%) de cazuri în 2012. Cazurile cu deshidratare severă au fost întâlnite la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-12 luni și au fost asociate cu trombocitopenie, leucopenie, creșterea PCR (probabilitate 0,42), dezechilibre hidro-electrolitice cu semne de encefalopatie. Studiul respectiv evidențiază asocieră frecventă a hiponatremiei (<130 mEq/l) cu gastroenterită rotavirală (83 de cazuri în 2011 și 51 de cazuri în 2012). În acest context, este de menționat faptul că vaccinul rotaviral în România nu a fost inclus în Programul Național de Imunizare [13].

Studiul efectuat de către Stela Gheorghită a obținut rezultate ce indică un impact favorabil al programului de vaccinare asupra bolii rotavirale la copiii din Chișinău, Moldova. Vaccinarea contra rotavirusului cu 2 doze a redus spitalizarea cu 79% și evoluția severă a bolii cu 82%. În ansamblu, spitalizările cu rotavirus au scăzut cu două treimi până în al doilea an al programului, într-un model compatibil cu impactul vaccinului. Scăderea cea mai mare a ratei de spitalizare a fost observată în rândul copiilor mai mici de 1 an în primul an după implementarea vaccinării, și a celor mai mici de 2 ani – în al doilea an după punerea în aplicare a vaccinului. În plus, au existat scăderi clare a numărului de spitalizări cu rotavirus pentru toți copiii mai mici de 5 ani, incluzând și cohortele nevaccinate, fapt care indică la o protecție indirectă, care rezultă din imunizarea copiilor [1].

Eficacitatea vaccinării cu 2 doze în Moldova, în special, împotriva cazurilor severe, atinge 84% (95CI: 65% – 93%). Pro-

According to a study realised by Ulrich Desselberger, it was established that while vaccine effectiveness was high in high-income countries, with severe rotavirus disease protection rates at 80-90%, in low- and middle-income countries it was by 30-50% lower. Different factors were analyzed here that were identified or suggested to be involved in the differences in efficacy of the rotaviral vaccine, including malnutrition, intestinal microbiota status, vitamin D3 administration, co-infections, immunity of the infant immune system and genetic factor [11].

Raúl F. Velázquez performed a systematic review and meta-analysis to describe, compare and synthesize the effectiveness of the vaccine, from randomized clinical trials prior to authorization, finding a decrease in hospitalizations and addresses to the children's emergency department. with rotaviral infection [12].

Another study carried out in the neighboring country Romania (2014) by Victoria Birlutiu and Rares Mircea Birlutiu between January 1, 2011 – December 31, 2012, aimed at tracking the seasonality of the disease, the clinical aspects, the severity of the disease, the laboratory examinations, the need for parenteral rebalancing, the costs of hospitalization. The study group consisted of 236 children (2011 – 114 cases, 2012 – 122 cases) between 0 and 16 years old with rotaviral infection in the infectious diseases services in children in Sibiu. Thus, 114 cases were diagnosed in 2011, respectively 122 in 2012, more frequently in the cold months, more frequently in the male gender, sex ratio M/F 1.42:1 in 2011, 1.18:1 in 2012, in the group aged 1-3 years – 58.90%. 91 cases in 2011 – 79.82%, respectively 112 cases in 2012 – 91.80% with an average / severe score. Fifteen cases showed neurological manifestations, 15 cases acute renal failure. Severe onset cases led to hospitalization in the first 24 hours: 41.23% of cases in 2011 and 51.64% in 2012, prolonged with diarrhea over 6 days-it was established in 62 cases (54.39%) in 2011 and 75 cases (61.48%) in 2012. Cases with severe dehydration were found in children aged 1 to 12 months, being associated with thrombocytopenia, leukopenia, PCR increase (probability 0.42), hydro-electrolyte imbalances associated with signs of encephalopathy. This study highlights the frequent association of hyponatremia (<130 mEq/l) from electrolyte imbalance with rotavirus gastroenteritis, 83 cases in 2011 and 51 cases in 2012. In this context it is worth mentioning that in Romania the rotaviral vaccine was not included in National Immunization Program [13].

The study performed by Stela Gheorghita obtained results that indicate a favorable impact of the vaccination program on rotaviral disease in children from Chisinau, Moldova. Two-dose rotavirus vaccination reduced hospitalization by 79%, and severe disease progression was reduced by 82%. Overall, hospitalizations with rotavirus decreased by two-thirds until the second year of the program, in a model compatible with the impact of the vaccine. The decrease was the largest of the vaccinated cohorts children <1 year in the first year and <2 years in the second year after vaccine implementation. In addition, there were clear decreases in the number of rotavirus hospitalizations for all children <5 years old, including unvac-

porția este, în mare măsură, compatibilă cu estimările privind eficacitatea vaccinurilor (VE) din alte țări cu mortalitate scăzută (straturile de mortalitate A și B ale OMS). VE este de 85% (95CI: 80% – 88%), estimată pe baza analizei globale a 8 studii, care au inclus, în total, peste 32.000 de participanți [14].

Concluzii

Morbiditatea prin infecția rotavirală (IRV) a scăzut considerabil ca urmare a implementării vaccinului rotaviral. Sezonalitatea infecției în perioada rece a anului, cu afectarea crescută a sugarului după 6 luni, este păstrată.

Evoluția clinică a infecției rotavirale a fost mai ușoară la sugarii vaccinați vs. cei nevaccinați. În rezultatul vaccinării conform Programului Național de Imunizări, s-au modificat tulpinile rotavirale circulante în țară. Rezultatele studiului au reconfirmat necesitatea implementării vaccinului Rotarix®, ce conține genotipurile G4, G2, G9 prin programul Național de Imunizări (anul 2012), pentru reducerea poverii infecției rotavirale asupra sistemului de sănătate din Republica Moldova.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Proiectarea studiului (AD, NR, IM, VT), acumularea materialelor clinice (AD, TA, CS, SG), interpretarea datelor și analiza statistică (AD, TA), prepararea manuscrisului (SG, AMI, RC). Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Referințe / references

1. Gheorghita S., Birca L., Donos A. *et al.* Impact of rotavirus vaccine introduction and vaccine effectiveness in the Republic of Moldova. *Clinical Infectious Diseases*, 2016; 62 (suppl. 2): S140.
2. Denisyuk N. Genetic characteristics of rotaviruses of group A circulating in the Orenburg region during the 2016-2017 season. *Infections in Infants*, 2017; 16 (4).
3. WHO. Diarrhea (Newsletter). April, 2017.
4. Uciaikin V., Novokshonov A. Antiinflammatory therapy in complex therapies for the treatment of viral infections and viral-bacterial infections. *Infections in Infants*, 2012; Special Issue.
5. Grimwood K., Lambert S., Milne R. Rotavirus infections and vaccines: burden of illness and potential impact of vaccination. *Rotavirus Infections and Vaccines*, 2010; 12 (4): 235-256.
6. WHO. Early child development, 2013.
7. WHO Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards, September 5, 2018.
8. Remel Diagnostic Tests, Thermo Scientific Oxoid Microbiology Products, 2019.
9. Dozornii epidnadzor za rotavirusnoi infectsiei v Respublike Moldova (iuni 2008 – avgust 2015) Natsionalinii Tsentri Obshestvenno Zdorovia 6-oe soveshchaniye Evropeiskovo reghionalinovo biuro VOZ po dozornomu epidnadzoru za rotavirusnoi infectsiei.

inated cohorts, suggesting indirect protection resulting from immunization of children [1].

Estimation of the efficacy of 2-dose vaccination in Moldova, especially against severe cases at 84% (95CI: 65% to 93%), is largely compatible with the estimates of vaccine effectiveness in other countries with low mortality (in the mortality layers A and B of WHO) VE is 85% (95CI: 80% to 88%) based on the overall analysis of 8 studies, including >32,000 participants [14].

Conclusions

The morbidity due to the rotaviral infection (RVI) decreased considerably as a result of the implementation of the rotaviral vaccine, keeping the seasonality of the infection in the cold period of the year with the increased affect in the infant after 6 months.

Clinical progression of rotaviral infection was easier in vaccinated vs. unvaccinated infants. As a result of the vaccination according to the National Immunization Program, the rotaviral strains circulating in the country have changed. The results of the study reconfirmed the need to implement the Rotarix® vaccine containing G4, G2, G9 genotypes through the National Immunization Program (y. 2012) in order to reduce the burden of rotaviral infection on the health system in the Republic of Moldova.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors` contribution

Study design (AD, NR, IM, VT), accumulation of clinical materials (AD, TA, CS, SG), data interpretation and statistical analysis (AD, TA), preparation of the manuscript (SG, AMI, RC). The final version of the manuscript was read and approved by all authors.

10. Birca L., Spînu C., Rusu G. *et al.* Infecția rotavirală – particularități clinico-epidemiologice și opțiuni de profilaxie. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2008; 3(9): 324-328.
11. Desselberger U. Differences of rotavirus vaccine effectiveness by country: likely causes and contributing factors. *Pathogens*, 2017; 6 (4): 65.
12. Velázquez R., Linhares A., Muñoz S., Seron P., Lorca P. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatrics*, 2017; 17: 14.
13. Bîrluțiu V., Bîrluțiu R. Underevaluated rotavirus infection in Romania: prospective clinical and epidemiological study, therapeutic and economic implications. *Acta Medica Transilvanica*, 2014; 19 (1): 154-156.
14. Soares-Weiser K., Maclehose H., Bergman H. *et al.* Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11.



ARTICOL DE CERCETARE

Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute: studiu experimental

Rodica Peredelcu^{1*}

¹*Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 29.01.2019
Data acceptării spre publicare: 06.05.2019

Autor corespondent:

Rodica Peredelcu, asistent universitar
Catedra de farmacologie și farmacie clinică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent nu a fost cercetată influența comparativă a coptizinei bisulfat și a substanței de referință, berberinei bisulfat, asupra evoluției hepatitei toxice acute.

Ipoteza de cercetare

Descrierea rezultatelor preclinice obținute ar facilita studiul proprietăților farmacologice ale coptizinei bisulfat în cercetările clinice ulterioare, cu adaptarea tratamentului asociat al maladiei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul elucidează date despre indicii hepatici obținuți la administrarea coptizinei bisulfat în dozele 1 mg/kg și 5 mg/kg timp de 7 și 14 zile, comparativ cu administrarea berberinei bisulfat, în doze și termeni similari. În premieră s-a dovedit eficiența coptizinei bisulfat asupra hepatitei toxice acute, comparativ cu berberina bisulfat care, practic, nu a influențat evoluția hepatitei toxice experimentale în dozele cercetate, fiind inferioară coptizinei bisulfat.

Rezumat

Introducere. Relatări despre efectele farmacologice și toxicologice ale extractelor din rostopască se întâlnesc frecvent, însă, în foarte puține lucrări se cercetează acțiunea alcaloizilor puri, preponderent ai berberinei bisulfat. Din aceste considerente, scopul cercetării actuale a fost evaluarea eficienței coptizinei bisulfat asupra parametrilor hepatici în hepatita toxică experimentală, comparativ cu berberina bisulfat.

RESEARCH ARTICLE

The comparative influence of coptisine bisulfate and berberine bisulfate on the evolution of acute toxic hepatitis: experimental study

Rodica Peredelcu^{1*}

¹*Chair of pharmacology and clinical pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 29.01.2019
Accepted for publication on: 06.05.2019

Corresponding author:

Rodica Peredelcu, assistant professor
Chair of pharmacology and clinical pharmacy
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md

What is not known yet, about the topic

So far, the comparative influence of coptisine bisulfate and a reference substance, berberine bisulfate, on the development of acute toxic hepatitis has not been investigated.

Research hypothesis

The description of the obtained preclinical results would facilitate the study of the pharmacological properties of coptisine bisulfate in further clinical research as well as the adaptation of associated disease treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

The article elucidates liver indicators obtained with coptisine bisulfate administered in doses of 1 mg/kg and 5 mg/kg for 7 and 14 days compared to berberine bisulfate in similar doses and terms. For the first time, the efficacy of coptisine bisulfate on acute toxic hepatitis was demonstrated compared to berberine bisulfate, which practically did not influence the evolution of experimental toxic hepatitis at investigated doses, being inferior to coptisine bisulfate.

Abstract

Introduction. There are frequent reports of the pharmacological and toxicological effects of the celandine extracts, but very few works about the action of pure alkaloids, mainly berberine bisulfate. For these reasons, the current research goal was to evaluate the efficacy of coptisine bisulfate on hepatic parameters in experimental toxic hepatitis compared to berberine bisulfate.

Material și metode. Este un studiu prospectiv, comparativ, experimental. Acordul Comitetului de Etică a Cercetării a fost obținut. Au fost incluse 110 animale experimentale, sănătoase din punct de vedere medical, care nu au fost înrolate în alte studii științifice până la momentul cercetării preclinice și cărora li s-a modelat hepatita toxică acută cu tetraclorură de carbon (CCl_4) și li s-a administrat coptizina bisulfat (coptizina) și berberina bisulfat (berberina). Lotul martor a inclus câte 5 animale intacte, cărora li s-a administrat subcutanat ulei de măsline steril. După eutanasiere, a fost recoltat sângele pentru studiul parametrilor biochimici în Laboratorul Central de Cercetări Științifice a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Relevanța statistică între diferite loturi s-a calculat în baza valorilor medii, deviației și erorii standard, testului de semnificație t-Student.

Rezultate. La modelarea hepatitei toxice acute prin CCl_4 s-a constatat o majorare semnificativă a activității ALAT, cu o creștere mai puțin importantă a activității AsAT. Administrarea coptizinei în doza de 1 mg/kg timp de 7 zile pe fundalul CCl_4 a preîntâmpinat majorarea activității transaminazelor, menținându-le în limitele animalelor din lotul martor, fapt confirmat și prin menținerea valorilor coeficientului de Ritis, iar în doza de 5 mg/kg, practic, nu a preîntâmpinat majorarea activității ALAT, cu o diminuare a AsAT. În aceste condiții, coeficientul de Ritis a constituit 1,42 în lotul cu coptizina față de 1,18 în cel cu CCl_4 . La utilizarea berberinei în doza de 1 mg/kg timp de 7 zile, pe fundalul modelării afecțiunii hepatice, s-a constatat că activitatea AsAT era în limitele valorilor animalelor din lotul martor, în timp ce activitatea ALAT a crescut esențial față de lotul martor și chiar cel cu CCl_4 ; în doza de 5 mg/kg, activitatea transaminazelor a crescut atât față de lotul martor, cât și față de cel cu hepatită experimentală, confirmat și prin coeficientul de Ritis, cu valori la nivelul animalelor cu leziune hepatică.

Concluzie. La animalele cu hepatită experimentală, coptizina manifestă un efect protector în doza de 1 mg/kg, timp de 7 zile, prevenind dezvoltarea afecțiunii hepatice. În doza de 5 mg/kg, aceasta, practic, nu preîntâmpină leziunea toxică a tetraclorurii de carbon, după 14 zile determinând chiar o majorare a activității transaminazelor. Astfel, putem relata un efect dependent de doză, fiind obținute date științifice care confirmă că extractele din *Chelidonium majus* pot manifesta hepatotoxicitate proporțională cu doza.

Cuvinte cheie: coptizina, berberina, tetraclorură de carbon, hepatotoxicitate, transaminaze.

Introducere

Rostopasca, *Chelidonium majus L.*, este o plantă medicinală din familia *Papaveraceae*, care în popor poartă numele de „buruiiană sfântă”, „negelăriță”, „iarba rânduncii”. Se consideră rezistentă atât pe timp torid și secetos de vară, cât și pe timp rece de iarnă, când poate fi găsită sub zăpadă.

Despre rostopască se cunoaște încă din antichitate. Lucrările lui Paracelsus, Dioscordies indicau despre proprietățile miraculoase și benefice ale plantei. Astăzi, ea poate fi întâlnită în Europa, America de Nord, Asia, inclusiv, Republica Moldova.

Material and methods. It is a prospective, comparative, experimental study. The Agreement of the Ethics Committee of Research is obtained. There were 110 experimental animals included, healthy from a medical point of view and not enrolled in other scientific studies until the pre-clinical research. They were treated with carbon tetrachloride (CCl_4) to induce toxic hepatitis and coptisine bisulfate (coptisine) and berberine bisulfate (berberine) were used as a remedy. The witness group included 5 intact animals, which received sterile olive oil subcutaneously. After euthanasia, the blood was collected for the study of biochemical parameters in the Central Laboratory of Scientific Research of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. The statistical relevance between different groups was calculated based on the mean values, the deviation and the standard error, the t-Student significance test.

Results. In the modeling of acute toxic hepatitis by CCl_4 there was a significant increase in ALT activity with a less important increase in AST activity. Administration of coptisine at a dose of 1 mg/kg for 7 days after CCl_4 prevented the increase of transaminase activity, keeping them within the witness group ranges, which was confirmed by maintaining the De Ritis Ratio and at a dose of 5 mg/kg practically did not prevent the increase of the ALT activity with a decrease in the AST. Under these conditions, the De Ritis Ratio was 1.42 in the group with coptisine versus 1.18 in the CCl_4 one. The use of berberine at the dose of 1 mg/kg for 7 days on the background of liver disease modeling revealed that the activity of AST was within the limits of the animals in the witness group, while that of ALT increased essentially from the witness group and even the CCl_4 group; in the 5 mg/kg dose, transaminase activity increased both from the witness group and experimental hepatitis group, confirmed by the De Ritis Ratio values of animals with hepatic injury.

Conclusion. According to the results, we can deduce that in animals with experimental hepatitis, coptisine exhibits a protective effect at the dose of 1 mg/kg for 7 days, preventing the development of liver disease, while in the dose of 5 mg/kg practically does not prevent the toxic lesion of carbon tetrachloride, after 14 days even causing an increase in transaminase activity. Thus, we can report a dose-dependent effect, obtaining scientific data that extracts from *Chelidonium majus* may exhibit hepatotoxicity.

Key words: coptisine, berberine, carbon tetrachloride, hepatotoxicity, transaminases.

Introduction

Celandine, *Chelidonium majus L.*, is a medicinal plant of the *Papaveraceae* family, also called “holy weed”, “nipplewort”, and “swallowwort”. It is considered resistant both to torrid and dry summer and winter’s cold weather, when it can be found under the snow.

Celandine has been known since antiquity; the works of Paracelsus, Dioscordies, showed the miraculous and beneficial properties of the plant. Today it can be found in Europe, North America, Asia, and in the Republic of Moldova as well.

Interesul sporit față de efectele farmacologice ale plantei s-a păstrat până în zilele noastre, cercetătorii științifici încercând tot mai frecvent să cerceteze activitatea farmacologică a alcaloizilor prezenți în *Chelidonium majus*.

Conform Zielinska S. *et al.* (2018) și Ye X. *et al.* (2009), una dintre indicațiile cele mai răspândite ale rostopască este patologia hepatică. Se consideră că proprietățile hepatoprotectoare sunt atribuite alcaloizilor izochinolinici – berberina, coptizina, sanguinarina, cheleretrina etc., prezentând efect benefic asupra funcțiilor ficatului și care manifestă un șir de efecte farmacologice, precum: antioxidant, coleretic, antiinflamator și imunomodulator (coptizina, berberina, protopina, cheleritrina, sanguinarina, acidul chelidonic) [11, 12].

Gîlca M. *et al.* (2010), Maji A. *et al.* (2015), au demonstrat în studii experimentale că extractul din rostopască nu alterează în normă funcțiile ficatului, dar extractul și alcaloizii pot preveni leziunile hepatice induse de CCl_4 , paracetamol, prin diminuarea activității enzimelor (AlAT, AsAT, FA) și nivelului bilirubinei [3, 6]. Un rol important prezintă efectul antioxidant, ce previne acțiunea negativă a stresului oxidativ asupra hepatocitelor, fiind mai pronunțat la extractul din rostopască ce conține un sumar de alcaloizi. Acest efect este cauzat, după părerea Ye X. *et al.* (2009) și Zielinska S. *et al.* (2018), de captarea radicalilor liberi (hidroxil, peroxil, hipoclorid) și anionilor (superoxid, singlet) prin creșterea activității enzimelor antioxidante (catalaza, superoxid reductaza, superoxid dismutaza MnSOD) și ameliorarea markerilor de distrugere a celulelor și inflamației: nivel scăzut al proteinei TNF- α , IL-6, NF κ B, p65, cas-3, iNOS [11, 12].

În Monografia OMS (2010) este remarcat că, la administrarea intragastrală a extractului din rostopască (doze de 12,5, 62,5 și 125 mg/kg de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni), s-a determinat reducerea veridică a activității AlAT, AsAT, fosfatazei alcaline, LDH și nivelului bilirubinei cu restabilirea nivelului colesterolului, modificat la administrarea tetraclorurii de carbon, iar la examinarea histologică s-a determinat micșorarea numărului hepatocitelor necrotizate și a crescut de 2 ori eliminarea bilei [13].

Mitra *et al.* (1996), Gîlca M. *et al.* (2010), au demonstrat prin studii experimentale efectul hepatoprotector al berberinei și coptizinei la animale de laborator cu hepatită toxică indusă cu tetraclorură de carbon. Ei au determinat scăderea necrozei celulare, absența fibrozei și reducerea nivelului de lipide. Mecanismele de acțiune hepatoprotectoare au presupus ameliorarea stresului oxidativ, prin restabilirea peroxidării lipidelor, speciilor intracelulare de oxigen reactiv, nivelului glutatationului redus (GSH) și normalizarea apoptozei scăzute prin fragmentarea nucleului, eliberarea citocromului C, activarea caspazei 3 [3, 7]. Conform datelor obținute de Chai F. *et al.* (2018), coptizina a manifestat un efect protector asupra leziunilor hepatice la administrarea timp de 7 zile șoarecilor; prin reducerea nivelului de lipopolizaharide și D-galactozamină (LPS/D-GalN). Hepatotoxicitatea cauzată de toxic a fost, de asemenea, ameliorată *in vivo* la șoareci și *ex vivo* în culturi de hepatocite [2]. Au fost reduși la nivele intermediare parametrii biochimici (activitățile AlAT, AsAT și fosfataza alcalină) la animalele de control și la cele

The increased interest in the pharmacological effects of the plant has been preserved to this day, with scientific researchers increasingly trying to investigate the pharmacological activity of the alkaloids present in *Chelidonium majus*.

According to Zielinska S. *et al.* (2018) and Ye X. *et al.* (2009), one of the most widespread indications of the celandine is the liver pathology. It is considered that the hepatoprotective properties are attributed to the isoquinoline alkaloids – berberine, coptisine, sanguinarine, chelerythrine etc., which have a beneficial effect on the liver functions and exhibit a range of pharmacological effects such as antioxidant, choleric, anti-inflammatory and immunomodulatory (coptisine, protopine, berberine, chelerythrine, sanguinarine, chelidonic acid) [11, 12].

Gîlca M. *et al.* (2010), Maji A. *et al.* (2015), have shown in their experimental studies that celandine extract does not alter liver function, and the extract and alkaloids can prevent CCl_4 -induced and paracetamol-induced liver damage by decreasing enzyme activity (ALT, AST, ALP) and bilirubin levels [3, 6]. An important role is represented by the antioxidant effect with the negative effect of the oxidative stress on the hepatocytes, being more pronounced in the extract from the celandine which contains a number of alkaloids. This effect is caused, in the view of Ye X. *et al.* (2009) and Zielinska S. *et al.* (2018), by the capture of free radicals (hydroxyl, peroxy, hypochlorite) and anions (superoxide, singlet) by increasing the activity of antioxidant enzymes (catalase, superoxide reductase, superoxide dismutase MnSOD) and improving markers of cell destruction and inflammation: decreased level of TNF- α , IL-6, NF κ B, p65, cas-3, iNOS [11, 12].

In the WHO Monograph (2010), it is noted that the oral administration of the extract from the celandine (doses of 12.5, 62.5 and 125 mg/kg twice a week for 3 weeks) resulted in a true reduction in activity of ALT, AST, alkaline phosphatase, LDH and bilirubin levels with the cholesterol level stabilizing, modified at the administration of carbon tetrachloride. Histological examination showed a decrease in the number of necrotizing hepatocytes and a double increase in the elimination of the bile [13].

Mitra *et al.* (1996), Gîlca M. *et al.* (2010), demonstrated, in experimental studies, the hepatoprotective effect of berberine and coptisine in laboratory animals with carbon tetrachloride induced toxic hepatitis. They have reduced cell necrosis, lack of fibrosis and reduced lipid levels. Mechanisms of hepatoprotective action have supposedly ameliorated oxidative stress by restoring lipid peroxidation, intracellular reactive oxygen species, reduced glutathione (GSH) and normalization of apoptosis decreased by nucleus fragmentation, cytochrome C release, caspase 3 activation [3, 7]. According to the data obtained by Chai F. *et al.* (2018), coptisine showed a protective effect on hepatic injuries for mice during a 7 day course by reducing the level of lipopolysaccharides and D-galactosamine (LPS/D-GalN). Hepatotoxicity caused by the toxin was also decreased *in vivo* in mice and *ex vivo* in hepatocyte cultures [2]. Biochemical parameters (ALT, AST and alkaline phosphatase activities) were reduced to intermediate levels in control animals and

tratate cu tetraclorură de carbon conform datelor obținute de către Ye X. *et al.* (2009), Hu Y. *et al.* (2017) [5, 11].

Zielinska S. *et al.* (2018), în studii clinice cu produse care conțin extract de *Chelidonium majus*, au stabilit că la pacienții cu afecțiuni hepatobiliare (colecistită, colangită, colecistită, sindrom postcolecistectomic, hepatită toxică alcoolică) se atestă îmbunătățirea semnificativă a parametrilor clinici, instrumentali și de laborator (bilirubină, transaminaze, tabloul sângelui). Cercetările preclinice, efectuate pe hamsteri și șobolani (cărora le-a fost înlăturată vezica biliară și n-au răspuns la tratamentul tradițional), au demonstrat acțiune colecistokinetică prin stimularea musculaturii vezicii biliare de către berberină [12].

În baza datelor literaturii științifice menționate anterior, s-a constatat efectul hepatoprotector al coptizinei și berberinei, alcaloizi protoberberinici cu conținut bogat în *Chelidonium majus*. Având în vedere că Republica Moldova este considerată o zonă endemică a afecțiunilor hepatobiliare, este necesar studiul metodelor noi de tratament hepatoprotector cu eficiență și randament sporit. Beneficiul farmaco-economic al rostopascăi este faptul că ea nu este pretențioasă la creștere și poate fi găsită, practic, în toate anotimpurile și în toate zonele țării. O altă latură pozitivă este metoda nouă, mai puțin costisitoare, de obținere a sării bisulfat de coptizină, care permite investigarea mai profundă a unor acțiuni farmacologice ale coptizinei, elaborată de către cercetătorii conferențieri I. Casian și A. Casian din cadrul Laboratorului de analiză, standardizare și control al medicamentului (Centrul Științific al Medicamentului din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”). Întrucât berberina a fost cercetată în studii mai vaste, în care a fost stabilit efectul său hepatoprotector, dar, totodată, s-a atestat și efectul ei toxic, argumentarea necesității a fost de a realiza cercetări preclinice comparative ale berberinei și coptizinei. Dovezile preclinice ce țin de toxicitatea și efectul hepatoprotector al coptizinei au fost insuficiente, fapt ce a contribuit la cercetarea proprietăților ei hepatoprotectoare.

Material și metode

Cercetarea noastră include un studiu experimental, comparativ și prospectiv, efectuat în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacie clinică, care a fost îndeplinit în conformitate cu cerințele Comitetului de Etică a Cercetării, ce țin de controlul și supravegherea experimentelor pe animale. Protocolul cercetării a fost înaintat pentru aprobare Comitetului de Etică a Cercetării și în data de 24 martie 2012 a fost obținut un aviz favorabil.

Coptizina bisulfat a fost obținută din extract hidroalcoolic de *Chelidonium majus*, prin purificarea preliminară a extractului vegetal, tratarea cu acid sulfuric la pH-ul 3,0-3,5 și cristalizarea bisulfatului de coptizină la pH-ul 1,0-1,2. Procedeu elaborat de către Casian I. și Casian A. (2011) este simplu, econom și permite investigarea mai profundă a unor acțiuni farmacologice ale coptizinei, precum și implementarea acestei substanțe în industria farmaceutică [1].

În studiul preclinic au fost incluși 110 șobolani albi, de ambele sexe, crescuți în vivariul Universității de Stat de Me-

those treated with carbon tetrachloride according to data obtained by Ye X. *et al.* (2009) and Hu Y. *et al.* (2017) [5, 11].

Zielinska S. *et al.* (2018), have found, in clinical trials with products containing *Chelidonium majus*, that significant improvements in clinical, instrumental and laboratory parameters (bilirubin, transaminases, blood test) have been reported in patients with hepatobiliary disorders (cholelithiasis, colangitis, cholecystitis, postcolecistectomic syndrome, alcoholic hepatitis). Preclinical researches performed on hamsters and rats (which have had their gallbladder removed and have not responded to traditional treatment) have demonstrated cholecystokinetic action by stimulating the gallbladder musculature with berberine [12].

Based on the above-mentioned scientific literature, the hepatoprotective effect of coptisine and berberine, protoberberine alkaloids, with a content rich in *Chelidonium majus*, was found. Taking into consideration that the Republic of Moldova is considered an endemic area of hepato-biliary diseases, it is necessary to study the new hepatoprotective treatment methods with increased yield and efficiency. The pharmacoeconomic benefit of celandine is that it is not demanding to specific grow conditions, thus can be found practically in all seasons and in all areas of the country. Another positive side is the new, less costly, method of obtaining coptisine bisulfate salt, allowing a deeper investigation of some pharmacological actions of coptisine, discovered by lecturers I. Casian and A. Casian, from the Laboratory of Analysis, Standardization and Drug Control (Scientific Drug Center of the *Nicolae Testemițanu* SUMPh). Since berberine has been examined in larger studies, where the hepatoprotective effect has been established, but its toxic effect has been confirmed as well, the reason for its necessity was to carry out preclinical comparative research of berberine and coptisine. Preclinical evidence of the toxicity and hepatoprotective effect of coptisine was insufficient, which contributed to the investigation of its hepatoprotective properties.

Material and methods

Our research includes an experimental, comparative and prospective study conducted at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, which was performed according to the Ethics Committee's requirements for the control and surveillance of animal experiments. The research protocol was submitted for approval to the Research Ethics Committee and a favorable notice was obtained on 24 March 2012.

Coptisine bisulfate was obtained from the *Chelidonium majus* hydroalcoholic extract by preliminary purification of the plant extract, treatment with sulfuric acid at a pH of 3.0-3.5 and crystallization of coptisine bisulfate at a pH of 1.0-1.2. The procedure developed by Casian I. and Casian A. (2011) is simple, economical and allows for a deeper investigation of some pharmacological actions of coptisine, as well as the implementation of this substance in the pharmaceutical industry [1].

In the preclinical study, 110 white rats of both genders, who were medically healthy and who were not included in other preclinical researches until the beginning of the research,

dicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, sănătoși din punct de vedere medical și care nu au fost incluși în alte cercetări preclinice până la momentul demarării cercetării. Greutatea corporală a șobolanilor a fost cuprinsă între 170 și 250 grame, vârsta – 12 săptămâni. Animalele experimentale au fost repartizate în 2 loturi a câte 5 animale, care au constituit loturile martor, și în 10 loturi a câte 10 animale, care au constituit loturile de control și cele tratate cu coptizină și berberină, în condiții stabile de umiditate relativă 40-60% și temperatură constantă de $24\pm 2^{\circ}\text{C}$, în încăpere separată, fiind amplasate în cuști de polipropilen cu rumeguș de lemn ca așternut. Toate animalele au avut acces liber la hrană și apă după 40 minute de la administrarea perorală a substanței cercetate. Având în vedere faptul că cercetările experimentale aveau o durată de 7 zile și 14 zile, animalele erau cântărite repetat o dată la 3 zile, ajustând dozele administrate de coptizină și berberină la oscilațiile masei corporale, astfel asigurând dozele cercetate corecte de administrare.

Hepatita toxică acută (HTA) s-a modelat prin administrarea parenterală la șobolani a soluției uleioase sterile de tetraclorură de carbon cu concentrația 50% în ulei de măsline – reieșind din calculul a câte 0,4 ml/100 g timp de 4 zile.

În scopul determinării acțiunii coptizinei și berberinei asupra hepatitei toxice acute modelate, s-au realizat studii comparative ale influenței coptizinei în doze de 1 și 5 mg/kg și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg în termen de 7 și 14 zile asupra evoluției hepatitei experimentale, cu analiza parametrilor biochimici obținuți: alaninaminotransferaza (AlAT), aspartataminotransferaza (AsAT), fosfataza alcalină (FA), gamma-glutamyltranspeptidaza (GGTP), bilirubina și fracțiile ei la utilizarea substanțelor menționate.

Animalele au fost repartizate în 12 loturi experimentale. Șobolanilor din lotul 1 și 7 li s-a administrat subcutanat, o dată în zi, soluție sterilă din ulei de măsline, în doza 0,4 ml/100 g timp de 4 zile, care au servit drept loturi martor; șobolanilor din lotul 2 și 8 li s-a administrat soluție 50% tetraclorură de carbon în ulei de măsline steril, în doză 0,4 ml/100 g timp de 4 zile, fiind considerate drept loturi de control. Șobolanilor din loturile 3 și 9, paralel cu CCl_4 , din prima zi li s-a administrat enteral coptizină bisulfat în doză 1 mg/kg timp de 7 și 14 zile, respectiv, iar celor din loturile 4 și 10 – coptizină bisulfat în doza de 5 mg/kg timp de 7 și 14 zile, respectiv. Berberina bisulfat în doză 1 mg/kg timp de 7 și 14 zile a fost administrată animalelor din loturile 5 și 11, iar în doza de 5 mg/kg – în loturile 6 și 12, fiind asociată cu soluția 50% CCl_4 .

Șobolanii din loturile 1-6 au fost eutanasiați cu eter la a 8-a zi, iar cei din loturile 7-12 – la a 15-a zi de producere a patologiei, cu colectarea sângelui și determinarea parametrilor biochimici, caracteristici afecțiunii hepatice, în laboratorul de biochimie al Laboratorului Central de Cercetări Științifice, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a calculat în baza valorilor medii, deviației și erorii standard, testului de semnificație t-Student cu ajutorul pachetului de programe „Statistics for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”

were raised in the vivarium of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. The body weight of the rats was 170-250 grams, the age – 12 weeks. The experimental animals were divided into 2 groups of 5 animals, which consisted of the control groups and 10 groups of 10 animals (control and coptisine + berberine treated groups) under stable humidity conditions of 40-60% and a constant temperature of $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ in a separate room, being placed in polypropylene cages with wood sawdust as bedding. All animals had free access to food and water 40 minutes after the oral administration of the investigated substance. In view of the fact that the experimental research had a duration of 7 days and 14 days, the animals were repeatedly weighed every 3 days, the administered coptisine and berberine doses being adjusted to the body mass oscillations, thus ensuring the correct doses of administration.

Acute Toxic Hepatitis (ATH) in rats was modeled by parenteral injection of sterile carbon tetrachloride solution with a 50% concentration in olive oil, resulting from the calculation of 0.4 ml/100 g for 4 days.

In order to determine the action of coptisine and berberine on acute modeled toxic hepatitis, comparative studies of the influence of coptisine at doses of 1 and 5 mg/kg and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg within 7 and 14 days on the evolution of experimental hepatitis were developed, with the analysis of the obtained biochemical parameters: alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin and its fractions when using the above-mentioned substances.

The animals were divided into 12 experimental groups. Rats from groups 1 and 7 received sterile olive oil solution subcutaneously once per day at a dose of 0.4 ml/100 g for 4 days, serving as reference batches; the rats of groups 2 and 8 received a 50% carbon tetrachloride solution in sterile olive oil at a dose of 0.4 ml/100 g for 4 days, being considered as controls. Rats from groups 3 and 9, besides receiving CCl_4 , were given enteric coptisine bisulfate from the first day, at a dose of 1 mg/kg for 7 and 14 days respectively, and those in batches 4 and 10 were given coptisine bisulfate at the dose of 5 mg/kg for 7 and 14 days, respectively. Berberine bisulfate, at a dose of 1 mg/kg for 7 and 14 days, was administered to the animals in groups 5 and 11, and at a dose of 5 mg/kg – to the animals in groups 6 and 12, being associated with 50% CCl_4 solution.

Rats from lots 1-6 were euthanized with ether on the 8th day, while those in groups 7-12 – on the 15th day of pathology production, with blood and biochemical parameters characteristic of liver disease, documented in the laboratory of biochemistry of the Central Laboratory of Scientific Research, *Nicolae Testemitanu* SUMPh.

The statistical processing of the obtained data was calculated based on the mean values, the deviation and the standard error; the t-Student significance test using the software package “Statistics for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.”

Rezultate

S-a constatat că, în prezența HTA, a crescut pronunțat activitatea ALAT, fapt ce denotă alterarea hepatocitelor prin eliberarea a 80% din fracția citoplasmatică a ALAT din activitatea totală a enzimei în ficat. Totodată, a crescut cu 40% și activitatea AsAT în ser, fracția citoplasmatică a căreia era de doar 20% din totalul enzimei în ficat. Pe acest fondal, a scăzut de 2 ori și coeficientul de Ritis. La administrarea coptizinei în doza de 1 mg/kg timp de 7 zile (șobolanilor cu hepatită toxică experimentală), s-a restabilit activitatea transaminazelor la nivelul valorilor animalelor din lotul martor; cu menținerea valorilor coeficientului de Ritis. Coptizina în doza de 5 mg/kg, practic, nu a preîntâmpinat majorarea activității ALAT și a redus nivelul activității AsAT, astfel coeficientul de Ritis constituind 1,42 în lotul cu coptizină în raport cu valoarea de 1,18 în HTA. La utilizarea berberinei în doza de 1 mg/kg timp de 7 zile în aceleași condiții, s-a atestat creșterea semnificativă a valorilor activității ALAT comparativ cu lotul martor și cel cu HTA, și a scăzut pronunțat coeficientul de Ritis. La administrarea berberinei în doza de 5 mg/kg timp de 7 zile, activitatea transaminazelor a sporit față de lotul martor și la utilizarea tetraclorurii de carbon, confirmat prin coeficientul de Ritis (valorile fiind la nivelul animalelor cu leziune hepatică) (Figurile 1, 2 și 3).

Peste 14 zile după modelarea hepatitei experimentale, valorile activității ALAT s-au restabilit, practic, la nivelul lotului martor, cele ale AsAT fiind sub valorile acestuia; coeficientul de Ritis a reprezentat 1,6, în raport cu 2,3 (lotul martor). La administrarea coptizinei în doza de 1 mg/kg, au persistat valorile activității AsAT în limitele lotului martor, pe când valorile ALAT au crescut nesemnificativ, coeficientul de Ritis majorându-se până la 1,8 față de 1,6 în lotul cu CCl_4 . Este de remarcat

Results

It was found that ATH increased the activity of ALT, which denotes the alteration of hepatocytes by releasing 80% of the cytoplasmic fraction of ALT from the total activity of the enzyme in the liver. At the same time, the serum AST activity increased by 40%, the cytoplasmic fraction of which is only 20% of the total enzyme in the liver. Based on this, the de Ritis ratio decreased twice. When coptisine was administered at a dose of 1 mg/kg for 7 days (rats with experimental toxic hepatitis), transaminase activity was restored to the values of the animals in the witness group, while maintaining the de Ritis ratio. Coptisine, at the dose of 5 mg/kg, practically did not prevent the increase of ALT activity, reducing the AST activity, so the de Ritis ratio constituted 1.42 in the coptisine group versus 1.18 in ATH. When berberine was used at the dose of 1 mg/kg for 7 days under the same conditions, the significant increase in ALT activity values was recorded, compared to the witness and ATH groups, and the de Ritis ratio declined significantly. When administering berberine at the dose of 5 mg/kg for 7 days, the transaminase activity increased, as compared to the witness group and the carbon tetrachloride group, confirmed by the de Ritis ratio (the values being as the ones of the animals with hepatic injury) (Figures 1, 2 and 3).

Fourteen days after the experimental hepatitis modeling, the ALT activity values were restored nearly at the witness group level, the AST being below its values; the de Ritis ratio was 1.6, compared to 2.3 in the witness group. When coptisine was administered at a dose of 1 mg/kg, the values of AST activity remained within the limits of the witness group, while ALT values insignificantly increased, with the de Ritis ratio increasing to 1.8 versus 1.6 in the CCl_4 group. It should be noted that at the dose of 5 mg/kg for 2 weeks, coptisine increased the

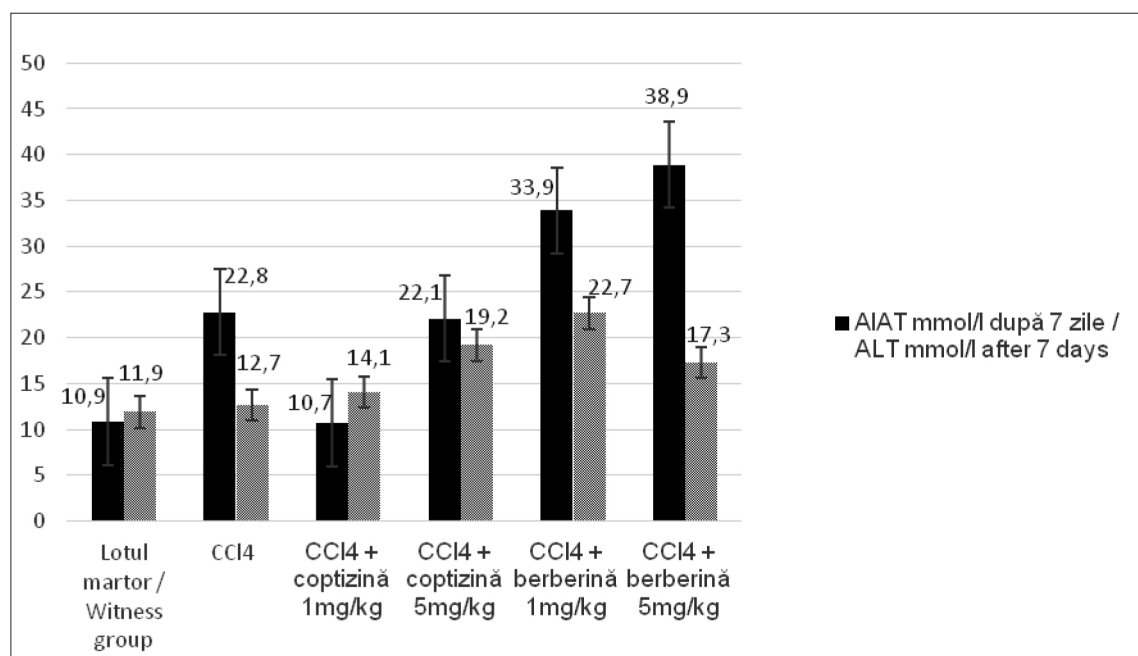


Fig. 1 Activitatea ALAT sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.

Fig. 1 ALT activity under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg

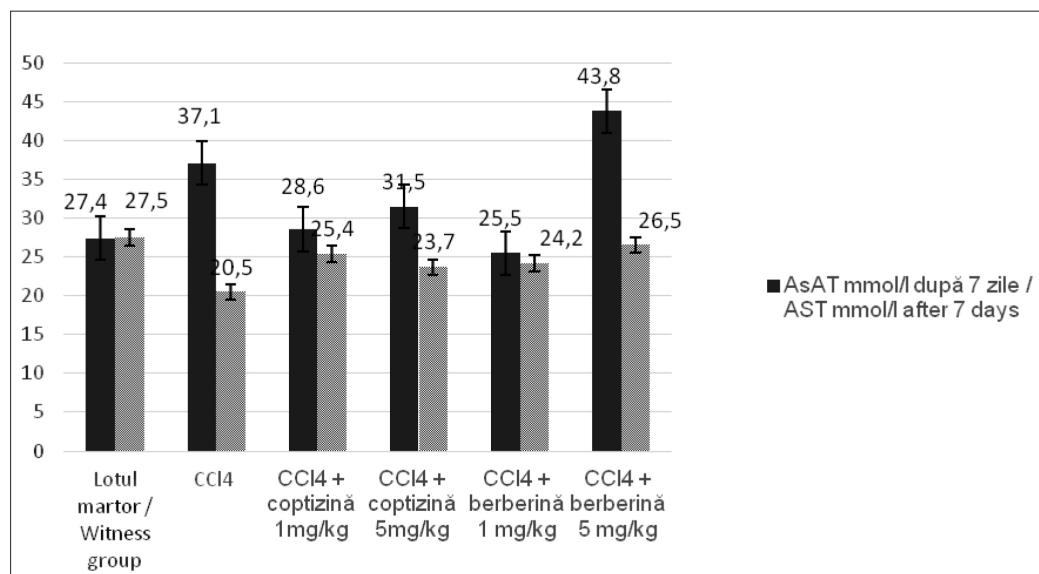


Fig. 2 Activitatea AsAT în HTA sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.

Fig. 2 AST activity in ATH under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg.

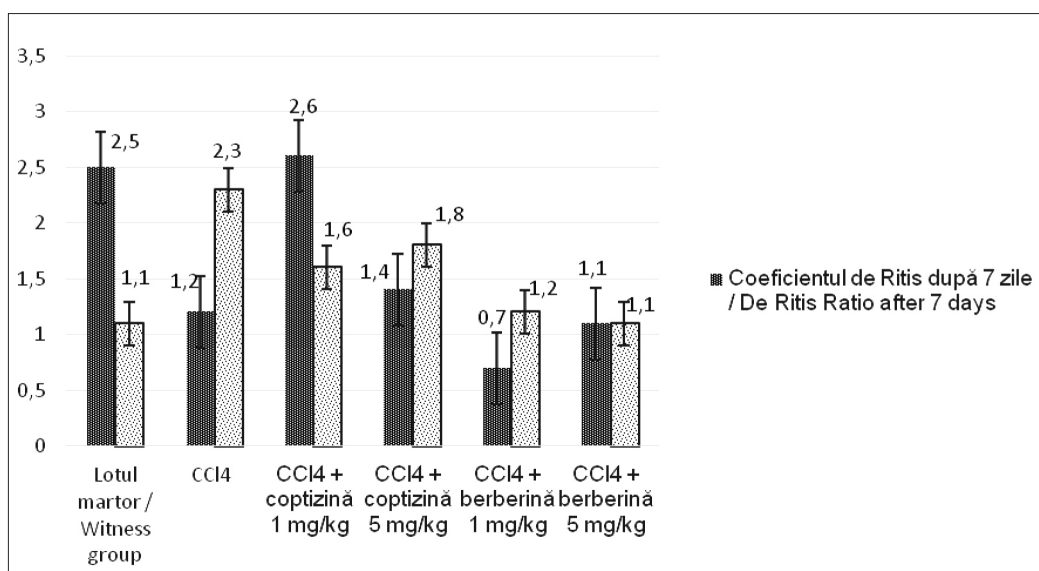


Fig. 3 Coeficientul de Ritis în HTA sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.

Fig. 3 De Ritis Ratio in ATH under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg.

faptul că în doza de 5 mg/kg timp de 2 săptămâni, coptizina a sporit activitatea ALAT, iar a AsAT a scăzut sub valorile lotului martor. În dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg, berberina în cadrul hepatitei toxice acute a sporit activitatea ALAT față de animalele intacte și cele cu tetraclorură de carbon. Coeficientul de Ritis a fost sub valorile lotului martor (Figurile 1, 2, 3).

Activitatea fosfatazei alcaline în decurs de 7 zile, după modelarea hepatitei toxice experimentale, a crescut neesențial. Coptizina, în ambele doze, timp de 7 zile, a preîntâmpinat majorarea activității FA. Berberina, în doza de 1 mg/kg timp de 7 zile, a sporit activitatea FA, iar în doza de 5 mg/kg a scăzut semnificativ activitatea enzimei atât la animalele cu hepatită toxică experimentală, cât și la cele din lotul martor. După 14 zile de la modelarea afecțiunii hepatice toxice, activitatea

ALT activity, while the AST decreased below the witness group values. At doses of 1 mg/kg and 5 mg/kg, berberine used in acute toxic hepatitis increased the ALT activity, compared to the animals who remained intact and the animals from the carbon tetrachloride group. The de Ritis ratio was below the control group values (Figures 1, 2, 3).

The activity of alkaline phosphatase within 7 days, after modeling experimental toxic hepatitis, increased non-essentially. In both doses, for 7 days, coptisine prevented the increase in ALP activity. Berberine, at a dose of 1 mg/kg for 7 days, increased ALP activity, and in the 5 mg/kg dose, the activity of the enzyme significantly decreased in both the experimental toxic hepatitis and the witness group. After 14 days of modeling liver toxicity, the alkaline phosphatase activity in-

fosfatazei alcaline s-a majorat, instalându-se un sindrom de coleastăză. După 2 săptămâni de la administrarea coptizinei și berberinei în ambele doze, s-a atestat reducerea considerabilă a activității fosfatazei alcaline (Figura 4).

creased, resulting in the cholestatic syndrome. After 2 weeks of coptisine and berberine administration in both doses, a significant reduction in alkaline phosphatase activity was confirmed (Figure 4).

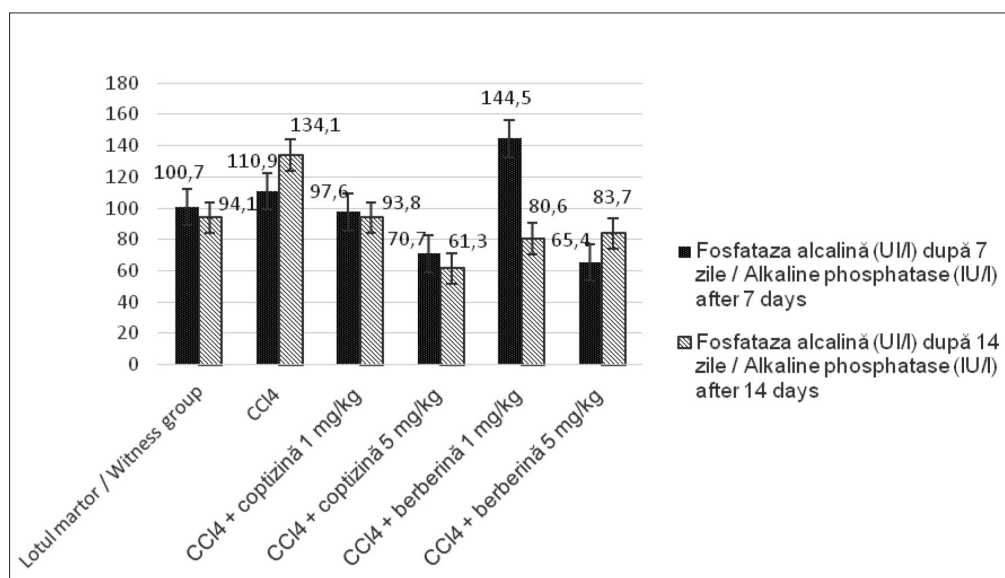


Fig. 4 Activitatea FA în HTA sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.

Fig. 4 ALP activity in ATH under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg.

În cadrul cercetărilor efectuate, s-a determinat raportul activitatea fosfatazei alcaline / alaninaminotransferazei (FA/ALAT), în scopul stabilirii evoluției leziunilor hepatice. În hepatita experimentală, la a 7-a zi s-a redus nivelul raportului FA/ALAT, confirmând prezența sindromului de citoliză. Coptizina, în doza de 1 mg/kg, a menținut raportul enzimelor în limitele lotului martor, pe când în doza de 5 mg/kg, aceasta a diminuat valoarea raportului respectiv (reducerea activității FA, ALAT fiind neschimbată). Berberina, în doza de 1 mg/kg, a contribuit la creșterea raportului FA/ALAT, el fiind asemănător cu lotul animalelor supuse hepatitei toxice (creșterea activității FA și ALAT), iar în doza de 5 mg/kg, berberina a determinat micșorarea pronunțată a raportului (reducerea activității FA și creșterea activității ALAT) (Figura 5).

Peste 14 zile, raportul FA/ALAT a crescut comparativ cu lotul martor de la 7,68 până la 10,54, confirmând prezența fenomenelor de coleastăză. Coptizina a manifestat un efect regulator în ambele doze, contribuind la restabilirea activității FA cu normalizarea raportului respectiv. Merită menționat că activitatea ALAT nu a fost majorată în doza de 5 mg/kg, astfel diminuând considerabil raportul FA/ALAT. Berberina, în ambele doze, a redus valorile raportului nominalizat prin restabilirea activității FA, dar crescând nivelul ALAT (Figura 5).

Activitatea gama-glutamyltranspeptidazei a scăzut peste 7 zile după instalarea hepatitei toxice, fără a fi influențată de afecțiune după 14 zile. Ambii alcaloizi cercetați, în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg timp de 7 zile, au contribuit la reducerea substanțială a activității GGTP la animalele modelate experimental. La interval de 2 săptămâni, coptizina în doza de 5 mg/kg și berberina în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg au scăzut valorile GGTP (Figura 6).

In the performed researches, the alkaline phosphatase/alanine aminotransferase (ALP/ALT) activity was determined in order to determine the evolution of hepatic lesions. In experimental hepatitis, on the 7th day, the ALP/ALT ratio was reduced, confirming the presence of the cytolysis syndrome. Coptisine, at a dose of 1 mg/kg, maintained the enzyme ratio within the witness group, while the dose of 5 mg/kg reduced the value of this ratio (reducing ALP activity, ALT being unchanged). Berberine, at the dose of 1 mg/kg, contributed to the increase in the ALP/ALT ratio, similar to the group of animals subjected to toxic hepatitis (increase in ALP and ALT activity). At a dose of 5 mg/kg, it caused an evident decrease in the ratio (reduction of ALP activity and increase of ALT activity) (Figure 5).

After 14 days, the ALP/ALT ratio increased, compared to the witness group, from 7.68 to 10.54, confirming the presence of the cholestasis phenomena. Coptisine showed a regulatory effect in both doses, helping to restore ALP activity with normalization of the ratio. It should be noted that ALT activity was not increased at the 5 mg/kg dose, thus significantly diminishing the ALP/ALT ratio. Berberine, in both doses, reduced the nominated ratio values by restoring ALP activity but increasing the ALT level (Figure 5).

The activity of gamma-glutamyltransferase decreased 7 days after the onset of toxic hepatitis, without being affected by it after 14 days. Both the investigated alkaloids, at doses of 1 mg/kg and 5 mg/kg for 7 days, contributed to the substantial reduction of the GGT activity in experimentally modeled animals. After 2 weeks, coptisine at the dose of 5 mg/kg and berberine at doses of 1 mg/kg and 5 mg/kg decreased GGT values (Figure 6).

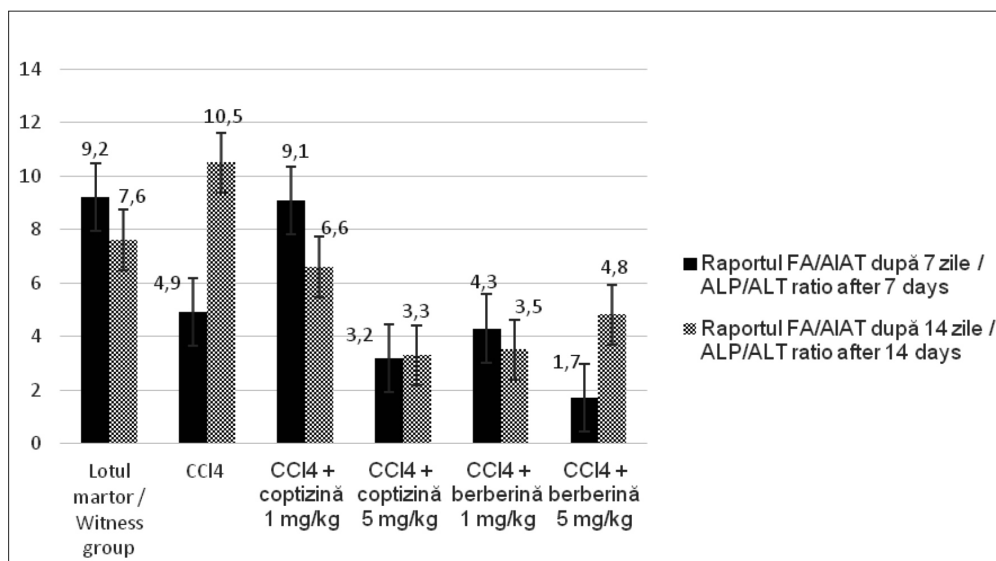


Fig. 5 Valorile raportului FA/AlAT în HTA sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.
Fig. 5 Values of ALP/ALT ratio in ATH under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg.

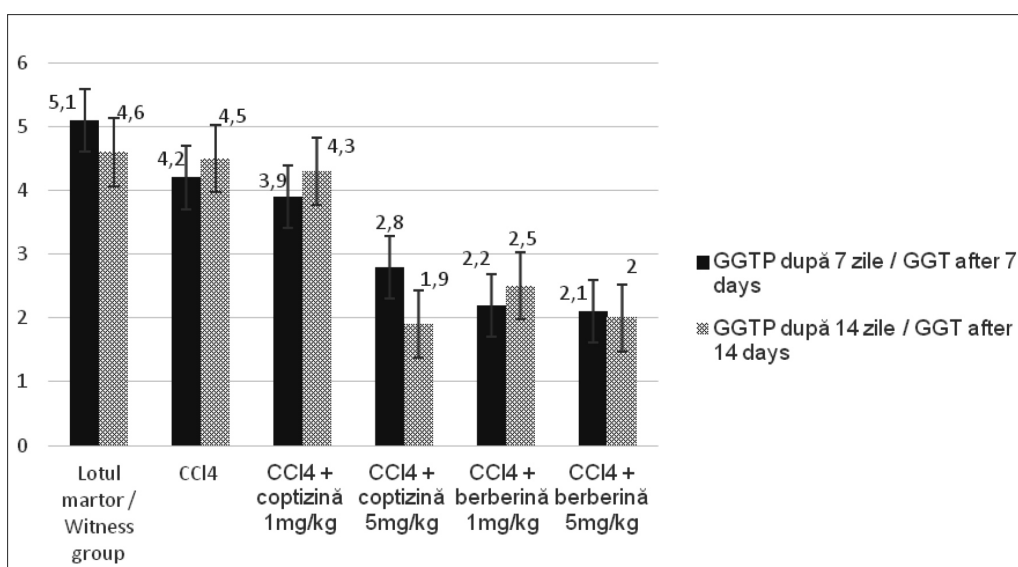


Fig. 6 Activitatea GGTP în HTA sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg.
Fig. 6 GGT activity in ATH under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg.

La animalele supuse administrării tetraclorurii de carbon, la a 8-a zi s-a atestat sporirea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte. Coptizina și berberina, în ambele doze, timp de 7 zile, pe fundalul hepatotoxicului, au provocat creșterea concomitentă a tuturor fracțiilor bilirubinei (Figura 7).

Nivelul bilirubinei totale, directe și indirecte, a scăzut nesemnificativ la a 15-a zi după modelarea hepatitei toxice acute. În doza de 1 mg/kg, sub influența coptizinei timp de 2 săptămâni, a scăzut nivelul bilirubinei totale, directe și indirecte, pe când în doza de 5 mg/kg, au crescut fracțiile bilirubinei, comparativ cu lotul martor și cel cu leziune hepatică. Un fenomen invers proporțional s-a constatat la administrarea berberinei în aceeași perioadă de timp, cu majorarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte, în doza de 1 mg/kg și diminuarea

In animals undergoing carbon tetrachloride influence, on day 8, the increase in total, direct and indirect bilirubin was confirmed. Coptisine and berberine, in both the doses, administered for 7 days, within the hepatotoxic background, caused the parallel increase of all bilirubin fractions (Figure 7).

The total direct and indirect bilirubin levels decreased insignificantly on the 15th day after acute toxic hepatitis modeling. At the 1 mg/kg dose, under the influence of coptisine for 2 weeks, the total, direct and indirect bilirubin decreased, whereas the bilirubin fractions increased in the 5 mg/kg dose, compared to the witness and hepatic lesion groups. An inversely proportional phenomenon was observed with the administration of berberine over the same period of time, with the increase in the total, direct and indirect bilirubin level, at the dose of 1 mg/kg,

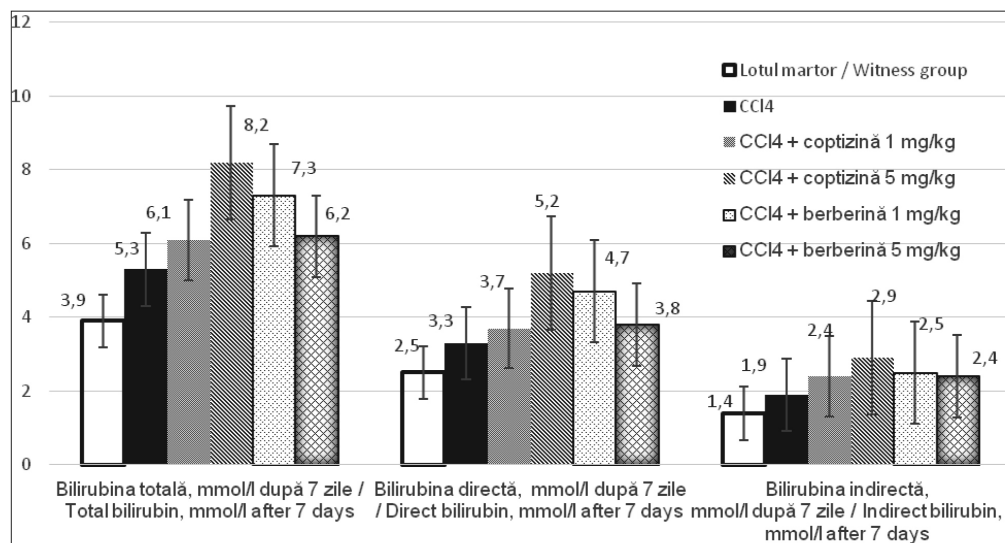


Fig. 7 Nivelul bilirubinei și fracțiilor ei sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg la administrare timp de 7 zile.

Fig. 7 Bilirubin and its fractions' levels under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg, administered for 7 days.

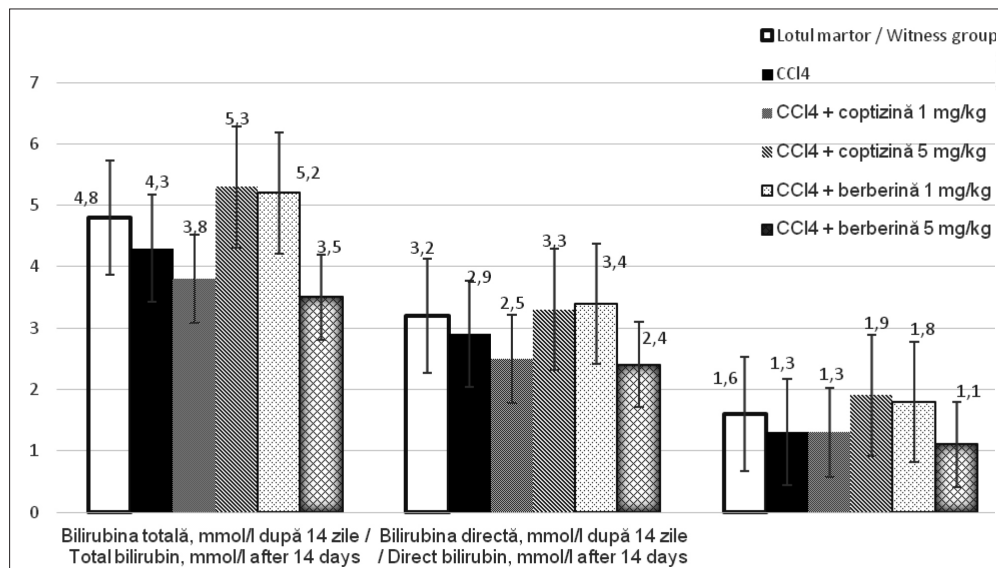


Fig. 8 Nivelul bilirubinei și fracțiilor ei sub acțiunea coptizinei și berberinei în doze de 1 și 5 mg/kg la administrare timp de 14 zile.

Fig. 8 Bilirubin and its fractions' levels under the influence of coptisine and berberine at doses of 1 and 5 mg/kg, being administered for 14 days.

conținutului bilirubinei în doza de 5 mg/kg la animalele supuse hepatotoxicului (Figura 8).

Discuții

Se consideră, pe bună dreptate, că Republica Moldova este o zonă endemică a hepatitelor, mai frecvent de origine virală, dar o incidență sporită prezintă și hepatitele provocate de factori hepatotoxici, precum sunt intoxicațiile, abuzul de alcool etc. În faza acută a afecțiunii, tratamentul este direcționat spre detoxifiere și hepatoprotecție.

S-a constatat că un rol important în tratamentul hepatoprotector li se atribuie alcaloizilor extrași din rostopască (coptizina, berberina, sanguinarina).

Chai F. *et al.* (2018), au stabilit că la administrarea timp de 7 zile, coptizina a ameliorat afecțiunea hepatică la șoareci, in-

and the decrease in the bilirubin level at the 5 mg/kg dose, in the animals exposed to the hepatotoxin (Figure 8).

Discussion

It is rightly believed that the Republic of Moldova is an endemic area of hepatitis, more often, of viral origin, but hepatitis caused by hepatotoxic factors such as intoxication, alcohol abuse, etc. are also frequent. In the acute phase of the disease, treatment is directed to detoxification and hepatoprotection.

According to scientific literature, an important role in the treatment of hepatoprotectors is attributed to alkaloids extracted from the celandine (coptisine, berberine, sanguinarine).

Chai F. *et al.* (2018), determined that in the case of 7-days administration, coptisine improved the liver condition in rats,

dusă prin lipopolizaharide și D-galactozamină (LPS/D-GalN), reducând valorile AlAT și AsAT, sporind nivelul glutationului și superoxid reductazei cu menținerea structurii morfofuncționale a hepatocitelor. Conform cercetărilor *in vitro*, sub influența coptizinei s-a instalat lezarea celulelor HepG2, ce denotă, de asemenea, efectul protector asupra hepatocitelor [2]. Efect hepatoprotector s-a stabilit și la berberină care, în doza de 50 mg/kg timp de 8 săptămâni, a preîntâmpinat scăderea masei corporale, a redus activitatea AlAT, AsAT, FA și a crescut nivelul albuminei în hepatita toxică indusă de plumb, conform datelor obținute de Hasanein P. *et al.* (2017). De asemenea, alcaloidul a prevenit stresul oxidativ prin creșterea peroxidării lipidice, diminuarea grupărilor tiol în ficat și activării sistemului anti-oxidant [4].

Mohammadzadeh N. *et al.* (2016), au demonstrat că în hepatita toxică indusă de tetraclorură de carbon (CCl_4), berberina a ameliorat leziunile hepatice prin scăderea nivelului AlAT, AsAT, FA, a proceselor de peroxidare a lipidelor, cu creșterea activității superoxidismutazei și glutationreductazei reduse. O importanță deosebită s-a atribuit reducerii procesului inflamator în ficat sub acțiunea berberinei, prin reducerea valorilor TNF- α , TGF- β 1, COX-2 și iNOS [8].

Conform studiilor clinice, efectuate de Zielinska S. *et al.* (2018), la bolnavii cu afecțiuni hepatobiliare, extractul de *Chelidonium majus* a produs o eficiență esențială asupra parametrilor clinici, instrumentali și de laborator (bilirubină, transaminaze, tabloul sângelui) [12].

În baza rezultatelor obținute, la animalele supuse acțiunii toxice a CCl_4 , s-a constatat: la utilizarea coptizinei în doza de 1 mg/kg s-a manifestat efectul protector, cu prevenirea dezvoltării leziunii hepatice experimentale (Figurile 1, 2 și 3) prin restabilirea activității transaminazelor, în special a activității AsAT, timp de 14 zile, cu includerea mecanismelor compensatorii de accelerare a neutralizării hepatocitelor afectate. Concomitent, după 7 zile, alcaloidul în doza de 5 mg/kg a influențat mai puțin leziunea toxică a CCl_4 , pe când după 14 zile a crescut activitatea transaminazelor, astfel putem afirma despre efectul dozodependent (1 mg/kg) al coptizinei, cunoscându-se faptul că extractele din rostopască pot provoca ele însele hepatotoxicitate [9, 10].

În ambele doze, timp de 7 zile, coptizina a prevenit creșterea activității fosfatazei alcaline, astfel, influențând benefic hepatita toxică acută prin reducerea sindromului de coleastăză.

Comparativ cu coptizina, studiile efectuate au demonstrat că berberina în ambele doze, practic, nu a manifestat un efect hepatoprotector la nivelul transaminazelor și fosfatazei alcaline, majorate de către tetraclorura de carbon.

Administrarea coptizinei și berberinei în dozele de 1 mg/kg și 5 mg/kg timp de 7 zile a determinat o micșorare mai accentuată a activității GGTP la animalele cu afecțiune hepatică, care are rol important în transportul aminoacizilor și catabolizează metabolizarea conjugatilor glutationului-S, substituent al diverselor xenobiotice. Astfel, alcaloizii nominalizați pot fi considerați ca remedii ce ameliorează funcția de sinteză a proteinelor în ficat.

Efectul dependent de doză s-a stabilit asupra tuturor fracțiilor bilirubinei, restabilite de către coptizină în doza de 1

induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine (LPS/D-GalN) by reducing ALT and AST values, increasing glutathione and superoxide reductase levels, while maintaining the morpho-structural function of hepatocytes. According to *in vitro* research, the injury to HepG2 cells under the influence of coptisine appeared, which also denotes the protective effect on the hepatocytes [2]. The hepatoprotective effect was also established in berberine, which, at a 50 mg/kg dose for 8 weeks, prevented the body mass decrease, reduced ALT, AST, ALP and increased albumin levels in lead-induced toxic hepatitis, according to data obtained by Hasanein P. *et al.* (2017). Also, the alkaloid prevented the oxidative stress by increasing lipid peroxidation, diminishing thiol groups in the liver and activating the antioxidant system [4].

Mohammadzadeh N. *et al.* (2016) proved that in tetrachloride-induced toxic hepatitis, berberine eased the hepatic injuries by lowering the ALT, AST, ALP and lipid peroxidation processes, with the elevation of the superoxide dismutase activity and the reduction of glutathione reductase. Particular importance was attributed to the reduction of the inflammatory process in the liver under the action of berberine, by the reduction of the levels of TNF- α , TGF- β 1, COX-2 și iNOS [8].

According to clinical studies conducted by Zielinska S. *et al.* (2018), *Chelidonium majus* extract produced an essential efficacy in clinical, instrumental and laboratory parameters (bilirubin, transaminases, blood test) in patients with hepatobiliary disorders [12].

Based on the results obtained in the animals subjected to the toxic action of CCl_4 , it was found that when using coptisine at the dose of 1 mg/kg, the protective effect was established, which prevented the development of experimental liver injury (Figures 1, 2 and 3) by restoring the activity of transaminases, in particular the AST activity, for 14 days with the inclusion of compensatory mechanisms of acceleration of the neutralization of affected hepatocytes. At the same time, after 7 days, the alkaloid at the 5 mg/kg dose poorly influenced the toxic lesion of CCl_4 , whereas after 14 days, the activity of transaminases increased, so we can state the dose-dependent effect of the coptisine (1 mg/kg), knowing the fact that celandine extracts themselves can cause hepatotoxicity [9, 10].

At both doses, for 7 days, coptisine prevented the increase in alkaline phosphatase activity, thus actively influencing the acute toxic hepatitis by reducing the cholestasis syndrome.

Compared to coptisine, studies have shown that berberine in both doses has virtually no hepatoprotective effect on transaminases and alkaline phosphatase, which were increased by carbon tetrachloride.

Administration of coptisine and berberine at doses of 1 mg/kg and 5 mg/kg for 7 days resulted in a more pronounced decrease in GGT activity in animals with hepatic disease, which plays an important role in the transport of aminoacids and catabolizes the metabolism of glutathione-S (substituent of various xenobiotics) conjugates. Thus, the named alkaloids can be considered as remedies which improve the protein synthesis function of the liver.

The dose-dependent effect was established on all bilirubin fractions, restored by coptisine at the 1 mg/kg dose and in-

mg/kg și majorate în doza de 5 mg/kg, la utilizarea ei timp de 2 săptămâni. Efectul opus coptizinei s-a constatat la administrarea berberinei care, în doza de 1 mg/kg, a majorat nivelul bilirubinei totale, directe și indirecte, iar în doza de 5 mg/kg a redus conținutul lor.

Analizând datele obținute, putem afirma că alclaoizii din *Chelidonium majus* posedă efect hepatoprotector prin diverse mecanisme, cum ar fi următoarele: inhibarea peroxidării lipidelor cu reducerea speciilor reactive ale oxigenului, creșterea activității antioxidante, corecția dereglărilor metabolice și reducerea fenomenelor de coleastăză.

Concluzii

În urma evaluării acțiunii hepatoprotectoare comparative a coptizinei și berberinei în HTA experimentală s-a constatat:

1) La modelarea hepatitei toxice acute la șobolani s-a atestat sindromul de citoliză prin majorarea activității transaminazelor și sindromul de coleastăză prin creșterea FA și fracțiilor bilirubinei.

2) Coptizina a manifestat un efect hepatoprotector dozodependent prin restabilirea activității ALAT, AsAT, FA, GGTP și fracțiilor bilirubinei în doze mici și termeni precoce de dezvoltare a afecțiunii hepatice.

3) Berberina a produs un efect mai puțin pronunțat asupra leziunilor hepatice, activitatea enzimelor fiind chiar majorată în doza de 5 mg/kg, fapt ce confirmă datele literaturii despre favorizarea toxicității ei în componența extractului de rostopască.

Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / references

- Casian I., Casian A. Izolarea coptizinei din herba de rostopască (*Chelidonium majus* L.). Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe Seria OȘ Nr. 3195 din 08.09.2011.
- Chai F. et al. Coptizine from *Rhizoma coptidis* exerts an anti-cancer effect on hepatocellular carcinoma by up-regulating miR-122. *Biomed. Pharmacother.*, 2018; 103: 1002-1011.
- Gilca M. et al. *Chelidonium majus* – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Forsch. Komplement-med.*, 2010; 17 (5): 241-8.
- Hasanein P., Ghafari-Vahed M., Khodadadi I. Effects of isoquinoline alkaloid berberine on lipid peroxidation, antioxidant defense system, and liver damage induced by lead acetate in rats. *Redox Rep.*, 2017; 22 (1): 42-50.
- Hu Y. Activation of Akt and JNK/Nrf2/NQO1 pathway contributes to the protective effect of coptizine against AAPH-induced oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.*, 2017; 85: 313-322.
- Maji A., Pratim B. *Chelidonium majus* L. (*Greater celandine*) – a review on its phytochemical and therapeutic proprieties. *International Journal of Herbal Medicine*, 2015; 3 (1): 10-27.
- Mitra S., Sur R., Roy A., Mukherjee A. Effect of *Chelidonium majus* L. on experimental hepatic tissue injury. *Phytotherapy research*, 1996; 10: 354-356.

creased at the 5 mg/kg dose when used for 2 weeks. An opposite effect of coptizine was found in the administration of berberine, which, at the dose of 1 mg/kg, increased the total, direct and indirect bilirubin, and at the dose of 5 mg/kg – reduced their content.

Analyzing the obtained data, we can state that *Chelidonium majus* alkaloids possess a hepatoprotective effect through various mechanisms, such as: inhibiting lipid peroxidation by reducing the reactive species of oxygen, increasing the antioxidant activity, correcting metabolic disorders and reducing cholestasis phenomena.

Conclusions

Following the evaluation of comparative hepatoprotective action of coptizine and berberine in experimental HTA, it was found that:

1) The acute toxic hepatitis model in rats has been shown to have cytolysis syndrome by enhancing transaminase activity and cholestasis syndrome by increasing ALP and bilirubin fractions.

2) Coptizine showed a dose-dependent hepatoprotective effect by restoring ALT, AST, ALP, GGT and bilirubin fractions at low doses and early liver disease terms.

3) Berberine produced a less pronounced effect on the hepatic lesions, the activity of enzymes being even increased at the dose of 5 mg/kg, which confirms the literature data about the favorability of its toxicity in the composition of the celandine extract.

Declaration of conflicting interests

The author states the lack of conflicts of interest in the preparation of this article.

- Mohammadzadeh N., Mehri S., Hosseinzadeh H. *Berberis vulgaris* and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities. *Iran J. Basic Med. Sci.*, 2017; 20 (5): 538-551.
- Teschke R., Glass X., Schulze J., Eickhoff A. Suspected Greater Celandine hepatotoxicity: liver-specific causality evaluation of published case reports from Europe. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012; 24 (3): 270-80.
- Teschke R., Glass X., Schulze J. *Herbal hepatotoxicity by Greater Celandine (Chelidonium majus)*: causality assessment of 22 spontaneous reports. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2011; 61 (3): 282-91.
- Ye X. et al. Hepatoprotective effects of *Coptidis rhizoma* aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 2009; 124 (1): 130-6.
- Zielińska S. et al. Greater Celandine's ups and downs: 21 centuries of medicinal uses of *Chelidonium majus* from the viewpoint of today's pharmacology. *Front. Pharmacol.*, 2018; 9: 299.
- Monografii VOZ o lekarstvennykh rasteniyakh, shiroko ispol'zuyemykh v Novykh nezavisimyykh gosudarstvakh (NNG) [WHO monographs on medicinal plants widely used in the Newly Independent States (NIS)]. *Vsemirnaya organizatsiya zdравookhraneniya [World Health Organization]*. 2010; p.75-92. (Article in Russian).



ARTICOL DE CERCETARE

Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială – corelații clinico-hemodinamice și antropometrice: studiu transversal

Irina Cabac-Pogorevici^{**1}, Valeriu Revenco^{†1}

¹Disciplina de cardiologie, Departamentul medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 22.03.2019

Data acceptării spre publicare: 03.06.2019

Autor corespondent:

Irina Cabac-Pogorevici, asistent universitar

Disciplina de cardiologie, Departamentul 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: irina.cabac@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Clinical-hemodynamic and anthropometric correlations with intrarenal hemodynamics in hypertensive patients: a cross-sectional study

Irina Cabac-Pogorevici^{**1}, Valeriu Revenco^{†1}

¹Discipline of cardiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 22.03.2019

Accepted for publication on: 03.06.2019

Corresponding author:

Irina Cabac-Pogorevici, assistant professor

Discipline of cardiology, 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: irina.cabac@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Elucidarea identității autentice a parametrilor hemodinamicii intrarenale și concordanța acestora cu determinanțele fiziopatologice și clinico-hemodinamice în hipertensiunea arterială, precum și identificarea potențialei valori diagnostice și prognostice a acestor variabile în patologia cardiovasculară.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea hemodinamicii intrarenale în funcție de parametrii clinico-hemodinamici și antropometrici la pacienții cu hipertensiune arterială.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Identificarea rolului important al hemodinamicii intrarenale în evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială și conexiunile fiziopatologice și hemodinamice ale indicelui de rezistență renal cu factorii de risc cardiovascular ar sugera corelația strânsă între rezistența vasculară intrarenală și modificările morfologice și hemodinamice la nivelul sistemului cardiovascular.

What is not known yet, about the topic

Highlighting the authentic identity of intrarenal hemodynamics parameters according to physiopathological, clinical and hemodynamic determinants in hypertension, as well as identifying the potential diagnostic and prognostic values of these variables in cardiovascular impairment.

Research hypothesis

Assessment of intrarenal hemodynamics according to clinical, hemodynamic and anthropometric parameters in hypertensive patients.

Article's added novelty on this scientific topic

Identifying the importance of intrarenal hemodynamics in assessment of hypertensive patients, as well as the pathophysiological and hemodynamic relationship of renal resistance index with cardiovascular risk factors, which suggest a strong correlation between intrarenal vascular resistance and changes in both cardiovascular hemodynamics and morphology.

Rezumat

Introducere. În societatea actuală, asistăm la o continuă creștere a numărului subiecților cu diverse forme de boli cardiovasculare. Prevalența globală a hipertensiunii arteriale (HTA) fiind în continuă creștere, cu un impact semnificativ

Abstract

Introduction. In today's society, we are witnessing a continuous increase in the number of the individuals with different types of heart disease. The overall prevalence of hypertension (HTN) is steadily increasing and shows a significant

asupra mortalității și morbidității cardiovasculare. În ultimii ani a fost acordată o atenție deosebită factorilor de risc cardiovascular, deoarece aceștia permit aprecierea justă a riscului cardiovascular global. Ultrasonografia Doppler renală permite evaluarea non-invazivă a hemodinamicii intrarenale (HIR), pe lângă informația anatomică oferită. Rolul HIR ca marker al riscului cardiovascular rămâne incert. Un subiect de interes deosebit este studierea corelației dintre parametrii HIR, variabilele hemodinamice și antropometrice și evaluarea utilității HIR ca predictor al prognosticului la pacienții cu boli cardiovasculare.

Material și metode. Cercetarea prezintă a fost axată pe un studiu prospectiv descriptiv, transversal, care a inclus 100 de pacienți diagnosticați cu HTA. Pacienții incluși în studiu au avut vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani. Subiecții studiului au fost supuși examenului clinic detaliat, cu determinarea parametrilor antropometrici, examenului ecocardiografic, ultrasonografiei Doppler renal, inclusiv intrarenal, și investigațiilor biochimice de laborator.

Rezultate. Parametrii hemodinamicii intrarenale au demonstrat o corelație strânsă cu multipli parametri antropometrici și clinico-hemodinamici la pacienții cu HTA. La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici, s-a constatat corelația pozitivă, statistic semnificativă, a HIR cu tensiunea arterială sistolică (TAS), cu tensiunea arterială diastolică (TAD), presiunea pulsului (PP) și o corelație negativă cu frecvența contracțiilor cardiace (FCC), precum și cu o serie de parametri antropometrici.

Concluzii. Variabilele oferite de tehnica ultrasonografică Doppler intrarenală au o gamă largă de determinante fiziologice locale atât la nivel renal, cât și sistemic, precum complianța și elasticitatea vasculară și variabile antropometrice, reliefind identitatea complexă și impactul prognostic semnificativ al acestui grup de parametri.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, hemodinamică intrarenală, parametri antropometrici, parametri hemodinamici sistemici.

Introducere

Prevalența globală a HTA a fost estimată la 1,13 miliarde în anul 2015, aceste valori depășind cifra de 150 de milioane în Europa de est. Prevalența generală a HTA în populația adultă este în jur de 30-45%, cu o prevalență ajustată la vârstă de 20% și, respectiv, de 24% pentru bărbați și femei [1]. Boala hipertensivă devine tot mai frecventă odată cu înaintarea în vârstă, cu o rată >60% în populația de peste 60 de ani. Concomitent cu avansarea în vârstă, populația adoptă un mod mai sedentar de viață, se notează creșterea ponderală, astfel că prevalența HTA continuă să crească [2]. Se estimează faptul că numărul populației hipertensive va crește cu 15-20% până în anul 2025, atingând aproape de 1,5 miliarde [3].

În ultimii ani a fost acordată o atenție deosebită factorilor de risc cardiovascular, deoarece aceștia permit aprecierea justă a riscului cardiovascular global [4]. Ultrasonografia Doppler renală permite evaluarea non-invazivă a hemodinamicii intra-

impact on cardiovascular mortality and morbidity. Recently, a special attention has been paid to cardiovascular risk factors as they allow the assessment of global cardiovascular risk. Renal Doppler ultrasound allows non-invasive assessment of intrarenal hemodynamics (IRH) in addition to the anatomical information provided. The role of IRH as a determinant of cardiovascular risk remains uncertain. A subject of particular interest is the analysis of the correlation between IRH parameters, overall hemodynamics and anthropometric variables, as well as the assessment of IRH utility as an independent prognostic predictor in patients with cardiovascular diseases.

Material and methods. The current research was focused on a clinical controlled study, which included 100 patients diagnosed with HTN. Patients enrolled in the study were aged between 18 and 79 years. They underwent a detailed clinical examination, with determination of anthropometric parameters, echocardiographic parameters, Renal Doppler ultrasonography including IRH assessment and biochemical laboratory investigations.

Results. Parameters of intrarenal hemodynamics showed a close correlation with multiple anthropometric and hemodynamic parameters in hypertensive patients. When comparing IRH parameters with systemic hemodynamic parameters, there were found both statistically significant positive correlations of IRH with systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PP) and negative correlations with frequency of cardiac contractions (FCC), as well as with a series of anthropometric parameters.

Conclusions. The variables provided by the intrarenal Doppler ultrasonography (IRD) exhibit a wide range of local physiological determinants on both renal and systemic levels, such as vascular compliance and elasticity and anthropometric variables highlighting the complex identity, as well as significant prognostic value to this group of parameters.

Key words: hypertension, intrarenal hemodynamics, anthropometric parameters, systemic hemodynamic parameters.

Introduction

Global HTN prevalence was estimated at 1.13 billion in 2015 and up to 150 million across the Eastern Europe. The overall prevalence of HTN in adult population is about 30-45%, with an adjusted age-specific incidence of 20% in men and 24% in women, respectively [1]. Hypertension is becoming more common with aging, the rate being of >60% in population over 60 years old. Besides aging, population leads a more sedentary lifestyle, followed by weight gain; therefore, the incidence of HTN continues to increase [2]. The number of hypertensive population is estimated to increase by 15-20% by the 2025, reaching 1.5 billion population [3].

Recently, special attention has been paid to cardiovascular risk factors, as they allow a fair assessment of global cardiovascular risk factors [4]. Renal Doppler ultrasonography enables non-invasive assessment of intrarenal hemodynamics, additionally to the anatomical information provided. Recor-

renale, pe lângă informația anatomică oferită. Undele înregistrate de ultrasonografia Doppler au fost utilizate pe larg pentru evaluarea disfuncției renale [5].

Parametrii HIR ar avea o potențială utilitate majoră ca predictor ai progresiei disfuncției renale și afectării vasculare sistemice în cadrul bolilor cardiovasculare, inclusiv HTA [6]. A fost demonstrată influența mai multor factori, precum parametrii hemodinamici sistemici, rezistența și complianța vasculară periferică, frecvența contracțiilor cardiace și presiunea renală interstițială asupra HIR [7].

Parametrii Doppler intrarenal cu cea mai înaltă elocvență și aplicabilitate clinică sunt indicii de rezistență renală (IRR), indicii de pulsilitate renală (IPR) și timpul de accelerare renală (TAR). IRR apreciat la nivelul arterelor parenchimatose intrarenale, obține o răspândire tot mai largă. Acest parametru este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximă sistolică și viteza telediastolică, la viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler Duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8% [5]. IPR este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximală sistolică și viteza telediastolică, la viteza medie, de asemenea, obținute prin examenul Doppler intrarenal la nivel de artere segmentare sau interlobare. TAR indică timpul în milisecunde de la începutul sistolei până la vârful sistolic precoce, apreciat la nivel de componentă sistolică a anvelopei Doppler, evaluate la nivel de artere renale parenchimatose, segmentare sau interlobare [8].

Pe parcursul ultimilor ani, IRR a fost intens studiat pentru raportarea înțelegerii substraturilor diagnostice și prognostice ale unei game largi de condiții clinice renale, precum evaluarea rejetului de transplant renal, detectarea și managementul stenozei de artere renale la pacienții hipertensivi, evaluarea progresiei bolii cronice renale, precum și identificarea și predicția eventualelor evenimente adverse cardiovasculare la pacienții în stare critică [9, 10]. Cu toate că, inițial, IRR a fost considerat doar reflectația proceselor patologice vasculare intrarenale, acest indice este, de fapt, produsul unei interacțiuni complexe dintre proprietățile peretelui vascular sistemic și renal, și factorii hemodinamici, cu toate că, majoritatea acestor factori sunt, deocamdată, incomplet elucidați.

Această metodă paraclinică, abordată multidisciplinar, este binevenită în structurarea unui diagnostic precoce al impactului renal a HTA. Miyoshi K. și coaut. [11] au demonstrat că determinarea IRR la pacienții cu albuminurie ușoară este foarte utilă pentru screening-ul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă, valorile IRR fiind corelate independent cu grosimea intima-medie la pacienții hipertensivi și la cei cu disglucemie. Aceste rezultate sugerează faptul că rezistența vasculară renală, evaluată prin intermediul IRR, reflectă gradul de încărcătură aterosclerotică generală și IRR poate fi un marker util pentru determinarea și cuantificarea afecțiunilor aterosclerotice, în conformitate cu factorii de risc precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia și sindromul metabolic [12].

În condiții clinice, chiar și atunci când disfuncția renală denotată de creatinina serică sau estimată prin rata filtrării

ded Doppler ultrasound waves have been widely used for assessment of kidney impairment [5].

IRH parameters show major potential utility as predictive factors for development of kidney disorders and systemic vascular impairment in heart diseases, including HTN [6]. The influence of several factors have been demonstrated, such as systemic hemodynamic parameters, peripheral vascular resistance and compliance, heart rate and renal interstitial pressure on IRH [7].

Intrarenal Doppler parameters such as renal resistance index (RRI), pulsatility index (PI) and acceleration time (AT) show the highest efficacy and clinical applicability. RRI at the level of intrarenal parenchymal arteries is being commonly assessed. This parameter is defined as the ratio between the peak systolic velocity and end-diastolic velocity at mean blood flow velocity obtained via intrarenal Doppler Duplex scan at the level of segmental or interlobar arteries. Normal RRI values range from 0.47 to 0.70, showing a difference of less than 8% between the two kidneys [5]. PI is defined as the ratio between the peak systolic velocity and the end-diastolic velocity at mean blood flow velocity also obtained via intrarenal Doppler examination at the level of segmental or interlobar arteries. AT is the time measured in milliseconds from the systolic onset to the early systolic peak, assessed by Doppler exam in the parenchymal, segmental or interlobar arteries [8].

Over the last few years, RRI has been largely studied in scientific literature for clearing up the diagnostic and prognostic aspects of a variety of renal clinical conditions such as kidney transplant rejection, the occurrence and management of renal artery stenosis in hypertensive patients, assessment of chronic renal disease progression, as well as identification and prediction of potential cardiovascular adverse events in critically ill patients [9, 10]. Although, RRI was initially considered to reflect intrarenal vascular pathological processes, this index is actually a product of a complex interaction between renal and systemic vascular wall properties, as well as the hemodynamic factors, however, most of these factors are still not completely elucidated.

This multidisciplinary paraclinical approach may enable an early diagnosis of renal HTN. Miyoshi K. *et al.* [11] pointed out the importance of determining RRI in patients with mild albuminuria, since it might be useful in screening patients with resistant hypertension, RRI values being independently correlated with intima-media thickness in hypertensive patients and in those with dysglycemia. These results might suggest that RRI-assessed renal vascular resistance reflects the overall degree of atherosclerosis, as well as it may help in defining and quantifying the atherosclerotic disorders according to the risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndrome [12].

In mild clinical conditions of kidney impairment, characterized by serum creatinine or estimated glomerular filtration rate (eGFR), patients with high RRI may require treatment for cardiovascular disease (CVD) [13]. Previous studies have shown that RRI is associated with markers of systemic atherosclerosis such as intima-media thickness (IMT) and pulse

glomerulare (RFG), este numai ușoară, deseori pot fi descoperiți pacienți cu IRR înalt care solicită tratament pentru bolile cardiovasculare (BCV) [13]. Studiile precedente au relevat faptul că IRR este corelat cu markerii aterosclerozei sistemice, precum grosimea complexului intima-medie (IMT) și viteza unde pulsului. IRR este asociat cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng și poate fi un predictor important al prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. Aceste rezultate sugerează faptul că rezistența intrarenală poate reflecta gradul aterosclerozei sistemice și afectarea hipertensivă de organ-țintă. Totuși, rolul HIR ca marker al riscului cardiovascular rămâne incert. Un subiect de interes deosebit este studierea corelației dintre parametrii HIR, variabilele hemodinamice și antropometrice și evaluarea utilității HIR ca predictor al prognosticului la pacienții cu patologii cardiovasculare.

Cu alte cuvinte, interacțiunile între nivelul afectării macrovasculare și nivelul afectării microvasculare ar sugera o integrare dinamică a funcțiilor renale și aortice. Într-un mod similar cu cel prin care funcția cardiacă este înălțată cu rigiditatea aortică sau funcția cardiacă și cea renală, care se condiționează una cu alta în sindromul cardiorenal, HIR reflectă natura vasculară a acestui organ și corelația strânsă a acestuia cu circulația sistemică.

În acest context, un studiu realizat de Calabria și coaut. [7], ce a inclus 202 pacienți hipertensivi și 16 subiecți sănătoși (grupul de control), au fost determinați mai mulți parametri, inclusiv, IRR, parametrii rigidității arteriale și încărcătura aterosclerotică. Cercetarea a raportat valori ale IRR semnificativ mai înalte la pacienții cu DZ și BCR, precum și o corelație pozitivă dintre acest parametru și vârsta, creatinina serică și albuminuria. Interconexiuni pozitive au fost demonstrate între parametrii rigidității arteriale, încărcătura aterosclerotică și disfuncția endotelială, astfel, ieșind la iveală o asociere semnificativă, independentă, dintre HIR și rigiditatea vasculară. Acestea, la un loc cu încărcătura aterosclerotică și disfuncția endotelială, sugerează relația fiziopatologică dintre afectarea vasculară și factorii de risc în HTA. Acest studiu a demonstrat că atât la pacienții cu patologie renală, cât și la cei doar cu TA înaltă, există o asociere clară dintre HIR și rigiditatea arterială, independent de metoda angajată pentru identificarea acesteia. Asocierea respectivă este independentă de nivelul funcției renale și demonstrează faptul că afectarea renală în sine este un factor care are un impact asupra rezistenței intrarenale, iar statutul sistemului circulator al pacientului este și mai important. Acest studiu ne permite să presupunem că valorile IRR <0,69 sunt predictive, cu o sensibilitate înaltă, pentru rigiditatea arterială nepatologică și, în acest context, valoarea dată poate fi considerată valoare prag pentru diferențierea rezistenței vasculare normale de cea înaltă. Alte studii au propus o valoare limită de la 0,7 la 0,8, dar mai degrabă cu privire la funcția renală decât ca și parametru pentru riscul cardiovascular asociat [8].

Astfel, identificarea particularităților HIR la pacienții hipertensivi, în funcție de prezența factorilor de risc cardiovascular și determinarea interdependenței parametrilor respectivi cu

wave velocity (PWV). RRI is related to left ventricular diastolic dysfunction and may be an important predictive parameter in patients with heart failure with preserved ejection fraction. These results indicate that intrarenal resistance may render the degree of systemic atherosclerosis and hypertensive target-organ damage. However, the role of IRH as a marker of cardiovascular disease remains uncertain. Correlation between IRH parameters, hemodynamic and anthropometric variables and IRH utility assessment, as a predictor for cardiovascular risk, represent particular interest.

Therefore, the interactions between macrovascular and microvascular impairment would suggest a dynamic integration of renal and aortic functions. Similarly to cardiac function that is related to aortic stiffness and cardiac and renal function, which are involved in cardiorenal syndrome, IRH features the vascular characteristics of this organ and its strong correlation with systemic circulation.

Furthermore, Calabria *et al.* [7] conducted a study on 202 hypertensive patients and 16 healthy subjects (control group), where several parameters were determined, including RRI, BP parameters and atherosclerotic loading. The research outcomes reported significantly higher RRI values in patients with DM and CKD, as well as a positive correlation between this parameter and age, serum creatinine and albuminuria. Positive relationship between the parameters of arterial stiffness, atherosclerosis, and endothelial dysfunction revealed a significant independent correlation between IRH and vascular stiffness. All these aforementioned, along with atherosclerosis and endothelial dysfunction, suggest the pathophysiological relationship between vascular damage and risk factors in HTN. This study shows evidence that there is a clear association between HIR and arterial stiffness in both renal and hypertensive patients, regardless of the applied method. The independent relationship of renal function proves that renal impairment itself is a factor involving intrarenal resistance, whereas circulatory dysfunction might be even a more significant one. This study allows to assume that RRI values <0.69 are predictive factors of high sensitivity for non-pathogenic arterial stiffness, thus might be considered as a threshold value for distinguishing normal from high vascular resistance. Other studies have mentioned a limit value of 0.7 to 0.8, but that was more related to renal function rather than being a parameter for associated cardiovascular risks [8].

Therefore, identifying IRH particularities in hypertensive patients for cardiovascular risk factors and determining the interdependence of the relevant parameters with the systemic hemodynamic parameters, both in central and peripheral arterial vascular bed, is considered significant due to a considerable cardiovascular disease burden. It is obvious and absolutely necessary to identify a series of non-invasive, repeatable, reproducible parameters for an early identification of high-risk patients, whereas the IRH parameters are a good example of such classes of parameters.

parametrii hemodinamici sistemici, atât la nivelul patului vascular arterial central cât și periferic, prezintă un domeniu de interes sporit în contextul poverii considerabile aduse de patologii cardiovasculare. Este evidentă și imperativă necesitatea identificării unei noi serii de parametri neinvazivi, repetabili, reproductibili pentru identificarea precoce a pacienților cu risc înalt, parametrii HIR fiind un exemplu elocvent a unei asemenea clase de parametri.

Material și metode

Cercetarea prezentă a fost axată pe un studiu clinic controlat, realizat în cadrul Institutului de Cardiologie, Secția de cardiologie generală, în perioada ianuarie 2017 – noiembrie 2018. Cercetarea a fost avizată de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinată la ședința din 07 noiembrie 2016, cu emiterea avizului favorabil nr. 32 din 14.11.2016.

Numărul necesar de unități de cercetare a fost apreciat în baza formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 – cota pacienților cu hipertensiune arterială, care constituie, în mediu, 39,0% ($P_0=0,39$);

P_1 – presupunem că în lotul de cercetare valoarea va fi de 61,0% ($P_1=0,61$); astfel, $P=(P_0+P_1)/2=0,50$;

Z_{α} – valoare tabelară. Pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0%, coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoare tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 80,0%, coeficientul $Z_{\beta}=0,84$;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat: $q=1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.50 \times 0.50}{(0.39 - 0.61)^2} = 99$$

Astfel, a fost inițiată cercetarea, care a inclus 100 de pacienți diagnosticați cu HTA. Pacienții au fost examinați conform unui chestionar special, care prevedea:

1) examenul clinic general, cu determinarea diversilor parametri antropometrici;

2) examene instrumentale: electrocardiografia de repaus în 12 derivații, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler color și pulsatil, examenul Doppler la nivel de artere renale principale și parenchimotoase.

Criteriile de includere în lotul de cercetare au fost:

- HTA de gr. I-III la pacienți în vârstă de la 18 la 79 ani (au fost incluși pacienții cu vârsta până la 79 de ani deoarece după 79 de ani se dublează riscul pentru ateroscleroză – 6% vs. 12% și crește semnificativ numărul pacienților cu rigiditate vasculară avansată).

Criteriile de excludere din lotul de cercetare:

- angină pectorală stabilă sau angină pectorală instabilă;

Material and methods

The present study was aimed at conducting a controlled clinical trial at the Institute of Cardiology, Department of General Cardiology, during the period January 2017 and November 2018. The research was approved by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemițanu* SUMPh and examined at the meeting of November 7, 2016, with a favorable issued notification no. 32 dated on November 14, 2016.

The required number of research units to be included within the study was determined based on the following formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

whereas:

P_0 – the average percentage of hypertensive patients makes up 39.0% ($P_0=0.39$);

P_1 – assume that in the study group the value will be 61.0% ($P_1=0.61$); $P=(P_0+P_1)/2=0.50$;

Z_{α} – table value. For statistically significant results of 95.0%, the coefficient $Z_{\alpha}=1.96$;

Z_{β} – table value. For comparison of the statistical power of 80.0%, the coefficient $Z_{\beta}=0.84$;

f – the expected proportion of patients who are likely to abandon the research for any other reasons, regardless of the investigated effect $q=1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0.1).

The following value has been obtained by inserting the data into the formula:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.50 \times 0.50}{(0.39 - 0.61)^2} = 99$$

Therefore, the research was initiated and included 100 patients diagnosed with HTN.

The patients were examined via a special questionnaire, which provided:

1) general physical examination via different anthropometric measurements;

2) instrumental examinations: twelve-lead electrocardiogram at rest, transthoracic color and pulsatile Doppler echocardiography, Doppler ultrasound of primary and parenchyma renal arteries.

The research inclusion criteria were:

- Stage I-III hypertension in patients aged 18-79 (the study included patients aged up to 79 years, since the risk for atherosclerosis doubles from 6% to 12% after the age of 79, thus significantly increasing the number of patients with advanced vascular stiffness).

The research exclusion criteria were:

- stable or unstable angina pectoris;
- coronary or peripheral revascularization;
- acute myocardial infarction, old myocardial infarction;
- cardiomyopathy (primary and secondary);
- heart failure, including heart failure with preserved ejection fraction (NYHA class III-IV);

- revascularizare coronariană sau periferică;
- infarct miocardic acut, infarct miocardic vechi;
- cardiomiopatii (primare și secundare);
- insuficiență cardiacă, inclusiv cu fracția de ejeecție păstrată (NYHA III-IV);
- tahiaritmii supraventriculare și ventriculare, inclusiv fibrilație atrială.

Datele au fost prelucrate computerizat. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor, s-a aplicat testul χ^2 . Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupuri, s-a utilizat criteriul U-Fischer. Cu scopul identificării diferențelor semnificative în mediile a două grupuri, s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea egalității a trei și mai multe medii sau pentru estimarea variației unui parametru numeric sub influența unei variabile de grupare, s-a utilizat procedura de analiza dispersională ANOVA. Studiul interacțiunii dintre 2 parametri cantitativi diferiți s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r).

Rezultate

Populația cercetată a inclus 100 de pacienți cu HTA, cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani. Vârsta medie a fost de $50, \pm 14,5$ de ani; 56% din totalitatea lotului cercetat o prezentau bărbații și 44% – femeile. La analiza loturilor de pacienți conform statutului social și activității fizice cotidiene, s-au constatat următoarele: prevalarea pacienților din mediul urban – 65% față de cei din mediul rural – 35%. Majoritatea pacienților au fost încadrați în câmpul de muncă – 67%, însă, au avut un mod sedentar de activitate profesională 69%, fapt notat și la analiza gradului activității fizice. Astfel, 64% din pacienți au prezentat o activitate fizică minimală, 30% – o activitate fizică moderată și numai 7% – o activitate fizică intensă. Din totalitatea pacienților incluși în studiu, 22% au fost identificați drept fumători, cu o durată medie a fumatului de $22,3 \pm 12,0$ ani, și cu un consum mediu de tutun de $21,09 \pm 4,86$ ani/pachet.

La analiza valorilor TA, s-a constatat că 22 (22%) de pacienți au avut HTA gr. I, 48 (48%) – HTA gr. II și 30 (30%) – HTA gr. III, cu vârstă medie a debutului HTA de $40,6 \pm 10,3$ ani, durata medie a HTA fiind de $9,6 \pm 7,1$ ani. Majoritatea pacienților (60%) au menționat o predispoziție ereditară față de BCV, astfel că la 10% dintre ei rudele le-au decedat subit (35% – din cauza complicațiilor HTA, 14% – din cauza CPI și 42% au decedat din alte cauze).

Parametrii hemodinamici ai lotului de cercetare sunt prezentați în Tabelul 1.

Valorile numerice pentru parametrii HIR cuantificați la nivel de artere renale parenchimatose sunt prezentate în Tabelul 2.

La studierea indicilor antropometrici ai lotului general de cercetare, s-au descifrat următoarele: masa medie a subiecților cercetați a fost $86,95 \pm 10,96$ kg, înălțimea medie $173,03 \pm 7,28$ cm, circumferința taliei $96,78 \pm 10,56$ cm, circumferința feselor $97,34 \pm 7,81$ cm, raportul circumferința taliei la circumferința feselor $0,99 \pm 0,10$, IMC $29,15 \pm 3,69$ kg/m², astfel că doar 14% dintre pacienți aveau un IMC în limitele normei, pe când 45%

- supraventricular and ventricular tachyarrhythmias, including atrial fibrillation.

The data were computer processed. The statistical dependence of qualitative parameters was represented in contingency tables, whereas the criterion χ^2 was used for verification of independence assumptions. The U-Fischer criterion was used to estimate the significant differences in the values of the positive samples of the two groups. Student's t-test criterion was used to compare the means of two cohorts. Analysis of variance (ANOVA) was used to estimate three or more means, as well as the variance of one variable (a numerical parameter) under the influence of a grouping variable. Pearson correlation coefficient (r) was calculated to study the interaction of two different quantitative parameters.

Results

The research included 100 patients with HTN aged 18-79 years, the mean age being of 50.2 ± 14.5 years, whereas 56% of the total studied population were men and 44% – women, respectively. The patients' assessment according to their social status and daily physical activity showed the following data: the prevalence was higher in urban patients – 65% compared to those from rural areas – 35%; most patients were engaged employees – 67%; patients with sedentary lifestyle – 69%, whereas 64% of cases showed minimal physical activity, 30% – moderate physical activity and only 7% – active physical activity. Of all patients included in the study, 22% were reported as smokers with mean duration of smoking of 22.3 ± 12.0 years and the mean smoking pack-years of 21.09 ± 4.86 .

The analysis of BP values showed that 22 (22%) patients had stage I HTN, 48 (48%) patients – stage II HTN, and 30 (30%) – stage III HTN, whereas the mean age of HTN onset was 40.6 ± 10.3 years; the mean HTN duration being of 9.6 ± 7.1 years. Most patients (60%) reported hereditary antecedents of CVD, thus 10% of relatives suffered a sudden death, whereas 35% died due to HTN complications, 14% – due to IHD and 42% exhibited other causes of death.

Hemodynamic parameters of study group are presented in Table 1.

The values of IRH parameters, assessed within the parenchymal renal artery are presented in Table 2.

The analysis of the anthropometric indices of the general study group displayed the following data: the mean weight of the studied individuals was 86.95 ± 10.96 kg; the mean height – 173.03 ± 7.28 cm; the waist circumference – 96.78 ± 10.56 cm; the buttock circumference – 97.34 ± 7.81 cm; waist-to-hip ratio (WHR) – 0.99 ± 0.10 ; BMI – 29.15 ± 3.69 ; therefore, only 14% of cases exhibited a normal-range BMI, whereas 45% patients were overweight, 34% – class I obesity, 6% – class II obesity and 2% – class III obesity, and reported a mean of 10.1 ± 4.8 years obesity. The study reported gynoid-type obesity occurred in 51% and android-type obesity was found in 49% of cases.

The univariate analysis showed an age-related positive correlation of RRI, PI, AT with age ($r=0.534$, $p<0.01$, $r=0.376$,

Tabelul 1. Caracteristica parametrilor hemodinamici ai lotului general de cercetare.**Table 1.** Characteristics of hemodynamic parameters of the general study group.

Parametrul hemodinamic <i>Hemodynamic parameter</i>	Valoarea medie <i>Mean Value (mmHg)</i>	Deviația standard <i>Standard deviation (mmHg)</i>
TAS ziua / <i>SBP daytime</i>	153,73	12,83
TAS noaptea / <i>SBP nighttime</i>	138,32	16,36
TAS medie / <i>Mean SBP</i>	146,12	13,96
TAD ziua / <i>DBP daytime</i>	91,32	6,05
TAD noaptea / <i>DBP nighttime</i>	81,79	8,34
TAD medie / <i>Mean DBP</i>	86,59	6,78
PP ziua / <i>Day PP</i>	63,29	9,57
PP noaptea / <i>Night PP</i>	57,34	11,38
PP medie / <i>Mean PP</i>	60,34	9,98
FCC ziua / <i>FCC daytime</i>	86,06	8,85
FCC noaptea / <i>FCC nighttime</i>	62,97	7,91
FCC medie / <i>FCC mean value</i>	75,29	7,04

Tabelul 2. Valorile parametrilor HIR.**Table 2.** RRI values.

Parametrul / <i>Parameter</i>	Minimă <i>Minimal</i>	Maximă <i>Maximal</i>	Medie <i>Mean</i>	Devierea standard <i>Standard deviation</i>
IRR mediu rinichi drept <i>Right kidney mean RRI</i>	0,56	0,82	0,6672	0,04520
IRR mediu rinichi stâng <i>Left kidney mean RRI</i>	0,57	0,84	0,66854	0,0458
IPR mediu rinichi drept <i>Right kidney mean PI</i>	0,89	2,32	1,246	0,181
IPR mediu rinichi stâng <i>Left kidney mean PI</i>	0,87	2,32	1,2533	0,178
TAR mediu rinichi drept <i>Right kidney AP</i>	57	71	66,68	2,324
TAR mediu rinichi stâng <i>Left kidney mean AP</i>	56,6	74	66,662	2,488
VR rinichi drept <i>Right kidney RV</i>	77	213	129,27	23,785
VR rinichi stâng <i>Left kidney RV</i>	43	200	129,52	25,078
Raport VR/IRR mediu rinichi drept <i>Right kidney mean RV/RI ratio</i>	107	338	193,07	40,21
Raport VR/IRR mediu rinichi stâng <i>Left kidney mean RV/RI ratio</i>	112	322	195,52	41,587

erau supraponderali, 34% – cu obezitate gr. I, 6% – cu obezitate gr. II și 2% – cu obezitate gr. III. Durata medie a obezității a fost de 10,1±4,8 ani, iar la studierea tipului de obezitate s-a constatat că în 51% din cazuri, obezitatea era de tip ginoid, iar în 49% – de tip android.

În urma analizei univariate, s-a constatat o corelație pozitivă dintre IRR, IPR, TAR cu vârsta ($r=0,534$, $p<0,01$, $r=0,376$, $p<0,01$, $r=0,372$, $p<0,01$), această corelație fiind cea mai importantă pentru IRR, moderată pentru IPR. Au fost identificate valori mai mari ale IRR la genul feminin (0,645 vs. 0,648, $p>0,05$), IPR la genul feminin (1,231 vs. 1,242, $p>0,05$) și TAR la genul feminin (67,34 vs. 68,41, $p>0,05$), însă aceste diferențe nefiind statistic semnificative.

Pentru pacienții fumători, s-au notat valori mai înalte ale

$p<0,01$, $r=0,372$, $p<0,01$), which is significant for RRI and moderate for PI. Female RRI (0.645 vs. 0.648, $p>0,05$), female PI (1.231 vs. 1.242, $p>0,05$), and female AT values (67.34 vs. 68.41, $p>0,05$) were higher compared to males, however, not being statistically significant.

Higher values of IRH parameters were found in smokers, but these were not statistically significant. However, a moderate, statistically significant correlation of RRI with the smoking duration and mean smoking pack years ($r=0,352$, $p<0,05$, $r=0,315$, $p<0,05$) was registered.

IRH parameters, associated with the HTN stage, were assessed resulting in the following: the increase of renal RRI, PI and AT is related to the increase of HTN $RI=0,634$, $PI=1,239$, $AT=65,673$ ms for stage I HTN, $RRI=0,666$, $PI=1,247$, $AT=66,703$

parametrilor HIR, însă acestea nefiind statistic semnificative. S-a notat o corelație statistic semnificativă, de grad mediu, pentru IRR cu durata fumatului și numărul de pachete/an ($r=0,352$, $p<0,05$, $r=0,315$, $p<0,05$).

La aprecierea interrelației dintre parametrii HIR cu gradul HTA, s-au efectuat următoarele observații: creșterea valorilor IRR, IPR și TAR odată cu creșterea gradului HTA (IRR=0,634, IPR=1,239, TA=65,673 ms pentru HTA gr. I, IRR=0,666, IPR=1,247, TA=66,703 ms pentru HTA gr. II, IRR=0,694, IPR=1,343, TA=67,368 pentru HTA gr. III, $p<0,05$).

Analiza comparativă a parametrilor antropometrici cu parametrii HIR a relevat următoarele constatări: corelația statistic semnificativă, de grad redus, a masei corporale a pacienților cu IRR ($r=0,281$, $p<0,01$), IPR ($r=0,206$, $p<0,01$), TAR ($r=0,186$, $p<0,05$), ceilalți parametri ai HIR neprezentând corelații semnificative statistic cu variabila respectivă.

Circumferința taliei și perimetrul feselor au prezentat corelații slabe, dar statistic semnificative, respectiv, doar cu IRR ($r=0,294$, $p<0,01$, $r=0,317$, $p<0,01$) și IPR ($r=0,250$, $p<0,01$, $r=0,255$, $p<0,01$), în timp ce raportul CT/PF nu a prezentat corelații statistic semnificative cu parametrii HIR. În același timp, tipul obezității, android vs. ginecoid, a prezentat o corelație statistic semnificativă doar cu IRR, valorile acestuia fiind mai înalte pentru tipul android de obezitate ($r=0,683$ vs. $r=0,667$, $p<0,01$). Într-un mod similar, s-a notat o corelație statistic semnificativă, de grad redus, dintre durata obezității și IRR ($r=0,305$, $p<0,01$), IPR ($r=0,206$, $p<0,01$) și TAR ($r=0,201$, $p<0,01$).

La interpretarea corelațiilor parametrilor hemodinamici sistemici cu parametrii HIR, s-au înregistrat corespondențe statistic semnificative, în special, pentru IRR și parametrii hemodinamici, după cum urmează: cu TAS ziua ($r=0,319$, $p<0,01$), TAS noaptea ($r=0,252$, $p<0,01$), TAS medie ($r=0,302$, $p<0,01$), TAD ziua ($r=0,264$, $p<0,01$), TAD noaptea ($r=0,228$, $p<0,01$), TAD medie ($r=0,225$, $p<0,01$), PP ziua ($r=0,286$, $p<0,01$), PP noaptea ($r=0,222$, $p<0,01$), PP medie ($r=0,277$, $p<0,01$), FCC ziua ($r=-0,170$, $p<0,01$), FCC noaptea ($r=-0,148$, $p<0,01$), FCC medie ($r=-0,166$, $p<0,01$).

Discuții

În cadrul bolii hipertensive, parametrii HIR ar putea prezenta un potențial impact în evaluarea celor mai heterogene grupuri de pacienți hipertensivi. Mai mult decât atât, în HTA esențială, HIR reflectă progresia afectării renale dincolo de determinanțele convenționale ale glomerulopatiilor, precum și cu un eventual impact asupra riscului și prognosticului cardiovascular. Deoarece evaluarea parametrilor HIR este relativ simplă, iar metoda necesită competențe limitate și are o reproductibilitate importantă, acești parametri pot fi identificați ca instrumente utile și multifuncționale, care ar putea oferi o viziune mai profundă asupra continuumului cardiovascular, riscului cardiovascular global și al implicării renale în contextul unui pacient hipertensiv.

Conform rezultatelor oferite de această cercetare, s-a notat corelația pozitivă a IRR cu vârsta, sexul feminin (cu valori mai mari ale IRR pentru genul feminin), durata fumatului și numărul de ani/pachet, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA. Parametrii antropometrici au demonstrat corelații semnifica-

ms for stage II HTN, RRI=0.694, PI=1.343, AT=67.368 for stage III HTN, $p<0,05$).

The comparative analysis of the anthropometric parameters and IRH parameters revealed the following: a weak, statistically significant correlation of patients' body weight with RRI ($r=0.281$, $p<0.01$), PI ($r=0.206$, $p<0.01$), AT ($r=0.186$, $p<0.05$), whereas the other IRH parameters didn't present statistically significant correlations with this variable. Waist and buttock circumference showed weak but statistically significant correlations with RRI ($r=0.294$, $p<0.01$, $r=0.317$, $p<0.01$) and PI ($r=0.250$, $p<0.01$, $r=0.255$, $p<0.01$) only, whereas the WC/BC ratio did not reveal any statistically significant correlations with IRH parameters. Simultaneously, android-type obesity vs. gynecoid-type obesity revealed a statistically significant correlation with RRI only, its values being higher for the android-type ($r=0.683$ vs. $r=0.667$, $p<0.01$). A similar weak, statistically significant correlation was found between the obesity duration and RRI ($r=0.305$, $p<0.01$), PI ($r=0.206$, $p<0.01$) and AT ($r=0.201$, $p<0.01$).

The study recorded statistically significant correlations of systemic hemodynamic parameters with IRH parameters, particularly for RRI and hemodynamic parameters, with daytime SBP ($r=0.319$, $p<0.01$), nighttime SBP ($r=0.252$, $p<0.01$), mean SBP ($r=0.302$, $p=0.01$), daytime DBP ($r=0.264$, $p<0.01$), nighttime DBP ($r=0.228$, $p<0.01$), mean DBP ($r=0.225$, $p\leq 0.01$), daytime PP ($r=0.286$, $p<0.01$), nighttime PP ($r=0.222$, $p<0.01$), mean PP ($r=0.277$, $p<0.01$) daytime FCC ($r=-0.170$, $p<0.01$), nighttime FCC ($r=-0.148$, $p<0.01$), mean FCC ($r=-0.166$, $p<0.01$).

Discussion

HTN-related IRH parameters could potentially contribute to assessing a variety of heterogeneous groups of hypertensive patients. Moreover, the essential HTN-related IRH might reveal a progression of renal impairment beyond the conventional patterns of glomerulopathies, as well as a possible impact on cardiovascular risk and prognosis. Moreover, since IRH parameter assessment proves to be a simple one, requiring limited skills and showing high reproducibility, these parameters can be identified as useful and versatile, providing a deeper insight of cardiovascular continuum, global cardiovascular risk, and renal involvement regarding a hypertensive patient.

According to the study results, a positive RRI correlation with age, female gender (with higher IRR values for females), the mean smoking pack years, HTN stage, the age of disease onset and HTN duration were reported. Anthropometric parameters have shown moderate-statistically significant correlations with IRH parameters, thus both body weight and obesity type had a positive relationship with RRI and the obesity type, whereas android type obesity showed significantly higher RI values compared to gynecoid type obesity values. A statistically significant correlation has been determined on comparing the IRH parameters with systemic hemodynamic parameters, thus a positive RRI correlation with SBP, DBP, PP and a negative correlation with FCC were found.

tive statistic, însă de o intensitate moderată cu parametrii HIR, astfel că masa corporală, tipul obezității au prezentat relații pozitive cu IRR, precum și tipul obezității, pacienții cu tipul android de obezitate prezentând valori importante mai înalte ale IRR față de cei cu tipul ginecoid de obezitate. La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici, s-a constatat corelația pozitivă, statistic semnificativă, a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC.

Un studiu multicentric, de amploare, realizat de Ponte B. *et al.* (2014), axat pe descrierea IRR, a determinat că sexul feminin, vârsta, TAS, IMC mai înalte au fost asociate cu valori mai înalte ale IRR, iar TAD și FCC mai înalte au fost ancorate cu cifre mai reduse ale IRR. În același studiu, la o analiză multivariată ajustată pentru vârstă, TA și IMC, nici funcția renală și nici factorii de risc cardiovascular, precum DZ, TA, fumatul sau colesterolul seric nu au fost asociați cu IRR [14]. Pe de altă parte, în timp ce studiile realizate anterior de Tedesco M. și coaut. (2007) și Florcza E. și coaut. (2009), nu au identificat diferențe de sex pentru IRR [15, 16].

Cercetarea realizată de Doi Y. *et al.* (2012), ce a inclus 426 de pacienți cu HTA, a constatat că femeile au înregistrat valori mai înalte pentru IRR, chiar și după o ajustare conform altor variabile [17]. Noi nu am avea o explicație plauzibilă pentru această observație, deși anumite diferențe hormonale ar putea avea un impact. Vârsta este deja binecunoscută ca un determinant al IRR, iar unele studii au descris într-un mod specific acest fenomen [18-19]. Într-un aspect similar cu cel scos în evidență de Bigé N. *et al.* (2012), a fost observat faptul că relația IRR cu vârsta este una non-lineară, iar IRR înregistrează o creștere importantă după vârsta de 40 de ani. Această dependență de vârstă este, probabil, cel puțin, condiționată de caracteristicile rinichiului în senescență, însoțită de modificările vasculare, IRR fiind asociat cu arterioscleroza și fibroza, precum și cu modificările complianței vasculare, odată cu înaintarea în vârstă [20].

În studiul nostru a fost observată corelația pozitivă a IRR cu TAS și TAD, aceasta subliniind importanța PP ca determinantă a IRR, deja demonstrată în unele studii precedente [15, 17, 19]. PP este un parametru surogat al rigidității arteriale, iar acest parametru avansează odată cu înaintarea în vârstă [21]. Totuși, noi am identificat un efect independent de vârstă a TA asupra IRR, această teorie susținând ipoteza unei complianțe vasculare care afectează IRR mai mult decât rezistența vasculară. Rezultatele noastre cu privire la corelația negativă a IRR cu FCC sunt consistente cu datele oferite de Komuro K. *et al.* (2016) [4]. La o FCC mai înaltă, IRR este mai redus din cauza velocităților telediastolice mai înalte, înregistrate. Acest fenomen subliniază excluderea din lotul de studiu a pacienților cu aritmii sau FCC prea înaltă sau prea joasă. IRR a fost identificat ca un factor prognostic non-invaziv important pentru identificarea pacienților cu risc cardiovascular mai înalt și riscului de deteriorare a funcției renale la pacienții cu HTA și disglucemie sau BCR. Pentru interpretarea corectă a acestui parametru, este foarte importantă cunoașterea factorilor asociați și identificarea determinantelor cheie ale HIR. Astfel, am observat că determinantele principale ale IRR au fost vârsta, TAS, TAD, FCC, gradul HTA, vârsta de debut și durata HTA.

Ponte B. *et al.* (2014) conducted a large-scale multicenter study, focusing on RRI characteristics, determined that female gender, age, increased SBP and BMI were associated with higher RRI values, whereas higher DBP and FCC were related to lower RRI indices. Nevertheless, the multivariate analysis adjusted for age, BP and BMI revealed that neither renal function nor cardiovascular risk factors, such as DM, BP, smoking or serum cholesterol, were associated with RRI [14]. On the other hand, the studies previously conducted by Tedesco M. *et al.* (2007) and Florcza E. *et al.* (2009) showed no gender differences for RRI [15, 16].

The research, carried out by Doi Y. *et al.* (2012), which included 426 patients with HTN, reported that women displayed higher RRI values, even after an appropriate variable adjustment [17]. We do not have any plausible explanation for this, although some hormonal differences might influence this phenomenon. Age is already a well-known RRI-related determinant and some studies have studied this particular phenomenon [18-19]. Bigé N. *et al.* (2012), highlighted that age-associated RRI shows a non-linear pattern, which significantly increase after the age of 40 years. This is probably due to the age and conditioned by characteristics of aging kidney followed by vascular changes, RRI being associated with arteriosclerosis and fibrosis, as well as influence of aging on vascular compliance [20].

The present study highlighted the positive correlation of RRI with SBP and DBP, emphasizing the importance of PP as RRI-determinant that has already been demonstrated in previous studies [15, 17, 19]. PP is a surrogate parameter of arterial stiffness, which advances with aging [21]. However, we identified an independent age-associated effect of BP on RRI, thus supporting the hypothesis that vascular compliance influences RRI more than vascular resistance. The results of the negative correlation between RRI and FCC are similar to those provided by Komuro K. *et al.* (2016) [4]. Higher FCC leads to lower RRI due to a higher recorded end-diastolic velocity. This accounts for the reason why patients with too high or too low arrhythmias and FCC are ruled out of the study group. RRI was identified as an important, non-invasive and prognostic factor for identifying patients with higher cardiovascular risk and risk of renal function impairment in patients with HTN, dysglycemia and CKD. It is vital to know the associated factors and identify the main IRH determinants in order to interpret correctly this parameter. Thus, we noticed that the main determinants of RRI were the age, SBP, DBP, FCC, HTN stage, the age of onset and HTN duration.

Conclusions

1) Intrarenal hemodynamic parameters show a close association with multiple anthropometric, clinical and hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension.

2) Anthropometric parameters have revealed significant correlations with IRH parameters, therefore, body weight, obesity type showed a positive RRI relationship, as well as the obesity type, whereas the android-type obesity exhibited significantly higher RRI values compared to gynecoid-type obesity.

Concluzii

1) Parametrii hemodinamicii intrarenale ar avea o asociere strânsă cu multipli parametri antropometrici și clinico-hemodinamici la pacienții cu hipertensiune arterială.

2) Parametrii antropometrici au demonstrat corelații semnificative cu parametrii HIR, astfel că masa corporală, tipul obezității au prezentat relații pozitive cu IRR, precum și cu tipul obezității. Pacienții cu tipul android de obezitate au prezentat valori semnificativ mai înalte ale IRR decât cei cu tipul ginecoid de obezitate.

3) La compararea parametrilor HIR cu parametrii hemodinamici sistemici s-a constatat corelația pozitivă, statistic semnificativă, a IRR cu TAS, TAD, PP și o corelație negativă cu FCC.

4) Variabilele oferite de tehnica ultrasonografică Doppler intrarenală reflectă o gamă largă de determinante fiziologice locale, atât la nivel renal, cât și sistemic, precum complianța și elasticitatea vasculară.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

Referințe / references

- Smith S, Birtcher K, Ballantyne C, Orringer C. *et al.* Focused update of the 2016 ACC Expert Consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (14): 1785-822.
- Srivastava A, Sharan S. Prehypertension. *Hypertension*, 2019; 2 (13): 45-49.
- Williams B, Mancia G, Spiering W. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2018; 39: 3021-3104.
- Komuro K, Yokoyama N, Shibuya M, Soutome K, Hirose M, Yonezawa K. *et al.* Associations between increased renal resistive index and cardiovascular events. *J. Med. Ultrason.*, 2016; 43 (2): 263-270.
- Bruno R, Salvati A, Barzacchi M, Raimo K, Taddei S, Ghiadoni L. *et al.* Predictive value of dynamic renal resistive index for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2015; 14 (1): 191-197.
- Kapoor S, Tedesco M, Natale F, Mocerino R, Tassinario G. *et al.* Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*, 2014; 21 (4): 3256-3262.
- Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A. *et al.* The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: The link between macrocirculation and microcirculation. *J. Clin. Hypertens.*, 2014; 16 (3): 186-191.
- Zwain A. Intrarenal hemodynamic changes in type 2 diabetic patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2016; 29 (3): 273-279.
- Haitsma Mulier J, Rozemeijer S, Röttgering J. *et al.* Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *PLoS One*, 2018; 13 (6): 1-18.
- Bellos I, Pergialiotis V, Kontzoglou K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*, 2019; 50: 36-43.
- Miyoshi K, Okura T, Tanino A, Kukida M, Nagao T, Higaki J. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 2016; 9 (31): 66.
- Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L. *et al.* Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 2012; 26 (12): 723-730.
- Boone S, Kuo D. novel biomarkers to detect target organ damage in acute hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018; 20 (3): 21.
- Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I. *et al.* Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension*, 2014; 63 (1): 136-42.
- Tedesco M, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabró R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.*, 2007; 21 (4): 291-296.
- Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I. *et al.* Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension. *Blood Press.*, 2009; 18 (1-2): 55-61.
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y. *et al.* Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*, 2012; 60 (3): 770-7.
- Boddi M. Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: an update. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017; 12 (3): 231-236.
- Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K. *et al.* Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011; 26 (10): 3256-3262.
- Bigé N, Lévy P, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V. *et al.* Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol.*, 2012; 13 (1): 1-9.
- Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and prognostic significance of the renal resistive index. *Pulse*, 2016; 3 (3-4): 172-178.



ARTICOL DE CERCETARE

Rolul screeningului audiologic neonatal în stabilirea diagnosticului hipoacuziei sensoroneurale la copii: studiu prospectiv, descriptiv

Doina Chiaburu-Chiosa^{1,2*}

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

²*Centrul Republican de Audiologie, Protezare Auditivă și Reabilitare Medicopedagogică, IMSC Clinica „Emilian Coțaga”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 29.03.2019

Data acceptării spre publicare: 29.05.2019

Autor corespondent:

Doina Chiaburu-Chiosa, doctorand

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: doinachiaburu@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

The role of newborn audiological screening in establishing the diagnosis of sensorineural hearing loss in children: a prospective, descriptive study

Doina Chiaburu-Chiosa^{1,2*}

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

²*The Republican Center for Audiology, Auditory Prosthesis and Medico-Pedagogical Rehabilitation, IMC Emilian Cotaga Clinic, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 29.03.2019

Accepted for publication on: 29.05.2019

Corresponding author:

Doina Chiaburu-Chiosa, PhD student

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: doinachiaburu@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Stabilirea tardivă a diagnosticului de hipoacuzie sensoroneurală reduce din posibilitățile reabilitării auditiv-verbale, cu o achiziționare mai defectuoasă a limbajului copiilor hipoacuzici.

Ipoteza de cercetare

Implementarea screeningului audiologic universal neonatal, prin efectuarea testului otoemisiunilor acustice, optimizează stabilirea diagnosticului precoce al hipoacuziei sensoroneurale la copii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Incidența hipoacuziei sensoroneurale, identificate în cadrul screeningului neonatal este de la 3 cazuri la 1000 de nou-născuți. Screeningul neonatal pentru hipoacuzie sensoroneurală permite stabilirea diagnosticului respectiv de 20 de ori mai rapid decât în cazul adresării la medic.

What is not known yet, about the topic

The late establishment of the diagnosis of sensorineural hearing loss reduces the possibilities of the auditory-verbal rehabilitation, with a more defective acquisition of the language of the hearing impaired children.

Research hypothesis

The implementation of the neonatal universal audiological screening, by performing the otoacoustic emissions test, optimizes the establishment of the early diagnosis of sensorineural hearing loss in children.

Article's added novelty on this scientific topic

The incidence of sensorineural hearing loss, identified during neonatal screening is from 3 cases per 1000 newborns. Neonatal screening for sensorineural hearing loss allows the diagnosis to be established 20 times faster than in the case of addressing to the doctor.

Rezumat

Introducere. Hipoacuzia depășește cadrul otologiei, deoarece audiția stă la baza dezvoltării atât a performanțelor auditiv-verbale, cât și a capacităților cognitive ale copilului, contribuind la formarea acestuia ca personalitate. Prin incidența sa și consecințele grave care, deseori, duc la invalidizare, hipoacuzia continuă să prezinte un interes sporit, fiind atât în

Abstract

Introduction. Hypoacusia exceeds the otology framework, because hearing underlies the development of the auditory-verbal performances, as well as the cognitive abilities of the child, contributing to his formation as a personality. Due to its incidence and serious complications that often lead to disability hypoacusia continue to be an issue of interest for both

vizorul cercetătorilor, cât și al specialiștilor pluridisciplinari. Conform datelor statistice, furnizate de *National Institute of Deafness and Other Communications Disorders* (NIDCD), hipoacuzia este diagnosticată în 1-3 cazuri la 1000 nou-născuți sănătoși și în 2-4 cazuri – la 100 nou-născuți internați în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală.

Material și metode. Studiul este de tip prospectiv, descriptiv, efectuat pe parcursul anilor 2016-2019 la Catedra de otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. De screening neonatal pentru hipoacuzie sensoroneurală în perioada de referință au beneficiat 8326 de nou-născuți, la 25 dintre care, în final, s-a stabilit diagnosticul respectiv (înrolați în lotul „screening neonatal”). Lotul de control a fost constituit din 75 de copii cu diagnostic similar, stabilit la adresare (lotul „examen complex la adresare”). Diagnosticarea hipoacuziei sensoroneurale la aceștea a fost efectuată la Centrul Republican de Audiologie, Protezare auditivă și Reabilitare medico-pedagogică, IMSC Clinica „Emilian Coțaga”, fără testul OEA. În baza datelor obținute, a fost calculată incidența hipoacuziei sensoroneurale la nou-născuți, precum și apreciat rolul screeningului audiologic neonatal. Teste statistice aplicate: t-Student și Fisher exact.

Rezultate. Vârsta medie a stabilirii diagnosticului de hipoacuzie sensoroneurală a fost de $2,3 \pm 1,4$ și $45,2 \pm 10,4$ luni, respectiv, lotul „screening neonatal” vs. lotul „examen complex la adresare”. Incidența hipoacuziei sensoroneurale în Republica Moldova a fost estimată la 3 cazuri la 1000 de nou-născuți.

Concluzii. Incidența hipoacuziei sensoroneurale la nou-născuții din Republica Moldova este similară celei raportate în statele europene. Screeningul neonatal permite identificarea de 20 de ori mai devreme a problemelor auditive, comparativ cu metoda adresării populației la medicul specialist, fapt ce are un impact pozitiv asupra dezvoltării cognitiv-emoționale a copiilor cu hipoacuzie sensoroneurală.

Cuvinte cheie: otoemisiuni acustice, screening audiologic neonatal.

Introducere

Hipoacuzia depășește cadrul otologiei, deoarece audia stă la baza dezvoltării vorbirii și a capacităților cognitive ale copilului, contribuind la formarea acestuia ca personalitate. Prin incidența sa și consecințele grave care, deseori, duc la invalidizare, hipoacuzia continuă să prezinte un interes sporit, fiind atât în vizorul cercetătorilor, cât și al specialiștilor pluridisciplinari [1].

Conform datelor statistice, furnizate de către Institutul Național al Hipoacuziei și altor Patologii de Comunicare (l. engl. *National Institute of Deafness and other Communications Disorders*), hipoacuzia este diagnosticată în 1-3 cazuri la 1000 nou-născuți sănătoși și în 2-4 cazuri – la 100 nou-născuți internați în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală (NICU) sau la copiii ce fac parte din grupul de risc pentru hipoacuzie de tip sensoroneural. În Republica Moldova, deocamdată, nu există studii

researchers and multidisciplinary specialists. According to statistical data provided by the National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD), hearing loss is diagnosed in 1-3 cases per 1,000 healthy newborns and in 2-4 cases per 100 newborns, admitted to Neonatal Intensive Care Unit.

Material and methods. The present research is a diagnostic and descriptive study, conducted during the years 2016-2019, at the Chair of otorhinolaryngology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. Neonatal screening for sensorineural hearing loss in the reference period benefited 8326 neonates, 25 of whom, finally, the respective diagnosis was established (enrolled in the “neonatal screening” group). The control group consisted of 75 children with a similar diagnosis, established after addressing to the doctor (the “complex examination at address” group). The diagnosis of sensorineural hearing loss was performed at the Republican Center of Audiology, Hearing prosthesis and Medico-pedagogical rehabilitation, “Emilian Coțaga” Clinic, without the OAS test. Based on the data obtained, the incidence of sensorineural hearing loss in infants was calculated, as well as the role of neonatal audiological screening. Statistical tests applied: t-Student and Fisher’s exact.

Results. The mean age of establishing the diagnosis of sensorineural hearing loss was 2.3 ± 1.4 and 45.2 ± 10.4 months, respectively, the group “neonatal screening” vs. group “complex examination at address”. The incidence of sensorineural hearing loss in the Republic of Moldova was estimated in 3 cases per 1000 newborns.

Conclusions. The incidence of sensorineural hearing loss in newborns in the Republic of Moldova is similar to that reported in European states. Neonatal screening allows the identification of hearing problems 20 times earlier, compared to the method of addressing the population to the specialist doctor, which has a positive impact on the cognitive-emotional development of children with sensory-hearing impairment.

Key words: otoacoustic emissions, neonatal audiological screening.

Introduction

Hypacusia is beyond the otology framework, because the hearing is based on the development of the child’s speech and cognitive abilities, contributing to his formation as a personality. Due to its incidence and serious complications that often lead to disability, hearing impairment continues to be an issue of interest for both researchers and multidisciplinary specialists [1].

According to statistical data provided by the National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD), hearing loss is diagnosed in 1-3 cases per 1,000 healthy newborns and in 2-4 cases per 100 newborns, admitted to Neonatal Intensive Care Unit (NICU) or children who are at risk of developing hearing disorders. Currently, there are no studies that would estimate the incidence of deafness in newborns from the Republic of Moldova. The prevalence of neona-

ce ar fi estimat incidența surdității la nou-născuți. Prevalența surdității neonatale crește de 10-50 de ori la nou-născuții cu factori de risc. Din 10 nou-născuți cu surditate congenitală, 9 provin din familii cu părinți diagnosticați cu hipoacuzie. Conform studiului realizat de către Verhaert N. *et al.*, incidența hipoacuziei la nou-născuți depășește 1-3 cazuri la 1000 populație generală [1].

În Republica Moldova, la evidența specialiștilor din cadrul Centrului Republican de Audiologie, Protezare Auditivă și Reabilitare Medicopedagogică, se află peste 1400 de copii cu diferite forme ale surdității, numărul copiilor invalizi prin surditate ocupând locul trei în structura maladiilor ce duc la invalidizare. Anual, în cadrul Centrului Republican de Audiologie, Protezare Auditivă și Reabilitare Medicopedagogică, se înregistrează cazuri noi de surditate la copii, cauzele fiind cele mai diverse. Metodele obiective de diagnostic, ca otoemisiunile acustice, potențialele evocate auditiv, timpanometria, au contribuit la micșorarea vârstei medii de diagnostic al surdității la copii. Conform studiului lui Breg A. *et al.* (2011), sunt relevate opinii diferite asupra utilității diagnostice ale anumitor metode de explorare audiologică [2]. Cercetarea publicată de către Johnson J. *et al.* (2005), confirmă faptul că, în prezent, nu există o metodă unică de evaluare a funcției auditive la nou-născuți și copii de vârstă precoce [3]. Conform Watkin P., Baldwin M. (2011), părerile sunt diferite referitor la screeningul audiologic și la metodele folosite în screeningul audiologic. Astfel, există păreri contradictorii referitor la protocolul de screening și etapele acestuia, cu utilizarea exclusivă a otoemisiunilor acustice sau a potențialelor acustice evocate [4]. Cu referire la vârsta de testare a auzului prin efectuarea otoemisiunilor acustice, studiul lui Oostenbrink P. și Verhaagen-Warnaar N. (2003) relevă faptul că otoemisiunile acustice sunt prezente în mai puțin de 50% din cazuri, dacă testul se face în primele 12 ore postpartum, ulterior, devenind prezente în 95% din cazuri peste 2 zile și în 98% din cazuri – peste 4 zile [5].

Metode contemporane de reabilitare auditivă prin protezare auditivă sau implant cohlear impun un diagnostic precoce și corect al deficiențelor de auz la copii, cu o evaluare complexă a traseului analizatorului acustic vestibular. Acest lucru nu este ușor, reieșind din particularitățile anatomofiziologice ale analizatorului auditiv în raport cu vârsta, particularitățile dezvoltării neuropsihice la copil, lipsa unei metode unice de explorare.

Surditatea la copii prin incidența sa mărită și repercusiunile grave asupra dezvoltării copilului, este o problemă importantă, nu doar în aspect medical, dar și social, de sănătate publică, cu o cifră totală de copii diagnosticați în continuă creștere atât în țările slab dezvoltate, cât și în cele dezvoltate. Efectul economic al surdității în SUA, ulterior efectuării multiplelor studii, a fost estimat, în anul 2004, fiind de 468.000 dolari pe întreaga perioadă a vieții persoanei cu surditate prelinguală [6]. Această afecțiune are un impact negativ nu doar asupra calității vieții pacienților cu surditate, dar și conduce la izolarea lor socială.

Experiența țărilor avansate arată posibilitatea reabilitării și integrării acestor pacienți cu surditate, dacă este efectuat precoce și corect. Screeningul audiologic neonatal permite

tal hearing loss is 10-50 times higher in newborns with certain risk factors. Of ten newborns with congenital deafness, nine children are brought up by parents, who have been diagnosed with hearing impairment. Verhaert N. *et al.* reported that the incidence of hearing loss in newborns exceeds 1-3 cases per 1000 general population [1].

In the Republic of Moldova, according to the specialists of the Republican Center for Audiology, Auditory Prosthetics and Medico-Pedagogical Rehabilitation, there are over 1400 children with different forms of deafness, the number of children with disabilities by deafness occupying the third place in the structure of the diseases that lead to invalidation. New cases of hearing loss among children are recorded yearly within the Republican Center for Audiology, Auditory Prosthetics and Medico-Pedagogical Rehabilitation, due to various reasons. Thus, the use of objective diagnostic methods, such as otoacoustic emissions, auditory evoked potentials, and tympanometry, have contributed to reducing the mean age of diagnosing deafness among children. Breg A. *et al.* (2011) revealed various viewpoints on the diagnostic utility of certain hearing assessment techniques [2]. The research published by Johnson J. *et al.* (2005) confirmed that so far, there is no single method of assessing auditory function in newborns and children of early age [3]. However, according to Watkin P., Baldwin M. (2011), the opinions differ regarding audiological screening and the methods used in audiological screening, thus there are permanent contradictory opinions on screening protocol and its stages, by using exclusively the otoacoustic emissions or the acoustic evoked potentials [4]. As regarding the appropriate age of hearing assessment via otoacoustic emissions, in 2003, Oostenbrink P. and Verhaagen-Warnaar N., reported that otoacoustic emissions occur in less than 50% cases, if the test is performed within the first 12 hours postpartum, subsequently these appear in 95 % cases over 2 days and 98% cases over 4 days, respectively [5].

Modern methods of auditory rehabilitation via an auditory prosthesis or cochlear implant require early and accurate diagnosis of hearing deficiency in children, as well as a complex assessment of the auditory analyzer pathway. This is not an easy task due to the anatomical and physiological patterns of the auditory analyzer in terms of age, particularities of neuropsychiatric development of the child, as well as lack of an universal assessment method.

Hearing loss in children is an important current issue, due to its high incidence and serious impact on child's medical and social development, as well as within public healthcare system, which exhibits an increasing incidence and prevalence in both under-developed and developed countries. The economic impact of hearing loss in the United States, according to multiple studies, was estimated to be \$ 468,000, throughout the lifetime of a prelingual deaf individual [6]. Hearing loss has a negative impact not only on patients' life quality, but also leads to their isolation from society.

The experience of the developed countries, shows a possibility of rehabilitation and social integration of the hearing-impaired patients, unless an early and accurate diagnosis and appropriate auditory rehabilitation approach are performed.

diagnosticarea mai precoce a hipoacuziei sensoroneurale și alegerea metodei optime de reabilitare auditivă. Screeningul universal presupune testarea auditivă a tuturor nou-născuților la ambele urechi, indiferent de prezența sau absența factorilor de risc pentru hipoacuzie. Rezultatele obținute ulterior efectuării testului se prezintă sub două forme: tip *Pass* – răspuns pozitiv, ceea ce denotă faptul că pacientul este auzitor (cu excepția neuropatiilor auditive, patologie în cadrul căreia copilul este diagnosticat cu hipoacuzie, în pofida otoemisiunilor acustice spontane prezente); tip *Reffer*, adică copilul nu a trecut testul, fiindu-i indicat efectuarea unui bilanț audiologic complex și reproductibil pentru confirmarea diagnosticului de hipoacuzie sensoroneurală [7, 8]. De asemenea, indiferent de rezultatul obținut în cadrul efectuării otoemisiunilor acustice, toți copiii ce fac parte din grupul cu factori de risc, sunt monitorizați și evaluați audiologic.

În Republica Moldova, actualmente, nu există date statistice cu privire la incidența surdității la copii. Sunt create toate premisele ce confirmă necesitatea studierii și ameliorării metodelor de diagnostic ale surdității sensoroneurale.

Material și metode

Studiul în cauză este unul de tip prospectiv, descriptiv, efectuat pe parcursul anilor 2016-2019 în cadrul Catedrei de otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de cercetare a obținut un aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (procesul verbal nr. 50 din 12.04.2018). Pacienții implantați cohlear din cadrul studiului au beneficiat de o examinare genetică specială pentru detectarea mutației la nivelul genei GJB2 conexina 26. Toți participanții în studiu (părinții copiilor sau reprezentantul legal al copilului) au semnat acordul informat.

Au fost înrolați 100 de copii cu hipoacuzie sensoroneurală. Conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 201 din 14.03.2017 și Standardului Național privind screeningul audiologic la nou-născuți, a fost realizat Programul de Stat de screening audiologic prin utilizarea otoemisiunilor acustice provocate.

Conform criteriilor de includere, dintre cei 8326 de copii controlați în ziua 2-3 postpartum, 25 dintre ei au reprezentat lotul de copii cu hipoacuzie sensoroneurală. Afecțiunea a fost confirmată, apoi, prin examinare extinsă specializată la vârsta de 1 lună. Ceilalți 75 de copii au reprezentat lotul de cercetare; ei au fost diagnosticați prin bilanț audiologic complex, la cerere.

Criterii de includere:

- 1) nou-născuți care au trecut screeningul audiologic;
- 2) copii cu vârsta până la 5 ani, la care surditatea a fost diagnosticată ulterior efectuării screeningului audiologic;
- 3) copii din grupul cu prezența factorilor de risc pentru instalarea surdității (copii prematuri, copii spitalizați în secțiile de terapie intensivă, hiperbilirubinemia, administrarea preparatelor ototoxice etc.).

Criterii de excludere:

- 1) copii cu malformații ale conductului auditiv (atrezia conductului auditiv);

Diagnosis and proper hearing rehabilitation approach enable optimization of an early diagnosis of sensorineural hearing loss by using a universal newborn audiological screening. Universal screening involves the auditory assessment of both ears of all newborns, regardless of presence or absence of risk factors of sensorineural hearing loss. The test results include the *Pass*-positive response type, when the patient is hearing, (except for hearing neuropathies, when the child is diagnosed with hearing loss despite the presence of spontaneous otoacoustic emissions) and the *Reffer* type, meaning that the child hasn't passed the test and an additional complex and reproducible hearing assessment is required to confirm the diagnosis of sensorineural hearing loss [7, 8]. Moreover, all children in the risk group, regardless of the obtained outcomes of otoacoustic emission tests, are monitored and audiotically evaluated.

Currently, there are no statistical data on the incidence of deafness in children in the Republic of Moldova. Further studies are required to improve the methods of diagnosis of sensorineural hearing loss.

Material and methods

The present paper is a diagnostic, descriptive study conducted during the years 2016-2019, at the Chair of otorhinolaryngology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. Positive notice of the Research Ethics Committee (minutes no. 50 of April 12, 2018) was obtained. Genetic screening (for detecting connexin 26, a GJB2 gene mutation) in cochlear implant recipients within the study was performed. All the study participants (child's parents or legal representative) signed the informed consent.

The study included 100 children with sensorineural hearing loss. According to the Order of the Ministry of Health no. 201 of March 14, 2017 and the National Standard on audiological screening in newborns, the state audiological screening program was carried out by using evoked otoacoustic emissions.

According to the inclusion criteria, of the 8326 children checked on day 2-3 postpartum, 25 of them represented the group of children with sensory-hearing impairment. The condition was then confirmed by an extended specialized examination at the age of 1 month. The other 75 children represented the research group; they were diagnosed with a complex audiological balance, on request.

Inclusion criteria:

- 1) newborns, who underwent hearing screening;
- 2) children up to 5 years, who were diagnosed with hearing loss via audiological screening;
- 3) children who are at risk of developing deafness (premature children, children admitted within to intensive care units, hyperbilirubinemia, administration of ototoxic drugs etc.).

Exclusion criteria:

- 1) children with congenital ear malformation (auditory canal atresia);
- 2) children whose parents refused to undergo otoacoustic emissions.

2) copii ai căror părinți au refuzat efectuarea otoemisiunilor acustice.

Pentru determinarea numărului necesar de pacienți pentru lotul de cercetare în studiu clinic, a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 – reușita depistării la copii prin aplicarea metodelor tradiționale (fără efectuarea screeningului audiologic neonatal prin testarea otoemisiunilor acustice provocate) constituie în mediu 60,0% ($P_0=0,60$);

P_1 – în lotul de cercetare, pacienți cu hipoacuzie sensoroneurală, care au fost diagnosticați prin metoda modificată (efectuarea screening-ului audiologic neonatal prin testarea otoemisiunilor acustice provocate) eficacitatea depistării este de 95,0% ($P_1=0,95$);

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,775;$$

Z_{α} – valoare tabelară. Atunci când semnificația statistică este de 95,0%, coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoare tabelară. Atunci când puterea statistică a comparației este de 80,0%, coeficientul $Z_{\beta}=0,84$;

f – proporția subiecților care ar putea să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q=1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.775 \times 0.225}{(0.60 - 0.95)^2} = 25$$

Astfel, lotul de cercetare a inclus 25 de pacienți cu hipoacuzie sensoroneurală, diagnosticați în urma efectuării screeningului neonatal prin testarea prezenței otoemisiunilor acustice (lotul „screening neonatal”), iar cel de control a inclus 75 de pacienți cu același diagnostic, stabilit în urma adresării la medic (lotul „examen complex la adresare”). Lotul „examen complex la adresare” a fost constituit din seria de copii cu hipoacuzie sensoroneurală, care au fost diagnosticați prin efectuarea bilanțului audiologic complex în cadrul Centrului Republican de Audiologie, Protezare auditivă și Reabilitare medico-pedagogică IMSC Clinica „Emilian Coțaga”, la adresare sau ulterior îndreptării indicate de către alți specialiști. Coraportul dintre numărul de pacienți înrolați pe loturi a fost de 1 la 3.

Tuturor subiecților recrutați în studiu li s-a efectuat bilanțul audiologic complex în cadrul Centrului Republican de Audiologie, IMSC Clinica „Emilian Coțaga”, cu echipamente *OtoRead-interacoustics*, calibrate anual: examinarea statusului ORL și otoscopia (eventual, îndepărtarea cerumenului din conductul auditiv extern); timpanometria (afirmarea diagnosticului de hipoacuzie fiind condiționată de prezența curbei timpanometrice de tip A); înregistrarea otoemisiunilor acustice; înregistrarea potențialelor evocate auditive precoce (BERA), ASSR (*auditory steady state response*); audiometria reflectoră și cea instrumentală; fittingul implantului cohlear (la pacienții implantați cohlear).

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată cu

The following formula was used in order to determine the required number of patients for the clinical trial research group:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

where:

P_0 – the success of the detection in children by applying the traditional methods (without performing the neonatal audiological screening by evoked otoacoustic emissions test performance) constitutes on average 60.0% ($P_0=0.60$);

P_1 – patients from the study group, who were diagnosed with sensorineural hearing loss via a modified method (newborn audiological screening by evoked otoacoustic emissions test performance) showed a detection efficiency of 95.0% ($P_1=0.95$);

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0.775;$$

Z_{α} – table value, when the statistical significance is 95.0%, then the coefficient $Z_{\alpha}=1.96$;

Z_{β} – table value, when the comparison statistical power is 80.0%, then the coefficient $Z_{\beta}=0.84$;

f – the proportion of subjects who may abandon the study for any other reasons regardless of the investigated effect $q=1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0.1).

We obtained the following results by introducing data into the formula:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.775 \times 0.225}{(0.60 - 0.95)^2} = 25$$

Thus, the research group included 25 patients with sensorineural hearing loss, diagnosed following neonatal screening by acoustic otoemissions (the „neonatal screening” group). The control group included 75 patients with the same diagnosis, established after addressing to the doctor (group „complex examination at address”). The “complex examination at address” group consisted of the series of children with sensory-hearing impairment, who were diagnosed by carrying out the complex audiological balance within the Republican Center of Audiology, Hearing prosthesis and Medical-pedagogical rehabilitation at the Clinic „Emilian Cotaga”, at the address or after being referred by other specialists. The correlation between the number of patients enrolled in groups was 1 to 3.

All the individuals, included in the study, underwent a complex audiology assessment at the Republican Center for Audiology, Emilian Cotaga Clinic, by means of annually calibrated *OtoRead-interacoustic systems*: the ENT status examination and otoscopy (possible ear wax removal from the external auditory canal); tympanometry (diagnosing of hearing loss in presence of the A-type curve in tympanometry); recording of otoacoustic emissions; recording of brainstem auditory evoked potentials (BERA), ASSR (auditory steady state response); reflective and instrumental audiometry; the cochlear implant fitting (in cochlear-implanted patients).

The statistical processing of primary data was carried out via the functions and modules of the „Statistical Package for Social Sciences – version 21.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago,

ajutorul funcțiilor și modulelor programului „Statistical Package for the Social Sciences” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012). Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe a fost utilizat, după caz, criteriul t-Student sau testul exact Fisher. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative sau drept medie și deviere standard.

Rezultate

Pentru colectarea lotului de studiu „screening neonatal” (n=25), au trecut screeningul audiologic neonatal la maternitate, în ziua 2-3 postpartum, 8326 de nou-născuți din centrele de perinatologie din Republica Moldova. Analiza comparativă a loturilor de studiu este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Analiza comparativă a loturilor de studiu.

Table 1. Comparative analysis of the study groups.

Parametri Parameters	Lotul „screening neonatal” (n=25) „Neonatal screening” group (n=25)	Lotul „examen complex la adresare” (n=75) „Complex hearing assessment on request” group (n=75)	t	p
Vârsta medie, luni Middle age, months	2,3±1,4	45,2±10,4	254,20	0,028
Masa corporală, g Body weight, g	3341,6±390,1	3362,3±628,0	0,024	0,047

Notă: test statistic aplicat – t-Student.

Note: applied statistical test – t-Student.

Cu toate că nu acesta a fost scopul direct al studiului în cauză, incidența calculată a fost estimată la 3:1000 nou-născuți, date ce coincid cu publicațiile internaționale și datele epidemiologice, furnizate de către BIAP (Biroul Internațional de Audiologie).

Rezultatele screeningului audiologic neonatal sunt prezentate în Figura 1. Rezultatele au fost prezentate sub formă de: PASS, REFFER, NO SEAL, pentru fiecare ureche în parte (AD, AS) și bilateral.

La rinoscopie, 2 copii au fost diagnosticați cu hipertrofia vegetațiilor adenoide în lotul „examen complex la adresare” și 14 – în lotul „screening neonatal”. După tratament, auzul a evoluat spre *restitution ad integrum*.

După examenul otomicroscopic, 3 subiecți din lotul „screening neonatal” și 28 de subiecți din lotul „examen complex la adresare” au fost diagnosticați cu catar tubo-timpanic (disfuncție tubară); 1 copil din lotul „screening neonatal” și 6 copii din lotul „examen complex la adresare” au fost diagnosticați cu otită medie acută de tip seromucos.

Compararea reabilitării auditive la copiii diagnosticați prin screening conform datelor audiometriei reflectore în câmp liber este redată în Tabelul 2.

Din Tabelul 2 se observă o calitate net superioară a reabilitării auditive pe toate benzile de frecvență a copiilor hipoacuzi, identificați prin screening neonatal, comparativ cu cei, care au fost diagnosticați și tratați după adresare desinestătoare sau îndreptare la medicul specialist.

IL, 2012). Were used the t-Student criterion and Fisher’s exact test, in order to estimate the significant differences within the mean values of these two groups. Data are presented as absolute and relative values, or as mean and standard deviation.

Results

For the collection of the study group “neonatal screening” (n = 25), the neonatal audiological screening at maternity was passed, on day 2-3 postpartum, 8326 newborns from perinatology centers in the Republic of Moldova. The comparative analysis of the study groups is presented in Table 1.

Although, this was not the direct purpose of the present research, the incidence was estimated at 3:1000 newborns, data that correspond to those reported by international pub-

lications and epidemiological data provided by BIAP (International Bureau of Audiophonology).

The results of the neonatal audiological screening are shown in Figure 1. The results were presented in the form of: PASS, REFFER, NO SEAL, for each ear separately (RE, LE) and bilateral.

At rhinoscopy, 2 children were diagnosed with hypertrophy of adenoid vegetation in the “complex address examination” group and 14 – in the “neonatal screening” group. After treatment, the hearing progressed to *restitution ad integrum*.

After the otomicroscopic examination, 3 subjects from the “neonatal screening” group and 28 subjects from the “complex addressing examination” group were diagnosed with tubal tympanic catarrh (tubal dysfunction); 1 child from the group “neonatal screening” and 6 children from the group “complex examination at address” were diagnosed with acute otitis media of seromucous type.

Comparison of auditory rehabilitation in children diagnosed by screening according to data from free-field reflective audiometry is shown in Table 2.

From Table 2 we observe a net superior quality of the auditory rehabilitation on all frequency bands of the hearing impaired children, identified by neonatal screening, as compared to those who were diagnosed and treated after addressing or being referred to the specialist doctor.

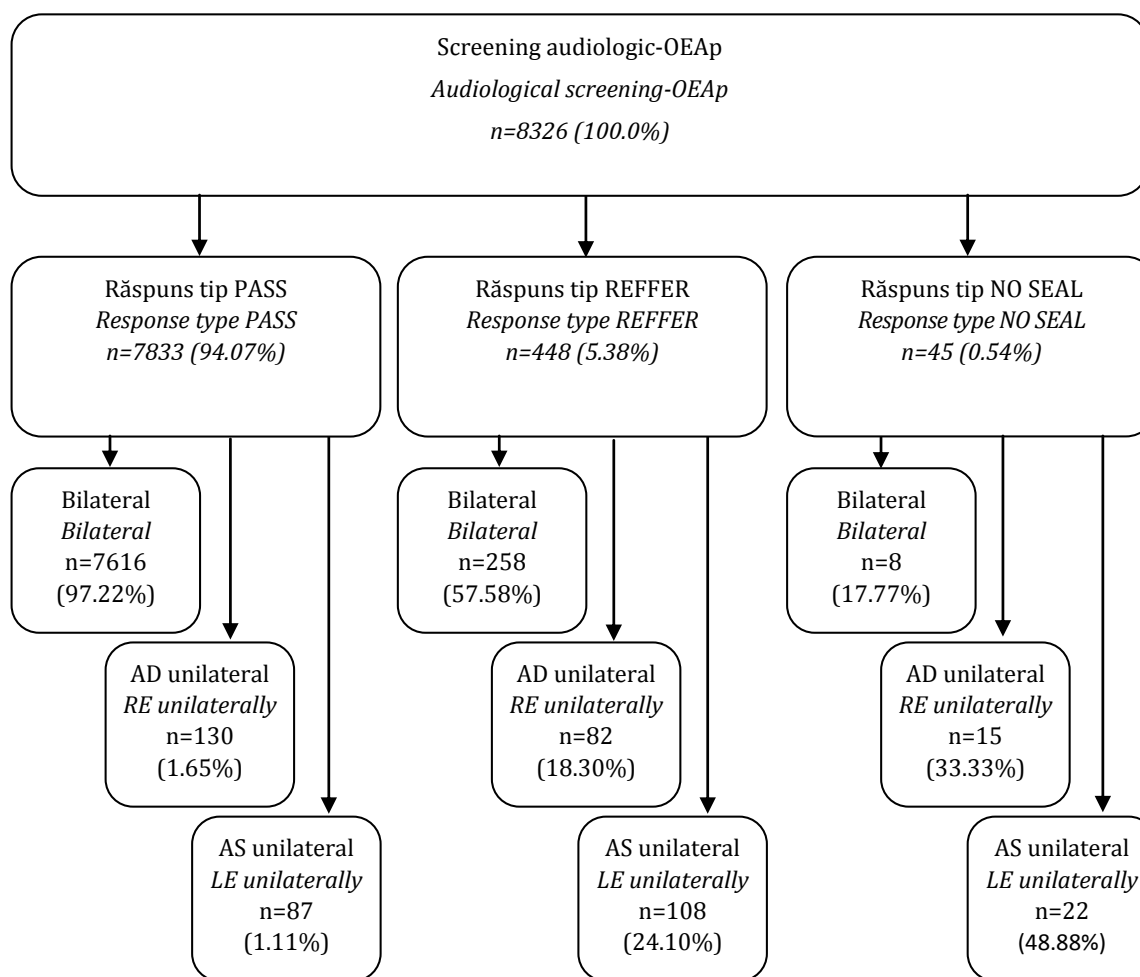


Fig. 1 Rezultatele screeningului audiologic neonatal.

Fig. 1 Neonatal audiological screening results.

Table 2. Compararea reabilitării auditive la copiii diagnosticați prin screening conform datelor audiometriei reflectore în câmp liber.
Table 2. Comparison of auditory rehabilitation in children diagnosed by screening according to reflective audiometry data in free field.

Parametri audiologici Hearing parameters	Lotul „screening neonatal” (n=25) „Neonatal screening” group (n=25)	Lotul „examen complex la adresare” (n=75) „Complex hearing assessment on request” group (n=75)	p
AD 500 Hz, dB	51,83	70,91	0,028
AD 1000 Hz, dB	63,22	78,02	<0,001
AD 2000 Hz, dB	69,25	84,00	0,086
AD 4000 Hz, dB	71,98	81,10	<0,001
AD 6000 Hz, dB	70,55	82,15	0,009
AS 500 Hz, dB	63,25	79,27	0,004
AS 1000 Hz, dB	71,75	83,31	<0,001
AS 2000 Hz, dB	72,62	86,10	0,014
AS 4000 Hz, dB	69,64	79,18	0,021
AS 6000 Hz, dB	66,14	76,53	<0,001

Notă: test statistic aplicat – Fisher exact.

Note: applied statistical test – Fisher’s exact.

Discuții

Necesitatea efectuării screeningului audiologic prin utilizarea otoemisiunilor acustice provocate a fost justificată în studiile lui Bonfils P. *et al.*, Avan P. *et al.* și Moulin A. *et al.*, care au confirmat faptul că testul de otoemisiuni acustice provocate este aprobat drept test de depistaj al hipoacuziei sensoroneurale, în perioada neonatală [9, 10, 11]. Literatura de specialitate confirmă prezența testului de otoemisiuni acustice provocate în cadrul numeroaselor programe de screening audiologic neonatal [9].

Argumentarea utilității acestui tip de test screening relevă faptul că otoemisiunile tranzitorii provocate (OTEAP) pot fi identificate la aproape toate urechile sănătoase, ceea ce face din acest test un instrument clinic de bază. Pe de altă parte, s-a demonstrat a fi absente, dacă există o hipoacuzie sensoroneurală ce depășește 30-50 dB HL. De asemenea, otoemisiunile spontane sunt prezente în cazurile audiției normale, mai frecvent, fiind constatate la copii decât la maturi, ceea ce justifică utilizarea acestora drept test de tip screening [10, 11, 12]. Conform studiilor Meier S. *et al.*, Watkin P. *et al.*, este remarcată posibilitatea înregistrării OTEAP la copiii primelor luni de viață [4, 6]. Absența OEA în caz de auz normal și ureche sănătoasă, este legată fie de problema tehnică, fie de o variație a presiunii între conductul auditiv extern și căsuța timpanică [11]. Astfel, este demonstrat faptul că la copiii cărora li s-a efectuat screeningul audiologic neonatal, vârsta medie la care a fost confirmat diagnosticul de hipoacuzie sensoroneurală, a fost semnificativ mai mică, comparativ cu copiii diagnosticați fără aprecierea prezenței otoemisiunilor acustice în ziua 2-3 postpartum.

Programele de screening audiologic au ca scop depistarea precoce a hipoacuziilor sensoroneurale la nou-născuți, care, ulterior, contribuie la diagnosticul diferențial al surdității la nou-născuți, urmate de tratament sau reabilitare, pentru incluziune ulterioară în societate și reducerea numărului de persoane invalidizate prin această patologie.

Concluzii

Incidența hipoacuziei sensoroneurale la copiii nou-născuți în Republica Moldova, utilizând metoda de screening audiologic neonatal, a constituit 3:1000 nou-născuți sănătoși, ceea ce este similară cu rezultatele cercetărilor epidemiologice europene.

Screeningul audiologic neonatal permite identificarea hipoacuziei sensoroneurale la copii aproximativ de 20 de ori mai precoce, comparativ cu stabilirea diagnosticului la adresare, ceea ce face din ea o metodă fiabilă.

Stabilirea precoce a diagnosticului de hipoacuzie sensoroneurală, cu asigurarea unei reabilitări protetice sau prin implant cohlear, este crucială pentru dezvoltarea emoțional-cognitivă a copiilor.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Discussion

The audiological screening, performed by evoked otoacoustic emissions, was justified as a diagnostic assessment approach by a number of researchers, namely Bonfils P. *et al.*, Avan P. *et al.* and Moulin A. *et al.*, who admitted that the evoked otoacoustic emission test is efficient in detecting sensorineural hearing loss during the neonatal period [9, 10, 11]. The specialized literature confirms the presence of the otoacoustic emission test within numerous neonatal hearing screening programs [9].

Rationale usefulness of this type of screening test, reveals that the transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) can be identified almost in all cases of normal hearing, thus this testing is considered a basic clinical instrument. On the other hand, it has been shown that these are lacking if there is a hearing loss, exceeding 30-50 dB HL. Furthermore, spontaneous otoacoustic emissions are present in normal hearing cases, more commonly encountered in children than in adults, which justifies their use as a screening test type [10, 11, 12]. Meier S. *et al.* and Watkin P. *et al.*, highlighted the possibility of registering EOAE in children in their first months of life [4, 6]. The absence of OAEs, in case of normal healthy hearing, is related either to a technical problem or to a pressure variation between the external auditory conduit and the tympanic chamber [11]. Thus, it has been reported that children who underwent neonatal hearing screening, showed a significantly lower median diagnosis age of sensorineural hearing loss compared to the children diagnosed without an otoacoustic emission testing on day 2-3 postpartum.

Hearing screening programs aim to early detect sensorineural hearing loss in neonates, which subsequently contributes to a differential diagnosis of deafness in newborns, followed by their treatment and rehabilitation, further social integration, as well as a reduction in the number of people who become disabled due to this disorder.

Conclusions

The incidence of sensorineural hearing loss in newborn children from the Republic of Moldova, using the neonatal audiological screening, was 3:1000 healthy neonates, which corresponds to European epidemiological research data.

Neonatal audiological screening allows detecting sensorineural hearing loss in children about 20 times earlier, compared to being diagnosed during a complex hearing assessment on request, thus this method is considered a reliable one.

The early diagnosis of sensorineural hearing loss, provided by a cochlear implant or prosthetic restoration afterwards, is crucial for further emotional and cognitive development of children.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Verhaert N., Vab Kerschaver E., Desloovere C. Impact of early hearing screening and treatment on language development and education level: evaluation of 6 years of universal newborn hearing screening in Flanders, Belgium. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2008; 72 (5): 599-608.
2. Breg A., Prieve B., Serpanos Y., Wheaton M. Hearing screening in a well-infant nursery: profile of automated ABR-fail / OEA-pass. *Pediatrics*, 2011; 27 (2): 269-275.
3. Johnson J., White K., Widen J., Gravel J., James M., Kennalley T., Holstrum J. A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass two-stage otoacoustic emissions / automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. *Pediatrics*, 2005; 116 (3): 663-672.
4. Watkin P., Baldwin M. Identifying deafness in early childhood Requirements after the newborn hearing screening. *Archives of Disease in Childhood*, 2011; 62-66.
5. Oostenbrink P., Verhaagen-Warnaar N. Otoacoustic emissions. *The Journal of Electroneurodiagnostic Technology*, 2003; 29 (3): 198-205.
6. Meier S., Narabyashi O., Probst R., Schmuziger N. Comparison of currently available devices designed for newborn hearing screening using automated auditory brainstem response and/or otoacoustic emissions measurements. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2004; 68: 927-934.
7. Yoshinaga-Itano C. Universal newborn hearing screening programs and developmental outcomes. *Audiological Medicine*, 2003; 199-206.
8. Davis A., Hind S. The newborn hearing screening programme in England. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2003; 193-196.
9. Bonfils P., Francois M., Aidan D., Avan P. La surdite en periode neonatale: les bases du depistage. *Arch. Pediatr.*, 1995; 2: 685-691.
10. Avan P., Bordure P., Bouccara D. *et al.* Explorations auditives. *Publicat în: ORL Paris, sub redacția Deguine O., Darouzet V., ed. Electrophysiologie. Société française d'ORL*, 2008; pp. 17-106.
11. Moulin A., Ferber-Viart C., Berland M. *et al.* Depistage systematique de la surdite en maternite par otoemissions acoustiques provoquées: aspects pratiques et attitudes parentales. *Arch. Pediatr.*, 2001; 8: 929-936.
12. Mom T. Les otoemissions en pratique clinique et chirurgicale. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.*, 2007; 124: 80-89.

ARTICOL DE CERCETARE

Practicile de utilizare a antibioticelor în infecțiile respiratorii acute la nivel de asistență medicală primară în Republica Moldova: studiu transversal

Valeria Cotelea^{1*}, Ghenadie Curocichin^{1†}

¹Catedra de medicină de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.02.2019
Data acceptării spre publicare: 29.05.2019

Autor corespondent:

Valeria Cotelea, doctorand
Catedra de medicină de familie
Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară
str. 31 August 1989 nr. 37A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: valeria.cotelea@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Practices of using antibiotics in acute respiratory infections in primary health care in Republic of Moldova: cross-sectional study

Valeria Cotelea^{1*}, Ghenadie Curocichin^{1†}

¹Chair of family medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.02.2019
Accepted for publication on: 29.05.2019

Corresponding author:

Valeria Cotelea, PhD student
Chair of family medicine
University Clinic of Primary Medical Care
37A, 31 August 1989 str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: valeria.cotelea@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Conform datelor CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), rata de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii acute rămâne a fi înaltă și estimată la 60%, pe când, doar 10% de cazuri necesită terapie cu antibiotice. În Republica Moldova nu a fost estimată rata de utilizare/prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii acute la nivel de asistență medicală primară.

Ipoteza de cercetare

În Republica Moldova, la nivel de asistență medicală primară, prescrierile de antibiotice în infecții respiratorii nu corespund întocmai recomandărilor ghidurilor naționale și celor internaționale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prescrierile de antibiotice în infecții respiratorii acute au fost conforme cu ghidurile și recomandările naționale și internaționale în doar 49,56% din cazuri. Prescrierea neargumentată de antibiotice în infecții respiratorii acute a fost, cel mai frecvent, efectuată pentru pacienții mai mici de 5 ani.

Rezumat

Introducere. Utilizarea excesivă și neargumentată a antibioticelor (AB) este cauza principală de dezvoltare a antibioretistenței microorganismelor. Peste 80% din toate prescripțiile de AB, în special, în infecțiile respiratorii acute, se fac în sectorul de asistență medicală primară (AMP).

What is not known yet, about the topic

According to *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, antibiotic prescription rate for acute respiratory infections remains high and is estimated at 60%, while only 10% of cases require antibiotic therapy. The rate of use/prescription of antibiotics in acute respiratory infections in primary health care was not estimated yet in Republic of Moldova.

Research hypothesis

In Republic of Moldova, at the level of primary health care, the prescriptions of antibiotics in respiratory infections do not correspond exactly to the requirements of the recommendations of the national and international guidelines.

Article's added novelty on this scientific topic

Antibiotic prescriptions for acute respiratory infections were in line with national and international guidelines and recommendations in only 49.56% of cases. The unguided prescription of antibiotics in acute respiratory infections was most commonly performed for patients younger than 5 years.

Abstract

Introduction. Excessive and unjustified use of antibiotics (AB) is the main cause of microorganisms' resistance development. Over 80% of all antibiotic prescriptions, especially in acute respiratory infections, occur in primary health care (PHC).

Material și metode. Studiu observațional, descriptiv, transversal, care a inclus 465 de medici de familie (MF) din diferite regiuni ale Republicii Moldova. Participarea medicilor în studiu a fost benevolă și confidențială. Practicile de prescriere au fost evaluate prin aplicarea chestionarului *Happy Audit 2*, propus de BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*).

Rezultate. S-a demonstrat că infecțiile respiratorii acute (IRA) au fost tratate cu antibiotice în 50,44% din cazuri, dintre care, 32,26% – în primele 3 zile de la debutul manifestărilor clinice. Rata de prescriere a AB în raport cu etiologia IRA, stabilită conform semnelor clinice, a constituit: pentru etiologia bacteriană – 89,9%; mixtă – 84,6%; necunoscută – 56,8%; virală – 19,8%. Dintre medicii participanți la studiu, 94,9% au prescris antibiotice în IRA, dintre care, 61% – în caz de etiologie virală a infecțiilor respiratorii acute. Cel mai frecvent prescrise au fost: penicilinele semisintetice asociate – 33,2%; cefalosporinele generația I, II, III – 21,19%; penicilinele semisintetice cu spectru larg de acțiune – 18,93%.

Concluzii. Rezultatele studiului au constatat că practicile de prescriere a antibioticelor în IRA la nivel de asistență medicală primară sunt conforme recomandărilor ghidurilor naționale și internaționale doar în 49,56% din cazuri, fiind asemănătoare cu datele din țările UE și SUA. Fiecare participant a prescris antibiotice în IRA, cel puțin, o singură dată. Dar, 61% dintre participanți au prescris antibiotice și în etiologia virală a IRA. Mai frecvent tratați cu antibiotice au fost copiii preponderent cu vârsta de până la 5 ani, de rutină fiind utilizate antibiotice cu spectru larg de acțiune. Cele expuse susțin ipoteza privind răspândirea largă a practicilor nepotrivite de prescriere a AB în sectorul primar.

Cuvinte cheie: antibiotic, infecții respiratorii acute, medici generalişti, utilizarea de antibiotic, asistență medicală primară, antibioretistență, utilizare rațională de antibiotice.

Introducere

În marea majoritate, infecțiile respiratorii acute (IRA) sunt cauzate de virusuri, iar antibioticele (AB) sunt prescrise pe scară largă, deși, utilizarea lor în infecții virale nu este argumentată/justificată. Studiile realizate în Europa și SUA au arătat că AB sunt prescrise la peste 50% din pacienții cu IRA [1-3]. Cu toate că ghidurile nu recomandă tratamentul cu antibiotice pentru infecțiile respiratorii acute (IRA), majoritatea rețetelor pentru antibiotice în asistența medicală primară (AMP) sunt prescrise pacienților cu asemenea afecțiuni [4-6]. De exemplu, în SUA, pentru bronșită acută la adulți în departamentele de urgență și în asistența medicală primară, antibioticele au fost prescrise în 73% de cazuri, iar pentru faringită acută la copii – în 60% din cazuri, în pofida faptului că numai 37% dintre cazurile de faringită acută sunt cauzate de bacterii [7-9]. Practici similare de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii la adulți tineri și de vârstă medie în asistența medicală primară au fost observate și în Regatul Unit, unde, pentru infecțiile respiratorii acute superioare, considerate de etiologie virală, antibioticele au fost prescrise în mai mult de 80% din cazuri [10].

Material and methods. A transversal, descriptive, observational study involved 465 general practitioners from different regions of Republic of Moldova. Doctors' participation in the study was voluntary and confidential. Prescription practices were evaluated by applying *Happy Audit 2* questionnaire proposed by BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*).

Results. It has been shown that acute respiratory infections (ARIs) have been treated with antibiotics in 50.44% of cases, 32.26% of which within the first 3 days of onset clinical manifestations. The antibiotic prescription rate in relation to the etiology of an ARI determined according to clinical signs was: for the bacterial etiology – 89.9%; mixed – 84.6%; unknown – 56.8%; viral – 19.8%. Among the doctors participating in the study, 94.9% prescribed antibiotics in ARIs, 61% of which in viral etiology of acute respiratory infections. The most commonly prescribed were: associated semisynthetic penicillins – 33.2%; cephalosporins generation I, II, III – 21.19%; semisynthetic penicillins with broad-spectrum of action – 18.93%.

Conclusions. The results of the study found that antibiotic prescription practices in ARIs in primary care correspond to the recommendations of the national and international guidelines only in 49.56% of the cases, being similar to the data from EU and US countries. Each participant prescribed antibiotics in ARIs at least once, but 61% of the participants also in their viral etiology. Children predominantly up to 5 years of age were treated more frequently with antibiotics, routinely broad-spectrum antibiotics being used. In the context of the above, the hypothesis regarding the spread of inappropriate antibiotic prescribing practices in primary sector is supported.

Key words: antibiotics, acute respiratory tract infection, general practitioners, use of antibiotics, primary care, antibiotic resistance, rational use of antibiotics.

Introduction

In most cases, acute respiratory infections (ARIs) are caused by viruses, and antibiotics are widely prescribed, although their use in viral infections is unjustified. Studies in Europe and USA have shown that antibiotics are prescribed in over 50% of patients with ARI [1-3]. Although guidelines do not recommend treatment of acute respiratory infections with antibiotics, most prescriptions for antibiotics in primary health care (PHC) are prescribed to patients with such conditions [4-6]. For example, in USA for acute bronchitis in adults in emergency departments and primary care, antibiotics were prescribed in 73% of cases and for acute pharyngitis in children in 60% of cases, despite the fact that only 37% of cases acute pharyngitis is caused by bacteria [7-9]. Similar antibiotic prescription practices in respiratory infections in young and middle-aged adults in primary care were also observed in the United Kingdom, where for acute superior respiratory infections, considered by viral etiology, antibiotics were prescribed in more than 80% cases [10].

Increased use of antibiotics is the main determinant of the antibiotic resistance growth [1, 2]. Overall, there was a 30%

Utilizarea sporită de antibiotice este determinanta principală a creșterii ratei de rezistență la antibiotice [1, 2]. La nivel global, s-a înregistrat creșterea cu 30% a consumului total de AB. În țările economic dezvoltate, pe cap de locuitor consumul de AB este mai mare, însă, se observă creșterea consumului acestora și în țările cu un nivel mediu și redus de dezvoltare [11-12]. Conform datelor din 35 de țări, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)* a constatat că cel mai înalt nivel de utilizare a AB este în țările sud-europene: Grecia, Franța și Italia [13, 14]. În țările nord-europene s-au înregistrat rate reduse de utilizare a AB, cu cel mai mic nivel de consum în Olanda. Ratele sporite de rezistență la AB au fost înregistrate în țările cu consumul sporit, preponderent în sud-estul Europei, comparativ cu nordul acesteia [11-13].

În întreaga lume s-a observat o tendință de utilizare a antibioticelor cu spectru larg de acțiune, în special, pentru infecțiile respiratorii, unde pot fi eficiente și AB cu spectru îngust. Cele mai prescrise antibiotice, atât în SUA, cât și în Europa, au fost penicilinele și cefalosporinele, care au constituit 60% din consumul total în 2010, cu o creștere de 41% față de anul 2000 [14]. Actualmente, conform datelor *ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)* (2017), penicilinele și cefalosporinele rămân cele mai frecvente AB utilizate în condiții de ambulator în toate țările UE și variază, pentru peniciline, de la 36% (Germania) la 71% (Slovenia) și pentru cefalosporine – de la 0,2% (Danemarca) la 21% (Germania) [15].

Meta-analiza studiilor care au investigat corelația dintre utilizarea de antibiotice și dezvoltarea antibioretistenței la nivelul tractului respirator în AMP au demonstrat un grad înalt de asociere dintre aceste fenomene. Durata prelungită de administrare și cure multiple cu AB au fost asociate cu rate mai sporite de rezistență. Persoanele care au primit antibiotic în AMP pentru infecții respiratorii dezvoltă rezistență bacteriană la acel antibiotic și rata rezistenței este cea mai mare în luna următoare tratamentului antibacterian, dar poate persista până la 12 luni [16]. Acest efect sporește răspândirea în comunitate a microorganismelor rezistente la antibioticele de primă linie și condiționează necesitatea utilizării antibioticelor de linia a doua. Numeroase studii au confirmat faptul că rezistența antimicrobiană este corelată cu utilizarea excesivă și inadecvată a antibioticelor, astfel, contribuind la selecția naturală de tulpini rezistente. Numărul de microorganisme rezistente la AB este în creștere, iar infecțiile provocate de tulpinile rezistente au impact asupra morbidității și mortalității, prelungind durata tratamentului și al spitalizării, sporind de 2 ori rata de deces, comparativ cu infecțiile sensibile la antibiotice [1, 11]. În fiecare an se înregistrează circa 400 de mii de cazuri de infectări cu tulpini rezistente, care provoacă 25 de mii de decese. În țările UE, pierderile economice provocate de microorganismele rezistente se estimează la peste 1,5 miliarde de euro în fiecare an. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, în colaborare cu *American Academy of Pediatrics (AAP)*, au remarcat că rezistența la antibiotice rămâne o preocupare majoră pentru sănătatea publică și utilizarea adecvată a antibioticelor este un obiectiv de calitate important pentru domeniul sănătății [17].

Deși se observă creșterea ratei de rezistență la antibiotice, studii referitoare la practicile de prescriere a antibioticelor în

increase in total antibiotic consumption. In economically developed countries, antibiotic consumption per capita is higher, but its consumption growth is also noticeable in countries with medium and low levels of development [11-12]. According to data from 35 countries, the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) found that the highest level of antibiotic use is in South-European countries: Greece, France and Italy [13, 14]. In North European countries, low antibiotic rates were recorded, with the lowest consumption level in Netherlands. High antibiotic resistance rates were recorded in countries with increased consumption, predominantly in Southeastern Europe compared to Northern Europe [11-13].

Worldwide, there has been a trend towards the use of broad-spectrum antibiotics, especially for respiratory infections, where narrow-spectrum antibiotics may also be effective. The most prescribed antibiotics, both in US and Europe, were penicillins and cephalosporins, which accounted for 60% of total consumption in 2010, with an increase of 41% compared to 2000 [14]. Currently, according to *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* (2017), penicillins and cephalosporins remain the most common antibiotics used in ambulatory conditions in all EU countries and vary for penicillins from 36% (Germany) to 71% (Slovenia) and for cephalosporins from 0.2% (Denmark) to 21% (Germany) [15].

The meta-analysis of studies that investigated the correlation between the use of antibiotics and the development of resistance in the respiratory tract in AMP showed that exposure to antibiotics was significantly associated with resistance. Prolonged administration and multiple antibiotic treatments were associated with increased rates of resistance. Individuals who received antibiotic for respiratory infections in PHC develop bacterial resistance to that antibiotic, and the resistance rate is the highest in the month following antibacterial treatment but may persist for up to 12 months [16]. This effect increases the spread of first-line antibiotic-resistant microorganisms in the community, and makes the need for second-line antibiotics to be used. Numerous studies have confirmed that anti-microbial resistance is correlated with excessive and inappropriate use of antibiotics, thus contributing to the natural selection of resistant strains. The number of antibiotic-resistant micro-organisms is increasing, and the infections caused by resistant strains have an impact on morbidity and mortality, prolonging the duration of treatment and hospitalization, increasing twice the death rate compared to antibiotic-sensitive infections [1, 11]. Every year about 400,000 cases of resistant strains are reported, which causes 25,000 deaths. In EU countries, economic losses caused by resistant microorganisms are estimated at over € 1.5 billion each year. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* in collaboration with *American Academy of Pediatrics (AAP)*, noted that antibiotic resistance remains a major concern for public health and the proper use of antibiotics is an important quality objective for the health sector [17].

Although the increase in the antibiotic resistance rate is observed, studies on antibiotic prescribing practices in the PHC sector in Republic of Moldova are limited, with emphasis being placed on their use in hospitals [18-21]. Current study

sectorul de AMP în Republica Moldova sunt limitate, accentul fiind pus pe utilizarea lor în spitale [18-21]. În studiul curent, au fost estimate practicile de utilizare a AB de către medicii de familie în rețeaua de asistență medicală primară (AMP).

Material și metode

Studiul transversal a fost efectuat pe un eșantion de 465 de medici de familie din diferite instituții de asistență medicală primară (AMP) din Republica Moldova. Participanții, medici de familie, au fost informați despre scopul, obiectivele studiului și invitați să participe. În cadrul ședințelor Asociației Medicilor de Familie, la întrunirile săptămânale ale medicilor din instituțiile de AMP, am oferit informație referitor la condițiile de participare și am obținut acordul informat. Participarea medicilor de familie în studiu a fost voluntară și confidențială. În studiu au fost incluși MF care au exprimat consimțământul de a participa. Au participat medici de familie din municipiile Chișinău și Bălți, precum și din 22 de centre de sănătate raionale din Republica Moldova. Participanții au primit codul unic individual și recomandări referitor la îndeplinirea chestionarului „Happy Audit 2”, propus de BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*), rețeaua de colaborare a țărilor Baltice pentru reducerea rezistenței la antibiotice, la care a aderat și Republica Moldova [22, 23]. Proiectul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (avizul nr. 56 din 12.06.2015).

Fiecare medic de familie a completat, cel puțin, 30 de înregistrări despre pacienți cu IRA consultați în condiții de oficiu medical pe parcurs a două săptămâni consecutive în perioada noiembrie-martie 2014-2015. Chestionarul a reflectat următoarele date ale pacientului cu IRA: genul; ziua de boală la momentul adresării; semnele clinice; tipul infecției (virală, bacteriană, mixta) în baza semnelor clinice; examinări paraclinice recomandate; diagnosticul clinic (IRVA, rinită acută, faringită acută, amigdalită acută, sinuzită acută, otită medie acută (AOM), bronșită acută, pneumonie comunitară și exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), alte infecții; grupa(e) de antibiotice recomandată(e); antibiotic(e) amânat(e) (până la apariția semnelor de infecție bacteriană); refuzul pacientului de a fi tratat cu AB; insistența pacientului pentru AB. Datele au fost stocate cu ajutorul SGBD-ului Microsoft SQL Server 2017 (X64) Developer Edition și prelucrate în procesor tabelar Microsoft Excel 2016.

Rezultate

Rata de răspuns a medicilor pentru participarea în studiu a constituit 92,4% (465/503), care a reprezentat 27% (465/1740) din totalul medicilor de familie din RM (2014). Din cauza datelor lipsă sau incomplete din chestionar, au fost eliminați 32 de participanți medici din studiu, care au înregistrat 1051 de cazuri de IRA. În studiu au fost incluși 433 de medici de familie, dintre care, din regiunea nord au constituit 30,0%, centru – 23,0% și sud – 28,0%. Participanții din municipiul Bălți și Chișinău au constituit 19%. La 13068 de pacienți s-au înregistrat 13624 de forme de infecții respiratorii, dintre care, formele acute de infecții respiratorii superioare și inferioare au constituit 83,7% (11415) de cazuri (rinofaringită acu-

has estimated the use of antibiotics by family physicians in primary health care (PHC).

Material and methods

The transversal study was performed on a sample of 465 family doctors from different primary health care institutions in Republic of Moldova. Family doctors were informed about the purpose, objectives of the study, and invited to participate. During the meetings of the Family Doctors Association and weekly meetings of doctors from PHC institutions, we provided information on the conditions of participation and obtained the informed consent. The participation of family doctors in the study was voluntary and confidential. In the study were included general practitioners who expressed their consent to participate. There were family doctors from the Chisinau and Balti municipalities, as well as from 22 health district centers from Republic of Moldova. Participants received an individual code and recommendations on filling in the *Happy Audit 2* questionnaire, proposed by *Baltic Antibiotic Resistance Network* (BARN), a collaborative network of Baltic countries to which Republic of Moldova also joined [22, 23]. The research project was approved by the Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy* (notice no. 56 of 12.06.2015).

Each family doctor completed at least 30 records of ARI patients consulted under medical office conditions for two consecutive weeks between November-March 2014-2015. The questionnaire reflected the following ARI patient data: gender; the day of illness at the time of addressing; clinical signs; type of infection (viral, bacterial, mixed) based on clinical signs; recommended paraclinical examinations; clinical diagnosis (AVRI, acute rhinitis, acute pharyngitis, acute tonsillitis, acute sinusitis, acute otitis media, acute bronchitis, community pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), other infections); the recommended antibiotic group (s); postponed antibiotic (s) (until signs of bacterial infection); patient refusal to be treated with antibiotic; patient insistence for antibiotic. The data was stored with Microsoft SQL Server 2017 (X64) Developer Edition SGBD and processed in Microsoft Excel 2016 spreadsheet processor.

Results

The physicians' response rate for participation in the study was 92.4% (465/503), which accounted for 27% (465/1,740) of all family doctors from Republic of Moldova (2014). Due to missing or incomplete data in questionnaire, 32 physicians were removed from the study, with 1051 cases of ARI. The study included 433 family doctors, of which 30% – from the northern region, 23.0% – center and 28.0% – south. Participants from Balti and Chisinau accounted for 19%. In 13,068 patients there were 13,624 forms of respiratory infections, of which acute forms of upper and lower respiratory infections accounted for 83.7% (11,415) cases (acute rhino pharyngitis, acute tonsillitis, acute sinusitis, acute otitis media, bronchitis acute) caused by viruses in 90% of cases. Community pneumonia, exacerbations of chronic obstructive pulmonary dis-

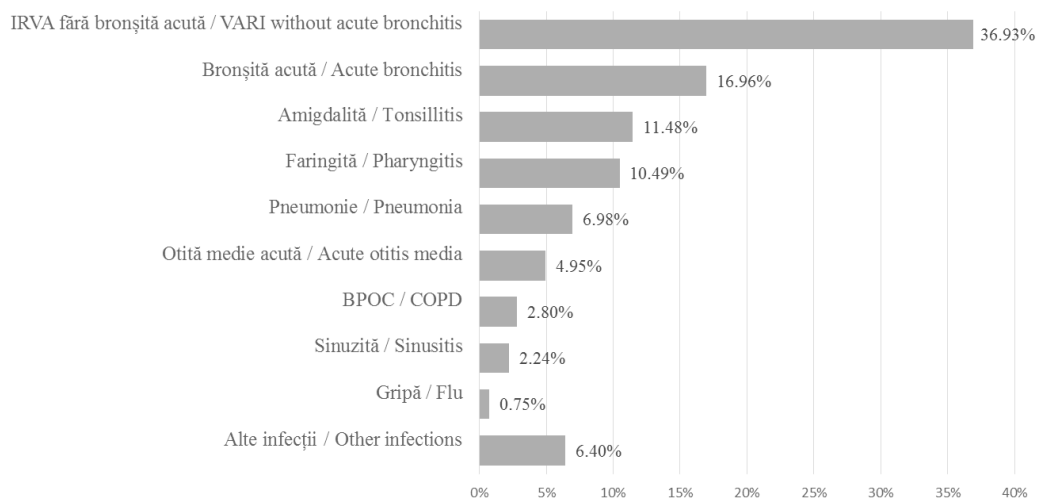


Fig. 1 Frecvența formelor clinice de infecții respiratorii.
Fig. 1 Frequency of clinical forms of respiratory infections.

tă, amigdalită acută, sinuzită acută, otită medie acută, bronșită acută), provocate de virusuri în 90% din cazuri. Pneumonia comunitară, exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), bronșectaziile sau alte afecțiuni pulmonare au constituit 16,3% din cazuri. Toate cazurile au fost diagnosticate după criteriile clinice și paraclinice.

Cele mai frecvente diagnostice stabilite în perioada rece a anului s-au dovedit a fi IRVA nespecificată (36,93%), urmat de bronșite (16,96%), amigdalite (11,48%) și faringite acute (10,49%) (Figura 1).

Studiul a constatat că infecțiile respiratorii acute au fost tratate cu antibiotice în 50,44% din cazuri, dintre care, în 32,26% din cazuri în primele trei zile de debut (Figura 2).

Cea mai mare parte dintre medicii participanți (99,9%), cel puțin o singură dată, au prescris antibiotice în infecții respiratorii acute, dintre care, 94,9% au aplicat remedii antibacteriene în primele 3 zile de la debutul infecțiilor respiratorii. S-au

ease (COPD), bronchiectasis, or other lung disease accounted for 16.3% of cases. All cases were diagnosed according to clinical and paraclinical criteria.

The most common diagnoses in the cold period of the year were non-specified AVRI (36.93%), followed by bronchitis (16.96%), tonsillitis (11.48%) and acute pharyngitis (10.49%) (Figure 1).

The study found that acute respiratory infections were treated with antibiotics in 50.44% of cases, of which 32.26% in the first three days of onset (Figure 2).

Most of the attending physicians (99.9%) at least once prescribed antibiotics in acute respiratory infections, of which 94.9% applied antibacterial remedies within the first 3 days of onset of respiratory infections. There were antibiotic prescribing practices in respiratory infections of viral etiology in 61% of the participants (Figure 3).

High rates of antibiotic prescription were recorded in acute

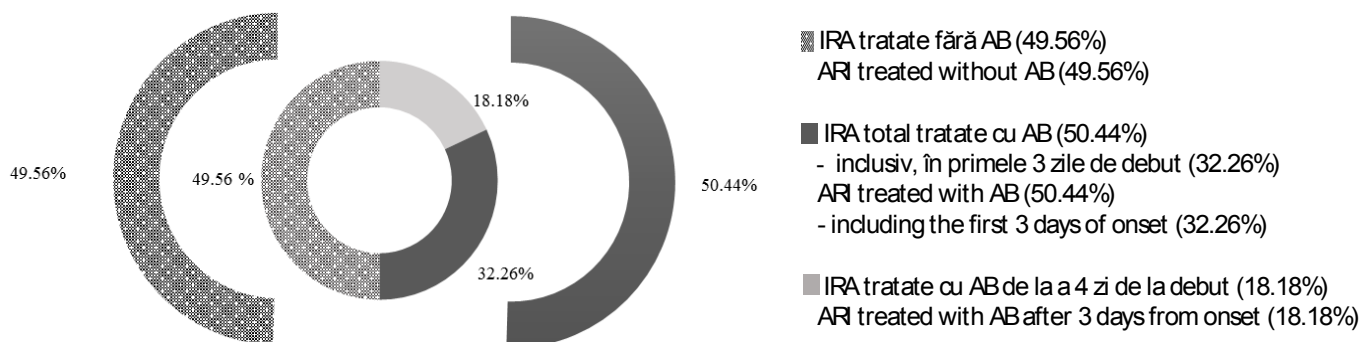


Fig. 2 Ponderea cazurilor de infecții respiratorii acute (IRA) tratate cu AB, inclusiv în primele 3 zile de debut.
Fig. 2 The proportion of cases of ARI treated with antibiotic including the first 3 days of onset.

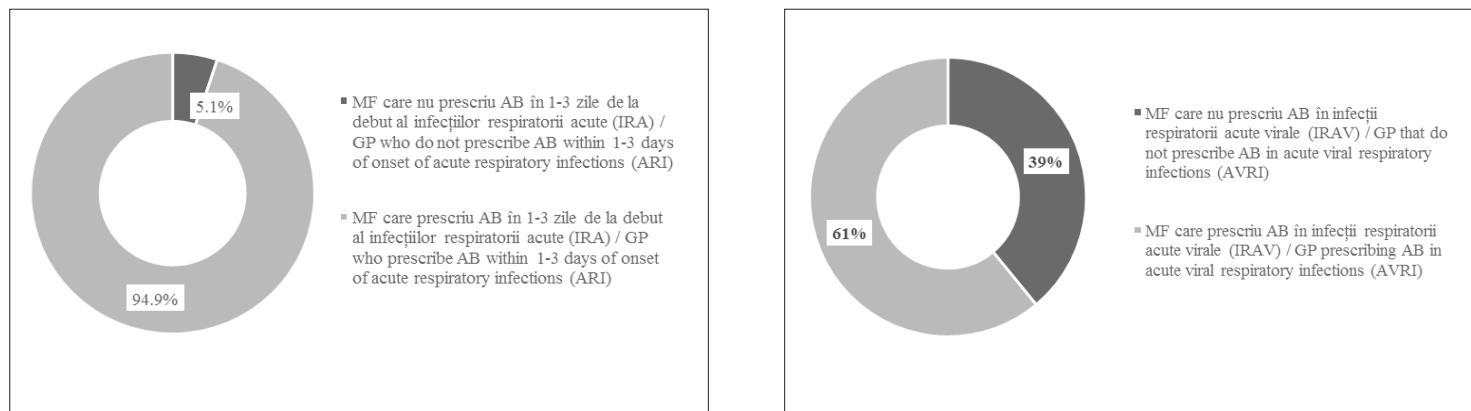


Fig. 3 Ponderea medicilor care au prescris antibiotice în infecții respiratorii acute, inclusiv, virale și în primele 3 zile de la debut.
Fig. 3 The proportion of doctors prescribing antibiotics in acute respiratory infections including viral infections and within the first 3 days of onset.

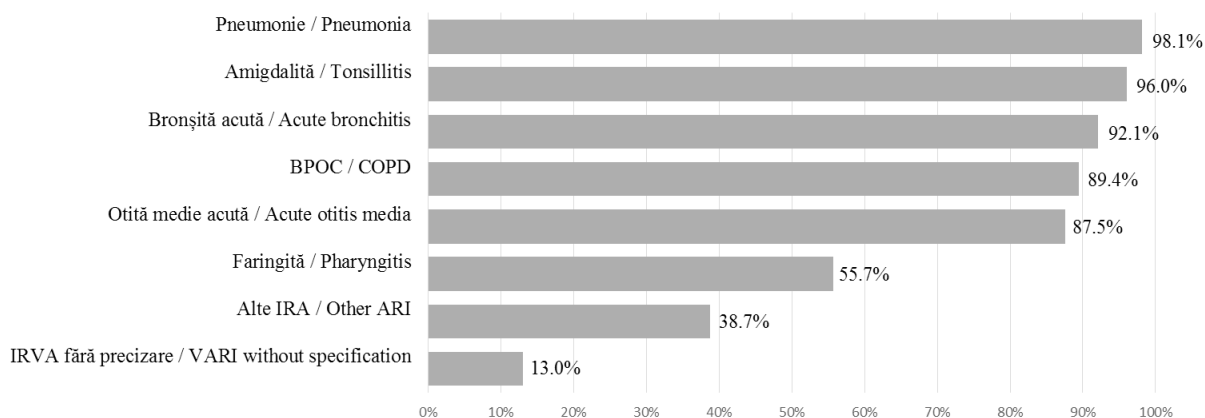


Fig. 4 Ponderea formelor clinice de infecții respiratorii tratate cu antibiotice.
Fig. 4 The proportion of clinical forms of respiratory infections treated with antibiotics.

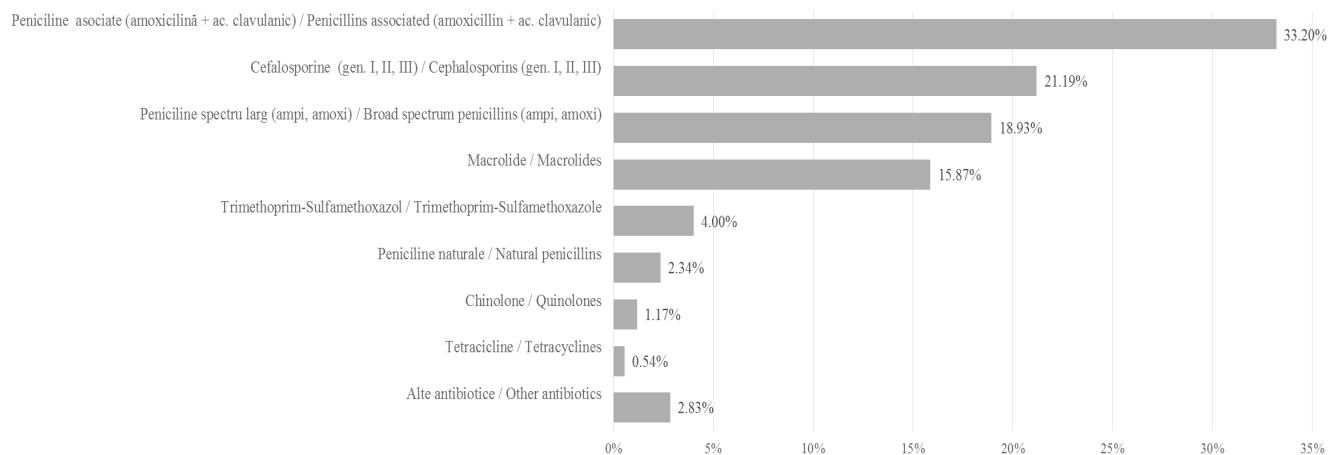


Fig. 5 Ponderea antibioticelor frecvent utilizate în tratamentul infecțiilor respiratorii acute.
Fig. 5 The proportion of antibiotics commonly used in the treatment of acute respiratory infections.

înregistrat practici de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii de etiologie virală la 61% din participanți (Figura 3).

Rate înalte de prescriere a AB s-au înregistrat în bronșite acute (92,1%), otite medii acute (87,5%), precum și în infecții respiratorii de etiologie virală fără precizarea formelor clinice (13,0%) (Figura 4).

În tratamentul infecțiilor respiratorii acute la nivel primar, s-a înregistrat predominarea utilizării penicilinelor semisintetice asociate (amoxicilină + ac. clavulanic, ampicilină + oxacilină) – 33,2%; cefalosporinelor de generația I, II, III – 21,19%; penicilinelor semisintetice cu spectru larg de acțiune (ampicilină, amoxicilină) – 18,93%, precum și macrolidelor – 15,87% (Figura 5).

S-a observat predominarea prescrierilor de antibiotice în primele 3 zile de debut al infecțiilor respiratorii virale la copiii mici și preșcolari (1-5 ani), cu reducerea triplă a prescrierilor la copiii școlari, adolescenți, tineri și cu descreștere semnificativă la persoanele după 50 ani.

Discuții

Categoria de infecții respiratorii virale acute (IRVA) include: răceala simplă, provocată, adesea, de adenovirusuri, paramyxovirusuri (virusul paragripei, virusul respirator sincițial), cu manifestări clinice variate ca formă și gravitate, în funcție de gradul de intoxicație. În infecțiile respiratorii acute, s-au inclus infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și inferioare: rinita, faringita, otita, sinuzita, laringo-traheita, bronșita acută, bronșiolita, cu excepția pneumoniei comunitare, bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), bronșectaziilor sau altor infecții cronice care stau la baza afecțiunilor pulmonare, fiind complicații post virale condiționate de bacterii [24]. Deși ghidurile standardizate nu recomandă antibiotice pentru tratamentul infecțiilor acute ale tractului respirator [4, 5], în SUA majoritatea rețetelor pentru antibiotice au fost prescrise anume la această categorie de pacienți [16]. Pentru bronșita acută la adulți au fost înregistrate prescrieri de AB în 73% din cazuri [25].

Rezultatele studiului realizat demonstrează că în RM pentru bronșita acută au fost prescrise AB în 92,1% din cazuri (pentru toate categoriile de vârstă), dintre care, pentru adulți – în 56,28% din cazuri.

Ghidurile clinice existente recomandă tratamentul cu antibiotice în afecțiunile acute ale tractului respirator pentru adulți și copii doar în prezența anumitor indicații sau pentru unele categorii specifice de pacienți care suportă astm bronșic, BPOC, boli concomitente grave [4-6, 25, 26].

Analiza datelor din Ancheta Națională de Îngrijire Medicală Ambulatorie și Ancheta Națională de Îngrijire Medicală Spitalicească din SUA în perioada 1997-2010 au indicat că AB au fost prescrise în 60% din cazuri de faringită la copii, în pofida faptului că numai 37% din episoadele de faringită acută sunt cauzate de bacterii [10, 25]. Datele obținute în studiu demonstrează că, în RM, rata de prescriere a AB în faringitele acute a constituit 55,7%, dintre care la copii – în 64,75% din cazuri.

Asemenea practici de prescriere a AB în sectorul primar au fost observate și în Regatul Unit, unde antibioticele au fost prescrise la mai mult de 80% de pacienți cu IRA, recunoscute,

bronchitis (92.1%), acute otitis media (87.5%) and in respiratory infections of viral etiology without specifying clinical forms (13.0%) (Figure 4).

In the treatment of acute respiratory infections at primary level, the prevalence of the use of associated semisynthetic penicillins (amoxicilline + clavulanic acid, ampicilline + oxacilline) was 33.2%; cephalosporins generation I, II, III – 21.19%; semi-synthetic penicillins with broad-spectrum of action (ampicilline, amoxicilline) – 18.93%, and macrolides – 15.87% (Figure 5).

The prevalence of antibiotic prescriptions over the first 3 days of onset of viral respiratory infections was observed in small and preschool children (1-5 years), with triple reduction of prescriptions in school children, adolescents, young people and significantly decreasing in individuals after 50 years.

Discussion

The category of acute viral respiratory infections (AVRI) includes: simple cold often caused by adenoviruses, paramyxoviruses (paragripal virus, syncytial respiratory virus) with clinical manifestations varying in form and gravity depending on the degree of intoxication. Acute respiratory infections include acute upper and lower respiratory tract infections: rhinitis, pharyngitis, otitis, sinusitis, laryngo-tracheitis, acute bronchitis, bronchiolitis, excluding community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) chronic infections that underlie lung diseases, being post-viral complications caused by bacteria [24]. Although standardized guidelines do not recommend antibiotics for the treatment of acute respiratory infections [4, 5], the majority of antibiotic prescriptions in US have been prescribed for this category of patients [16]. For acute bronchitis in adults, antibiotic prescriptions were recorded in 73% of cases [25].

The results of the study show that in Republic of Moldova for acute bronchitis antibiotics were prescribed in 92.1% of cases (for all age groups), of which for adults in 56.28% of cases.

Existing clinical guidelines suggest treatment with antibiotics in acute respiratory tract disorders in adults and children only in the presence of certain indications, or for some specific categories of bronchial asthma patients, COPD, concomitant serious illnesses [4-6, 25, 26].

The analysis of the data from the National Ambulatory Medical Survey and the National Hospital Health Survey from USA between 1997 and 2010 indicated that antibiotics were prescribed in 60% of cases of pharyngitis in children despite the fact that only 37% of episodes of acute pharyngitis is caused by bacteria [10, 25]. The data obtained in this study show that in Republic of Moldova the prescribing rate of antibiotics in acute pharyngitis was 55%, of which in children 64.75% of cases.

Such antibiotic prescribing practices in primary sector were also observed in United Kingdom where antibiotics were prescribed in more than 80% of patients with ARI, generally recognized as having a viral etiology [10]. In Republic of Moldova for acute respiratory infections, antibiotics were prescribed in 51.9% of cases.

în general, ca având o etiologie virală [10]. În RM, pentru IRA au fost prescrise antibiotice în 51,9% de cazuri.

„Dacă infecțiile căilor respiratorii se vindecă fără tratamente specifice, care ar fi cauza prescrierilor de antibiotice între 52% și 100% din cazuri, cu o medie de 88%?” [27]. În general, s-a dovedit că prescrierea AB este influențată de mai mulți factori, printre care se numără: factorii socio-culturali și socio-economici, convingerile culturale ale pacienților și medicilor, cererea pacienților, auto-medicația, serviciile private ș.a. [28]. În diferite țări, oamenii posedă diferite idei și convingeri despre sănătate, cauzele bolilor și modalităților de tratament. Medicii sunt predispuși să respecte preferințele pacienților, inclusiv, tratamentul cu antibiotice, pentru a evita dezamăgirea și pierderea pacienților, în special, în condiții de activitate privată. Un studiu care a inclus mai mult de 1000 de medici din Marea Britanie, a constatat că 55% s-au simțit sub presiunea pacienților de a prescrie antibiotice, chiar dacă erau siguri că acestea nu sunt necesare [29]. Conceptele greșite și incertitudinea cu privire la rolul antibioticelor există și printre pacienți. Un studiu european a arătat că aproximativ jumătate dintre pacienți credeau că antibioticele sunt eficiente în tratarea virusurilor, cu diferențe considerabile între țări. Referitor la utilizarea de antibiotice, s-a constatat că pacienții educați/informați pot renunța la utilizarea antibioticelor, fiind mai preocupați de consecințe și rezistența bacteriană [30].

Atitudinile clinicienilor asupra antibioticelor joacă un rol important în prescrierea lor exagerată, dar aceasta mai poate fi determinată de procentul medicamentelor generice de pe piață și de factorii economici, inclusiv, presiunea companiilor farmaceutice [31]. Promovarea agresivă din partea industriei farmaceutice, lipsa de încredere în competența medicilor reprezintă un motiv pentru auto-medicație. Recăștigarea încrederii va duce la creșterea satisfacției pacientului și a utilizării antibioticelor pe bază de rețetă [32]. Prescrierea antibioticelor în infecțiile tractului respirator a fost și rămâne foarte răspândită, fiind determinată de mai mulți factori, deși, fără motive certe și bine justificate. Este posibil de redus prescrierea antibioticelor în multe infecții respiratorii acute, fără a compromite sănătatea pacienților, respectând, totodată, principiul ne-dăunării. Datoria medicilor din asistența primară este de a prescrie antibiotice numai atunci când sunt necesare, deci, în mai puțin de 20% din cazuri de IRA. Dezvoltarea de programe educaționale (orientate spre profesioniști și comunitate) ar putea schimba percepțiile și atitudinile privind utilizarea adecvată a antibioticelor și diminuarea practicilor de auto-medicație cu antibiotice [4]. Aplicarea de măsuri educaționale orientate spre prescriptori și utilizatori ar spori aderența la recomandările ghidurilor, respectiv, utilizarea rațională și reducerea rezistenței bacteriene [31, 32].

Concluzii

Rezultatele studiului au constatat că practicile de prescriere a antibioticelor în IRA la nivel de asistență medicală primară sunt conform recomandărilor ghidurilor naționale și internaționale doar în 49,56% din cazuri, fiind asemănătoare cu datele din țările UE și SUA. Fiecare participant a prescris

„If respiratory infections heal without specific treatments, which is the cause of antibiotic prescriptions between 52% and 100% of cases, with an average of 88%?” [27]. În general, antibiotic prescription has been shown to be influenced by several factors, including: socio-cultural and socio-economic factors, cultural beliefs of patients and physicians, patient demand, self-medication, private services and others [28]. In different countries, people have different ideas and beliefs about health, causes of illness and treatment. Physicians are prone to comply with patient preferences, including antibiotic treatment, to avoid disappointment and loss of patients, especially in private activity. A study involving more than 1,000 doctors in UK found that 55% felt under the pressure of patients to prescribe antibiotics, even though they were sure antibiotics were not needed [29]. Misconceptions and uncertainty about the role of antibiotics exist among patients too. A European study showed that about half of the patients believed antibiotics were effective in treating viruses, with considerable differences between countries. Regarding the use of antibiotics, it was found that educated / informed patients can give up antibiotics and are more concerned with bacterial consequences and resistance [30].

Clinicians' attitudes to antibiotics play an important role in their excessive prescription, but this can also be determined by the percentage of generic medicines on the market and by economic factors including the pressure of pharmaceutical companies [31]. Aggressive promotion by the pharmaceutical industry, lack of confidence in the competence of doctors is a reason for self-medication. Gaining confidence will increase patient satisfaction and the use of prescription antibiotics [32]. Prescription of antibiotics in respiratory tract infections has been and remains very high, being determined by several factors, although without clear and well-founded reasons. It is possible to reduce antibiotic prescription in many of the acute respiratory infections without compromising the health of patients, respecting the principle of non-harm. The duty of primary care physicians is to prescribe antibiotics only when needed, so in less than 20% of ARI cases. Developing educational programs (professionals and community oriented) could change perceptions and attitudes about proper use of antibiotics and reduce antibiotic self-medication practices [4]. The application of educational measures aimed at prescribers and users would increase the adherence to the recommendations of the guides, respectively the rational use and the reduction of bacterial resistance [31, 32].

Conclusions

The results of the study found that antibiotic prescription practices in ARIs in primary care correspond to the recommendations of the national and international guidelines only in 49.56% of the cases, being similar to the data from EU and US countries. Each participant prescribed antibiotics in ARIs at least once, but 61% of the participants also in their viral etiology. Children predominantly up to 5 years of age were treated more frequently with antibiotics, routinely broad-spectrum antibiotics being used. In the context of the above, the hypothesis regarding the spread of inappropriate antibiotic prescribing practices in primary sector is supported.

antibiotice în IRA, cel puțin, o singură dată, dar 61% dintre participanți – și în etiologia virală a acestora. Mai frecvent, tratați cu antibiotice au fost copiii, preponderent cu vârsta de până la 5 ani, de rutină fiind utilizate antibiotice cu spectru larg de acțiune. Cele expuse susțin ipoteza privind răspândirea practicilor nepotrivite de prescriere a AB în sectorul primar.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de ambii autori.

Referințe / references

- Ganter B., Stelling J. Expert consultation on antimicrobial resistance. *WHO Europe*, 2011; 38 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089396/].
- Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [https://doi.org/10.2900/6928].
- Cars O., Högberg L., Murray M., Nordberg O., Sivaraman S., Lundborg C., So A., Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*, 2008; 337: a1438. doi: 10.1136/bmj.a1438.
- Harris A., Hicks M. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Annals of Internal Medicine*, 2016; 164 (6): 425-434. [https://doi.org/10.7326/M15-1840].
- Yoon Y., Park C., Kim J., Hwang W. Guidelines for the antibiotic use in adults with acute upper respiratory tract infections. *Infection and Chemotherapy*, 2017; 49 (4): 326-352. [https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.4.326].
- Nguyen A. (2017). Diseases, treatment / management of upper respiratory tract infection (URI) in adults. [https://integrisok.com/resources/physician-update/2017-october/-/media/968272d3051b42f1806a49a671c707b7.ashx?revision=531fbc21-3512-4191-9f7c-f80271a26e5b].
- Barnett M., Linder J. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med*, 2014; 174 (1): 138-40.
- Peterson K., Winthrop K., Cantor A. Improving antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. *Editors Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2016.
- Dooling K., Shapiro D., Van Beneden C. *et al.* Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997-2010. *JAMA Pediatr.*, 2014; 168 (11): 1073-4.
- Gulliford M., Dregan A., Moore M. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open*, 2014; 274 (10): e006245. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006245.
- Goossens H., Ferech M., Vander R., Goossens H., Ferech M., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, 2005; 365 (12): 579-587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0].
- Goossens H., Ferech M., Coenen S., Stephens P. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European Countries. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44 (8): 1091-1095. [https://doi.org/10.1086/512810].
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009; 15 (Suppl. 3): 12-15. [https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x].
- Van Boeckel T., Gandra S., Ashok A., Caudron Q., Grenfell B. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014; 14 (8): 742-750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7].
- Annual Epidemiological Report for 2016 (Antimicrobial Consumption). ECDC. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, 2018; 16. [https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.11.008].
- Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010; 340: c2096-c2096. [https://doi.org/10.1136/bmj.c2096].
- Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S., Gandra S., Levinson J. *The State of the World's Antibiotics*, 2015; 8 (2): 30-34. [https://www.researchgate.net/publication/308721773_The_State_of_the_World's_Antibiotics_2015].
- Prisacari V. *Epidemiologie și microbiologie*. pp. 12-96. [http://library.usmf.md/old/downloads/anale/vol_2_xii/xii_2_p012-096_4_epidemiologie.pdf].
- Cojocaru R. Evaluarea rezistenței antimicrobiene (AMR) în Moldova. AMR workshop on National AMR surveillance and Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) and Interpretation. *WHO Regional Office for Europe*, Chișinău, 2014; p. 10.
- Burduniuc O. Evoluția rezistenței la antibiotice – problemă urgentă mondială (p. 36-41). [http://library.usmf.md/old/downloads/anale/vol_2_xii/xii_2_p012-096_4_epidemiologie.pdf].

21. Bernaz E. Utilizarea antibioticelor și rezistența antimicrobiană. [http://www.akademos.asm.md/files/44_50_Utilizarea%20antibioticelor%20si%20rezistenta%20antimicrobiana.pdf].
22. [https://www.researchgate.net/figure/The-HAPPY-AUDIT-registration-sheet_fig2_44299922].
23. [https://www.academia.edu/15375666/Health_Alliance_for_Prudent_Prescribing_Yield_and_Use_of_Antimicrobial_Drugs_in_the_Treatment_of_Respiratory_Tract_Infections_HAPPY_AUDIT].
24. Rusu G., Serbenco L., Meximenco E. Protocol clinic național. Infecții respiratorii virale acute. [http://www.old.ms.md/_files/6119-PCN-50%2520IRVA.pdf].
25. Zoorob R., Sidani M. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am. Fam. Physician*, 2012; 86 (9): 817-822. [<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.27>].
26. Aron M., Harris M., Lauri A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults. *American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention*. [<http://annals.org/on01/20/2016>].
27. Hay A., Tilling K. Can 88% of patients with acute lower respiratory infection all be special? *The British Journal of General Practice* : *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 2014; 64 (619): 60-62. [<https://doi.org/10.3399/bjgp14X676636>].
28. Masiero G., Filippini M., Ferech M. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *J. Public Health*, 2010; 55 (5): 469-478.
29. Cole A. GPs feel pressurised to prescribe unnecessary antibiotics, survey finds. *BMJ*, 2014; 349: g5238. [<https://doi.org/10.1136/bmj.g5238>].
30. Safety F. Antimicrobial Resistance Fieldwork Publication Survey requested by the *European Commission Report*. [<https://doi.org/10.2875/760366>].
31. Altiner A., Brockmann S., Sielk M. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007; 60 (3): 638-644. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkm254>].
32. Topor G., Grosu I.-A., Ghiciuc, C., Strat A., Lupușoru C. Awareness about antibiotic resistance in a self-medication user group from Eastern Romania: a pilot study. *PeerJ*, 2017; 5: e3803. [<https://doi.org/10.7717/peerj.3803>].

ARTICOL DE CERCETARE

Ulcerul gastroduodenal perforat la adolescenți: studiu descriptiv, pe serie de cazuri

Elina Șor^{1,2*}, Gheorghe Ghidirim¹, Andrei Dolghii²¹Cătedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;²Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.03.2019

Data acceptării spre publicare: 22.05.2019

Autor corespondent:

Elina Șor, asistent universitar

Cătedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: elina.sor@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Perforated gastroduodenal ulcer in adolescents: descriptive, case-series study

Elina Sor^{1,2*}, Gheorghe Ghidirim¹, Andrei Dolghii²¹Chair of surgery no. 1 “Nicolae Anestiadi”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;²Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.03.2019

Accepted for publication on: 22.05.2019

Corresponding author:

Elina Sor, assistant professor

Chair of surgery no. 1 “Nicolae Anestiadi”

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: elina.sor@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deși boala ulcerosă este o cauză binecunoscută a durerii abdominale la copii, frecvența ei rămâne relativ rară comparativ cu populația adultă. Actualmente, particularitățile ulcerului gastroduodenal perforat la adolescenți sunt insuficient studiate.

Ipoteza de cercetare

Identificarea variabilelor relevante demografice, clinice, diagnostice și de tratament la pacienți de vârstă adolescentă, cu ulcer gastroduodenal complicat cu perforație.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cazuistica rară și revista literaturii referitoare la managementul ulcerului gastroduodenal perforat la copii actualizează experiența acumulată.

What is not known yet, about the topic

Although ulcerative disease is a well-known cause of abdominal pain in children, its frequency remains relatively low compared to the adult population. Currently the particularities of perforated gastroduodenal ulcer in adolescents are insufficiently studied.

Research hypothesis

Identification of the demographic, clinical, diagnostic and treatment variables of adolescent patients with gastroduodenal ulcer, complicated by perforation.

Article's added novelty on this scientific topic

Rare case studies and literature review on management of perforated gastroduodenal ulcer in children updates the experience gained.

Rezumat

Introducere. Ulcerul gastroduodenal (UGD) perforat prezintă o urgență chirurgicală rară, însă care pune viața în pericol în copilărie. Scopul studiului nostru a fost de a analiza particularitățile clinice, diagnosticul și managementul UGD perforat la copiii de vârstă adolescentă.

Material și metode. Studiul s-a axat pe o analiză detaliată a seriei de 52 de cazuri, constituită din adolescenți operați de urgență pentru ulcer perforat, cu identificarea variabilelor relevante demografice, clinice, diagnostice și de tratament.

Rezultate. În lotul studiat, bărbați au fost 49 (94%), femei – 3 (6%) ($p < 0,0001$), cu vârsta medie de $17,8 \pm 0,2$ (95CI: 17,5 – 18,1) ani. Majoritatea au fost diagnosticați cu ulcer duodenal

Abstract

Introduction. Perforated gastroduodenal ulcer (PGU) is a rare surgical emergency, but that endangers life in childhood. The aim of our study was to analyse the clinical features, diagnosis and management of perforated PGU in adolescent children.

Material and methods. The study focused on a detailed analysis of the 52 case series of adolescent patients, undergoing emergency surgery on a perforated ulcer, with the identification of demographic, clinical, diagnostic and treatment variables.

Results. In the studied group, men were 49 (94%), compared to women – 3 (6%) ($p < 0.0001$), with an average age of

(n=51) vs. gastric (n=1). Anamneza ulceroasă a fost observată la 12 (23%) bolnavi. Majoritatea absolută (88%) au fost spitalizați în primele 6 ore, fapt ce reflectă debutul acut al maladiei. Toți copiii au acuzat dureri epigastrice severe. Examenul fizic a evidențiat semne peritoneale pozitive la 35 (67%) de pacienți. Aerul liber subdiafragmal a fost detectat, inițial, la 19 (37%) pacienți. În lotul studiat, 36 (69%) de bolnavi au beneficiat de intervenție cu acces prin laparotomie și 16 (31%) – prin laparoscopie. Durata medie de spitalizare a fost de $7,7 \pm 0,3$ (95CI: 7,2 – 8,3) zile. Majoritatea covârșitoare (96%) au avut o perioadă postoperatorie fără complicații. Cazuri de deces nu au fost observate.

Cocluzii. Perforarea ulcerului gastroduodenal la grupul de vârstă adolescentă reprezintă o entitate neobișnuită care, de regulă, nu este luată în considerație în diagnosticul diferențial al abdomenului acut. Chirurgul-practician trebuie să țină cont de probabilitatea înaltă pentru UGD perforat în caz de debut brusc cu durere abdominală severă, prezența semnelor peritoneale pozitive la băieții adolescenți.

Cuvinte cheie: ulcer gastroduodenal perforat, adolescenți.

Introducere

Ulcerul gastroduodenal (UGD) reprezintă o patologie diagnosticată mai puțin frecvent la copii în comparație cu populația adultă, cu o incidență de 1,55 cazuri/an [1, 2]. Chiar și în cazurile de dezvoltare a complicațiilor, cum ar fi: hemoragie și perforație, ce debutează ca și abdomen acut, nu este considerat ca un posibil diagnostic din cauza indicelui scăzut de suspiciune [1]. Deși nu există o definiție acceptabilă la nivel internațional a adolescenței, Organizația Națiunilor Unite definește adolescenții ca indivizi în vârstă de 10-19 ani [3]. Analiza bazei de date *PubMed* cu utilizarea cuvintelor cheie (*MeSH Terms*): „perforated ulcer”, „adolescent age” a relevat cazuri unice sau serii mici de ulcer gastroduodenal perforat descrise la copii de vârstă adolescentă [1, 2, 4-15]. În acest context, se prezintă o serie excepțională de 52 de cazuri cu UGD perforat la adolescenți.

Material și metode

Studiul s-a axat pe o analiză detaliată a tuturor pacienților de vârstă adolescentă, care au beneficiat de intervenție chirurgicală urgentă pentru ulcer gastroduodenal perforat. Identificarea pacienților atât cu ulcer gastric, cât și duodenal, admiși la Institutul de Medicină Urgentă (IMU) din Chișinău, Republica Moldova, a fost efectuată utilizând codurile ICD-10 (K25.1, K25.2, K25.5, K25.6, K26.1, K26.2, K26.5 și K26.6) din baza electronică de date a IMU sau, manual, din registrele pentru intervenții chirurgicale și fișele de observație. Pacienții cu traumatism stomacal și duodenal au fost excluși din studiu. În lotul de cercetare, au fost analizate următoarele variabile: vârsta, sexul, anamneza, caracteristicile clinice, rezultatele examinării fizice și instrumentale, durata perforării de la debutul bolii, calea de acces chirurgical și managementul ulterior. Analiza statistică a fost executată prin sistematizarea datelor în format Excel (Microsoft®, SUA) și prelucrarea lor cu softul de analiză *GraphPad PRISM*® 6.0 pentru Windows 10.0 (*GraphPad Software Inc.*).

17.8 ± 0.2 (95CI: 17.5 to 18.1) years. Majority of patients were diagnosed with duodenal ulcer (n=51) vs. gastric ulcer (n=1). Ulcerative anamnesis was observed in 12 (23%) patients. The wide majority (88%) was hospitalized in the first 6 hours, which is expressed by the acute onset. All children experienced severe epigastric pain. The physical examination showed positive peritoneal signs in 35 (67%) patients. Subdiaphragmatic air was initially detected in 19 (37%) patients. In the study group 36 (69%) patients supported the intervention with laparotomy access and 16 (31%) – laparoscopy. The average duration of hospitalization was 7.7 ± 0.3 days (95CI: 7.2 to 8.3). The wide majority of patients (96%) had the postoperative period without complications. Death cases were not observed.

Conclusions. Perforation of the gastroduodenal ulcer in the adolescent age group is an unusual entity and, therefore, it is not as a rule considered in the differential diagnosis of acute abdomen in these patients. The surgeon-practitioner should take into account the high suspicion for perforated PGU in the case of a sudden onset with severe abdominal pain, the presence of positive peritoneal signs in teenagers.

Key words: perforated gastroduodenal ulcer, adolescents.

Introduction

Gastroduodenal ulcer (GDU) is a pathology diagnosed less frequently in children compared to the adult population with an incidence of 1.55 cases/year [1, 2]. Even in cases of development of complications, such as: bleeding and perforation, which begins as acute abdomen, it is not considered as a possible diagnosis due to the low index of suspicion [1]. Although there is no internationally acceptable definition of adolescence, the United Nations defines adolescents as individuals aged 10-19 years [3]. Analysis of the *PubMed* database with the use of keywords (*MeSH Terms*): “perforated ulcer”, “adolescent age” revealed single cases or small series of perforated gastroduodenal ulcer in adolescent children [1, 2, 4-15]. In this context, there is an exceptional series of 52 cases with perforated GDU in adolescents.

Material and methods

The study focused on a detailed analysis of all adolescent patients undergoing emergency surgery related to perforated gastroduodenal ulcer. The identification of patients with both gastric and duodenal ulcers admitted to the Institute of Emergency Medicine (IEM) in Chisinau, Republic of Moldova was performed using ICD-10 codes (K25.1, K25.2, K25.5, K25.6, K26.1, K26.2, K26.5 and K26.6) from the electronic IEM database or manually, from the surgical records and observation sheets. Patients with stomach and duodenal trauma were excluded from the study. The following variables were analyzed in the research group: age, sex, anamnesis, clinical characteristics, results of physical and instrumental examination, duration of perforation from disease onset, surgical access and subsequent management. Statistical analysis was performed by systematizing data in Excel format (Microsoft®, USA) and processing it with *GraphPad PRISM*® 6.0 analysis software for Windows 10.0 (*GraphPad Software Inc.*).

Rezultate

Cercetarea în cauză prezintă analiza a 52 de copii de vârstă adolescentă, dintre care bărbați – 49 (94%) și femei – 3 (6%) ($p < 0,0001$), cu diagnosticul de ulcer gastroduodenal perforat. Toate cazurile au fost soluționate chirurgical. Vârsta medie a pacienților a fost de $17,8 \pm 0,2$ (95CI: 17,5 – 18,1) ani. Majoritatea absolută a fost diagnosticată cu ulcer duodenal ($n=51$) și doar 1 pacient – cu ulcer gastric. În lotul cercetat, a fost identificată prezența anamnezei ulceroase la 12 bolnavi, ceea ce constituie 23% ($p < 0,0001$). Așadar, la majoritatea pacienților (77%), perforația s-a întâmplat pe un fond de evoluție asimptomatică ($p < 0,0001$). Comorbiditatea a fost constatată în 9 (17%) cazuri, cu predominarea patologiei hepatice cronice.

Majoritatea covârșitoare a pacienților din lotul de studiu (88%) au fost spitalizați în primele 6 ore ($p < 0,0001$) din momentul perforării. Evaluarea semnelor clinice ale pacienților cu UGD perforat a constatat că toți bolnavii ($n=52$; 100%) au fost prezentați la Departamentul de urgență cu un debut brusc de durere severă în epigastriu, 20 (38%) – cu vomă, 29 (56%) – cu greață, 9 (17%) – cu xerostomie și cu slăbiciune generală – la 22 (42%) persoane. Examenul fizic a evidențiat semne peritoneale pozitive la 35 (67%) de pacienți. Aerul liber subdiafragmal a fost detectat, inițial, la 19 (37%) pacienți. Majoritatea pacienților ($n=28$; 54%) au fost clasați conform riscului anestezic la nivelul ASA II. Au beneficiat de laparotomie 36 (69%) de bolnavi, iar 16 (31%) – de laparoscopie. Intraoperator, semnele de peritonită au fost evidențiate la 33 (63%) de copii: la 10 (30%) aceasta fiind locală, la 21 (64%) – difuză și la 2 (6%) – totală.

De asemenea, au fost evaluate scorurile pentru ulcerul gastroduodenal perforat, cum ar fi: Jabalpur [10, 11], Hacettappe [12, 13]. În lotul de cercetare, scorul Jabalpur la adolescenții cu ulcer gastroduodenal perforat a constituit $1,42 \pm 0,27$ (95CI: 0,88 – 1,98) puncte, iar scorul Hacettappe – $1,19 \pm 0,08$ (95CI: 1,04 – 1,35) puncte. Aproape toți pacienții (96%) a avut o perioadă postoperatorie fără complicații. Cazuri de deces nu a fost observate. Durata medie de spitalizare a fost de $7,7 \pm 0,3$ (95CI: 7,2 – 8,3) zile.

Discuții

La copii, boala ulceroasă reprezintă o patologie cu frecvență redusă comparativ cu populația adultă. Respectiv, aceasta nu are un rol dominant în diagnosticul diferențial al abdomenului acut la pacienții de vârstă adolescentă [1, 2, 4-8, 14]. Există puține mențiuni despre UGD perforat în manualele clasice de pediatrie. În revistele de specialitate, acesta fiind prezentat fie sub formă de caz clinic, fie – pe serii mici de pacienți. [8, 15, 16-21].

În funcție de etiologie, boala ulceroasă la copii poate fi primară sau secundară [1]. Conform datelor literaturii de specialitate, la copiii cu vârsta de până la 10 ani se constată, de regulă, forma secundară, cu localizare predominantă în duoden. Însă, dacă un ulcer primar este prezent în această grupă de vârstă, atunci el va fi de origine gastrică [1]. La copiii de peste 10 ani, boala ulceroasă primară este mai frecvent observată [1, 4, 7, 14]. Marea majoritate a ulcerelor duodenale prima-

Results

The research presents an analysis study of 52 adolescent children, predominantly men 49 (94%) compared to women – 3 (6%) ($p < 0.0001$), with the diagnosis of perforated gastroduodenal ulcer and a surgical solution. Average age being 17.8 ± 0.2 (95CI: 17.5 to 18.1) years. The wide majority with was diagnosed with duodenal ($n=51$) vs gastric ($n=1$) ulcers. In the research group was identified the presence of ulcerative anamnesia in 12 patients, which constitutes 23% ($p < 0.0001$). Thus, in most patients (77%) perforation was found on an asymptomatic development ($p < 0.0001$). Comorbidity was found in 9 (17%) cases with predominance of chronic liver disease. The interval from the onset of the disease to the hospitalization of the patient was also investigated.

The wide majority of study group (88%) was hospitalized in the first 6 hours ($p < 0.0001$) from the moment of perforation. The evaluation of the clinical signs of patients with perforated GDU found that all patients ($n=52$; 100%) were presented to the Emergency department with a sudden onset of severe epigastric pain, 20 (38%) – with vomiting, 29 (56%) – with nausea, 9 (17%) – with xerostomia and with general weakness – in 22 (42%) patients. The physical examination showed positive peritoneal signs in 35 (67%) patients. Subdiaphragmatic air was initially detected in 19 (37%) patients. Majority of the patients ($n=28$; 54%) had ASA II score of anesthesia risk. In the studied group 36 (69%) of the patients had a laparotomy surgery and 16 (31%) – laparoscopy. Intraoperatively, the signs of peritonitis were observed in 33 (63%) of children: 10 (30%) – local, 21 (64%) – diffuse, 2 (6%) – total.

Scores for perforated gastroduodenal ulcer such as Jabalpur [10, 11], Hacettappe [12, 13] were also evaluated. In the research group, the Jabalpur score in adolescents with perforated gastroduodenal ulcer averaged 1.42 ± 0.27 (95CI: 0.88 to 1.98) points, and the Hacettappe score averaged 1.19 ± 0.08 (95CI: 1.04 to 1.35) points. Almost all patients (96%) had a postoperative period without complications. Death cases were not observed. The average length of hospitalization was 7.7 ± 0.3 (95CI: 7.2 to 8.3) days.

Discussion

Ulcerative disease represents a reduced frequency in children compared to the adult population, and therefore has no dominant role in the differential diagnosis of acute abdomen in adolescent patients [1, 2, 4-8, 14]. Few mentions of perforated GDU are described in classic pediatric manuals as rare exceptions or small series in specialist journals [8, 15-21].

Depending on the etiology the ulcer disease in children can be primary or secondary [1]. According to the data of the specialized literature, in children up to 10 years, the secondary form with predominant localization in the duodenum is found. However, if a primary ulcer is present in this age group, it will be of gastric origin [1]. In children of adolescent age (10 years or older) primary ulcerative disease is most commonly observed [1, 4, 7, 14]. The vast majority of primary duodenal ulcers are associated with *H. pylori* infection [1, 7]. Secondary ulcer disease in children occurs as a result of predisposing external

re sunt asociate cu infecția cu *H. pylori* [1, 7]. Boala ulceroasă secundară la copii apare ca urmare a unor factori externi predispozanți, cum ar fi: medicamentele, stresul sau infecțiile [1, 5, 18]. Medicamentele cel mai des asociate cu dezvoltarea UGD sunt antiinflamatoarele nonsteroidice și corticosteroizii [1, 5, 18]. La sugari, ulcerile induse de stres sunt, adesea, cauzate de distresul respirator sau cardiac, sepsis, hipoglicemie sau deshidratare [1, 21]. La copiii de vârstă mai mare, principalele cauze sunt traumatismele, arsurile, patologia intracraniană [1, 21]. Yadav S. *et al.* [1] a raportat un caz de dezvoltare a ulcerului duodenal perforat la un copil de 6 ani în rezultatul medicației cu *Deferasirox* pentru talasemie; perforația a fost rezolvată cu succes prin suturarea defectului cu omentopexie.

Într-o serie de 52 de cazuri, acumulate pe parcurs de 20 de ani, Hua *et al.* [16] a constatat că majoritatea erau adolescenți 47 (90%) de sex masculin 42 (80%). Din ei, 23 (44%) au fost admiși fără oricare manifestare precedentă de boală ulceroasă, ceea ce a fost observat și în studiul nostru. Lipsa durerii cronice în mai multe cazuri, precum și raritatea UGD la copii pot determina întârzierea adresării [5]. Locul perforației, cel mai frecvent (n=41 sau 79%), a fost duodenul [16]. Hua a subliniat că doar 4 (8%) pacienți au avut infecție cu *H. pylori* [16].

Schwartz *et al.* [5] a raportat despre un caz de ulcer gastric perforat la o adolescentă de 14 ani, manifestat prin durere pronunțată în umărul stâng. Diagnosticul a fost confirmat prin prezența pneumoperitoneului la radiografia simplă, cazul fiind rezolvat pe cale laparoscopică. Autorul a remarcat faptul că etiologia durerii la umăr poate fi secundară iritației diafragmatice din patologia chirurgicală intraabdominală; tot ceea ce este necesar pentru a facilita diagnosticul de UGD perforat este un indice de suspiciune și o radiografie simplă [5].

Baltrūnaitė J. *et al.* [4], de asemenea, a raportat o serie de 15 copii cu ulcer perforat. Majoritatea (93%) au fost de sex masculin, iar localizarea – la nivel gastric (80%). Conform datelor acestui studiu, radiografia simplă a evidențiat prezența pneumoperitoneului în 80% din cazuri [4]. Din cei 15 copii, doar 1 a fost operat laparoscopic. Baltrūnaitė [4] a subliniat că semnele peritoneale pozitive, care sugerează un abdomen acut, aerul liber subdiafragmatic la radiografia simplă, activitatea redusă a intestinului, sunt factori esențiali pentru diagnosticarea ulcerului gastroduodenal perforat la copii.

În privința managementului ulcerului gastroduodenal perforat la copii, Zittel T. *et al.* [22] a descris că suturarea simplă reprezintă o metodă suficientă de tratament pentru ulcerul gastroduodenal perforat la copii, iar conform multor studii, intervenția chirurgicală ulceroasă definitivă cu vagotomie înaltă selectivă, vagotomie trunculară cu drenaj și gastrotomie parțială nu mai sunt justificate la pacienții pediatrici [1, 4, 5, 22]. Cu toate acestea, rezultatele unor studii clinice sugerează că chirurgia laparoscopică ar putea fi o strategie sigură și eficientă pentru practica clinică de rutină a pacienților pediatrici cu UGD perforat [4, 6, 23-25]. Intervenția chirurgicală minimă a fost asociată cu o rată semnificativ mai redusă de infecție de plagă, de durere postoperatorie și consum de analgezice, o rată mai mică a mortalității și o durată a spitalizării mai scurtă [4, 23-25]. Laparoscopia este, de asemenea, preferată în cazul aditerii pacienților cu abdomen acut și fără modificări radi-

factors, such as: drugs, stress or infections [1, 5, 18]. Drugs associated with the development of GDU include: non-steroidal anti-inflammatory drugs and steroids [1, 5, 18]. In infants, stress-induced ulcers are often caused by respiratory or cardiac distress, sepsis, hypoglycemia or dehydration [1, 21]. In older children, the main causes are trauma, burns, intracranial pathology [1, 21]. Yadav S. *et al.* [1] reported a case of development of perforated duodenal ulcer in 6-year-old child as a result of *Deferasirox* medication for thalassemia, successfully resolved by suturing the defect with omentopexy.

In a series of 52 cases over 20 years, Hua *et al.* [16] found that the majority fraction 47 (90%) were male adolescents 42 (80%). Of them 23 (44%) were admitted without any previous manifestation of ulcerative disease, which was observed in our study. The lack of chronic pain in many cases, as well as the rarity of GDU in children can lead to delayed addressing [5]. The most frequent site of perforation (n=41 or 79%) was observed duodenum [16]. Hua pointed out that only 4 (8%) patients had *H. pylori* infection [16].

Schwartz *et al.* [5] reported the case of gastric perforated ulcer in 14 years old adolescent, manifested by pronounced pain in the left shoulder. The diagnosis was confirmed by the presence of pneumoperitoneum on plain radiography, the case being solved laparoscopically. The author noted that the etiology of shoulder pain may be secondary to diaphragmatic irritation in intra-abdominal surgical pathology; all that is needed to facilitate the diagnosis of perforated GDU is a suspected index and a plain radiograph [5].

A series of 15 children with perforated ulcer was also reported by Baltrūnaitė J. *et al.* [4]; the majority (93%) being male and gastric ulcer (80%). According to the data of this study, plain radiography showed the presence of pneumoperitoneum in 80% of cases [4]. Out of 15 children, only 1 was operated laparoscopically. Baltrūnaitė [4] emphasized that positive peritoneal signs that suggest acute abdomen, subdiaphragmatic air at plain radiography, reduced bowel activity are essential factors for diagnosing perforated gastroduodenal ulcer in children.

Regarding the management of perforated gastrointestinal ulcer in children Zittel T. *et al.* [22] described that simple suturing is a sufficient treatment method for perforated gastroduodenal ulcer in children, and according to many studies definitive ulcerative surgery with high selective vagotomy, truncated vagotomy with drainage and partial gastrotomy are not justified in pediatric patients [1, 4, 5, 22]. However, the results of some clinical studies suggest that laparoscopic surgery could be a safe and effective strategy for routine clinical practice in pediatric patients with perforated GDU [4, 6, 23-25]. Minimal surgery was associated with significantly lower wound infection, reduced postoperative pain and analgesic consumption, lower mortality rate, and shorter hospitalization duration [4, 23-25]. Laparoscopy is also preferred in patients with acute abdomen and without suggestive radiological changes for perforated ulcer [4, 26]. However, the laparoscopic method is not recommended for patients with hypotension, in critical condition and in the presence of technical difficulties [4, 23-26]. Thus, Baltrūnaitė [4] mentioned: laparotomy is a certified

ologice sugestive pentru ulcer perforat [4, 26]. Cu toate acestea, metoda laparoscopică nu este recomandată pacienților cu hipotensiune, în stare critică și în prezența unor dificultăți tehnice [4, 23-26]. Astfel, Baltrūnaitė [4] a menționat că laparotomia reprezintă o metodă certificată, în special atunci când abordarea laparoscopică este dificilă din cauza dimensiunii și localizării ulcerului, gradului de inflamație locală și experienței chirurgului.

Concluzii

Perforarea ulcerului gastroduodenal la grupul de vârstă adolescentă reprezintă o entitate neobișnuită care nu este, de regulă, luată în considerație în diagnosticul diferențial al abdomenului acut. Chirurgul-practician trebuie să aibă o suspiciune sporită pentru UGD perforat în caz de debut brusc, cu durere abdominală severă, prezența semnelor peritoneale pozitive la băieții adolescenți. Metoda laparoscopică reprezintă o strategie sigură și eficientă pentru practica clinică de rutină a pacienților pediatrici cu UGD perforat.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Autorii în egală măsură au contribuit la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

Referințe / references

1. Yadav S., Gupta V., El Kohly A., Al Fadhli W. Perforated duodenal ulcer: a rare complication of deferasirox in children. *Indian J. Pharmacol.*, 2013; 45 (3): 293-4.
2. Maudar K., Dutta J., Mitra S. Duodenal ulcer disease in children. *World J. Surg.*, 1980; 4: 261-6.
3. Fleary S., Joseph P., Pappagianopoulos J. Adolescent health literacy and health behaviors: a systematic review. *J. Adolesc.*, 2018; 62: 116-127.
4. Baltrūnaitė J., Trainavičius K. Perforated peptic ulcer in children: diagnosis and treatment. *Lithuanian Surgery*, 2015, 14 (1): 38-45.
5. Schwartz S., Edden Y., Orkin B., Erlichman M. Perforated peptic ulcer in an adolescent girl. *Pediatr. Emerg. Care*, 2012; 28 (7): 709-711.
6. Lee N., Yun S., Chae S., Yoo B., Cha S., Kwak B. Perforated duodenal ulcer presenting with massive hematochezia in a 30-month-old child. *World J. Gastroenterol.*, 2009; 15 (38): 4853-4855.
7. Quinn S., Rowland M., Drumm B. Peptic ulcer disease in children. *Curr. Paediatr.*, 2003; 13: 107-113.
8. Wong B., Chao N., Leung M., Chung K., Kwok W., Liu K. Complications of peptic ulcer disease in children and adolescents: minimally invasive treatments offer feasible surgical options. *J. Pediatr. Surg.*, 2006; 41 (12): 2073-2075.
9. Tam Y., Lee K., To K. et al. *Helicobacter pylori* positive versus *Helicobacter pylori* negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2009; 48: 299-305.
10. Nag D. Assessing the risk: scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies. *Biomedicine (Taipei)*, 2015; 5 (4): 20.
11. Mishra A., Sharma D., Raina V. A simplified prognostic scoring system for peptic ulcer perforation in developing countries. *Indian J. Gastroenterol.*, 2003; 22 (2): 49-53.
12. Altaca G., Sayek I., Onat D., Cakmakçi M., Kamiloğlu S. Risk factors in perforated peptic ulcer disease: comparison of a new score system with the Mannheim Peritonitis Index. *Eur. J. Surg.*, 1992; 158: 217-21.

method, especially when the laparoscopic approach is difficult due to the size and localization of the ulcer, the degree of local inflammation and the surgeon's experience.

Conclusions

Perforation of the gastroduodenal ulcer in the adolescent age group is an unusual entity; and therefore, it is not as a rule considered in the differential diagnosis of acute abdomen in these patients. The surgeon-practitioner should take into account the high suspicion for perforated GDU in the case of a sudden onset with severe abdominal pain, the presence of positive peritoneal signs in adolescents. The laparoscopic method is a safe and effective strategy for routine clinical practice in pediatric patients with perforated GDU.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the study and development of the manuscript.

13. Prabhu V., Shivani A. An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of prognostic scoring in adults. *Ann. Med. Health Sci. Res.*, 2014; 4(1): 22-9.
14. Moon D., Weeks D., Burgess B., O'Connor R. Perforated duodenal ulcer presenting with shock in a child. *Am. J. Emerg. Med.*, 1997; 15: 167-9.
15. Fleisher G., Ludwig S. Textbook of Pediatric Emergency Medicine (6th ed.) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. Chapter 29.
16. Hua M., Kong M., Lai M., Luo C. Perforated peptic ulcer in children: a 20-year experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007; 45 (1): 71-4.
17. Dunn S., Weber T., Grosfeld J., Fitzgerald J. Acute peptic ulcer in childhood. Emergency surgical therapy in 39 cases. *Arch. Surg.*, 1983; 118 (5): 656-60.
18. Bickler S., Harison M., Campbell J. Perforated peptic ulcer disease in children: association of corticosteroid therapy. *J. Pediatr. Surg.*, 1993; 28 (6): 785-787.
19. Johnstone J., Rintoul R. Perforated duodenal ulcer in childhood. *Br. J. Surg.*, 1972; 59 (4): 288-289.
20. Motovic A., Man B., Kraus L., Sadan N. Perforated peptic ulcer in infants and young children: description of four cases. *Clin. Pediatr.*, 1976; 15 (11): 1068-1069.
21. Morden R., Schullinger J., Mollitt D., Santulli T. Operative management of stress ulcers in children. *Ann. Surg.*, 1982; 196 (1): 18-20.
22. Zittel T., Jehle E., Becker H. Surgical management of peptic ulcer disease today – indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2000; 385 (2): 84-96.
23. Lee F., Leung K., Lai P., Lau J. Selection of patients for laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.*, 2001; 88 (1): 133-136.
24. Michelet I., Agresta F. Perforated peptic ulcer: laparoscopic approach. *Eur. J. Surg.*, 2000; 166 (5): 405-408.
25. Kujath P., Schwandner O., Bruch H. Morbidity and mortality of perforated peptic gastroduodenal ulcer following emergency surgery. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2002; 387 (7-8): 298-302.26. Siu W., Chau C., Law B., Tang C., Ha P., Li M. Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.*, 2004; 91 (4): 481-484.



ARTICOL DE CERCETARE

Particularitățile morbidității populației de pe traiectul râului Prut în funcție de sursa de apă utilizată

Inga Miron^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 20.03.2019

Data acceptării spre publicare: 03.06.2019

Autor corespondent:

Inga Miron, doctorand

Catedra de igienă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Nicolae Testemițanu, 26/2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2012

e-mail: inga.miron.555@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Particularities of population morbidity in the Prut river region depending on the used source of water

Inga Miron^{1*}

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

Manuscript received on: 20.03.2019

Accepted for publication on: 03.06.2019

Corresponding author:

Inga Miron, PhD student

Chair of hygiene

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
26/2, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2012

e-mail: inga.miron.555@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele existente în literatură, practic, nu se referă la problema morbidității populației în relație cu calitatea apei potabile utilizată din diferite surse. Cele câteva publicații sunt fragmentare, incomplete și se referă, preponderent, la conținutul unor microelemente sau grupe separate de indicatori ai calității apei. Nu a fost studiată calitatea apei în dinamică, starea de sănătate a populației.

Ipoteza de cercetare

Determinarea impactului calității apei din diverse surse (apeduct alimentat din surse de suprafață, apeduct alimentat din sondele arteziene, fântâni) asupra stării de sănătate a populației din localitățile riverane râului Prut și elaborarea măsurilor de prevenție.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele studiului actual aparține de o direcție nouă de cercetări a sănătății populației în relație cu factorii de mediu. Investigațiile igienice, fiind originale prin complexitatea lor, permit în premieră a obținute date despre dependența comparativă a morbidității populației de calitatea apei potabile din diferite surse (de suprafață și de profunzime). În rezultatul studiului se prevede elaborarea măsurilor privind asigurarea populației din localitățile riverane râului Prut cu apă potabilă de calitate și fortificarea stării lor de sănătate.

What is not known yet, about the topic

The existing data in the literature merely refer to the problem of morbidity of the population in relation to the quality of the drinking water used from different sources. The few publications are fragmentary, incomplete and mainly refer to the content of microelements or separate groups of water quality indicators. The long-term evaluation of the water quality and the health status of the population have not been studied.

Research hypothesis

Determination of the impact of water quality from various sources (aqueduct fed from surface sources, aqueduct fed from artesian wells, wells) on the health status of the population from the riverside cities of the Prut river and establishment of prevention measures.

Article's added novelty on this scientific topic

The results of the current study belong to a new direction of population's health research in relation to environmental factors. The hygienic investigations, being original due to their complexity, allow for the first time to obtain data on the comparative dependence of the morbidity of the population on the quality of drinking water from different sources (surface and depth). As a result of the study, the development of measures that will ensure the population living in the vicinity Prut river with quality drinking water, strengthening their health, is expected.

Rezumat

Introducere. Impactul calității apei potabile din diferite surse de pe traiectul râului Prut asupra stării de sănătate a populației din localitățile adiacente fluviului, este diferit și este necesară identificarea celei mai favorabile metode de aprovizionare cu apă.

Material și metode. S-a investigat și analizat morbiditatea populației care consumă apă din 3 surse: apeductul alimentat cu apă din râul Prut, fântâni și sonde arteziene. Au fost supuse analizei fișele medicale în funcție de vârstă și sex. Pentru prelucrarea materialului obținut s-au utilizat metode statistice, analitice și descriptive.

Rezultate. S-a constatat că morbiditatea generală a persoanelor care utilizează în scopuri potabile apa din apeductul alimentat din râul Prut constituie cele mai mici valori, estimând, respectiv, 3304,6‰. Cele mai mari valori s-au înregistrat în cazul utilizării apei din sondele arteziene, marcând 4288,2‰. La consumul apei din fântâni, morbiditatea generală a constituit 3980,6‰.

Concluzie. Rezultatele obținute reflectă relația de asociere dintre sursa de apă utilizată în scop potabil și indicii morbidității populației.

Cuvinte cheie: morbiditate generală, râul Prut, surse de apă.

Introducere

Asigurarea populației cu apă potabilă de calitate și în cantități suficiente este una dintre direcțiile prioritare în politica și acțiunile statului în domeniul sănătății, aflate sub impactul mediului, aceasta fiind unica măsură eficientă în profilaxia bolilor condiționate de apă [1, 2].

Apa potabilă de calitate bună are o importanță fundamentală pentru fiziologia umană și are un impact direct asupra sănătății populației [3, 4].

Numărul total de boli provocate de calitatea apei potabile în SUA a fost estimat la circa 19 milioane [5], iar în Europa, ca și în alte părți ale lumii, morbiditatea populației în raport cu calitatea apei potabile este dificil de estimat, cel mai frecvent, situația fiind subestimată [6].

Relația dintre calitatea apei și starea de sănătate a populației înaintea mai multe probleme: menținerea continuă a calității bune a apei, legătura directă dintre calitatea apei și starea de sănătate a populației [7].

Accesul la apă potabilă sigură și canalizare rămâne o problemă importantă în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare. Conform datelor lui Fink G. *et al.* (2011), îmbunătățirea calității apei potabile a fost asociată cu reducerea riscului de diaree (OR=0,91; 95CI=0,88 – 0,94).

Starea de sănătate a populației depinde de compoziția apei și de gradul ei de poluare. În acest sens, după Popescu M. și Friptuleac Gr. (2010), apa cu un conținut sporit de nitrați duce la efecte imediate sau tardive, determinate de concentrații moderate, dar consumate pe parcursul mai multor ani.

Conform Voloșin R., în 5 orașe și sate a regiunii Trans-Bai-kal, a fost calculat riscul efectului noncancerigen în urma con-

Abstract

Introduction. The impact of drinking water quality from different sources of the Prut river on the health status of the population from the localities adjacent to the river is different and the identification of the most favorable method of water supply is crucial.

Material and methods. The morbidity of the population consuming water from 3 sources: the aqueduct supplied from the Prut river, wells and artesian wells, was investigated and analyzed. The medical records depending on age and gender were subjected to analysis. Statistical, analytical and descriptive methods were used to process the obtained data.

Results. It was found that the general morbidity of the people who used water from the water supply of the Prut river for drinking purposes has the lowest values, estimating, respectively, 3304.6‰. The highest values were registered for the use of water from artesian wells, marking 4288.2‰. When consuming water from wells, the general morbidity amounted to 3980.6‰.

Conclusion. The obtained results reflect the cause-effect relationship between the source of water used for drinking purposes and the indices of population morbidity.

Key words: general morbidity, the Prut river, water sources.

Introduction

The provision of the population with quality drinking water in sufficient quantities is one of the priority directions in the state's policy and actions in the area of health, under the influence of the environment, making it the only effective measure in the prophylaxis of water-conditioned diseases [1, 2].

Good quality drinking water is of fundamental importance for human physiology and has a direct impact on the health of the population [3, 4].

The total number of people whose diseases were influenced by the quality of drinking water in the US has been estimated at around 19 million [5]; the morbidity of the population in relation to the quality of drinking water in Europe and in other parts of the world is difficult to estimate, most of the time being underestimated [6].

The relationship between the water quality and the health of the population raises several problems: the continuous maintenance of good water quality, the direct connection between water quality and the health status of the population [7].

Access to safe drinking water and sewage remains an important issue in most of the developing countries. According to Fink G. *et al.* (2011), the improvement of the quality of drinking water was associated with a low risk of diarrhea (OR=0.91, 95CI=0.88 to 0.94).

The health status of the population depends on the composition of the water and the degree of its pollution. In this sense, according to Popescu M. and Friptuleac Gr. (2010), water with a high nitrate content leads to either immediate or late effects, determined by moderate concentrations, but consumed over several years.

sumului de apă poluată cu nitrați, amoniac, magneziu și fier și s-a depistat că riscul este mic pentru ca populația să dezvolte maladii ale sângelui, sistemului nervos, pielii și disfuncții imune [10].

În acest sens, ne-am propus să realizăm un studiu epidemiologic prospectiv al morbidității populației din localitățile riverane râului Prut care consumă apă din diferite surse. Cercetările au fost focusate asupra studiului morbidității populației care folosește în scopuri potabile apa furnizată centralizat din râul Prut, din sonde arteziene și fântâni.

Material și metode

Protocolul de cercetare a fost aprobat de comitetul de etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz numărul 58 din 04.11.2013). S-au selectat 3 localități urbane, amplasate pe traseul râului Prut, la intrarea, la mijlocul și la ieșirea râului din țară. Pentru compararea rezultatelor, localitățile s-au selectat în funcție de modul de aprovizionare cu apă potabilă: 2 localități (orașul Cahul și Ungheni) – în mod centralizat, prin apeductul alimentat din râul Prut și, parțial, din surse locale, orașul Lipcani – din sonde arteziene și fântâni de mină. S-a investigat și analizat morbiditatea populației conform fișelor medicale personale. În acest sens, au fost supuse analizei fișele medicale individuale a 476 de persoane: 155 care au consumat apa din fântâni, 151 – din apeduct și 170 – din sonde arteziene. În grupul de studiu a intrat populația matură din localitățile menționate cu vârsta de 20-40, 41-60 și peste 61 de ani. Prelucrarea statistică a datelor despre morbiditatea populației s-a efectuat prin calculul indicilor intensivi (incidența și prevalența la 10000 locuitori) și extensivi (structura morbidității în fiecare localitate aparte și totală).

Rezultate

În structura morbidității generale a persoanelor examinate, luând în considerație formele nosologice, care pot fi influențate direct sau indirect de calitatea apei potabile, prevalează bolile sistemului digestiv (Figura 1). Cele mai mari valori s-au înregistrat la persoanele care au consumat apă din sonde arteziene și fântâni, constituind, respectiv, 1076,4 și 1019,3‰. În cazul utilizării apei din apeductul alimentat din râul Prut, acest indice s-a înregistrat cu o frecvență de 496,6‰, ceea ce constituie de circa 2 ori mai puțin decât în celelalte cazuri.

Dintre maladiile sistemului digestiv, cele mai mari valori cotează colecistitele la utilizarea apei din apeduct și fântâni, constituind, respectiv, 34,6% și 29,7% din numărul total de cazuri înregistrate, pe când gastritele și duodenitele se întâlnesc de circa 2,1 ori mai rar la utilizarea apei din apeduct și de circa 1,5 ori mai rar la utilizarea apei din fântâni.

Cu valori, practic, egale, se înregistrează pancreatitele la persoanele care utilizează apă din sursele menționate mai sus, estimând, astfel, circa 24% din totalul cazurilor înregistrate. În cazul utilizării apei din sonde arteziene, prevalează gastritele și duodenitele (27,3%), dar cu valori ceva mai mici se înregistrează colecistitele (26,7%) și pancreatitele (19,1%). La utilizarea apei potabile din sonde și fântâni, ulcerul gastric, practic, aceeași pondere – de 6,5 și 6,9%, iar la consumul

In 5 cities and villages of the Trans-Baikal region, the risk of non-carcinogenic effect from the consumption of water contaminated with nitrates, ammonia, magnesium and iron was calculated, and it was found that the risk of developing blood, nervous system, skin and immune diseases is low for the population [10].

In this regard, we decided to carry out a prospective epidemiological study of the morbidity of the population that consumes water from different sources from the vicinity of the Prut river. The researches were focused on the study of the morbidity of the population who used the water supplied centrally from the Prut river, from artesian aquifers and wells, for drinking purposes.

Material and methods

The research protocol was approved by the ethics committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (notice no. 58 from 04.11.2013). Three cities, located on the Prut River's path at the entrance, middle and exit of the river from the country, have been selected. In order to compare the results, the cities have been chosen depending on the type of drinking water supply: 2 cities (Cahul and Ungheni) – centrally by the water supplied from the Prut River and partially from local sources, Lipcani – from artesian wells and mine wells. The morbidity of the population was investigated and analyzed according to the personal medical records. In this regard, the individual medical records of 476 people were subjected to analysis: 155 who consumed water from wells, 151 – from the aqueduct and 170 – from artesian aquifers. The study group consisted of the mature population from the mentioned regions, aged 20-40, 41-60, and over 61 years old. Statistical processing of the data on population morbidity was performed by calculating intensive (incidence and prevalence per 10,000 inhabitants) and extensive (morbidity structure in each city separately and altogether) indices.

Results

In the structure of the general morbidity of the examined people, taking into consideration the nosological forms that can be directly or indirectly influenced by the quality of the drinking water, the diseases of the digestive system prevail (Figure 1), the highest values being recorded among the people consuming the water from artesian aquifers and wells, 1076.4‰ and 1019.3‰, respectively. In the case of the use of water from the water supply from the Prut River, this index was registered with a frequency of 496.6‰, which is about 2 times less than in the other cases.

From the diseases of the digestive system, the highest values are appointed to cholecystitis in the use of water from the aqueduct and wells, constituting, respectively, 34.6% and 29.7% of the total number of registered cases, while gastritis and duodenitis are encountered about 2.1 times less often when using water from the aqueduct and about 1.5 times less often when using water from wells.

With practically equal values, pancreatitis is registered in the people using the water from the sources mentioned above, thus estimating about 24% of the total registered cases. In the

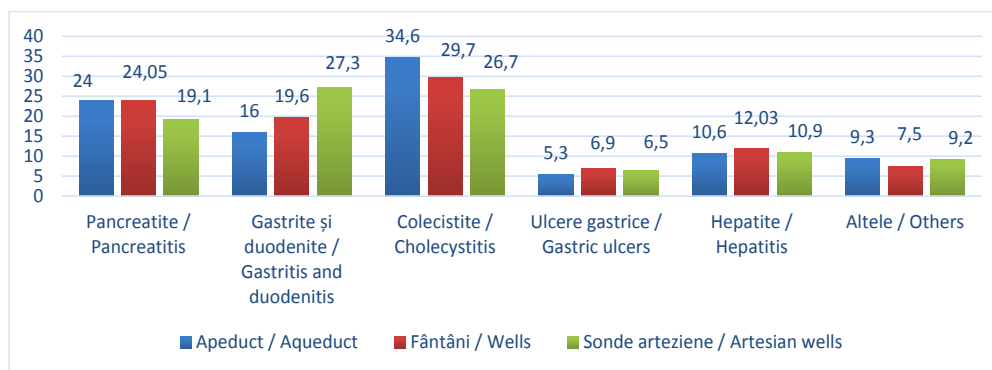


Fig. 1 Structura morbidității prin maladiile aparatului digestiv în funcție de sursa de apă potabilă utilizată (%).
Fig. 1 Structure of morbidity through diseases of the digestive tract depending on the source of drinking water used (%).

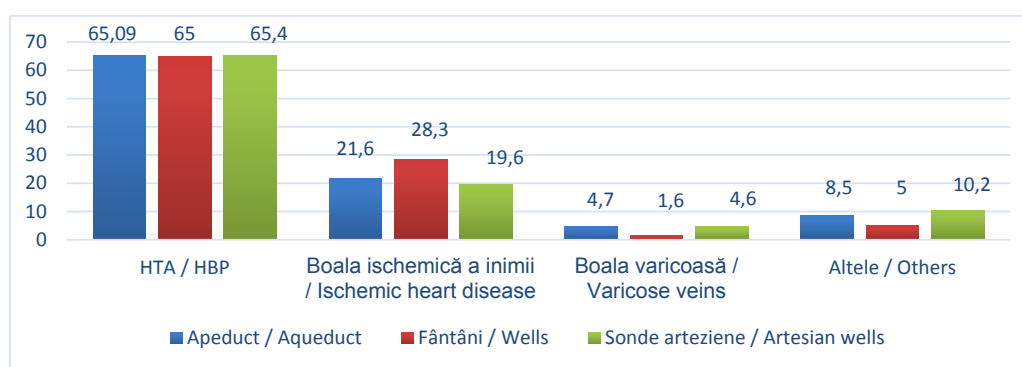


Fig. 2 Structura morbidității prin bolile aparatului circulator în funcție de sursa de apă potabilă utilizată (%).
Fig. 2 Structure of morbidity through diseases of the circulatory system depending on the source of drinking water used (%).

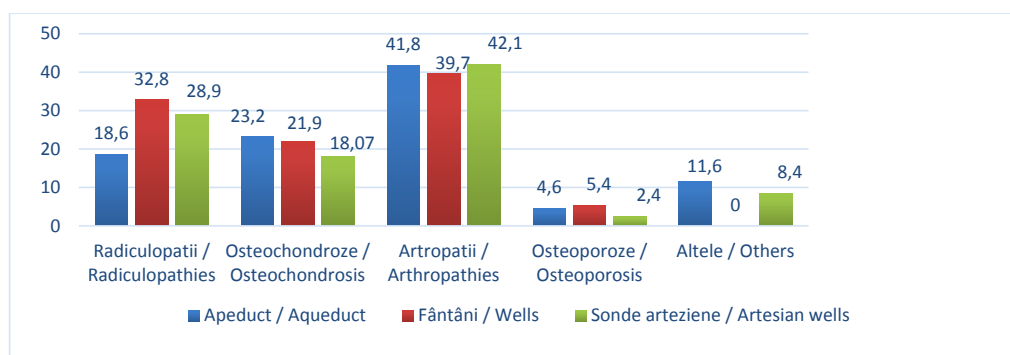


Fig. 3 Structura morbidității prin bolile sistemului osteo-articular în funcție de sursa de apă potabilă utilizată (%).
Fig. 3 Structure of morbidity due to diseases of the osteo-articular system depending on the source of drinking water used (%).

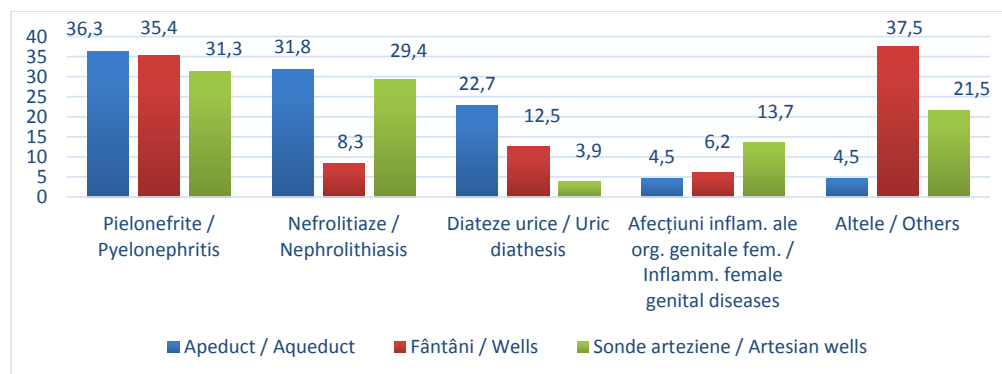


Fig. 4 Structura morbidității prin bolile aparatului genito-urinar în funcție de sursa de apă potabilă utilizată (%).
Fig. 4 Structure of morbidity through diseases of the genitourinary system depending on the source of drinking water used (%).

apei din apeductul alimentat din râul Prut, morbiditatea prin afecțiunea dată este de circa 1,3 ori mai redusă, comparativ cu celelalte surse de apă potabilă.

La persoanele care utilizează apa din sonde este caracteristică o creștere a morbidității prin bolile aparatului digestiv odată cu vârsta de circa 2,5 ori. Astfel, morbiditatea a crescut de la 645,1‰ la vârsta de 20-40 ani până la 1590,1‰ la vârsta de peste 60 de ani. Aceeași caracteristică are loc și la persoanele care consumă apa din fântâni, cele mai mici valori înregistrându-se la vârsta de 20-40 de ani (583,3‰), iar cele mai mari – la vârsta de 40-60 de ani (1400‰). În cazul utilizării apei din apeductul alimentat din râul Prut în scopuri potabile, morbiditatea prin afecțiunile date este mai mare la vârsta de peste 60 de ani (714,2‰) și mai mică la persoanele din grupul de vârstă între 40-60 ani (304,3‰). În mediu, morbiditatea prin bolile aparatului digestiv la persoanele care consumă apă din fântâni și sonde arteziene depășește de circa 2 ori morbiditatea populației ce consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut.

Are loc o creștere a frecvenței maladiilor sistemului digestiv odată cu vârsta, preponderent, în rândul femeilor care consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut și în rândul atât al femeilor, cât și al bărbaților care consumă apă din sonde. Cele mai înalte valori ale acestui grup de maladii se atestă la bărbații de peste 60 de ani care folosesc apă din sonde (2111,1‰), iar cele mai mici – la bărbații din grupul de vârstă cuprins între 40-60 de ani, care consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut (304,3‰).

Valori destul de semnificative, caracteristice pentru toate grupele de persoane examinate, au prezentat bolile aparatului circulator și ale sistemului osteo-articular.

Maladiile aparatului circulator s-au diagnosticat cu frecvența în limitele de 387,1‰ și 701,9‰. Valorile cele mai mari s-au estimat la persoanele care consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut, constituind 701,9‰, ceea ce este de circa 1,9 ori mai mare, comparativ cu persoanele care consumă apa din fântâni și de circa 1,1 ori față de cele care folosesc apă din apeductul din sonde. Acest fapt se explică, posibil, prin cantitatea mult mai mică de magneziu în apa râului Prut.

Pentru toate grupele estimate, este caracteristică o creștere a morbidității prin bolile aparatului circulator, odată cu vârsta, fiind de circa 7 ori mai mare la grupul de vârstă de peste 60 de ani, comparativ cu cel de 20-40 de ani la persoanele care consumă apă din apeduct, de circa 20 de ori la persoanele care consumă apă din fântâni și de circa 10 ori – la persoanele care utilizează apă în scopuri potabile din sonde arteziene.

Cele mai mari valori din acest grup de maladii au fost înregistrate la bărbații ce consumă apă din sonde arteziene, cu vârsta trecută de 60 de ani (1444,4‰), iar cele mai mici – la femeile care utilizează tot această sursă de apă, fiind în vârstă de 20-40 ani (65,2‰).

Structura morbidității sistemului circulator este reprezentată, în circa 65% din cazuri, de boala hipertensivă, la utilizarea apei din toate cele 3 surse menționate (Figura 2). Pe locul doi se situează boala ischemică a inimii, a cărei pondere variază între 19,6% la consumul apei din sonde și 28,3% – la

case of the use of water from artesian wells, gastritis and duodenitis prevail (27.3%), while cholecystitis (26.7%) and pancreatitis (19.1%) register slightly lower values. In the use of drinking water from artesian aquifers and wells, gastric ulcers have practically the same fraction of 6.5 and 6.9%, and when consuming water from the water supply from the Prut river, the morbidity due to the disease is about 1.3 times lower, compared with the other sources of drinking water.

There is a characteristic increase of morbidity caused by the diseases of the digestive tract of about 2.5 times, with age, among people who used the water from the artesian wells. Thus, morbidity increased from 645.1‰ at the age of 20-40 years to 1590.1‰ among inhabitants over 60 years of age. The same feature also occurs in people who consumed water from wells, the lowest values being recorded at the age of 20-40 years (583.3‰) and the highest at the age of 40-60 years (1400‰). In the case of the use of water from the aqueduct supplied from the Prut river for drinking purposes, the morbidity due to the given diseases is higher at the age of over 60 years (714.2‰) and lower in the people aged 40-60 years (304.3‰). On average, the morbidity due to the diseases of the digestive tract in people who consumed water from wells and artesian wells exceeds about 2 times the morbidity of the population that consumes water supplied from the Prut river.

There is an increase in the frequency of diseases of the digestive system with age among women who consumed water from the water supply from the Prut river and among both women and men who consumed water from wells. The highest values of this group of diseases are found in men over 60 years of age who used water from artesian wells (2111.1‰), and the lowest values – in men in the age group of 40-60 years, consuming water from the water supply from the Prut river (304.3‰).

Quite significant values, characteristic for all groups of people examined, were presented by the diseases of the circulatory and osteoarticular systems.

Diseases of the circulatory system were frequently diagnosed within the limits of 387.1‰ and 701.9‰. The highest values were estimated for the people who consumed water from the water supply from the Prut river, constituting 701.9‰, which is about 1.9 times higher compared to the people who consumed the water from the wells and about 1.1 times higher compared to those using water from the artesian wells. This fact is possibly explained by the much smaller quantity of magnesium in the water of the Prut river.

For all the estimated groups, there is a characteristic increase in morbidity due to diseases of the circulatory system, with age, being about 7 times higher in the age group over 60 years compared to that of the group aged 20-40 years who used water from the aqueduct, about 20 times higher compared to the people who consumed water from wells and about 10 times higher, as compared to people who used water for drinking purposes from artesian wells.

The highest values in this group of diseases were recorded in men consuming water from artesian wells and are older than 60 years (1444.4‰), while the lowest – in women aged 20-40 years and using the same water source (65.2‰).

utilizarea apei din fântâni. În cazul persoanelor care consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut, acest indicator a constituit 21,6%.

Bolile sistemului osteo-articular au constituit valori destul de semnificative la persoanele care consumă apă din sonde (488,2‰) și fântâni (470,9‰). La populația care consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut, acest indice s-a înregistrat de circa 1,7 ori mai rar (284,7‰), comparativ cu celelalte surse. Situația creată se explică prin supramineralizarea apei din sonde și fântâni.

Analizând morbiditatea populației prin bolile sistemului osteo-articular, observăm că pentru toate grupele de vârstă estimate, cu excepția persoanelor care consumă apă din fântâni, este caracteristică o creștere a ei odată cu vârsta. Astfel, evoluarea în dinamică a acestui indicator a fost de la 76,9‰ până la 489,8‰ la persoanele ce consumă apă din apeductul alimentat din râul Prut și de la 290,3‰ până la 721,3‰ – la cei care consumă apă din sonde arteziene, ceea ce demonstrează o creștere de circa 6,3 și 2,4 ori, respectiv. La utilizarea fântânilor ca sursă de apă potabilă, s-a constatat o legitate inversă: bolile osteo-articulare, mai frecvent, s-au înregistrat la vârsta de 40-60 de ani, constituind 692,3‰.

La bărbații care consumă apă din apeduct și sonde arteziene, se observă o creștere evidentă a morbidității osteo-articulare odată cu vârsta de circa 6,3 și 4,1 ori, respectiv. Iar la bărbații și femeile care utilizează în scopuri potabile apă din fântâni, morbiditatea dată prevalează la vârsta de 40-60 ani.

Dintre afecțiunile osteo-articulare, mai frecvent, la toate sursele de apă s-au înregistrat artropatiile (Figura 3), variind de la 39,7% la utilizarea apei din fântâni până la 42,1% la utilizarea apei din sonde arteziene. La folosirea apei din apeduct, acest indice a constituit 41,8%. S-a remarcat faptul că radiculopatiile se întâlnesc, practic, în proporții egale: 32,8% și 28,9% la persoanele care utilizează apă din fântâni și sonde arteziene, respectiv.

La persoanele care utilizează apă din apeduct, acest indice s-a înregistrat mai rar, constituind 18,6%. Cu valori destul de semnificative s-au estimat osteocondrozele, fiind egale, respectiv, cu 23,2% la persoanele care utilizează apă din apeduct, 21,9% și 18,07% – la cei care consumă apă din fântâni și sonde arteziene. Cu o pondere mai mică, s-au înregistrat osteoporozele.

Destul de frecvent se întâlnesc bolile aparatului genito-urinar, care pot fi condiționate de calitatea apei potabile. Ele s-au diagnosticat, mai frecvent, la persoanele care consumă apă din sonde și fântâni, constituind, respectiv, 300,0‰ și 309,6‰. În cazul persoanelor care utilizează apă în scopuri potabile din apeductul alimentat din râul Prut, acest indice s-a înregistrat cu o frecvență de 2 ori mai mică, comparativ cu celelalte surse (140,7‰). Această situație denotă faptul că apa râului Prut este mai puțin mineralizată.

Morbiditatea prin bolile aparatului genito-urinar scade odată cu vârsta la persoanele care utilizează în scopuri potabile apă din fântâni și sonde. Astfel, dacă la vârsta de 20-40 de ani, morbiditatea evaluată s-a înregistrat cu o frecvență corespunzătoare de 437,5‰ și 322,5‰, atunci, la vârsta de

The structure of the morbidity of the circulatory system is represented in about 65% of the cases of hypertensive disease when using the water from all the 3 mentioned sources (Figure 2). The second place is taken by the ischemic heart disease, with a rate varying between 19.6% in the consumption of water from artesian wells and 28.3% when using water from wells. In the case of people consuming water from the water supply from the Prut river, this indicator constituted 21.6%.

The diseases of the osteoarticular system had quite significant values among people who consumed water from artesian aquifers (488.2‰) and wells (470.9‰). In the population consuming water from the water supply from the Prut river, this index was registered about 1.7 times less frequently (284.7‰), compared to the other sources. This situation is explained by the over-mineralization of water from artesian aquifers and wells.

Analyzing the morbidity of the population through the diseases of the osteoarticular system according to age and sex, we observe that, for all the estimated age groups, except for the people who consumed the water from the wells, there is an increase of the morbidity with age. Thus, the dynamic evolution of this indicator was from 76.9‰ to 489.8‰ in the people who consumed water from the water supply of the Prut river and from 290.3‰ to 721.3‰ in those who consumed water from artesian wells, which shows an increase of about 6.3 and 2.4 times, respectively. When using the wells as sources of drinking water, an opposite principle was found: the osteoarticular diseases were more frequently registered at the age of 40-60 years, constituting 692.3‰.

Based on the gender, there is an obvious increase of the frequency of osteoarticular diseases by 6.3 and 4.1 times with the age among the men who consumed water from the aqueduct and artesian wells. For men and women who used the water from wells for drinking purposes, the morbidity is more prevalent at the age of 40-60 years.

From all the osteoarticular disorders, the arthropathies were recorded more frequently at all water sources (Figure 3), ranging from 39.7% in the use of water from wells to 42.1% when using water from artesian wells. When using the water from the aqueduct, this index constituted 41.8%. It was noted that radiculopathies are found in practically equal proportions, 32.8% and 28.9%, in people using water from wells and artesian wells.

In the people using the water from the aqueduct, this index was more rarely registered, constituting 18.6%. Quite significant values of frequency of osteochondrosis were registered, constituting, respectively, 23.2% in people using water from the aqueduct, 21.9% in those who used water from wells and 18.07% in those who used water from artesian wells. Osteoporosis was less commonly reported.

Quite often, the diseases of the genitourinary system are encountered, which can be conditioned by the quality of the drinking water. They were diagnosed more frequently in people who consumed water from artesian aquifers and wells, constituting respectively, 300.0‰ and 309.6‰. In the case of people using water for drinking purposes from the water supply from the Prut River, this index was recorded 2 times

peste 60 de ani, aceste maladii au constituit, respectiv, 95,2‰ și 262,3‰, ceea ce constituie o scădere, respectiv, de circa 4,5 și 1,2 ori.

Structura morbidității prin aceste maladii (Figura 4), în majoritatea cazurilor, este prezentată de pielonefrite, cu o pondere cuprinsă între 31,3% și 36,3%; cu valori aproximativ egale sunt înregistrate nefrolitiazele, care constituie, respectiv, 29,4% și 31,8%, cu excepția persoanelor care consumau apă din fântâni (8,3%). Cele mai înalte valori ale diatezelor urice s-au înregistrat la persoanele care consumau apă din apeductul alimentat din râul Prut, de circa 1,8 ori mai puțin ele au constituit la persoanele care au consumat apă din fântâni și de circa 5,8 ori mai puțin s-au înregistrat la cei care au consumat apă din sonde arteziene.

Unele dintre pericolele pentru populație sunt bolile infecțioase și parazitare, care s-au diagnosticat cu o frecvență în limitele de 232,2‰ și 284,7‰. Valorile cele mai mari s-au înregistrat la persoanele care au consumat apă din apeductul alimentat din râul Prut, urmate de cele care au consumat apă din sonde și fântâni, unde morbiditatea prin acest indice este, practic, egală, constituind, corespunzător, 284,7‰; 247,06‰ și 232,2‰.

La femeile care utilizau apă din apeduct și la bărbații care consumau apă din fântâni este caracteristică diminuarea morbidității prin maladiile infecțioase odată cu vârsta, astfel, încât s-a înregistrat o reducere de circa 1,9 ori în ambele cazuri. Cele mai mici valori ale morbidității prin bolile infecțioase și parazitare au fost estimate în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 40-60 de ani, care consumă apă din fântâni, iar cele mai mari valori s-au înregistrat la bărbații tot din această grupă de vârstă, dar care consumau apă din apeductul alimentat din râul Prut.

Dacă analizăm structura morbidității prin bolile infecțioase și parazitare, observăm că la toate persoanele examinate în studiu predomină IRVA, cu o pondere de 76,4% la persoanele ce consumă apă din apeduct, 91,6% – la cei care consumă apă din fântâni și 68,4% – la cei care utilizează apă din sonde arteziene. Evident, aceste patologii, practic, nu depind de calitatea apei.

În ultimul grup de maladii se plasează bolile endocrine, de nutriție și metabolism, precum și bolile sângelui. La acest capitol, am constatat că în 100% din cazuri, fapt caracteristic pentru toate grupele evaluate, bolile sângelui sunt prezentate de anemii. Morbiditatea prin acest indicator variază în limitele de la 11,76‰ la consumul apei din sonde până la 200,0‰ la utilizarea apei din fântâni. În cazul fântânilor, acest indice este de 17 ori mai mare, comparativ cu persoanele care folosesc apă din sonde și de 2,5 ori mai mare față de cei care utilizează apă din apeduct. Aceste particularități sunt în funcție de conținutul de nitrați din apă.

În structura bolilor endocrine, de nutriție și metabolism, preponderent s-au înregistrat tiroiditele, diabetul zaharat, mai rar, obezitatea. Valorile mai mici ale morbidității prin aceste maladii s-au înregistrat la persoanele care au consumat apă din fântâni, urmate de valori crescânde la adulții care au consumat apă din apeduct și sonde, constituind, corespun-

less frequently compared to the other sources (140.7‰). This situation denotes that the water of the Prut River is less mineralized.

Morbidity due to diseases of the genitourinary system decreases with age in people who used drinking water from wells and artisan wells. Thus, if at the age of 20-40 years, the assessed morbidity was registered with a frequency of 437.5‰ and 322.5‰, then at the age of 60 years these diseases constituted, respectively, 95.2‰ and 262.3‰, which constitutes a decrease by 4.5 and 1.2 times, respectively.

The structure of morbidity due to these diseases (Figure 4), is presented, in most cases, by pyelonephritis, with a rate between 31.3% and 36.3%, and with similar values – by nephrolithiasis, which constitutes 29.4% and 31.8%, respectively, except for the people who consumed water from wells (8.3%). The highest values of uric diathesis were recorded in people consuming water from the water supply from the Prut River, about 1.8 times lower – in people consuming water from wells and about 5.8 times lower – in those who consumed water from artesian wells.

Some of the dangers for the population are infectious and parasitic diseases, which have been diagnosed with a frequency within the limits of 232.2% and 284.7‰. The highest values were registered in the people who consumed water from the water supply from the Prut River, followed by those who consumed water from artesian wells and wells, where the morbidity by this index is practically equal, constituting, 284.7‰, 247.06‰ and 232.2‰, correspondingly.

In women who used water from the aqueduct and in men who used water from wells, a reduced morbidity through infectious diseases is characteristic with age, so that a reduction of about 1.9 times was registered in both cases. The lowest values of morbidity due to infectious and parasitic diseases were estimated among women aged 40-60 years who consumed water from wells, while the highest values were recorded in men from this age group who consumed water supplied from the Prut river.

If we analyze the structure of morbidity through infectious and parasitic diseases, we observe that IRVA prevails among all the people examined in the study, with a frequency of 76.4% in the people who used the water from the aqueduct, 91.6% in those who consumed the water from the wells and 68.4% in those using water from artesian wells. Obviously, these pathologies merely depend on the quality of the water.

The last group of diseases are endocrine, nutrition and metabolism diseases, as well as blood diseases. I found that in 100% of cases, a characteristic fact for all the evaluated groups, the blood diseases are presented by anemias. Morbidity by this indicator varies within the limits from 11.76‰ in the consumption of water from artesian wells up to 200.0‰ when using water from wells. In the case of wells, this index is 17 times higher compared to the people who used the water from the artesian wells and 2.5 times higher than in those who used the water from the aqueduct. These features are dependent on the nitrate content of the water.

In the structure of endocrine, nutrition and metabolism diseases, thyroiditis, diabetes and some cases of obesity were

zător, 141,9‰; 185,4‰ și 194,1‰. Pentru aceste afecțiuni, este caracteristică creșterea morbidității odată cu vârsta, valorile cele mai mici înregistrându-se la persoanele din grupul de vârstă cuprins între 20-40 de ani, iar cele mai mari – la cele de peste 60 de ani.

Discuții

Gestionarea calității apei privind promovarea și protejarea sănătății populației reprezintă strategia de bază a comunității mondiale, reflectată în *Water Quality Health Strategy 2013-2020* a Organizației Mondiale a Sănătății [11].

În studiul actual, am încercat să luăm în considerație faptul că, în conformitate cu studiile din ultimele decenii, majoritatea surselor de apă subterană sunt compromise, alternativa de asigurare a populației cu apă potabilă sigură revine surselor de suprafață [12-14].

Totodată, conform unui studiu în cadrul Programului Națiunilor Unite pentru Mediu, „*Patru din cinci boli frecvente în țările în curs de dezvoltare sunt produse fie din apa poluată, fie din lipsa instalațiilor sanitare, iar bolile cauzate de apă produc, în medie, pe zi, moartea a 25000 de persoane în țările Lumii a Treia*” [15].

Investigațiile igienice și epidemiologice, efectuate în ultimele decenii, denotă că în Republica Moldova, factorul hidric devine tot mai pronunțat, având o influență semnificativă asupra sănătății omului [16, 17].

În contextul rezultatelor cercetării noastre, mai mulți savanți, cum sunt Taranova A. și Romanova I. (2013), Mohsin M. et al. (2013), GLASS (2014), Senila M. et al. (2014), susțin că nivelul de calitate a apei poate contribui direct la răspândirea maladiilor infecțioase, afecțiunilor renale, dentare, bolilor cardio-vasculare, schimbărilor la nivelul tiroidei.

În acest sens, majoritatea studiilor demonstrează că există o relație inversă între bolile cardiovasculare și duritatea apei potabile [21, 22], ceea ce reiese și din studiul nostru. Mai multe studii au raportat că duritatea apei și alte elemente minerale din apa potabilă au un posibil efect protector privind mortalitatea cardiovasculară [23].

Una dintre problemele majore pentru sănătatea populației prezintă poluarea apei cu substanțe azotoase. În special, pentru copii și femeile însărcinate, consumul de apă potabilă cu o concentrație de nitrați de peste 50 mg/l este interzisă. Un studiu transversal, efectuat pentru a determina relația dintre nivelul crescut de cazuri de metemoglobinemie la sugari și concentrațiile de nitrați în apa potabilă a demonstrat importanța alegerii corespunzătoare a sursei de apă pentru ei [24].

Găsim în literatură unele rezultate analogice celor obținute de noi. Studiile lui Taranova A., Romanova I. (2013), care au evaluat calitatea apei din apeductul local și morbiditatea populației în Republica Hakasia, au stabilit prezența maladiilor cronice ale populației: în Prigorsk predomină bolile sistemului cardio-vascular și gastro-intestinal, în Usti-Abakan – genito-urinar și gastro-intestinal, în satul Moskovskaya – litiaza urinară, ulcerul stomacal și artritele, în satul Solnecinoie și Zelionoe – litiaza urinară, fluoroza dentară, litiaza biliară și artritele.

registered. The lower values of these diseases were registered in the people who consumed the water from the wells, followed by increasing values in the adults who consumed the water from the aqueduct and the artesian wells, constituting 141.9‰, 185.4‰ and 194.1‰, accordingly. For these conditions, the increase of the morbidity with age is characteristic, the lowest values being registered in the people from the age group between 20-40 years, and the highest ones – in those over 60 years of age.

Discussion

Water quality management for the promotion and protection of the health of the population is the basic strategy of the world community, reflected in the *Water Quality Health Strategy 2013-2020* of the World Health Organization [11].

In the current study, we tried to take into account the fact that, according to the studies of the last decades, most of the groundwater sources are compromised, the alternative of ensuring the population with safe drinking water goes to the surface sources [12-14].

At the same time, according to a study under the United Nations Environment Program, „*Four out of five common diseases in developing countries are caused by either polluted water or lack of sanitation, and water-borne diseases produce, on average, 25,000 deaths per day among people from Third World countries*” [15].

Hygienic and epidemiological investigations, carried out in the last decades, indicate that in the Republic of Moldova, the water factor is becoming more pronounced, having a significant influence on human health [16, 17].

In the context of the results of our research, several researchers, such as Taranova A. and Romanova I., (2013), Mohsin M. et al. (2013), GLASS (2014), Senila M. et al. (2014), argue that water quality can directly contribute to the spread of infectious, kidney, dental, cardiovascular and thyroid diseases.

In this sense, most studies show that there is a reverse relationship between cardiovascular diseases and the hardness of drinking water [21, 22], which is also evident in our study. Several studies have reported that water hardness and the presence of other mineral elements in drinking water have a potential protective effect on cardiovascular mortality [23].

One of the major problems for the health of the population is the pollution of water with nitrogenous substances. In particular, the consumption of water with a nitrate concentration of over 50 mg/l is prohibited for children and pregnant women. A cross-sectional study to determine the relationship between increased levels of metemoglobin in infants and nitrate concentrations in drinking water demonstrated the importance of choosing the appropriate source of water for infants [24].

There are results in literature that are similar to those obtained by us. Taranova A. and Romanova I. (2013), which evaluated the quality of the water from the local aqueduct and the morbidity of the population in the Republic of Hakasia, established the presence of the chronic diseases of the population: in Prigorsk, the diseases of the cardiovascular and gastrointes-

Este necesar să luăm în considerație dovezile existente, că apa potabilă de tip hidrocarbonat-calcium are o relație directă cu morbiditatea sistemului cardiovascular, sistemului endocrin, gastro-intestinal și genito-urinar [25].

În regiunea Vologodsk, s-a remarcat o creștere a morbidității infecțioase transmise pe cale hidrică: în 2013, morbiditatea prin infecție rotavirală constituia 217,3 cazuri la 100 mii populație, ce denotă o creștere de 1,8 ori comparativ cu anul 2012. Virusul Hepatitei A, la fel, a crescut de 1,6 ori, iar infecțiile intestinale acute cu etiologie necunoscută au constituit 16,8% [26].

Cu scop de a preveni poluarea surselor de apă, este necesar de a supraveghea și a monitoriza permanent calitatea acesteia, de a utiliza în industrii tehnologii inofensive pentru mediu, de a reduce cantitatea apelor uzate cu evacuare directă în râuri, sau reciclarea preventivă a lor, păstrarea compoziției chimice a ei, perfecționarea continuă a stațiilor de epurare [27].

Pentru asigurarea populației cu apă sigură, e nevoie de aplicat multiple metode tradiționale, cum ar fi: protecția surselor de apă, monitorizarea calității apei în surse, tratarea corespunzătoare a apei, protecția sistemului de distribuție [7, 28].

OMS recomandă, pentru îmbunătățirea calității apei potabile, în primul rând, implementarea măsurilor specifice pentru protecția surselor de apă potabilă, asigurarea nivelului adecvat de tratare a apei potabile, conștientizarea populației în responsabilitatea și utilizarea apei [29].

Concluzii

1) Utilizarea apei din apeductul alimentat din râul Prut a fost asociată cu o morbiditate generală a populației comparativ mai mică.

2) Persoanele care au utilizat apă din fântâni și sonde arteziene, au prezentat de 2 ori mai frecvent afecțiuni ale sistemului digestiv, osteo-articular, genito-urinar, precum și afecțiuni hematologice.

3) Astfel, este necesară elaborarea măsurilor de profilaxie privind asigurarea populației cu apă de calitate sigură, menținerea și fortificarea stării de sănătate.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

tinal system predominate, in Usti-Abakan – genitourinary and gastrointestinal, in the village of Moskovskaya – urinary lithiasis, stomach ulcer and arthritis, in the village of Solnecinoie and Zelionoe – urinary lithiasis, dental fluorosis, biliary lithiasis and arthritis.

It is necessary to take into account the existing evidence that calcium-hydrocarbon-drinking water has a direct relation with the diseases of the cardiovascular, endocrine, gastrointestinal and genito-urinary systems [25].

In the Vologodsk region, there was an increase of infectious morbidity transmitted by water: in 2013, the morbidity due to the rotaviral infection accounted for 217.3 cases per 100.000 people, which indicates an increase of 1.8 times compared to 2012, the Hepatitis A virus increased by 1.6 times, and acute intestinal infections of unknown etiology accounted for 16.8% [26].

In order to prevent the pollution of water sources, it is necessary to permanently monitor the water quality, to use technologies that are harmless to the environment, to reduce the amount of wastewater directly discharged into rivers, or to preventively recycle it, keeping its chemical composition, and to improve continuously the treatment plants [27].

In order to ensure the population with safe water, it is necessary to apply multiple traditional methods, such as: protection of water sources, monitoring of water quality in sources, proper water treatment, protection of the distribution system [7, 28].

WHO recommends improving the quality of drinking water, first of all by implementing specific measures for the protection of drinking water sources, ensuring the adequate level of drinking water treatment, raising public awareness of the responsibility and use of water [29].

Conclusions

1) The use of water from the water supply from the Prut river was associated with a comparatively smaller general morbidity of the population.

2) The people who used water from wells and from artesian aquifers presented diseases of the digestive, osteoarticular, genitourinary and hematological systems 2 times more frequently.

3) Thus, it is necessary to develop the prophylactic measures regarding the provision of the population with safe quality water, the maintenance and the fortification of the state of health.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply and Sanitation. *Progress on sanitation and drinking-water 2010 update*. Geneva, World Health Organization, 2010.
2. Hilborn E., Wade T., Hicks L., Garrison L., Carpenter J., Adam E. et al. Surveillance for waterborne disease outbreaks associated with drinking water and other nonrecreational water – United States, 2009-2010. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2013; 62 (35): 714-20.
3. Ullah S., Waqas Javed M., Basit Rasheed S., Jamal Q., Aziz F., Ullah S. Assessment of groundwater quality of district Dir Lower Pakistan. *International Journal of Biosciences*, 2014; 4 (8): 248-255.
4. Kumar A., Bisht, B., Talwar A., Chandel D. Physico-chemical and microbial analysis of ground water from different regions of Doon Valley. *International Journal of Applied Environmental Sciences*, 2010; 5 (3): 433-440.
5. Reynolds K., Mena K., Gerba C. Risk of waterborne illness via drinking water in the United States. *Journal Environmental Contamination Toxicology*, 2008; 192: 117-158.
6. Risebro H., Hunter P. Surveillance of waterborne disease in European member states: a qualitative study. *Journal Water Health*, 2007; 5: 19-38.
7. Gurzau A., Popovici E., Pinteau A., Popa O., Pop C., Dumitrescu I. Quality of surface water sources from a central Transylvanian as a possible problem for human security and public health. *Carpathian Journal of Earth and Environmental Sciences*, 2010; 5 (2): 19-126.
8. Fink G., Günther I., Hill K. The effect of water and sanitation on child health: evidence from the demographic and health surveys 1986-2007. *International Journal of Epidemiology*, 2011; 40 (5): 1196-1204.
9. Popescu M., Friptuleac Gr. Dimensiunea actuală a poluării apei cu substanțe azotoase în mediul rural al județului Bacău. *Sănătate Publică și Management Sanitar*, 2010; 2 (4): 20.
10. Voloshin R. Vliyaniye zagryazneniya pit'yevoy vody sistem tsentralizovannogo vodosnabzheniya na zdorov'ye naseleniya Zabaykal'skogo Kraya [The effect of drinking water pollution of centralized water supply systems on the health of the population of the Trans-Baikal Territory]. *Materialy vtoroy molodyozhnoy nauchnoy konferentsii [Materials of the II youth scientific conference]*. Chita, 2011; 106-110. (Article in Russian).
11. World Health Organization Water quality and health strategy 2013-2020. 2013.
12. Storey M., Bram van der Gaag, Burns B. Advances in on-line drinking water quality monitoring and early warning systems. *Water Research*, 2011; 45 (2): 741-747.
13. Shah M., Ara J., Muhammad S., Khan S., Tariq S. Health risk assessment via surface water and sub-surface water consumption in the mafic and ultramafic terrain, Mohmand agency, northern Pakistan. *Journal of Geochemical Exploration*, 2012; 118: 60-67.
14. Oliveira C., Teixeira H., Economou T., Bailey T., Pina M. Effects of regional drinking water composition on risk of hip fracture. A spatio-temporal analysis of nationwide hospital admissions from 2000 to 2010 in Portugal. *20th World Congress of Epidemiology*, 17-21 August 2014, Anchorage, Alaska, USA.
15. Mohsin M., Safdar S., Asghar F., Jamal F. Assessment of drinking water quality and its impact on residents health in Bahawalpur city. *International Journal of Humanities and Social Science*, 2013; 3 (15): 114-128.
16. Friptuleac Gr., Șalaru I., Bernic V. Estimarea impactului calității apei potabile asupra stării de sănătate a copiilor. Chișinău, 2013; p. 315.
17. Taranova A., Romanova I. Kachestvo vody i bytovyye metody effektivnogo yeyo uluchsheniya, Fundamental'nyye problemy nauki [Water quality and domestic methods for its effective improvement, Fundamental problems of science]. *Sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Collection of articles of the International scientific-practical conference]*. Ufa, 2013; 2: 214-217. (Article in Russian).
18. Mohsin M., Safdar S., Asghar F., Jamal F. Assessment of drinking water quality and its impact on residents health in Bahawalpur city. *International Journal of Humanities and Social Science*. 2013; 3 (15): 114-128.
19. GLAAS 2014 Investing in water and sanitation: increasing access, reducing inequalities UN-Water Global Analysis and Assessment of Sanitation and Drinking-Water, 90 p.
20. Senila M., Sima M., Roman M., Levei E., Roman C., Balteanu D. Chemical parameters of well waters in an area affected by flood events: case study of Timis-Bega area, Romania. *International Multidisciplinary Scientific GeoConference*, 2014; 1: 119-126.
21. Sengupta P. Challenge of infertility: how protective the yoga therapy is? *Ancient Sci. Life*, 2012; 32: 61-62.
22. Sengupta P., Sahoo S. A cross sectional study to evaluate the fitness pattern among the young fishermen of Coastal Orissa. *Indian J. Public Health Research and Development*, 2013; 4: 171-175.
23. Momeni M., Gharedaghi Z., Mehadi Amin M., Poursafa P., Mansourian M. Does water hardness have preventive effect on cardiovascular disease? *International Journal of Preventive Medicine*, 2014; 5 (2): 159-163.
24. Roman C., Vălcan A., Gurzău A. Surse de apă subterane în contextul dezvoltării rurale – studii de caz. *Sănătate Publică și Management Sanitar*, 2013; 2 (3): 51.
25. Lutay G., Vorobyeva L., Oparin A., Chernova G., Merkushev I. Nauchnyye osnovy konditsionirovaniya mineral'nogo sostava pit'yevoy vody gidrokarbonatnogo klassa. [Scientific basis for conditioning the mineral composition of drinking water of the hydrocarbon class]. *Gigiyena okruzhayushchey i proizvodstvennoy sredy [Hygiene of the environment and the working environment]*, 2012; 1 (42): 82-85. (Article in Russian).
26. Figurina T., Shadrina S., Perevozchikov A., Kuznetsov A., Trapeznikova S. Gigiyenicheskiye podkhody k otsenke kachestva pit'yevoy vody tsentralizovannogo vodosnabzheniya na territorii vologodskoy oblasti [Hygienic approaches to assessing the quality of drinking water of centralized water supply in the Vologda Oblast]. *Materialy V Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsiy molodykh uchenykh i spetsialistov [Materials of the V All-Russian scientific-practical conference of young scientists and specialists]*. Moskva, 2014; 504-508. (Article in Russian).
27. Cîrțină D., Popa R. Evaluarea calității pânzei freatice și a solului în zone afectate de exploatarea petrolului în județul Gorj. *Analele Universității „Constantin Brâncuși”, Târgu Jiu, Seria Inginerie*, 2010; 3: 435-448.
28. Yadav A., Khan P., Sharm S. Water Quality Index Assessment of Groundwater in Tadaraisingh Tehsil of Rajasthan State, India-A Greener Approach. *E-Journal of Chemistry*, 2010; 7 (1): 428-43.
29. Bartram J., Corrales L., Davison A., Deere D., Drury D., Gordon B., Howard G., Rinehold A., Stevens M. Water safety plan manual: step-by-step risk management for drinking water suppliers. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2009.



ARTICOL DE CERCETARE

Aspecte clinice ale sarcinii și nașterii la gestantele cu tuberculoza organelor respiratorii: studiu retrospectiv, tip caz-control

Zoreana Cazacu^{1*}, Olga Cernetchi^{1†}

¹Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data recepționării manuscrisului: 13.02.2019

Data acceptării spre publicare: 06.05.2019

Autor corespondent:

Zoreana Cazacu, doctorand

Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail zoreanacazacu@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Clinical aspects of pregnancy and parturition of the pregnant women with tuberculosis of respiratory organs: retrospective, case-control study

Zoreana Cazacu^{1*}, Olga Cernetchi[†]

¹Chair of obstetrics and gynecology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 13.02.2019

Accepted for publication on: 06.05.2019

Corresponding author:

Zoreana Cazacu, PhD student

Chair of obstetrics and gynecology no. 2

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail zoreanacazacu@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Particularitățile de evoluție a sarcinii și nașterii, incidenței și structurii morbidității și mortalității perinatale la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii, în funcție de forma clinică a procesului specific.

Ipoteza de cercetare

Studierea particularităților de evoluție și de conduită la gravide cu tuberculoza organelor respiratorii în condițiile monitorizării dispensarizate.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Studiul efectuat a permis de a elucidă particularitățile evoluției sarcinii, nașterii și perioadei post-partum; incidenței și structurii morbidității și mortalității perinatale la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii în funcție de forma clinică și termenul de gestație la momentul depistării procesului specific.

What is not known yet, about the topic

The particularities of evolution of pregnancy and parturition, incidence and structure of perinatal morbidity and mortality in women with tuberculosis of the respiratory organs, depending on the clinical form of the specific process.

Research hypothesis

Analysis of particularities of evolution and conduct features of pregnant women with tuberculosis of the respiratory organs in conditions of direct observed therapy monitoring.

Article's added novelty on this scientific topic

The study allowed to clarify the peculiarities of pregnancy, parturition and post-partum evolution; incidence and structure of perinatal morbidity and mortality in women with tuberculosis of respiratory organs according to the clinical form and gestation term at the time of specific process detection.

Rezumat

Introducere. Riscul patologiei materne și perinatale crește semnificativ la gravidele cu tuberculoza activă a organelor respiratorii. Studiul a avut ca scop evaluarea și analiza comparativă a particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii, incidenței și structurii morbidității și mortalității perinatale la femeile cu tuberculoza organelor respiratorii în funcție de forma clinică a procesului specific; optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la acest contingent de paciente.

Abstract

Introduction. The risk of maternal and perinatal pathology in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs significantly increases. The purpose of the research, was to make a comparative evaluation and analysis of the peculiarities of pregnancy and parturition evolution, incidence and structure of perinatal morbidity and mortality in women with tuberculosis of respiratory organs, according to the clinical form of the specific process; optimization of pregnancy and parturition conduct in this contingent of patients.

Material și metode. La baza lucrării a stat studiul retrospectiv, tip caz-control, a 239 de paciente cu vârsta cuprinsă între 17-46 de ani, divizat în 2 loturi, în funcție de contractarea infecției tuberculoase pe parcursul sarcinii. Cercetarea a fost realizată prin studierea documentației medicale (fișa de observație obstetricală, fișa nou-născutului). Datele au fost numerizate în tabele Excel. Pentru compararea variabilelor categoricale, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 . Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate. S-a constatat incidența sporită a complicațiilor sarcinii (anemie feriprivă, iminență de avort spontan, iminență de naștere prematură, patologia sistemului feto-placental) și nașterii (ruperea prenatală a pungii amniotice, naștere rapidă și fulminantă, traumatism obstetrical matern, insuficiența forțelor de contracție) la femeile cu tuberculoză activă a organelor respiratorii – până la 70% cazuri comparativ cu gravidele fără tuberculoză. Evaluarea nou-născuților a diagnosticat patologii neonatale, precum infecție intrauterină, sindromul de aspirare, anomalii congenitale de dezvoltare, pneumopatia aspirațională, hemoragia/ischemia periferică, encefalopatia hipoxică ischemică și retardul de creștere intrauterină a fătului, semnificativ mai frecvent în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele fără tuberculoză.

Concluzii. În cercetarea noastră a fost demonstrată acțiunea nefavorabilă a tuberculozei asupra procesului de gestație, ceea ce relatează și lucrările de specialitate, în special, în funcție de forma și faza procesului specific.

Cuvinte cheie: sarcină, naștere, tuberculoza organelor respiratorii, gravide, rezultate perinatale.

Introducere

TB cauzează morbiditate și mortalitate, chiar dacă afecțiunea este tratată mai devreme. TB în timpul sarcinii nu este o excepție. TB afectează în mod negativ atât rezultatele materne, cât și cele perinatale, în pofida tratamentului prompt. Cu toate acestea, rezultatele negative ale sarcinii sunt mai pronunțate în cazurile de diagnostic tardiv, boală avansată, tratament incomplet și/sau neregulat [1]. Datele privind efectele TB asupra rezultatelor materne și neonatale sunt contradictorii. Mnyani C. *et al.* (2011) au sugerat că tratamentul în timp util și adecvat al TB nu are efect negativ asupra rezultatelor sarcinii [2], în timp ce Lin H. *et al.* (2010) presupun că TB la gravide este asociată cu rezultate negative ale sarcinii [3]. Cel mai sumbru prognostic este înregistrat la femeile cu forma avansată a TB în perioada puerperală, precum și la cele cu coinfecție HIV. Complanța redusă la tratament, de asemenea, agravează prognosticul [4, 5].

Majoritatea savanților consideră că în cazul diagnosticului precoce și al tratamentului adecvat se reduc semnificativ ratele de morbiditate și mortalitate, iar evoluția sarcinii nu este modificată de TB [6, 7]. Nu există nicio creștere statistic semnificativă a malformațiilor congenitale la copiii născuți de mame cu TB, deși prematuritatea, retardul de creștere intrauterină al fătului, greutatea mică la naștere și mortalitatea peri-

Material and methods. The retrospective study was at the basis of this work, case-control type of 239 patients between the ages of 17-46 years, divided in 2 groups, according to the contraction of the tuberculous infection during pregnancy. The research was conducted by examining medical documentation (obstetrical observation card, new-born card). The data were numbered in Excel tables. Was applied the χ^2 test, for comparing the categorical variables, in groups. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. An increased incidence of pregnancy complications (feriprive anemia, imminence of spontaneous abortion, imminence of premature birth, pathology of the fetus-placental system) and parturition (prenatal rupture of the amniotic sac, rapid and fulminant birth, maternal obstetrical trauma, insufficient contraction forces) was ascertained in women with active tuberculosis of respiratory organs – up to 70% cases, in comparison to pregnant women without tuberculosis. The evaluation of the new-borns, has diagnosed neonatal pathologies such as intrauterine infection, aspiration syndrome, congenital developmental abnormalities, aspiration pneumonia, haemorrhage/peripheral ischaemia, ischaemic hypoxic encephalopathy and intrauterine growth retardation of the fetus significantly, more frequently in the group of pregnant women with active tuberculosis of the respiratory organs in comparison to pregnant women without tuberculosis.

Conclusions. In our research was demonstrated the unfavorable action of tuberculosis on the process of gestation, which is also reported in the specialty works, namely according to the form and phase of the specific process.

Key words: pregnancy, parturition, tuberculosis of respiratory organs, pregnant women, perinatal results.

Introduction

Even if the disease is treated earlier, TB causes morbidity and mortality. TB during pregnancy is not an exception. Despite the prompt treatment, TB negatively affects both maternal and perinatal results. However, the negative results of pregnancy are more pronounced in cases of late diagnosis, advanced disease, incomplete and / or irregular treatment [1]. The data on the effects of TB on the maternal and neonatal results are contradictory. Mnyani C. *et al.* (2011), suggested that the treatment of TB in a timely and appropriate manner doesn't have a negative effect on the pregnancy results [2], while Lin H. *et al.* (2010), suppose that TB in pregnant women is associated with the negative results of pregnancy [3]. The gloomiest prognosis was recorded in women with advanced form of TB in the puerperal period, as well as in those with HIV co-infection. Reduced adherence to treatment also aggravates the prognosis [4, 5].

Most scientists believes, that in case of early diagnosis and appropriate treatment, the morbidity and mortality rates are significantly reduced and the evolution of pregnancy is not changed by TB [6, 7]. There is no statistically significant increase of congenital malformations in children born by mothers with TB, though the prematurity, intrauterine growth retard of the foetus, small weight at birth and perinatal mortality were frequently reported by Ali A. *et al* (2011) [8]. The risk

natală crescute au fost raportate frecvent de Ali A. *et al.* (2011) [8]. Riscul de a avea copii mici pentru vârsta gestațională a fost de 2,6 și apare în circa 20,2% din cazurile cu TB pulmonară și în circa 33% din cazurile cu TB extrapulmonară [6].

Mayer K. *et al.* (2012) consideră că TB este mai agresivă în timpul sarcinii [9]. Din aceste considerente, managementul TB la gravide și la mame în timpul alăptării are o importanță deosebită. Tratamentul precoce al gravidei cu TB inversează impactul negativ asupra rezultatelor perinatale [9, 10, 11]. Diagnosticul TB la gravide este, adesea, întârziat din cauza semnelor și simptomelor similare cu cele din sarcină, rezistenței medicilor și refuzului pacientelor pentru a efectua investigații radiologice gravidelor și a dificultăților relative de acces pentru biopsie a organelor afectate, în special, în leziuni extrapulmonare. O suspiciune ridicată și investigarea precoce pentru TB în timpul sarcinii contribuie la o detectare mai bună a TB.

Studiul a avut drept scop evaluarea și analiza comparativă a particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii, incidenței și structurii morbidității și mortalității perinatale la femeile cu TB organelor respiratorii, în funcție de forma clinică a procesului specific.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la baza Catedrei de obstetrică și ginecologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Municipal nr. 1 și Institutul Mamei și Copilului, în perioada anilor 1999-2009.

Protocolul studiului prezent a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la ședința din 17 septembrie 2012.

Cercetarea a fost realizată prin studierea documentației medicale (fișa medicală de observație obstetricală – formular nr. 96/e, fișa medicală a nou-născutului – formular nr. 003/e).

La baza lucrării a stat studiul de tip caz-control a 239 de paciente, divizat în 2 loturi, în funcție de contractarea infecției tuberculoase pe parcursul sarcinii:

- lotul cu TB – 120 gravide, care au contractat infecție specifică (lotul de bază, LB);
- lotul fără TB – 119 gravide, practic sănătoase, fără infecție tuberculoasă (lot martor, LM).

Femeile din lotul cu TB au fost divizate, în funcție de activitatea procesului tuberculos, în 2 subloturi (LBA – gravide cu formă activă a procesului tuberculos și LBS – gravide cu sechelle ale procesului tuberculos).

Volumul eșantionului a fost determinat după formula:

$$n = \frac{1}{(l - f)}$$

$$x = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * P * (1 - P)1}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

n – volumul eșantionului;

P_0 – proporția nașterilor la femeile cu TB în populația generală, conform statisticii 0,5 la 100 de nașteri;

P_1 – proporția nașterilor la femeile cu TB în lotul de studiu,

of having small children at the gestational age was of 2.6 and it appears in about 20.2% of pulmonary TB cases and in approximately 33% of extrapulmonary TB cases [6].

Mayer K. *et al.* (2012), think that the most aggressive during pregnancy is TB [9]. For these reasons, the management of TB in pregnant women and breast-feeding mothers has a special importance. The early treatment of the pregnant woman with TB reverses the negative impact on the perinatal results [9, 10, 11]. The TB diagnosis in pregnant women is often overdue, because of the symptoms and signs similar to those of pregnancy, resistance of doctors and refuse of the patients to make X-ray investigation to pregnant women and relative difficulties of access for biopsy of affected organs, especially, in extrapulmonary injuries. A high suspicion and the early investigation for TB during pregnancy contributes to a better detection of TB.

The purpose of the research was the assessment and comparative analysis of evolution peculiarities of pregnancy and parturition, incidence and structure of perinatal morbidity and mortality in women with tuberculosis of respiratory organs according to the clinical form of the specific process.

Material and methods

During the years 1999-2009, the research was conducted at the basis of the chair of obstetrics and gynecology no. 2, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Municipal Clinical Hospital no. 1 and Institute of Mother and Child.

The protocol of the present study was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, at the meeting of September 17, 2012.

The investigation was conducted by examining the medical documentation (obstetrical observation card – form no. 96/e, new-born observation card – form no. 003/e).

The basis of the research was the study case-control of 239 patients, divided into 2 groups, according to the contraction of tuberculous infection during pregnancy:

- group with TB – 120 pregnant women, who contracted specific infection (LB group);
- No TB group – 119 pregnant women, almost healthy, without tuberculous infection (LM group).

The women from the group with TB were divided, according to the activity of the tuberculous process, in 2 subgroups (LBA – pregnant women with an active form of the tuberculous process and LBS – pregnant women with sequelae of the tuberculous process).

The sample size was determined according to the formula:

$$n = \frac{1}{(l - f)}$$

$$x = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * P * (1 - P)1}{(P_0 - P_1)^2}$$

where:

n – sample size;

P_0 – proportion of births in women with TB in general population, according to statistics 0.5 in 100 births;

presupunem că va fi de trei ori mai frecvent decât în populația generală (RP=3).

$$P1 = \frac{Po * RP}{1 + Po (RP - 1)}$$

unde:

RP – raportul probabilității.

$$P1 = \frac{0,5 * 3}{1 + 0,5 (2 - 1)} = 0,75$$

$$P = \frac{(Po + P1)}{2} = 0,625$$

1-P=0,325

Când puterea statistică β este egală cu 5%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=1,65$.

Când pragul de semnificație este egal cu 0,05, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,65$ (din tabelul respectiv).

f – numărul presupus de persoane care abandonează studiul (10%).

Introducând valorile respective în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1 - 0,1)} * \frac{2(1,65 + 1,65)2 * 0,625 * 0,375}{(0,5 - 0,75)2} = 91$$

Așadar, în lotul de bază trebuie să fie nu mai puțin de 91 de femei gravide cu TB organelor respiratorii.

Au fost excluse din studiu toate cazurile de nou-născuți morți, în stare terminală și avorturi spontane. Femeile cu informații insuficiente pentru a stabili data și modul de rezolvare a sarcinii, au fost excluse, de asemenea, din studiu. S-au abordat următoarele aspecte ale sarcinii la gestantele cu TB organelor respiratorii: particularitățile anamnezei obstetricale, ginecologice și somatice, caracteristicile social-demografice, evoluția clinică a sarcinii și nașterii, caracterul complicațiilor, datele despre starea nou-născuților, rata de alăptare la sân și rata de vaccinare cu BCG.

Diagnosticul de TB a organelor respiratorii la gravide a fost stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice, biochimice, serologice și imagistice. TB activă se prezintă cu semne și simptome clinice caracteristice TB, aceasta include următoarele sindroame principale: sindromul intoxicației generale (transpirații nocturne, subfebrilitate sau febră trenantă, surmenaj, slăbiciune generală, astenie, scăderea poftei de mâncare, pierderea masei corporale) și sindromul bronhopulmonar (tuse persistentă cel puțin 3 săptămâni cu sau fără expectorații, hemoptizie, dureri în cutia toracică, dispnee). Pacientele cu sechele ale procesului TB nu prezintă semne și simptome clinice caracteristice TB, menționate mai sus, infecția tuberculoasă fiind contractată și tratată în anamneză, cu cel puțin 1 an până la momentul gestației.

Datele au fost numerizate în tabele Excel. Pentru compararea variabilelor categoricale, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 . Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

P_1 – proporția de nașteri în femeile cu TB în grupul de studiu, presupunem că va fi de trei ori mai frecvent decât în populația generală (RP=3).

$$P1 = \frac{Po * RP}{1 + Po (RP - 1)}$$

where:

RP – probability ratio.

$$P1 = \frac{0,5 * 3}{1 + 0,5 (2 - 1)} = 0,75$$

$$P = \frac{(Po + P1)}{2} = 0,625$$

1-P=0.325

When the statistical power β equals to 5%, then the coefficient $Z_{\beta}=1.65$;

When significance threshold is equal to 0.05, then the coefficient $Z_{\alpha}=1.65$ (from that table).

f – number of persons who abandoned the study, supposed up to 10%.

Introducing these values in the formula we got:

$$n = \frac{1}{(1 - 0,1)} * \frac{2(1,65 + 1,65)2 * 0,625 * 0,375}{(0,5 - 0,75)2} = 91$$

Thus, in the basic group there should be no less than 91 of pregnant women with TB of respiratory organs.

In the study, all the cases of deceased new-borns, in terminal phase and spontaneous abortions, were excluded. The women with insufficient information for establishing the date and way of pregnancy resolution were excluded from the study. The following pregnancy aspects in pregnant women with TB of respiratory organs were addressed: peculiarities of obstetrical, gynaecological and somatic anamnesis, social and demographic characteristics, clinical evolution of pregnancy and parturition, the nature of complications, data about the condition of the new-borns, ratio of breastfeeding and the ratio of vaccination with BCG.

The diagnosis of TB of the respiratory organs in pregnant women was established on the basis of clinical, epidemiological, biochemical, serologic and imaging data. The active TB is manifested with clinical signs and symptoms characteristic to TB, this includes the following main syndroms: general intoxication syndrome (nightsweats, subfertility or long standing fever, fatigue, general weakness, asthenia, decreased appetite, body weight loss) and bronchopulmonary syndrome (persistent cough 3 weeks with or without expectorations, haemoptysis, pain in the thoracic cage, dyspnoea). The patients with sequelae of the TB process show no signs and clinical symptoms characteristic for TB, above mentioned, the tuberculous infection being contracted and treated in anamnesis with at least one year until the moment of gestation.

The data were numbered in Excel tables. Was applied the test χ^2 for comparing the categorical variables, in groups. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Rezultate

Valoarea medie de vârstă constituia $26,9 \pm 0,6$ ani la femeile din LBA, $27,3 \pm 0,7$ ani la femeile din LBS și $27,9 \pm 0,5$ ani la femeile din LM.

Majoritatea gravidelor incluse în studiu se aflau într-o vârstă reproductivă optimă pentru sarcină și naștere – 17-39 de ani – 233 (97,5%) de femei.

Analiza gestației a relevat că în toate loturile de studiu au prevalat gravidele multigeste (gravidele cu 3 și mai multe sarcini): 53 – 63,9% în LBA, 29 – 76,3% în LBS și 65 – 54,2% în LM.

În lotul gravidelor cu tuberculoză activă, primiparelor le-a revenit 43,9% (36 de cazuri), secundiparelor – 35,4% (29 de cazuri), iar multiparelor (femei cu 3 și mai multe nașteri) – 20,7% (17 de cazuri), în lotul de control primiparele au constituit 66 (55,5%) de cazuri, secundiparele și multiparele au avut o rată de 35,3% și 9,2% din cazuri, respectiv.

Gravidele cu TB activă a organelor respiratorii au fost luate la evidență la dispensarul tuberculos cu următoarele forme clinice de TB: TB pulmonară infiltrativă în 52 (63,4%) de cazuri, TB pulmonară nodulară în 4 (4,9%) cazuri, TB pulmonară diseminată (miliară) în 6 (7,3%) cazuri, TB pulmonară fibro-cavitară în 5 (6,1%) cazuri, pleurezia tuberculoasă în 19 (23,2%) cazuri și alte forme de TB (tuberculom) în 1 (1,2%) caz, asocierea de 2 forme clinice fiind întâlnită în 5 cazuri. Complex tuberculos primar și TB ganglionilor limfatici intratoracici nu au fost diagnosticați. TB extrarrespiratorie concomitentă a fost diagnosticată în 2 cazuri: 1 (1,2%) caz cu TB ganglionilor limfatici mezenteriali, 1 caz (1,2%) cu TB urogenitală și TB ganglionilor limfatici mezenteriali.

Debutul îmbolnăvirii cu TB în timpul sarcinii a fost acut la 31 (51,7%) de gravide, subacut la 27 (45,0%) de gravide și asimptomatic la 2 (3,3%) gravide. Acuze bronhopulmonare prezentau 60 (73,2%) de gravide. În majoritatea cazurilor, procesul specific a evoluat sub masca afecțiunilor respiratorii nespecifice, cum sunt pneumonia, în 4 cazuri, bronșita, în 3 cazuri, infecția virală acută, în 2 cazuri. Un caz a fost mascat sub formă de disgravidie precoce în trimestrul I de sarcină.

În funcție de localizare, procesul TB era localizat unilateral în 60 (73,2%) de cazuri și bilateral în 22 (26,8%) de cazuri, iar în funcție de extindere, procesul TB era limitat la 1-2 segmente în 47 (65,3%) de cazuri și extins (≥ 3 segmente) în 25 (34,7%) de cazuri.

La momentul nașterii, 60 (73,2%) de gravide erau BAAR-, 17 (20,7%) gravide prezentau BAAR+, 1 (1,2%) gravide – BAAR++ și 4 (4,9%) gravide – BAAR+++.

Evaluarea patologiei extragenitale diagnosticate la gravidele aflate în cercetare, a evidențiat un procent înalt al patologiei tractului excreto-urinar în 15 (18,3%) dintre cazuri, comparativ cu 7 (5,9%) cazuri la gravidele din LM. Afecțiuni ale sistemului gastrointestinal au prezentat 6 (7,3%) dintre gravidele din LBA și 6 (5,0%) dintre gravidele din LM. Afecțiuni ale sistemului cardiovascular prezentau statistic semnificativ mai frecvent doar gravidele cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu gravidele fără tuberculoză – 7 (18,4%) și 5 (4,2%), respectiv.

Analiza evoluției sarcinii a stabilit incidența înaltă a diferi-

Results

The average age was 26.9 ± 0.6 years in women from LBA, 27.3 ± 0.7 years in women from LBS and 27.9 ± 0.5 years in women from LM.

Most of pregnant women included in the study had optimal reproductive age for pregnancy and delivery – 17-39 years – 233 (97.5%) women.

Gestation analysis revealed that in all study groups prevailed the multigestation pregnant women (pregnant women with 3 and more pregnancies): 53 – 63.9% in LBA, 29 – 76.3% in LBS and 65 – 54.2% in LM.

In the group of pregnant women with active tuberculosis, primiparous were 36 (43.9%) persons, secundiparae – 29 (35.4%), and multiparae – 17 (20.7%). In the control group, there were 66 (55.5%) primiparous, secundiparae and multiparae had a ratio of 35.3% and 9.2% cases, respectively.

The pregnant women with active TB of respiratory organs were under supervision at the tuberculosis dispensary with the following clinical forms of TB: infiltrative pulmonary TB – in 52 (63.4%) cases, nodular pulmonary TB – in 4 (4.9%) cases, disseminated pulmonary TB (miliary) – in 6 (7.3%) cases, fibrocavity pulmonary TB – in 5 (6.1%) cases, tuberculous pleurisy – in 19 (23.2%) cases and other forms of TB (tuberculoma) – in 1 (1.2%) case. Association of 2 clinical forms met in 5 cases. Primary tuberculous complex and TB of intrathoracic lymph nodes were not diagnosed. Simultaneous extrarrespiratory TB was diagnosed in 2 cases: 1 (1.2%) case with TB of mesenteric lymph nodes, 1 case (1.2%) with urogenital TB and TB of mesenteric lymph nodes.

Onset of illness with TB during pregnancy was acute in 31 (51.7%) pregnant women, subacute in 27 (45.0%) pregnant women and asymptomatic in 2 (3.3%) pregnant women. Bronchopulmonary complaints were seen in 60 (73.2%) pregnant women. In most of cases, the specific process has evolved under the mask of unspecific respiratory diseases such as pneumonia in 4 cases, bronchitis in 3 cases, acute viral infection in 2 cases. One case was disguised as early gestosis in the 1st semester of pregnancy.

Depending on localization, the TB process was spotted unilaterally in 60 (73.2%) cases and 22 (26.8%) cases bilaterally, and according to the expansion the TB process was limited to 1-2 segments in 47 (65.3%) cases and extended (≥ 3 segments) in 25 (34.7%) cases.

At the moment of delivery 60 (73.2%) pregnant women were BAAR-, 17 (20.7%) of pregnant women displayed BAAR+, 1 (1.2%) pregnant women – BAAR++ and 4 (4.9%) pregnant women – BAAR+++.

Assessment of extragenital pathology diagnosed in pregnant women under investigation, highlighted a high percentage of the excretory and urinary tract pathology in 15 – 18.3% of cases, in comparison to 7 (5.9%) cases of pregnant women from LM. Gastrointestinal diseases were displayed by 6 (7.3%) of pregnant women from LBA and 6 (5.0%) of pregnant women from LM. Diseases of the cardiovascular system were displayed statistically significant more frequently by the pregnant women with sequelae of the tubercular process, in compari-

Tabelul 1. Repartizarea pacienților din loturile de studiu (%) în funcție de frecvența complicațiilor în evoluția sarcinii prezente.
Table 1. Distribution of patients in study groups (%) according to the frequency of complications in the evolution of the present pregnancy.

Complicația sarcinii <i>Complication of pregnancy</i>	Lot TB activă <i>Active TB group</i> (n=82)	Lot TB sechele <i>TB sequelae group</i> (n=38)	Lot fără TB <i>No TB group</i> (n=119)	χ^2	p
Iminență de avort spontan precoce <i>Imminence of early spontaneous abortion</i>	9 (11%)	3 (8%)	13 (11%)	318	>0,05
Iminență de avort spontan tardiv <i>Imminence of late spontaneous abortion</i>	15 (18%)	5 (13%)	4 (3%)	12,467	<0,01
Iminență de naștere prematură <i>Imminence of premature birth</i>	23 (28%)	9 (24%)	8 (7%)	17,409	<0,05
Patologia sistemului feto-placentar <i>Pathology of fetus-placental system</i>	28 (34%)	12 (32%)	17 (14%)	12,030	<0,01
Anemie feriprivă <i>Iron-deficiency anemia</i>	69 (84%)	22 (58%)	18 (15%)	103,427	<0,001
Edeme în sarcină <i>Oedema in pregnancy</i>	3 (4%)	4 (11%)	4 (3%)	3,621	>0,05
Gestoză precoce <i>Early gestosis</i>	2 (2%)	4 (11%)	7 (6%)	3,392	>0,05
Gestoză tardivă <i>Late gestosis</i>	4 (5%)	2 (5%)	6 (5%)	1,875	>0,05
Total	77 (94%)	27 (71%)	57 (48%)	12,40	<0,001

Notă: test statistic aplicat - χ^2 .

Note: applied statistical test - χ^2 .

tor complicații în lotul gravidelor cu tuberculoză activă, comparativ cu lotul gravidelor fără tuberculoză și lotul cu sechele posttuberculoase (Tabelul 1).

La gravidele din LBA s-a constatat o frecvență înaltă a anemiilor feriprive pe parcursul gestației, comparativ cu gravidele din LBS și din LM - 69 (84,1%), 22 (57,9%) și 18 (15,1%), respectiv; mai frecvent, această complicație gravidele din lotul LBA au dezvoltat-o în trimestrul II (21 - 25,6%) și III (46 - 56,1%) de sarcină, comparativ cu gravidele din lotul LBS (0% și 5 - 13,2%, respectiv) și cu gravidele din LM (4 - 3,4% și 12 - 10,2%, respectiv).

Datele obținute în urma studiului demonstrează o incidență sporită a patologiei sistemului feto-placentar la gravidele din LBA și la gravidele din LBS, comparativ cu gravidele din LM (28 - 34,1%, 12 - 31,6% și 17 - 14,3%, respectiv) (Tabelul 2).

În structura patologiei sistemului feto-placentar la gravidele din LBA s-a apreciat o incidență crescută a oligoamniosului care, frecvent, este asociat cu retardul fetal (6 - 7,3%), față de LBS (4 - 0,5%) și LM (1 - 0,8%), RDIUF de tip hipotrofic (18 - 22,0%); hipoxiei cronice intrauterine a fătului (8 - 9,8%); IFP cronice (6 - 15,8%). Majoritatea cazurilor de IFP cronică (5 - 50,0%) au fost diagnosticate în trimestrul III de sarcină, fiind în funcție de forma clinică și faza procesului TB activ la gestantele din LBA.

Pentru evaluarea particularităților evoluției nașterii la femeile din loturile de studiu, a fost studiat: termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii, durata nașterii *per vias naturalis*, incidența și structura operațiilor cezariene, complicațiile în travaliu.

son to the pregnant women without tuberculosis - 7 (18.4%) and 5 (4,2%).

The analysis of pregnancy evolution established the high incidence of different complications in the group of pregnant women with active tuberculosis, in comparison to the group of the pregnant women without tuberculosis and group with post tuberculous sequelae (Table 1).

In pregnant women from LBA, a high frequency of iron deficiency anemia during gestation was found, in comparison to the pregnant women from LBS and LM (69 - 84.1%, 22 - 57.9% and 18 - 15.1%, respectively). This complication more frequently was developed in pregnant women in the second trimester of pregnancy from the LBA group (21 - 25.6%) and third (46 - 56.1%), in comparison to the pregnant women from the LBS group (0% and 5 - 13.2%) and pregnant women from LM (4 - 3.4% and 12 - 10.1%).

Following the study, the data acquired shows a high incidence of the feto-placental system pathology in pregnant women from LBA and in pregnant women from LBS, in comparison to the pregnant women from LM (28 - 34.1%, 12 - 31.6% and 17 - 14.3%, respectively) (Table 2).

In the structure of the feto-placental system pathology in pregnant women from LBA, it was recorded an increased incidence of the oligohydramnios, which is frequently associated with retarded foetus (6 - 7.3%) in comparison to LBS (4 - 10.5%) and LM (1 - 0.8%), RDIUF of hypotrophic type (18 - 22.0%); intrauterine chronic hypoxia (8 - 9.8%); chronic IFP (6 - 15.8%). Most of chronic IFP cases (5 - 50.0%) were diagnosed in the third trimester of pregnancy, being according to

Tabelul 2. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de complicațiile sistemului feto-placentar.
Table 2. Distribution of women in study groups according to the complications of the fetus-placental system.

Complicația sistemului feto-placentar <i>Fetus-placental system complications</i>	Lot TB activă <i>Active TB group</i> (n=82)	Lot TB sechele <i>TB sequelae group</i> (n=38)	Lot fără TB <i>No TB group</i> (n=119)	χ^2	p
IFP cronică <i>Chronic FPI</i>	7 (9%)	6 (16%)	3 (3%)	8,796	<0,05
Polihidroamnios <i>Polyhydramnios</i>	3 (4%)	2 (5%)	1 (1%)	2,974	>0,05
Oligoamnios <i>Olygamnios</i>	6 (7%)	4 (11%)	1 (1%)	8,249	<0,001
RDIUF <i>IDDF</i>	21 (26%)	6 (16%)	14 (12%)	12,812	<0,01
Hipoxia cronică intrauterină <i>Chronic intrauterine hypoxia</i>	8 (10%)	5 (13%)	3 (3%)	7,090	<0,05
Total <i>Total</i>	28 (34%)	12 (32%)	17 (14%)	11,489	<0,01

Notă: test statistic aplicat – χ^2 .

Note: applied statistical test – χ^2 .

Tabelul 3. Repartizarea pacientelor din loturile de studiu (%) în funcție de termenul de finalizare a sarcinii.
Table 3. Distribution of patients in study groups (%) according to the term of birth.

Termenul de finalizare a sarcinii <i>Term of birth</i>	Lot TB activă <i>Active TB group</i> (n=82)	Lot TB sechele <i>TB sequelae group</i> (n=38)	Lot fără TB <i>No TB group</i> (n=119)	χ^2	p
Naștere la termen <i>Delivery at term</i>	66 (81%)	33 (87%)	105(88%)	126,345	>0,05
Naștere prematură <i>Premature birth</i>	10 (12%)	5 (13%)	12(10%)	6,803	>0,05
Naștere posttermen <i>Post-term birth</i>	6 (7%)	0 (0%)	2(2%)	1,131	>0,05

Notă: test statistic – aplicat χ^2 .

Note: applied statistical test – χ^2 .

Analiza nu a constatat diferențe statistic semnificative ($p>0,05$) în toate loturile de studiu în privința finalizării sarcinii prin naștere la termen (66 – 80,5% la gravidele din LBA, 33 – 86,8% la gravidele din LBS și 105 – 88,2% la gravidele din LM), deși a fost relevată o tendință de creștere a acestui indicator la gravidele fără tuberculoză (Tabelul 3).

În toate loturile de studiu a prevalat conduita *per vias naturalis* (78 – 95,1% în LBA, 97 – 81,5% în LM și 35 – 92,1% în LBS). Doar 4 (4,9%) cazuri din LBA s-au rezolvat prin operație cezariană. Indicațiile pentru operația cezariană au fost următoarele: decolare prematură de placenta normal inserată, placenta praevia, prezentație pelviană, făt macrosom cu insuficiența forțelor de contracție, rebelă la tratament.

În lotul pacientelor cu tuberculoză activă, a predominat nașterea complicată *per vias naturalis*, comparativ cu gravidele fără tuberculoză (56 – 71,8% și 51 – 52,6%, respectiv), de aceea, doar circa 1/3 din nașteri au decurs fiziologic la pacientele cu tuberculoză activă (22 – 28,2%).

Analizând evoluția clinică a nașterii în loturile studiate, a fost estimată o incidență sporită a nașterilor rapide și fulminante, a insuficienței forțelor de contracție primare și secundare, ruperea prematură a pungii amniotice, la pacientele din

the clinical form and phase of active TB in the pregnant women from LBA.

For assessing the peculiarities of the delivery evolutions in women from the study groups, the following were studied: the term and way of finishing the pregnancy, duration of partuition *per vias naturalis*, incidence and structure of caesarean operations, labour complications.

The analysis did not find any statistically significant differences ($p>0.05$) in all study groups upon completion of pregnancy by delivery on term: 66 (80.5%) – in pregnant women from LBA, 33 (86.8%) – in pregnant women from LBS and 105 (88.2%) – in pregnant women from LM), though it was revealed a tendency of growth of this indicator in the in pregnant women without tuberculosis (Table 3).

In all the study groups prevailed the *per vias naturalis* conduct (78 – 95.1% in LBA, 97 – 81.5% in LM and 35 – 92.1% in LBS). Only 4 (4.9%) cases of LBA were finished with caesarean operation. The indications for caesarean operation were the following: apoplexia uteroplacentalis normally inserted, placenta praevia, breech position, fetal macrosomia with insufficiency of contraction forces, rebellious upon treatment.

Tabelul 4. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de complicații și perioada de naștere.
Table 4. Distribution of women in study groups according to the complications of labor and delivery period.

Complicația nașterii <i>Complication of labor</i>	Lot TB activă <i>Active TB group</i> (n=82)	Lot TB sechele <i>TB sequelae group</i> (n=38)	Lot fără TB <i>No TB group</i> (n=119)	χ^2	p
<i>Prima perioadă de naștere // First period of labor</i>					
RPPA <i>RPPA</i>	27 (33%)	10 (26%)	32 (27%)	1,005	>0,05
Insuficiența primară a forțelor de contracție <i>Primary insufficiency of the contraction forces</i>	8 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	15,848	>0,05
Insuficiența secundară a forțelor de contracție <i>Secondary insufficiency of the contraction forces</i>	5 (6%)	0 (0%)	2 (2%)	4,695	>0,05
Total complicații <i>Total of complications</i>	35 (43%)	13 (34%)	34 (29%)	20,043	<0,05
<i>A doua perioadă de naștere // Second period of labor</i>					
Insuficiența secundară a forțelor de contracție <i>Secondary insufficiency of the contraction forces</i>	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3,862	>0,05
Naștere rapidă și fulminantă <i>Rapid and fulminant delivery</i>	16 (20%)	5 (13%)	9 (8%)	6,330	<0,05
Traumatism obstetrical matern <i>Maternal obstetrical traumatism</i>	37 (45%)	16 (42%)	21 (18%)	19,769	<0,001
Total complicații <i>Total of complications</i>	48 (59%)	23 (61%)	49 (41%)	32,833	<0,05
<i>A treia perioadă de naștere // Third period of labor</i>					
Total complicații <i>Total of complications</i>	8 (10%)	6 (16%)	27 (23%)	16,749	<0,001
Total complicații <i>Total of complications</i>	56 (72%)	25 (71%)	51 (53%)	8,161	<0,01

Notă: test statistic aplicat $-\chi^2$.

Note: applied statistical test - χ^2 .

LBA. În baza datelor obținute, se atestă o rată înaltă de traumatism obstetrical la gravidele din LBA, comparativ cu gravidele din LBS și LM (Tabelul 4).

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ($p>0,05$) în toate loturile de studiu cu privire la durata totală a nașterii (527,3±24,3 minute la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 451,7±37,7 minute la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 556,9±18,6 minute la gravidele fără tuberculoză), durata perioadei a II-a de naștere (31,1±1,9 minute la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 31,7±3,7 minute la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 34,9±1,8 minute la gravidele fără tuberculoză). Circa la 1/3 din pacientele din LBA durata nașterii a constituit până la 7 ore.

Pierderea medie de sânge în nașterea naturală, de asemenea, era similară în toate loturile de studiu (284,2±12,6 ml la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 267,1±19,1 ml la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 289,8±15,3 ml la gravidele fără tuberculoză), însă ținem să relatăm despre 2 cazuri de placentă aderens în LBA, cu pierdere de sânge peste 500 ml.

Evaluarea perioadei post-partum a constatat complicații (subfebrilitate, lohiometrită, endometrită, mastită, lactostază, dehiscența suturii) după naștere, statistic semnificativ mai frec-

In the group of patients with active tuberculosis prevailed the complicated delivery *per vias naturalis*, in comparison to the pregnant women without tuberculosis (56 – 71.8% and 51 – 52.6%), for this reason only approximately 1/3 of births were physiological in the patients with active tuberculosis (22 – 28.2%).

Having analysed the clinical evolution of delivery in the studied groups, it was estimated an increased incidence of rapid and fulminant parturitions, insufficiency of primary and secondary contraction forces, RPPA, in patients from LBA. Based on the obtained data, was attested a high ratio of obstetrical trauma in pregnant women from LBA, in comparison to the pregnant women from LBS and LM (Table 4).

There were found no significant statistical differences ($p>0.05$) in the study groups regarding the total duration of delivery (527.3±24.3 minutes – in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 451.7±37.7 minutes – in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 556.9±18.6 minutes – in pregnant women without tuberculosis); duration of the second period of delivery (31.1±1.9 minutes – in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 31.7±3.7 minutes – in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 34.9±1.8 minutes – in pregnant women without tuberculosis). Approximately 1/3

vente doar în lotul gravidelor LBA, comparativ cu gravidele LM (6 – 7,3% și 1 – 0,8%, respectiv).

S-a apreciat că alăptarea la sân a fost permisă doar în 60 (73,2%) dintre cazuri de gravide din LBA, comparativ cu LBS și LM (36 – 94,8% și 119 – 100,0%, respectiv). Nu s-a permis alăptarea la sân a mamelor cu infecție HIV – 13,6% (3 cazuri), cu MDR – 22,7% (5 cazuri), cu BAAR+++ – 13,6% (3 cazuri), cu BAAR+ cu distrucție și diseminare – 45,5% (11 cazuri).

Evaluarea caracteristicilor nou-născutului nu a constatat diferențe statistic semnificative în toate loturile de studiu cu privire la numărul de copii născuți vii (81 – 98,8% la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 38 – 100,0% la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 119 – 100,0% la gravidele fără tuberculoză), numărul de copii născuți la termen (72 – 87,8% la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 32 – 84,2% la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 105 – 88,2% la gravidele fără tuberculoză), numărul de copii născuți prematur (10 – 12,2% la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, 6 – 15,8% la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos și 12 – 10,1% la gravidele fără tuberculoză).

Analiza copiilor născuți prematur în funcție de termenul de gestație este prezentată în Tabelul 5.

Aprecierea stării nou-născuților la naștere s-a efectuat după scorul Apgar. Reieșind din datele obținute, în majoritatea cazurilor, starea generală a copiilor incluși în studiu a fost satisfăcătoare. O mare parte dintre ei au fost apreciați cu 7-8 puncte după scorul Apgar (Tabelul 4). Într-un caz din lotul de studiu s-a constatat moartea intranatală a fătului prematur cu greutatea de 1248 g.

Un moment special, care are o influență directă asupra indicilor perinatali, aparține masei corporale a nou-născuților la naștere. În urma studiului realizat, s-a constatat că majoritatea copiilor născuți în toate loturile de studiu au avut o masă corporală peste 3000 g. Totodată, în LBA fiecare al 7-lea copil s-a născut cu pondere <2500 g, 5 (6,1%) copii – cu greutate sub 2000 g și 6 (7,3%) copii – cu greutate în limitele 2000-2499 g. Suplimentar, pe parcursul cercetării, a fost scos în eviden-

of the patients from LBA the duration of delivery was up to 7 hours.

The average loss of blood in the natural delivery, was also similar in all study groups (284.2±12.6 ml – in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 267.1±19.1 ml – in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 289.8±15.3 ml – in pregnant women without tuberculosis), but it is worthy mentioning 2 cases of placenta adherens in LBA with a loss of blood of over 500 ml.

The assessment of postpartum period found complications (subfebrility, lochiometra, endometritis, mastitis, milk stasis, suture dehiscence) after parturition, statistically significant more frequent in the LBA group of pregnant women only, in comparison to the LM pregnant women (6–7.3% and 1–0.8%).

It has been considered that breastfeeding was allowed in 60 – 73.2% cases of pregnant women from LBA, in comparison to LBS and LM (36 – 94.8% and 119 – 100.0%, respectively). Breastfeeding was not allowed to mothers with HIV infection – 13.6% (3 cases), with MDR – 22.7% (5 cases), with BAAR+++ – 13.6% (3 cases), with BAAR+ with destruction and dissemination – 45.5% (11 cases).

Assessment of newborns characteristics, regarding the number of alive newborns, found no statistically significant differences in all study groups (81 – 98.8% in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 38 – 100.0% in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 119 – 100.0% in pregnant women with no tuberculosis), number of children born on time (72 – 87.8% in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 32 – 84.2% in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 105 – 88.2% in pregnant women without tuberculosis), number of children born prematurely (10 – 12.2% in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, 6 – 15.8% in pregnant women with sequelae of the tuberculous process and 12 – 10.1% in pregnant women without tuberculosis).

In Table 5 is displayed the analysis of children prematurely born according to the term of gestation.

Assessment of the newborns' condition upon birth was

Tabelul 5. Repartizarea copiilor născuți prematur la pacientele din loturile de studiu (%) în funcție de termenul de gestație.
Table 5. Distribution of the premature new borns in the patients of the study group (%) according to the gestation period.

Termenul de gestație Gestation term	Lot TB activă Active TB group (n=82)	Lot TB sechele TB sequelae group (n=38)	Lot fără TB No TB group (n=119)	χ^2	p
26-28 săptămâni 26-28 weeks	1 (10%)	2 (40%)	1 (8%)	1,328	<0,05
29-30 săptămâni 29-30 weeks	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0,191	<0,05
31-33 săptămâni 31-33 weeks	3 (30%)	1 (20%)	5 (42%)	1,693	>0,05
34-36 săptămâni 34-36 weeks	6 (60%)	2 (40%)	5 (42%)	1,327	>0,05
Total nașteri premature Total of premature births	10 (12%)	5 (13%)	12 (10%)	4,903	>0,05

Notă: test statistic aplicat – χ^2 .

Note: applied statistical test – χ^2 .

Tabelul 6. Repartizarea nou-născuților din loturile de studiu în funcție de scorul Apgar în primul minut de viață.**Table 6.** Distribution of the premature new borns in study groups according to the Apgar score in the first minute of life.

Scorul Apgar în primul minut de viață Apgar score in the first minute of life	Lot TB activă Active TB group (n=82)	Lot TB sechele TB sequelae group (n=38)	Lot fără TB No TB group (n=119)	χ^2	p
8-10 puncte 8-10 points	50 (62%)	23 (61%)	55 (46%)	11,653	>0,05
6-7 puncte 6-7 points	28 (35%)	12 (32%)	59 (50%)	6,029	>0,05
1-5 puncte 1-5 points	3 (4%)	3 (8%)	5 (4%)	1,128	>0,05

Notă: test statistic aplicat – χ^2 .

Note: applied statistical test – χ^2 .

ță faptul că masa mică a nou-născuților (<2500 g) descrește proporțional, atât în funcție de forma clinică și faza procesului TB, cât și de durata tratamentului administrat: cu cât procesul specific este mai activ și tratamentul prescris este nerespectat, cu atât incidența nașterilor cu feți mai mici de 2500 g este mai frecventă, suferința fetală este mai pronunțată și riscul de dezvoltare a RDIUF este mai sporit.

Rata de vaccinare cu BCG la a 2-a zi de viață a fost statistic semnificativ mai mică în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele fără tuberculoză (69 – 85,2% și 116 – 97,5%, respectiv), și în lotul gravidelor cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu gravidele fără tuberculoză (31 – 81,6% și 116 – 97,5%, respectiv). Vaccinarea nu s-a efectuat la 12 (14,8%) copii în LB, ca și contraindicații fiind pneumopatia infecțioasă intrauterină, infecția intrauterină, icterul grav neonatal. E important să menționăm faptul că la realizarea vaccinării cu BCG la copiii născuți de la mame cu TB activă, nu s-a ținut cont de statutul bacilifer al mamei, după cum relatează datele literaturii de specialitate și protocoalele internaționale.

Analiza pierderilor postnatale precoce în greutate la nou-născuți a constatat că circa 1/3 din copiii născuți din LB au prezentat pierderi patologice postnatale în greutate, comparativ cu gravidele cu sechele ale procesului tuberculos (25 – 30,9% și 4 – 10,5%, respectiv) și cu gravidele fără tuberculoză (25 – 30,9% și 6 – 5,0%, respectiv).

TB are un impact negativ asupra stării nou-născutului, ceea ce se caracterizează prin incidență sporită de morbiditate perinatală (Tabelul 7).

Anomalii congenitale de dezvoltare au fost constatate statistic semnificativ mai frecvent în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele fără tuberculoză (4 – 4,9% și 0 – 0%, respectiv). Din toate cazurile de anomalii congenitale constatate, doar într-un singur caz tratamentul antituberculos specific cu preparate de I linie a fost administrat în trimestrul I de sarcină, dezvoltând fetopatie medicamentoasă cu malformație cardiacă la nou-născut. În celelalte cazuri, tratamentul specific a fost administrat începând cu trimestrul III de sarcină, când impactul posibil embrio- sau fetotoxic al preparatelor antituberculoase este deja depășit.

made under Apgar score. Based on the obtained data, in most of the cases, the general condition of the children included in the study was satisfying. Great parts of them were given 7-8 points under Apgar score (Table 4). In one case in the study group, was ascertained the intranatal death of the premature fetus with the weight of 1248 g.

A special moment that has a direct influence on the perinatal indices belongs to the body weight of the new borns upon birth. Following the study it was found, that most of the children born in all the study groups had a bodily weight of over 3000 g. At the same time, in LBA, every 7th child was born with the weight of <2500 g, 5 – 6.1% children with the weight under 2000 g and 6 – 7.3% children with the weight within the limits 2000-2499 g. Additionally, during the research, it has been outlined that the small weight of the newborns (<2500 g) decreases proportionally according to the clinical form and phase of the TB process, as well as duration of the treatment: the more active the specific process was and the treatment prescribed was not observed, the more frequent was the incidence of births with small fetuses, less than 2500 g, fetal suffering was more pronounced and the risk of developing RDIUF was higher.

The vaccination rate with BCG on the 2nd day of life, was statistically significantly lower in the group of pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, in comparison to the pregnant women without tuberculosis (69 – 85.2% și 116 – 97.5%); in the group of pregnant women with sequelae of the tuberculous process, in comparison to the pregnant women without tuberculosis, (31 – 81.6% și 116 – 97.5%). Vaccination has not been carried out to 12 – 14.8% children in LB, as contraindications there were intrauterine infectious pneumonia, intrauterine infection, severe neonatal jaundice. It is important to mention that upon vaccination with BCG of children born from mothers with active TB, the bacillary status of the mother has not been taken into account, as the data of the specialized literature and international protocols reported.

Analysis of early postnatal losses in weight in newborns ascertained that approximately 1/3 of children born from LB displayed pathologic postnatal weight losses, in comparison to the pregnant women with sequelae of the tuberculous process (25 – 30.9% and 4 – 10.5%), and pregnant women without tuberculosis (25 – 30.9% and 6 – 5.0%, respectively).

Tabelul 7. Structura patologiei neonatale la nou-născuții din loturile de studiu.
Table 7. Structure of the neonatal pathology in newborns from the study group.

Complicația sistemului feto-placentar <i>Complication of the fetus-placental system</i>	Lot TB activă <i>Active TB group</i> (n=82)	Lot TB sechele <i>TB sequelae group</i> (n=38)	Lot fără TB <i>No TB group</i> (n=119)	χ^2	p
Infecție intrauterină <i>Intrauterine infection</i>	9 (11%)	5 (13%)	0 (0%)	15,071	<0,01
Sindrom de aspirație <i>Aspiration syndrome</i>	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	9,899	<0,01
Anomalii congenitale de dezvoltare <i>Congenital developing anomalies</i>	4 (5%)	2 (5%)	0 (0%)	6,166	<0,05
Traumatism natal <i>Birth traumatism</i>	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	3,909	>0,05
Cefalohematom <i>Cefalohematoma</i>	2 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	0,971	>0,05
Anemie posthemoragică <i>Post-hemorrhagic anemia</i>	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,946	>0,05
Pneumopatie aspirațională <i>Aspiration pneumonia</i>	8 (10%)	3 (8%)	0 (0%)	11,763	<0,01
RDIUF <i>RDIUF</i>	20 (25%)	6 (16%)	15 (13%)	5,003	<0,01
Hemoragie / ischemie periferică <i>Hemorrhage / peripheral ischaemia</i>	20 (25%)	7 (18%)	14 (12%)	5,693	<0,01
Patologie cardiacă <i>Cardiac pathology</i>	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,946	>0,05
Total <i>Total</i>	40 (50%)	16 (42%)	27 (23%)	16,161	<0,001

Notă: test statistic aplicat – χ^2 .

Note: applied statistical test – χ^2 .

Discuții

Datele obținute sunt concordate cu datele savanților străini (Mnyani C., McIntyre J., 2011) care subliniază incidența sporită a complicațiilor sarcinii și nașterii la femeile cu tuberculoză activă a organelor respiratorii [2]. Conform surselor bibliografice (McCarthy F. *et al.*, 2006), evoluția complicată a sarcinii și nașterii la acest contingent de femei se întâlnește în 40,0-43,1% din cazuri, iar conform datelor obținute – până la 70% din cazuri [12].

Frecvența anemiei feriprive în rândul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii (conform datelor obținute – cca 80%) este mult mai sporită decât media în populație (15-20% conform datelor Loto O., Awowole I., 2012). Aceasta este determinată de intoxicația tuberculoasă în organismul femeii și consumul de fier necesar pentru dezvoltarea fătului [10].

Din cauza saturației insuficiente a sângelui cu oxigen și hipoxia tisulară la gravidele cu proces tuberculos activ, apare insuficiența cardio-pulmonară, care determină dezvoltarea insuficienței feto-placentare și sporirea incidenței retardului de creștere intrauterină a fătului [13, 14].

Conform Ghosh K. *et al.* (2011), una dintre cele mai frecvente complicații ale travaliului la contingentul studiat de paciente, este ruperea prematură a pungii amniotice, cauzată de infectarea membranelor amniotice și scăderea rezistenței lor

TB has a negative impact on the condition of the new born, which was characterized by increased incidence of perinatal morbidity (Table 7).

Congenital abnormalities of development were found statistically significantly more frequent in the group of pregnant women with active tuberculosis of the respiratory organs, in comparison to the pregnant women without tuberculosis (4 – 4.9% and 0 – 0%). Of all congenital abnormality cases found, in only one case the specific tuberculous treatment with drug preparations of the first line was administered in the first trimester of pregnancy, developing medication fetopathy with heart malformation in the newborn. In the other cases the the specific treatment was administered starting with the third trimester of pregnancy, when the possible embryo- or foeto-toxic impact of antituberculous drugs has already passed.

Discussion

The obtained data are concorded with the data of the foreign scientists (Mnyani C., McIntyre J., 2011) which underlines the increased incidence of the pregnancy and delivery complications in women with active tuberculosis of the respiratory organs [2]. According to the bibliographic sources (McCarthy F. *et al.*, 2006) the complicated evolution of pregnancy and delivery of this contingent of women is found in 40,0-43,1% cases, and according to the data obtained – up to 70% cases [12].

[6]. Rezultatele studiului nostru au confirmat aceste date, obținând incidența de 32,9%.

Pillay T. *et al.* (2004), similar rezultatelor studiului dat, sugerează micșorarea duratei totale a nașterii și creșterea numărului de nașteri rapide și precipitate, fiind însoțite de o incidență sporită a traumatismului postnatal matern și fetal [15].

Conform datelor lui Ghosh K. *et al.* (2011), precum și celor obținute de către noi, procesul tuberculos se întâlnește, mai frecvent, printre multipare și, mai rar, printre primipare [6].

Analiza particularităților anamnestice extragenitale a constatat semnificativ mai frecvent afecțiuni ale sistemului respirator, sistemului cardiovascular, sistemului excreto-urinar, afecțiuni cronice ale ficatului și tabagism la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele fără tuberculoză. S-a apreciat o corelație directă între forma clinică și faza tuberculozei active și gradul anemiei feriprive pe parcursul gestației.

Analiza evoluției sarcinii prezente a constatat complicații (anemie feriprivă, iminență de avort spontan, iminență de naștere prematură) mult mai frecvent la gravidele cu tuberculoză activă a organelor respiratorii și la gravidele cu sechele ale procesului tuberculos, comparativ cu gravidele fără tuberculoză.

Evaluarea nou-născuților a diagnosticat patologii neonatale, precum infecție intrauterină, sindromul de aspirare, anomalii congenitale de dezvoltare, pneumopatia aspirațională, hemoragia / ischemia periferică, encefalopatia hipoxică ischemică și RDIUF, mai frecvent, în lotul gravidelor cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, comparativ cu gravidele fără tuberculoză.

Studiul realizat evidențiază noi particularități evolutive ale sarcinii pe fundal de TB a organelor respiratorii, fapt ce facilitează înțelegerea atât a mecanismelor fiziologice, cât și a celor patologice, care se desfășoară în organismul gravidei cu sau fără TB, moment de mare importanță în abordarea corectă a tacticii de conduită a gravidelor cu TB activă și a nou-născuților. Datele obținute în studiu completează cunoștințele medicilor obstetricieni-ginecologi referitor la algoritmul de conduită la gravide cu TB, atât în sectorul primar, cât și în instituțiile medicale de nivelul II și III de asistență medicală perinatală.

Comparativ cu studiile citate în lucrare, studiul nostru a fost unul retrospectiv, prin extragerea datelor din documentația medicală, care a fost completată de diferit personal medical, fapt ce ar constitui un anumit factor de bias.

Concluzii

La studierea particularităților de evoluție a sarcinilor, s-a constatat că rata complicațiilor sarcinii la gravidele cu tuberculoză activă este semnificativ mai mare, comparativ cu rata complicațiilor din lotul martor. La pacientele cu tuberculoză activă s-au înregistrat de 2 ori mai frecvent complicații (anemie feriprivă, iminență de avort spontan tardiv, iminență de naștere prematură) și de 2,4 ori mai frecvent afecțiuni ale sistemului feto-placentar (oligoamnios, RDIUF de tip hipotrofic, hipoxie cronică intrauterină). Acest fapt confirmă relația pa-

The frequency of iron deficiency anemia among pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs (according to the data obtained approximately 80%) is much more increased than the average in population (15-20% according to the Loto O., Awowole I., 2012). The tuberculous intoxication of the woman's body and consumption of iron necessary for the development of the fetus have determined this [10].

Due to insufficient saturation of blood with oxygen and tissue hypoxia in pregnant women with active tuberculous process appears the cardiopulmonary insufficiency, which determines the development of feto-placental insufficiency and increase of the incidence of intrauterine growth retardation of the fetus [13, 14].

According to Ghosh K. *et al.* (2011), one of the most frequent complications of the labour in the studied contingent of patients is the premature rupture of the amniotic sac, caused by the infection of the amniotic membranes and decrease of their resistance [6]. The results of our research confirmed this data and acquired an incidence of 32.9%.

Pillay T. *et al.* (2004), same as the results of herein research, suggest the decrease of total delivery duration and increase of the number of rapid and precipitated deliveries, accompanied by the increased incidence of the fetal and maternal postpartum trauma [15].

According to the data of Ghosh K. *et al.* (2011), as well as those acquired by us, the tuberculous process is found more frequently among multipara and more rarely among primiparae [6].

The analysis of the extragenital anamnestic peculiarities has significantly found more frequently diseases of the respiratory system, cardiovascular system, excretory and urinary system, chronic diseases of the liver and tobacco smoking in pregnant women with active tuberculosis of the respiratory organs in comparison to the pregnant women without tuberculosis. Has been found a direct correlation between the clinical form and active tuberculosis phase and degree of iron deficiency anemia during gestation.

Analysis of present pregnancy evolution found complications (feriprive anemia, imminence of spontaneous abortion, and imminence of preterm parturition) more frequently in pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs and pregnant women with sequelae of the tuberculous process, in comparison to the pregnant women without tuberculosis.

The evaluation of neonates has diagnosed neonatal pathologies, such as intrauterine infection, aspiration syndrome, congenital anomalies of aspiration pneumopathy development, haemorrhage / peripheral ischaemia, ischaemic hypoxic encephalopathy and RDIUF more frequently in the group of pregnant women with active tuberculosis of respiratory organs, in comparison to the pregnant women without tuberculosis.

The research highlights new pregnancy evolutive peculiarities with TB background of respiratory organs, fact which facilitates the understanding of physiological mechanisms as well as of the pathological ones that happen in the pregnant woman's body with or without TB, a moment of great importance in a correct approach of the conduct tactics of pregnant

togenetică a complicațiilor în sarcină cu intoxicația tuberculoasă.

Cercetarea efectuată prezintă date despre repercusiunile TB active asupra nașterii și travaliului. Gravidele cu TB activă prezentau o evoluție mai complicată a nașterii: RPPA – de 4 ori mai frecvent, naștere rapidă și fulminantă – de 2,6 ori mai frecvent, traumatism obstetrical matern – de 2,6 ori mai frecvent, insuficiența forțelor de contracție – de 9 ori mai frecvent. Astfel, la pacientele cu TB activă doar circa 1/3 din nașteri au decurs fiziologic.

Studiul realizat a demonstrat că tuberculoză activă maternă are un impact negativ asupra nou-născutului, ce se caracterizează prin incidența crescută a RDIUF, sindromului de aspirare, pneumopatiei aspiraționale și infecției intrauterine.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la realizarea cercetării, analiza datelor, scrierea și redactarea manuscrisului. Ambii autori au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Referințe / references

- Jana N., Barik S., Arora N. Tuberculosis in pregnancy – a major maternal and perinatal challenge. *BJOG*, 2011; 118 (9): 1145-1146.
- Mnyani C., McIntyre J. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG*, 2011; 118 (2): 226-231.
- Lin H., Lin H., Chen S. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG*, 2010; 117 (5): 585-590.
- Moga M., Bâgiu N., Pascu A. *et al.* Postponement of pregnancies in women with tuberculosis. *Bulletin of the Transilvania University of Braşov. Series VI: Medical Sciences*, 2013; 6 (1): 49-58.
- Bekker A., Schaaf H., Draper H. *et al.* Tuberculosis disease during pregnancy and treatment outcomes in HIV-infected and uninfected women at a referral hospital in Cape Town. *PLoS One*, 2016; 11 (11): e0164249.
- Ghosh K., Ghosh K., Chowdhury J. Tuberculosis and female reproductive health. *J. Postgrad. Med.*, 2011; 57 (4): 307-313.
- Ngwenya S. Tuberculosis in pregnancy: delayed diagnosis, lost lives. *Pulm. Res. Respir. Med. Open. J.*, 2016; 3 (3): 37-40.
- Ali A., Abdallah T., Rayis D. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of pregnancies associated with tuberculosis in eastern Sudan. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2011; 114 (3): 286-287.
- Mayer K., Mathad J., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin. Infect. Dis.*, 2012; 55 (11): 1532-1549.
- Loto O., Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012; article 379271.
- Keskin N., Yilmaz S. Pregnancy and tuberculosis: to assess tuberculosis cases in pregnancy in a developing region retrospectively and two case reports. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2008; 278 (5): 451-455.
- McCarthy F., Rowlands S., Giles M. Tuberculosis in pregnancy – case studies and a review of Australia's screening process. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2006; 46 (5): 451-455.
- women and neonates with active TB. The obtained data, during the research shall complete the knowledge of the obstetrician-gynecologist doctors on the conduct algorithm in pregnant women with TB, both in the practical sector and in the medical institutions of the second and third levels of perinatal medical assistance.
- In comparison to the researches quoted in the paper, our study was a retrospective one. Extracting data from the medical documentation, which was filled up by different medical staff, could be considered also, a bias factor.

Conclusions

When studying pregnancy evolutive peculiarities it was found that the ratio of pregnancy complications in pregnant women with active tuberculosis is a superior index, in comparison to that from the witness group. In patients with active tuberculosis twice more frequently complications were recorded (feriprive anemia, imminence of late spontaneous abortion, imminence of preterm parturition) and 2.4 times more frequent diseases of the foeto-placental system (oligoamnios, RDIUF of hypotrophic type, intrauterine chronic fetal hypoxia). This fact confirms the pathogenetic relationship of complications in pregnancy with tuberculous intoxication.

The research carried out provides data about the repercussions of active TB on delivery and labour. The pregnant women with active TB displayed a more complicated evolution of delivery: RPPA – 4 times more frequently, rapid and fulminant delivery – 2.6 times more frequently, maternal obstetrical trauma – 2.6 times more frequent, insufficiency of contraction forces – 9 times more frequent. Thus, only approximately 1/3 of deliveries were physiological in patients with active TB.

The realised study demonstrated that the maternal active tuberculosis has a negative impact on neonates, characterized by the increased incidence of RDIUF, aspiration syndrome, aspiration pneumopathy and intrauterine infection.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors` contribution

Both authors contributed equally to the research, data analysis, writing and reviewing of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the article.

- Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis. Ministry of Science and Innovation, Spain, 2010. 222 p.
- Whittaker E., Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early. Hum. Dev.*, 2008, 84 (12): 795-799.
- Pillay T., Khan M., Moodley J. *et al.* Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect. Dis.*, 2004; 4 (3): 155-165.

RESEARCH ARTICLE

Starea microbiocenozei căilor reproductive la femeile cu iminență de avort în primul trimestru de sarcină: studiu descriptiv, pe serie de cazuri

Iryna Romanenko^{1*}, Oleg Golianovsky²

¹Centrul Ucrainian Științifico-Practic de Chirurgie Endocrină, Transplant de Organe și Țesuturi Endocrine al Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina;

²Departamentul de obstetrică și ginecologie nr. 1, Academia Medicală Națională de Educație Postuniversitară, Shuryk, Kiev, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 25.01.2019

Data acceptării spre publicare: 28.05.2019

Autor corespondent:

Iryna Yuriivna Romanenko, dr. șt. med., conferențiar universitar
Cercetător principal

Departamentul de Medicină și Chirurgie Reproductivă
Centrul Ucrainian Științifico-Practic de Chirurgie Endocrină, Transplant de Organe și Țesuturi Endocrine al Ministerului Sănătății al Ucrainei
Panta Klovskiy, 13a, Kiev, Ucraina, 02175
e-mail: iryna.roman2017@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Cauzele iminenței de avort în primul trimestru de sarcină nu întotdeauna pot fi explicate. O posibilă influență ar avea-o starea microbiomei vaginale, însă acest aspect este insuficient studiat.

Ipoteza de cercetare

Iminența de avort în primul trimestru de sarcină ar putea fi asociată cu disbioza căilor genitale inferioare.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prevalența tulburărilor de microbiocenoză la femeile gravide cu iminență de avort în primul trimestru este de 41,67%. Corectarea disbiozei ar putea reduce riscul avortului spontan.

Rezumat

Introducere. Iminența de avort este cea mai frecventă complicație a sarcinii, care apare în 15-20% din cazurile de sarcină și este asociată cu nașterea prematură, greutatea scăzută la naștere, preeclampsia, ruperea prematură a membra-

RESEARCH ARTICLE

Reproductive tract microbiocenosis status in women with imminent abortion in the first trimester of pregnancy: a descriptive, case-series study

Iryna Romanenko^{1*}, Oleg Golianovsky²

¹Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine;

²Department of Obstetrics and Gynecology no. 1, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Manuscript received on: 25.01.2019

Accepted for publication on: 28.05.2019

Corresponding author:

Iryna Yuriivna Romanenko, PhD, associate professor
Leading researcher

Department of Reproductive Medicine and Surgery
Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine
13a, Klovskiy descent, Kiev, Ukraine, 02175
e-mail: iryna.roman2017@gmail.com

What is not known yet, about the topic

The causes of miscarriage in the first trimester of pregnancy cannot always be explained. A possible influence would be the condition of the vaginal microbiome, but this aspect is insufficiently studied.

Research hypothesis

The imminence of abortion in the first trimester of pregnancy could be associated with dysbiosis of the lower genital tract.

Article's added novelty on this scientific topic

The prevalence of microbiocenosis disorders in pregnant women with imminent abortion in the first trimester is 41.67%. Correcting dysbiosis could reduce the risk of miscarriage.

Abstract

Introduction. The threatened abortion is the most common complication of pregnancy, which occurs in 15-20% of pregnancies and is associated with premature birth and low birth weight, pre-eclampsia, premature rupture of the mem-

nelor și decolarea placentei. Potrivit cercetătorilor, dereglările microbiocenozei la gravide conduc spre o evoluție complicată a sarcinii, nașterii și perioadei postpartum, precum și la dezvoltarea proceselor infecțioase și inflamatorii la mamă și făt. Scopul cercetării a fost studiul stării microbiocenozei tractului genital la femeile însărcinate cu iminență de avort în primul trimestru, pentru a îmbunătăți tratamentul și profilaxia și pentru a preveni complicațiile obstetricale și perinatale la astfel de femei.

Material și metode. Au fost examinate 24 de femei în primul trimestru de sarcină, care au fost spitalizate pentru iminență de avort în spitalele din regiunea Luhansk, Ucraina. A fost efectuat un examen clinic și de laborator cuprinzător. Biocenoza vaginală a fost evaluată, folosind metoda bacterioscopică și reacția de polimerizare în lanț (sistemul de testare Femoflor-Screen) în timp real.

Rezultate. Cinci femei (20,83%) au acuzat eliminări patologice din tractului genital, 1 (4,17%) femeie a acuzat senzații de mâncărime și arsură, iar 4 (16,67%) paciente nu prezentau acuze, dar au observat că numărul secrețiilor din tractul genital a crescut ușor în timpul sarcinii. Au fost observate manifestări clinice ale unei dereglări a microbiocenozei vaginale (eliminări, hiperemie) la 8 (33,33%) paciente. Utilizând metoda microscopică și sistemul de testare Femoflor-Screen, normocenoza a fost detectată în 14 (58,33%) cazuri, vaginita nespecifică – în 6 (25,00%) cazuri, candidoza vaginală – în 2 (8,33%) cazuri, vaginoza bacteriană – în 1 (4,17%) caz, tricomonioza – în 1 (4,17%) caz. La compararea rezultatelor obținute folosind metoda microscopică și testul Femoflor-Screen, s-au obținut rezultate concordante pentru 20 de probe (83,33%), iar în 4 (16,67%) cazuri au fost obținute rezultate discordante.

Concluzii. Prevalența tulburărilor de microbiocenoză la femeile gravide cu iminență de avort în primul trimestru este de 41,67%. Utilizarea integrată a metodei microscopice și a sistemului de testare Femoflor-Screen permite, în cele mai multe cazuri, identificarea diverselor forme de infecții vulvo-vaginale și cervicale cu verificarea factorului etiologic, precum și stabilirea portajului asimptomatic de bacterii și candida, care este de o importanță fundamentală pentru alegerea tacticii terapeutice.

Cuvinte cheie: sarcină, iminență de avort, microfloră vaginală, microbiocenoză, diagnostic de laborator, reacție de polimerizare în lanț.

Introducere

Iminența de avort (IA) este cea mai frecventă complicație a sarcinii, care apare în 15-20% dintre cazurile de sarcină în evoluție și este asociată cu nașterea prematură, greutatea scăzută la naștere, preeclampsia, ruperea prematură a membranelor, decolarea placentei [1]. În lume, anual, 13 milioane de copii (10% din nașteri) se nasc prematur [2]. Nașterea prematură este cauza pentru aproape jumătate din mortalitatea infantilă din Statele Unite [3].

În pofida succeselor în studiul etiologiei, patogenezei și

branes, placental abruption. According to researchers, microbiocenosis disorders in pregnant women lead to a complicated course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, as well as the development of infectious and inflammatory processes in the mother and fetus. The purpose of this research was to study the state of the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women with threatened abortions in the first trimester in order to improve therapeutic and preventive measures and to avoid obstetric and perinatal complications in such women.

Material and methods. The study included 24 pregnant women in the first trimester of pregnancy, who were hospitalized because of the threatened abortion in the hospitals, located in the Luhansk region. A comprehensive clinical and laboratory examination, assessment of the vaginal biocenosis by the bacterioscopic method and using the polymerase chain reaction with the help of the Femoflor-Screen test system in real time mode were carried out.

Results. Five (20.83%) women complained about the presence of pathological discharge from the genital tract, 1 (4.17%) woman was concerned with itching and burning, 4 (16.67%) patients did not complain, but noticed that the amount of discharge from the genital tract increased slightly during the pregnancy. Clinical manifestations of vaginal microbiocenosis disorders (discharge, hyperemia) were observed in 8 (33.33%) patients. When using the microscopic method and the Femoflor-Screen test system, normocenosis was found in 14 (58.33%), nonspecific vaginitis – in 6 (25.00%), vaginal candidiasis – in 2 (8.33%), bacterial vaginosis – in 1 (4.17%) and trichomoniasis – in 1 (4.17%) woman. When comparing the results obtained using the microscopic method and the Femoflor-Screen test, concordant results were obtained for 20 (83.33%) samples, while in 4 (16.67%) cases – discordant results were obtained.

Conclusions. The prevalence of microbiocenosis disorders among pregnant women with threatened abortions in the first trimester was 41.67%. The combined use of the microscopic method and the Femoflor-Screen test system makes it possible, in most cases, to identify various forms of vulvovaginal and cervical infections with verification of the etiological factor, as well as to establish asymptomatic bacterial and candida carriage, which is crucial for the choice of treatment tactics.

Key words: pregnancy, threatened abortion, vaginal microflora, microbiocenosis, laboratory diagnostics, polymerase chain reaction.

Introduction

The threatened abortion (TA) is the most common pregnancy complication, which occurs in 15-20% of the cases of ongoing pregnancy and is associated with premature birth, low birth weight, preeclampsia, premature rupture of the membranes and placental abruption [1]. Annually, 13 million children (10% of births) from the whole world are born prematurely [2]. Preterm birth is responsible for nearly half of all infant mortality in the United States [3].

dezvoltării diverselor metode pentru diagnosticarea și tratarea iminenței de avort, frecvența avortului rămâne constantă [4].

În timpul sarcinii, nivelurile de estrogen și progesteron se modifică, ceea ce duce la modificări fiziologice ale tractului genital inferior al femeilor însărcinate, cum ar fi modificarea pH-ului, modificarea imunității locale, care pot duce, uneori, la creșterea concentrației de bacterii anaerobe și a altor microorganisme patogene din vagin [5, 6, 7].

Proiectul „Microbiomul uman”, finalizat în 2012, a caracterizat compoziția microbiomului din diferite părți ale corpului persoanelor sănătoase de diferite naționalități, inclusiv, microbiomul vaginal în timpul sarcinii [8]. S-a stabilit că susceptibilitatea la efectele adverse ale sarcinii depinde de compoziția și structura microbiomului vaginal în timpul sarcinii. Conform datelor recente, infecțiile și modificările sistemului imunitar al mucoaselor tractului genital sunt considerate unul dintre principalii declanșatori ai majorității nașterilor premature [9, 10, 11].

O serie de publicații științifice au arătat că modificările disbiotice ale microflorei vaginale duc la o decurgere complicată a sarcinii, nașterii și perioadei postpartum, precum și la dezvoltarea proceselor infecțioase și inflamatorii la mamă și făt [12-15].

Potrivit multor autori, clarificarea relației microbiocenozei vaginale, imunității locale și înnăscute, aspectelor biologice moleculare și studierea stării de microcenoză vaginală va permite prezicerea dezvoltării proceselor patologice, iar identificarea în timp util a femeilor însărcinate cu risc ridicat de complicații infecțioase și corecția precoce a disbiozei vaginale va reduce frecvența complicațiilor la mamă, făt și nou-născut [16, 17, 18].

În această ordine de idei, scopul studiului a fost studierea stării microbiocenozei tractului genital la femeile însărcinate cu iminență de întrerupere a sarcinii în primul trimestru, pentru a îmbunătăți tratamentul și măsurile profilactice și a preveni complicațiile obstetricale și perinatale la acestea.

Material și metode

Au fost examinate 24 de femei în primul trimestru de sarcină, care au fost spitalizate pentru iminență de avort în spitalele din orașul Rubezhnoye, Lisichansk, regiunea Luhansk (Ucraina) în 2015-2016. Înainte de începerea examinării, fiecare femeie a semnat un Acord Informat al pacientului pentru efectuarea diagnosticului, tratamentului și prelucrării datelor cu caracter personal.

Criteriile de includere în grupul principal au fost: consimțământul informat al femeii, prezența simptomelor de iminență de avort, vârsta gestațională, corespunzătoare primului trimestru de sarcină.

Observarea și examinarea clinică a femeilor au fost realizate în conformitate cu recomandările prevăzute în Ordinul Ministerului Sănătății din Ucraina din 15 iulie 2011 nr. 417 „Cu privire la organizarea asistenței obstetrice și ginecologice ambulatorii în Ucraina” și celui din 3 noiembrie 2008 nr. 624 – Protocolul clinic „Avortul spontan”. Toate femeile însărcinate

Despite accomplishments in the study of etiology, pathogenesis, and the development of various methods of diagnosis and treatment of the threatened abortion, the frequency of miscarriage remains stable [4].

During pregnancy, estrogen and progesterone levels change, leading to physiological changes in the lower genital tract of pregnant women, such as a change in the pH, change in local immunity, which can sometimes lead to an increase in the concentration of anaerobic bacteria and other pathogenic microorganisms in the vagina [5, 6, 7].

The Human Microbiome Project, completed in 2012, characterized the microbiome composition of various parts of the body of healthy people of different nationalities, including the vaginal microbiomes during the pregnancy [8]. It was established that the susceptibility to the adverse effects of pregnancy depends on the composition and structure of the vaginal microbiome during pregnancy. According to recent data, infection and changes in the immune system of the mucous membranes of the genital tract are considered as some of the main primary triggers of most preterm births [9, 10, 11].

A number of scientific publications have shown that dysbiotic changes in the vaginal microflora lead to a complicated course of pregnancy, childbirth and postpartum period, as well as to the development of infectious and inflammatory processes in the mother and fetus [12-15].

According to many authors, elucidating the relationship of the vaginal microbiocenosis with local and innate immunity, molecular and biological aspects, and the state of vaginal microcenoza will allow to predict the development of pathological processes, timely identifying pregnant women with a high risk of infectious and inflammatory complications, while early correction of vaginal dysbiosis will reduce the frequency of complications in the mother, fetus, and the newborn later on [16, 17, 18].

The purpose of the study was to examine the state of the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women with threatened miscarriage in the first trimester in order to improve the therapeutic and prophylactic measures and to prevent the obstetric and perinatal complications in such women.

Material and methods

We examined 24 women in the first trimester of pregnancy, who were hospitalized for threatened abortion in hospitals in the city of Rubezhnoye, Lisichansk, Luhansk region (Ukraine) in 2015-2016. Before the start of the examination, each subject signed an Informed Consent of the patient for conducting diagnostics, treatment and processing of personal data.

The criteria for inclusion in the main group were the woman's informed consent, the presence of symptoms of threatened abortion and the gestational age, corresponding to the first trimester of pregnancy.

Observation and clinical examination of the women was carried out in accordance with the recommendations set forth in the Orders of the Ministry of Health of Ukraine on July 15, 2011 no. 417 “On the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine” and on November 3, 2008 no.

au fost supuse unei examinări clinice și de laborator cuprinzătoare: istoric medical, examen clinico-obstetrical, analize clinice și biochimice ale sângelui, coagulograma, teste generale de urină, examene bacterioscopice, examinarea conținutului vaginal și a canalului cervical prin reacția de polimerizare în lanț în timp real, folosind sistemul de testare „Femoflor-Screen”.

Starea microbiocenozei vaginale a fost evaluată după următoarele criterii: contaminarea microbială medie, morfotipurile dominante, prezența celulelor de drojdie, filamentele de pseudomicelii, celule epiteliale, „celule-cheie” și leucocite. Afectarea microbiocenozei vaginale a fost înregistrată dacă: (1) prevalența altor microorganisme asupra lactobacililor a fost detectată și au fost identificate „celule-cheie” (vaginoză bacteriană); (2) celule de drojdie și/sau pseudomicelii de ciuperci de drojdie au fost identificate, în timp ce leucocitele predominau asupra celulelor epiteliale (vulvovaginită candidozică); (3) s-a observat predominarea leucocitelor asupra celulelor epiteliale (vaginită nespecifică) [19].

Evaluarea cantitativă a biocenozei vaginale utilizând reacția de polimerizare în lanț în timp real (RT-PCR), folosind metoda „Femoflor-Screen”, a inclus o evaluare a masei bacteriene totale a *Lactobacillus spp.* și grupurilor majore de microorganisme. A fost înregistrată flora condiționat-patogenă, incluzând anaerobi facultativi și obligatorii, micelii și agenți patogeni absoluți (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* și virusurile herpetice). Ulterior, au fost interpretate rezultatele studiului biocenozei vaginale obținute prin RT-PCR. Concluzia „normocenoză” a fost prezentată cu o proporție de lactobacili de peste 90% din masa bacteriană totală (MBT), a microorganismelor aerobe și anaerobe condiționat-patogene de mai puțin de 10% din MBT. Cazurile conținutului de lactobacili de peste 90% din MBT, micoplasme și/sau ciuperci din genul *Candida* în cantitate care nu depășește 10% din MBT, au fost considerate drept „normocenoză relativă”. Pentru cazurile de „disbioză aerobă moderată” sau „disbioză anaerobă moderată”, s-a luat în considerație o scădere a proporției de lactobacili de la 20% la 90% din MBT și o creștere a ponderii de aerobi sau anaerobi. Când s-a constatat că fracția de lactobacterii este mai mică de 20% din MBT și există o creștere accentuată a proporției de anaerobi, probele au fost evaluate drept „disbioză anaerobă pronunțată”, în timp ce o creștere a proporției de aerobi s-a etichetat drept „disbioză aerobă pronunțată” [20].

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată folosind SPSS 17.0 și Microsoft Excel pentru Windows (2013). Datele sunt prezentate drept medie (Me) și distanță dintre quartilele 1 și 3 (Q1-Q3, IQR).

Rezultate

Vârsta medie a femeilor a fost de 26,0 (23,0-30,0) de ani. Cel mai mare număr de pacienți aveau vârsta de 20-30 de ani (16 – 66,67% femei), reprezentând partea activă și aptă de muncă a populației. Studiile medii aveau 8 (33,33%) persoane, studiile medii specializate – 10 (41,67%) persoane, iar studiile superioare – 6 (25,00%) persoane. Marea majoritate a femeii

624 Clinical protocol “Miscarriage”. All pregnant women underwent a comprehensive clinical and laboratory examination – medical history, obstetric examination, clinical and biochemical blood tests, blood clotting tests, general urine test, bacterioscopic examination, vaginal and cervical canal examination by means of the real-time polymerase chain reaction using the “Femoflor Screen” test system.

The state of the vaginal microbiocenosis was evaluated according to the following criteria: total microbial contamination, dominant morphotypes, the presence of yeast cells, pseudomyelia filaments, epithelial and „key” cells, leukocytes. Disruption of the vaginal microbiocenosis was recorded if: (1) the prevalence of other microorganisms than lactobacilli was discovered and „key cells” were detected (bacterial vaginosis); (2) yeast cells and/or pseudomyelia of yeast-like fungi were detected while leukocytes prevailed over epithelial cells (vulvovaginal candidiasis); (3) the predominance of leukocytes over epithelial cells was observed (nonspecific vaginitis) [19].

A quantitative assessment of the vaginal biocenosis using a real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) via the „Femoflor Screen” method included an assessment of the total bacterial mass of *Lactobacillus spp.* and major groups of microorganisms. Conditionally pathogenic flora was recorded, including facultative and obligate anaerobes, fungi, and absolute pathogens (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* and *Herpes viruses*). Subsequently, the results of the study of vaginal biocenosis obtained by RT-PCR were interpreted.

Conclusion „normocenosis” was exhibited with a share of lactobacilli of more than 90% of the total bacterial mass (TBM), conditionally pathogenic aerobic and anaerobic microorganisms representing less than 10% of the TBM. Cases where the content of lactobacilli was over 90% of the TBM, mycoplasmas and/or fungi of the genus *Candida* were in an amount not exceeding 10% of the TBM, were taken as „relative normocenosis”. For the cases of “moderate aerobic dysbiosis” or “moderate anaerobic dysbiosis”, a decrease in the proportion of lactobacilli between 20% and 90% of TBM and an increase in the share of aerobes or anaerobes were taken. When the lactobacillus fraction was found to be lower than 20% of TBM and a sharp increase in the proportion of anaerobes was noted, the samples were evaluated as “pronounced anaerobic dysbiosis”, while an increase in the proportion of aerobes was considered as “pronounced aerobic dysbiosis” [20].

Statistical data processing was performed using SPSS 17.0 and Microsoft Excel for Windows (2013). Data are presented as mean and interquartile range (Q1-Q3, IQR).

Results

The average age of the women was 26.0 (23.0-30.0) years. The largest number of patients was observed at the age of 20-30 years (16 women – 66.67%), that is, among the active and working part of the population. Secondary education was completed by 8 (33.33%) women, secondary special education – 10 (41.67%) women and higher education – 6 (25.00%) women, respectively. The vast majority of women were in a

lor se aflau într-o căsătorie înregistrată – 21 (87,50%), durata medie a căsătoriei fiind de 2,0 (1,0-5,0) ani.

Indicele masei corporale a fost de 21,8 (20,5-25,0) kg/m². Vârsta medie a menarhei în grup a fost de 13,0 (12,0-14,0) ani. Durata ciclului menstrual a fost de 28,0 (27,0-29,5) zile, durata sângerării menstruale a fost de 5,0 (4,0-5,0) zile; 1 (4,17%) persoană a raportat sângerări ușoare, 16 (66,67%) – sângerări moderate, 7 (29,17%) – sângerări profuze, iar 9 femei (37,50%) au raportat dismenoree.

Bolile tractului gastro-intestinal au fost identificate la 2 femei (8,33%), bolile ficatului și tractului biliar – la 2 (8,33%) femei, afecțiunile tractului respirator – la 4 (16,67%) femei, bolile tractului urinar – la 3 (12,50%) femei, hiperplazia tiroidiană de gradul I-II cu eutiroidism – la 2 (8,33%) femei, polinoză – la 3 (12,50%) femei.

Vârsta de debut a activității sexuale a fost de 16 (16-18) ani, majoritatea femeilor au raportat debutul activității sexuale înainte de căsătorie – 21 (87,50%) de persoane. Sarcina a fost prima la 11 (45,83%) femei. Nașteri în anamneză au fost prezente la 11 (45,83%) femei, avorturi induse – la 9 (37,50%) femei, avorturi spontane – la 2 (8,33%) femei, sarcina oprită în evoluție – la 3 (12,50%) femei examinate.

Dintre afecțiunile ginecologice suportate, cele mai frecvente au fost: pseudo-eroziunea colului uterin (7 persoane – 29,17%), salpingooforita (3 – 12,50%); 5 (20,83%) paciente au raportat un tratament pentru chisturile ovariene funcționale, infertilitate secundară – 1 (4,17%) pacientă, dereglări ale ciclului menstrual – 1 (4,17%) pacientă, vaginită nespecifică – 1 (4,17%) pacientă, candidoză urogenitală – 2 (8,33%) paciente.

Cinci paciente (20,83%) au acuzat eliminări patologice din tractul genital, 1 (4,17%) femeie a acuzat senzații de mâncărime și arsură, iar 4 (16,67%) paciente nu au prezentat acuze, dar au observat o cantitate sporită a secrețiilor din tractul genital în timpul sarcinii.

Au fost observate manifestări clinice ale unei dereglări a microbiocenozei vaginale (eliminări, hiperemie) la 8 (33,33%) paciente. La examenul clinic obstetrical-ginecologic, s-au observat eliminări vaginale de culoare alb-cenușie, consistență uniformă și miros neplăcut la 1 (4,17%) femeie, eliminări de consistență brânzoasă la 1 (4,17%) femeie și eliminări moderate, gălbui, omogene, la 7 (33,33%) femei.

La utilizarea metodei microscopice, normocenoza a fost detectată la 14 (58,33%) femei gravide, la 6 (25,00%) – a existat vaginită nespecifică, la 2 (8,33%) – candidoză vaginală, la 1 (4,17%) – vaginoză bacteriană, iar tricomonioza a fost detectată la 1 (4,17%) femeie (Figura 1).

La examenul microscopic al pacientelor cu microcenoză vaginală normală, lactoflora a prevalat față de alte microorganismele, în timp ce toți markerii disbiozei au fost absenți. În cazul vaginitei nespecifice, microscopia frotiurilor a indicat o reacție inflamatorie locală cu o severitate variabilă (numărul de leucocite a variat cantitativ de la 50 până la jumătate din câmpul vizual). În candidoza vaginală, s-a remarcat prezența blastosporelor și a filamentelor de miceliu, în vaginoza bacteriană – microflora mixtă, absența numărului crescut de leucocite, prezența „celulelor-cheie“, număr redus de lactobacili. În 1 caz, a fost remarcată inconsistența datelor clinice și mi-

registered marriage – 21 (87.50%), the median duration of which was 2.0 (1.0-5.0) years.

The body mass index was 21.8 (20.5-25.0) kg/m². The average age of the menarche in the group was 13.0 (12.0-14.0) years. The duration of the menstrual cycle was 28.0 (27.0-29.5) days, the duration of the menstrual bleeding was 5.0 (4.0-5.0) days, 1 (4.17%) woman characterized the blood loss quantity as little, 16 (66.67%) – as moderate, 7 (29.17%) – as profuse and 9 (37.50%) women reported dysmenorrhea.

Diseases of the gastrointestinal tract were noted in 2 (8.33%) patients, diseases of the liver and biliary tract – 2 (8.33%) patients, diseases of the respiratory tract – 4 (16.67%) patients, diseases of the urinary tract – 3 (12.50%) patients, thyroid hyperplasia of the 1st-2nd degree with euthyroidism in 2 (8.33%) patients and hay fever in 3 (12.50%) patients.

The median age of onset of sexual activity was 16 (16-18) years; most women reported the onset of sexual activity before marriage – 21 (87.50%) people. For 11 (45.83%) women, it was the first pregnancy. A history of childbirth was present in 11 (45.83%) patients, induced abortions – in 9 (37.50%) patients, spontaneous abortions – in 2 (8.33%) patients and miscarriages – in 3 (12.50%) examined patients.

From the suffered gynecological diseases, the most common were the pseudo-erosion of the cervix (7 people – 29.17%), salpingoophoritis (3 – 12.50%); functional ovarian cysts (5 – 20.83%), secondary infertility (1 – 4.17%), menstrual irregularities (1 – 4.17%), nonspecific vaginitis (1 – 4.17%) and urogenital candidiasis (2 – 8.33%).

Five (20.83%) patients complained of pathological discharge from the genital tract, 1 (4.17%) woman reported itching and burning, while 4 (16.67%) patients did not complain, but noticed that the quantity of secretions from the genital tract increased slightly during the pregnancy.

Clinical manifestations of disturbances of the vaginal microbiocenosis (discharge, hyperemia) were observed in 8 (33.33%) patients. During the clinical obstetric-gynecological examination, vaginal discharge of a grayish-white color, uniform consistency and unpleasant odor was noted in 1 (4.17%) case, curdled discharge was noticed in 1 (4.17%) case, and moderate, yellowish, homogeneous discharge was found in 7 (33.33%) cases.

When using the microscopic method, normocenosis was detected in 14 (58.33%) pregnant women, nonspecific vaginitis – 6 (25.00%) pregnant women, vaginal candidiasis – 2 (8.33%) pregnant women, bacterial vaginosis – 1 (4.17%) pregnant woman and trichomoniasis – 1 (4.17%) pregnant woman (Figure 1).

In the microscopic examination of patients with normal vaginal microcenosis, lactoflora prevailed over other microorganisms, while all the markers of dysbiosis were absent. In the case of nonspecific vaginitis, smear microscopy indicated a local inflammatory reaction of varying severity (the number of leukocytes was in the range from 50 to half of the visual field). In the case of vaginal candidiasis, the presence of blastospores and filaments of mycelium was noted, while in bacterial vaginosis – mixed microflora, a low number of leukocytes, the

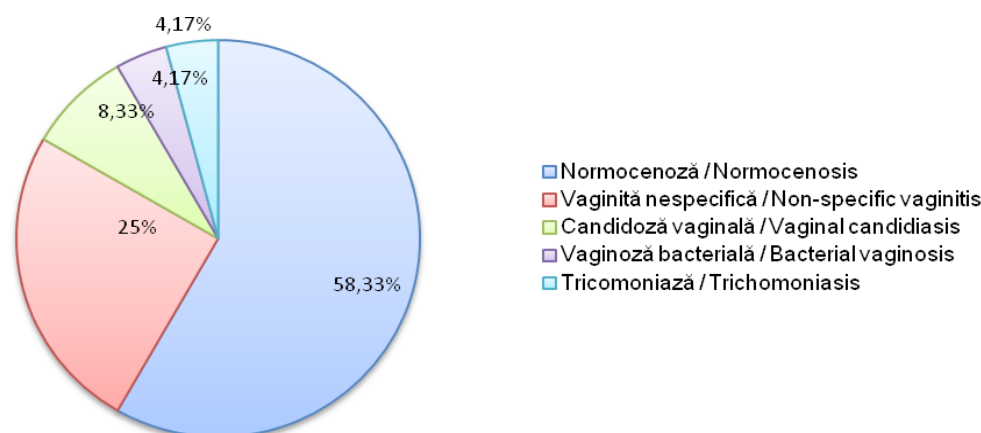


Fig. 1 Microcenoza tractului genital inferior la gravide.

Fig. 1 Microcenoosis of the lower genital tract of pregnant women.

croscopice (prezența unei cantități ne semnificative de blastospore și filamente micelare fără manifestări clinice), ceea ce sugerează un portaj asimptomatic de candidă.

Rezultatele testului Femoflor-Screen indică la o masă bacteriană totală (MBT) din eșantioanele studiate cuprinsă în intervalul de la 10^7 până la 10^8 logaritmi zecimali ai concentrației, numărul de lactobacili varia de la 10^4 la 10^8 lg. Respectiv, proporția de lactobacili a fost în intervalul de la 40% la 90% din MBT. Testul Femoflor-Screen a evidențiat cantități clinic semnificative de reprezentanți ai microflorei oportuniste. Frecvența de detectare a agenților patogeni ai leziunilor tractului urogenital este prezentată în Tabelul 1.

La compararea rezultatelor obținute folosind metoda microscopică și testul Femoflor-Screen, s-au obținut rezultate concordante pentru 20 (83,33%) de probe, iar în 4 (16,67%) cazuri au fost obținute rezultate discordante.

Conform rezultatelor microscopiei directe, „celulele-cheie” au fost găsite într-un eșantion, în timp ce testul Femoflor-Screen a oferit un raport normal de masă bacteriană și lactobacili. Un alt eșantion a dat un rezultat invers: la utilizarea testului Femoflor-Screen, a fost detectată prezența *Ureaplasma spp.* În același timp, folosind metoda microscopică, s-a remarcat microbiocenoză fiziologică. În plus, este de remarcat faptul că în 2 probe, testul Femoflor-Screen a constatat creșterea pragului de *Candida spp.* Deci, datele sunt sugestive pentru un portaj asimptomatic bacterian și de candidă.

presence of “clue cells” and a low number of lactobacilli were detected. In one case, inconsistency of clinical and microscopic data was noted (the presence of an insignificant amount of blastospores and mycelial filaments without clinical manifestations), which suggests asymptomatic candida carriage.

Analyzing the results of the study using the Femoflor-Screen test, it should be noted that the total bacterial mass in the studied samples was determined in the range from 10^7 to 10^8 decimal logarithms of the concentration, the number of lactobacilli varied from 10^4 to 10^8 lg, respectively, the proportion of lactobacilli was in the range from 40% to 90% of TBM. The Femoflor-Screen test revealed clinically significant amounts of representatives of opportunistic microflora. The frequency of detection of pathogens of lesions of the urogenital tract is presented in Table 1.

When comparing the results obtained using the microscopic method and the Femoflor-Screen test, concordant results were obtained for 20 (83.33%) samples, and in 4 (16.67%) cases, discordant results were obtained.

According to the results of direct microscopy, “key cells” were found in 1 sample, while the Femoflor-Screen test testified to the normal ratio of bacterial mass and lactobacilli. One sample gave the opposite result: when using the Femoflor-Screen test, the presence of *Ureaplasma spp.* was detected, while at the same time, using the microscopic method, physiological microbiocenosis was noted. In addition, it is worth

Tabelul 1. Frecvența de detectare a agenților patogeni ai leziunilor tractului urogenital la femeile examinate (n=24).

Table 1. The frequency of detection of pathogens of the urogenital tract among the examined women (n=24).

Microorganisme anaerobe obligatorii / <i>Obligate anaerobic microorganisms</i>	
▪ <i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	2 (8,33%)
Ciuperci de drojdie / <i>Yeast-like fungi</i>	
▪ <i>Candida spp.</i>	4 (16,67%)
Micoplasme / <i>Mycoplasmas</i>	
▪ <i>Mycoplasma hominis</i>	0 (0%)
▪ <i>Ureaplasma spp.</i>	1 (4,17%)
Microorganisme patogene / <i>Pathogens</i>	
▪ <i>Trichomonas vaginalis</i>	0 (0%)

Discuții

Studiile noastre privind microcenoza tractului genital inferior la femeile însărcinate cu IA au confirmat datele lui Pestrikova T. și colab. [21], precum că microbiota nu este identică, ci depinde de prezența formelor nosologice (vaginită nespecifică, candidoză vaginală, vaginoză bacteriană, trichomoniază), care sunt de o importanță fundamentală pentru alegerea tacticii terapeutice.

Folosind metoda microscopică și sistemul de testare Femoflor-Screen, normocenoza a fost detectată la 14 (58,33%) gravide, vaginita nespecifică a fost prezentă la 6 (25,00%), candidoza vaginală – la 2 (8,33%), vaginoza bacteriană – la 1 (4,17%) și trichomonioza – la 1 (4,17%) gravidă. Rezultatele noastre privind prevalența vaginozei bacteriene în primul trimestru au fost în concordanță cu datele lui Donders G. și colab. – 8,4% [22]. Totuși, acestea diferă de rezultatele lui Karapetyan T. și colab. [23], care a găsit normocenoza la 36,4%, vaginoză bacteriană – la 40,3%, candidoză vaginală – la 12,9% și vaginită nespecifică – la 10,4% dintre femeile gravide în primul trimestru. Datele noastre confirmă opinia Nenadić D. și colab. [24] privind necesitatea unei abordări integrate pentru identificarea pacientelor cu inflamație a tractului genital inferior.

Rezultatele studiului nostru au arătat necesitatea evaluării biocenozei vaginale la începutul sarcinii, indiferent de simptomele clinice și de apartenența femeilor cu o stare disbiotice unui grup de risc pentru rezultatele adverse ale sarcinii și nașterii. Această abordare va permite să se ia măsuri corective prin influențarea indicatorilor modificabili și va contribui la îmbunătățirea sistemului de monitorizare antenatală a femeilor cu iminență de avort.

Concluzii

Prevalența disfuncțiilor microbiocenozei la gravidele cu IA în primul trimestru este de 41,67%. Utilizând metoda microscopică și sistemul de testare Femoflor-Screen, normocenoza a fost găsită la 58,33% dintre femeile însărcinate, vaginita nespecifică – la 25,00%, candidoza vaginală – la 8,33%, vaginoza bacteriană – la 4,17% și trichomonioza – la 4,17% dintre femeile însărcinate. În 16,67% din cazuri, s-a constatat portajul asimptomatic de bacterii și candidide.

Utilizarea metodelor complexe de examinare clinică și de laborator permite, în cele mai multe cazuri, identificarea diferitelor forme de infecții vulvovaginale și cervicale cu verificarea factorului etiologic, precum și stabilirea portajului asimptomatic de bacterii și candidide, care este de o importanță fundamentală pentru alegerea tacticii terapeutice.

Un studiu prenatal al microflorei sistemului reproductiv, monitorizarea leziunilor infecțioase și non-infecțioase ale sistemului reproductiv inferior va permite individualizarea managementului și dezvoltarea în timp util, dacă este necesar, a unor măsuri corective care vor contribui la încheierea cu succes a sarcinii, influențând pozitiv sănătatea mamei și a descendenților ei.

noting that in 2 samples, the Femoflor-Screen test found an exceeded threshold of *Candida spp.*, and neither the clinical picture nor the microscopic examination data confirmed the presence of urogenital candidiasis in women. Therefore, we can consider the asymptomatic bacterial and candida carriage.

Discussion

Our studies of the microcenoza of the lower genital tract in pregnant women with TA confirmed the data of Pestrikova T. *et al.* [21] that the microbiota is not identical and is depending on the presence of nosological forms (nonspecific vaginitis, vaginal candidiasis, bacterial vaginosis, trichomoniasis), which is of fundamental importance for the choice of therapeutic strategies.

Using the microscopic method and the Femoflor-Screen test system, normocenoza was detected in 14 (58.33%) pregnant women, nonspecific vaginitis was present in 6 (25.00%) women, vaginal candidiasis was present in 2 (8.33%) women, bacterial vaginosis was present in 1 (4.17%) woman and trichomoniasis was found in 1 (4.17%) woman. Our results regarding the prevalence of bacterial vaginosis in the first trimester were consistent with data from Donders G. *et al.* – 8.4% [22], however, they differ from the results of Karapetyan T. *et al.* [23], who found normocenoza in 36.4%, bacterial vaginosis – in 40.3%, vaginal candidiasis – in 12.9%, and nonspecific vaginitis – in 10.4% of pregnant women in the first trimester. Our data confirm the opinion of Nenadić D. *et al.* [24] on the need for an integrated approach to the identification of patients with inflammation of the lower genital tract.

The results of our study showed the need to assess vaginal biocenoza at the beginning of the pregnancy, regardless of clinical symptoms and classifying women with a dysbiotic state as a risk group for adverse pregnancy and childbirth outcomes. This approach will allow to take corrective measures by influencing the identified changed indicators, and will contribute to improving the antenatal monitoring system for women with threatened abortion.

Conclusions

The prevalence of microbiocenoza disruptions among pregnant women with TA in the first trimester is 41.67%. Using the microscopic method and the Femoflor-Screen test system, normocenoza was found in 58.33% of the pregnant women, nonspecific vaginitis – in 25.00%, vaginal candidiasis – in 8.33%, bacterial vaginosis – in 4.17%, trichomoniasis – in 4.17% of women. Asymptomatic bacterial and candida carriage was found in 16.67% of cases.

The use of complex clinical and laboratory examination methods allows, in most cases, to identify various forms of vulvovaginal and cervical infections with verification of the etiological factor, as well as to establish asymptomatic bacterial and candida carriage, which is of fundamental importance for the choice of the therapeutic strategy.

An antenatal study of the microflora of the reproductive system and surveillance of infectious and non-infectious lesions of the lower reproductive tract will allow to individual-

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au participat în mod egal la efectuarea studiului și la elaborarea manuscrisului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de ambii autori.

Referințe / references

- Ahmed S., El-Sammani M., Al-Sheeha M., Aitallah A., Jabin Khan F., Ahmed S. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. *Mater. Sociomed.*, 2012; 24 (1): 26-8. doi:10.5455/msm.2012.24.26-28.
- Goldenberg R., Hauth J., Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *New Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1500-1507.
- Behrman R., Butler A. Institute of Medicine (US) Committee on understanding premature birth and assuring healthy outcomes. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. Preterm birth: causes, consequences, and prevention.
- Mathews T., MacDorman M. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, 2008; 57: 1-32.
- Anderson B., Mendez-Figueroa H., Dahlke J., Raker C., Hillier S., Cucuvin S. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; 208 (4): 321-329. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.014.
- Galiñanes S., Coppolillo E., Cifarelli M., Cora Eliseht M., Pellisa E., Losada M. *et al.* Vaginal inflammatory status in pregnant women with normal and pathogenic microbiota in lower genital tract. *ISRN Obstet. Gynecol.*, 2011; 835-926. doi:10.5402/2011/835926.
- Wen A., Srinivasan U., Goldberg D., Owen J., Marrs C., Misra D. *et al.* Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J. Infect. Dis.*, 2014; 209 (7): 1087-1094. doi:10.1093/infdis/jit632.
- Prince A., Chu D., Seferovic M., Antony K., Ma J., Aagaard K. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015; 5 (6): a023051. doi:10.1101/cshperspect.a023051.
- Macintyre D., Chandiramani M., Lee Y., Kindinger L., Smith A., Angelopoulos N., Lehne B., Arulkumaran S., Brown R., Teoh T., Holmes E., Nicholson J., Marchesi J., Bennett P. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 8988. doi:10.1038/srep08988.
- Wei S., Fraser W., Luo Z. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women – a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2010; 116: 393-401.
- Xu F., Du X., Xie L. Vaginitis in pregnancy is related to adverse perinatal outcome. *Pak. J. Med. Sci.*, 2015; 31 (3): 582-586. doi:10.12669/pjms.313.6752.
- Larsson P., Bergstrom M., Forsum U., Jacobsson B., Strand A., Wolner-Hanssen P. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS*, 2005, 113 (4): 233-245.
- Donders G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2007; 21: 355-73.
- Lamont R., Sobel J., Akins R., Hassan S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J., Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, 2011; 118 (5): 533-49. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- Svare J., Schmidt H., Hansen B., Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG*, 2006; 113 (12): 1419-1425. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x.
- Simhan H., Caritis S. Prevention of preterm delivery. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 477-87.
- Thorsen P., Vogel I., Olsen J., Jeune B., Westergaard J., Jacobsson B. *et al.* Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: a population-based study on Danish women. *J. Matern. Fetal Med.*, 2006; 19: 1-7.
- Mijović G., Lukić G., Jokmanović N., Crnogorac S., Kuljić-Kapulica N., Gajić M. *et al.* Impact of vaginal and cervical colonization / infection on preterm delivery. *Vojnosanit. Pregl.*, 2008; 65 (4): 273-280.
- Savicheva A., Vorobeveva N., Vagoras A., Sokolovskiy E., Gallen A., Domeyka M. Ispol'zovanie metoda pryamoy mikroskopii urogenital'nyih mazkov na ambulatornom priyome s tsel'yu optimizatsii diagnostiki urogenital'nyih infektsiy [Using direct microscopy of urogenital smears at an outpatient clinic to optimize the diagnosis of urogenital infections]. *Trudnyiy patsient [Difficult patient]*, 2008; 6 (1): 9-12 (in Russian).
- Boldyireva M., Donnikov A., Tumbinskaya L. Femoflor. Issledovanie biotsenoza urogenital'nogo trakta u zhenschin metodom PCR s detektsiy rezul'tatov v rezhime real'nogo vremeni. Metodicheskoe posobie dlya laborantov [The study of the biocenosis of the urogenital tract in women by the polymerase chain reaction with the detection of results in real time. Methodical manual for laboratory assistants]. M.; 2009, 77 p. (in Russian).
- Pestrikova T., Yurasova E., Kotelnikova A. Harakteristika mikrobioty i vlagalischa pri sochetanii bakterial'nogo vaginoza s patologiy vlagalischa i sheyki matki vospalitel'nogo geneza. [Characteristics of the vaginal microbiota with a combination of bacterial vaginosis with the pathology of the vagina and cervix inflammatory genesis]. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2017; 19 (4): 15-19. DOI:10.26442/2079-5696_19.4.15-19. (in Russian).
- Donders G., Van Calsteren K., Bellen G., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*, 2009; 116 (10): 1315-24. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
- Karapetyan T., Ankirskaya A., Muravyova V. Bakterial'nyiy vaginoz v pervom trimestre beremennosti [Bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*, 2015 (XX): 68-71. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-XX-68-71. (in Russian).
- Nenadić D., Pavlović M. Cervical fluid cytokines in pregnant women: relation to vaginal wet mount findings and polymorphonuclear leukocyte counts. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2008; 140 (2): 165-170.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Rinosinuzitele fungice (revista literaturii)

Lucia Gariuc^{1*}

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

Data recepționării manuscrisului: 24.10.2018

Data acceptării spre publicare: 17.04.2019

Autor corespondent:

Gariuc Lucia, doctorand

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: lucia_gariuc@outlook.com

REVIEW ARTICLE

Fungal rhinosinusitis (literature review)

Lucia Gariuc^{1*}

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

Manuscript received on: 24.10.2018

Accepted for publication on: 17.04.2019

Corresponding author:

Gariuc Lucia, PhD student

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: lucia_gariuc@outlook.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Din cauza lipsei criteriilor standard pentru diagnosticare și a potențialei invazivități a rinosinuzitei fungice, în special, la pacienții cu risc, este esențial să existe un diagnostic corect și rapid în scopul inițierii tratamentului, cât de curând posibil, pentru un prognostic favorabil.

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la prezentarea cât mai amplă a formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

What is not known yet, about the topic

Due to the lack of standard criteria for diagnosis and the potential invasiveness of fungal rhinosinusitis, especially in patients at risk, it is essential to have a correct and rapid diagnosis in order to initiate treatment as soon as possible for a favorable prognosis.

Research hypothesis

Exposure of a narrative synthesis of contemporary literature and ample presentation of non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a summary of contemporary international studies on the epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis.

Rezumat

Introducere. RSF rămâne o maladie controversată, cu fiziopatologie deocamdată neclară, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologie medicală. Continuarea cercetărilor este necesară pentru a elucida rolul exact, etiologic și patogenetic, al speciilor de fungi în RSF, stabilirea diagnosticului și tratamentul RSF pentru a determina un prognostic mai bun.

Material și metode. Din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), au fost selectate articolele publicate în perioada anilor 2000-2017, după cuvintele cheie: rinosinuzită fungică, fungus ball, rinosinuzită fungică alergică, rinosinuzită fungică invazivă acută, rinosinuzită fungică invazivă cronică, rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă. A fost selectată și pro-

Abstract

Introduction. FRS remains a controversial disease, with unclear pathophysiology, incomplete knowledge of epidemiology and medical mycology. Further research is needed to elucidate the exact etiological and pathogenetic role of fungal species in CRS, improving the diagnosis and treatment of FRS to determine a better prognosis.

Material and methods. From the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, articles published during the years 2000-2017, were selected according to the keywords: fungal rhinosinusitis, fungus ball, allergic fungal rhinosinusitis, acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic invasive fungal rhinosinusitis, granulomatous invasive fungal rhinosinusitis. Infor-

cesată informația despre epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Rezultate. După procesarea informației din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 575 de articole privind RSF. Bibliografia finală conține 52 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii. RSF non-invazive includ infecțiile fungice saprofite, fungus ball și RSF determinate de eozinofile. RSFI necesită un diagnostic de urgență și un tratament precoce din cauza prognosticului vital și funcțional rezervat.

Cuvinte cheie: rinosinuzită fungică, fungus ball, rinosinuzită fungică alergică, rinosinuzită fungică invazivă acută, rinosinuzită fungică invazivă cronică, rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă.

Introducere

Rinosinuzita fungică (RSF) este una dintre cele mai provocatoare afecțiuni pentru medicii otorinolaringologi, în primul rând, din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului [1, 2]. Din cauza lipsei criteriilor standard pentru diagnosticare și potențialei invazivități a RSF, în special, la pacienții cu risc, este esențial să existe un diagnostic corect și rapid în scopul inițierii tratamentului cât de curând posibil, pentru un prognostic favorabil. Unica modalitate de a stabili un diagnostic fiabil este realizarea examenului clinic detaliat și prelevarea probelor de biopsie [3, 4, 5].

În pofida recunoașterii timp de peste două secole a RSF ca entitate gravă și a rezultatelor tuturor studiilor care s-au desfășurat în ultimii ani, afecțiunea rămâne o maladie controversată, cu fiziopatologie deocamdată neclară, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologie medicală [3, 6]. Continuarea cercetărilor este necesară pentru a elucidă rolul exact, etiologic și patogenetic, al speciilor de fungi în rinosinuzita cronică (RSC), stabilirea diagnosticului și tratamentului RSF, pentru a determina un prognostic mai bun [1, 7, 8].

Fungii sunt din ce în ce mai frecvent implicați ca un important agent patogen în etiologia RSC – pot avea un rol minor, ca parte a unei interacțiuni mai complexe între factori multipli și, vice-versa, pot fi factorul principal în unele forme de RSC, însă, fungii nu reprezintă un factor etiologic universal [5, 9]. Cu toate acestea, incidența și prevalența diverselor forme de RSF nu a fost documentată cu precizie în studiile prospective. Estimarea mecanismului fiziopatologic exact este crucial pentru a stabili dacă sunt necesare modificări în tratamentul RSC și, dacă da, cum trebuie abordate acestea [1, 6]. Pentru a stabili strategii terapeutice adecvate și eficiente, și minimiza efectele secundare, este necesar de elucidat mecanismele fiziopatologice prin care fungii inițiază sau perpetuează inflamația, natura interacțiunilor fungice cu suprafața mucoaselor (de exemplu, ca parte a unui biofilm, care reprezintă un mecanism important de supraviețuire a microorganismelor sau ca un in-

formația pe suprafața mucoaselor) și impactul asupra informației pe care o furnizează asupra fiziologiei, etiologiei, fiziopatologiei, tabloului clinic, diagnosticului, diagnosticului diferențiat, complicațiilor, tratamentului și prognosticului formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Results. After processing the information from the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, 575 articles on FRS were found according to the search criteria. The final bibliography contains 52 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article.

Conclusions. Non-invasive FRSs include saprophytic fungal infections, fungus ball and FRS caused by eosinophils. IFRS requires emergency diagnosis and early treatment due to the reserved vital and functional prognosis.

Key words: fungal rhinosinusitis, fungus ball, allergic fungal rhinosinusitis, acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic invasive fungal rhinosinusitis, granulomatous invasive fungal rhinosinusitis.

Introduction

Fungal rhinosinusitis (FRS) is one of the most challenging conditions for otolaryngologists, primarily in terms of diagnosis and treatment [1, 2]. Due to the lack of standard criteria for diagnosis and the potential invasiveness of FRS, especially in patients at risk, a correct and rapid diagnosis is essential in order to initiate treatment as quickly as possible for a favorable prognosis. The only way to make a reliable diagnosis is to perform the detailed clinical examination and take the biopsy samples [3, 4, 5].

Despite the recognition for over two centuries of FRS as a serious entity and due to the results of all the studies carried out in recent years, the condition is still a controversial disease, with an unclear pathophysiology, incomplete knowledge about epidemiology and medical mycology [3, 6]. Further research is needed to elucidate the exact etiological and pathogenetic role of fungal species in chronic rhinosinusitis (CRS), to improve the diagnosis and treatment of FRS to determine a better prognosis [1, 7, 8].

Fungi are increasingly involved as an important pathogen in the etiology of CRS; they may play a minor role, as part of a more complex interaction between multiple factors and, vice versa, they may be the main factor in some forms of CRS, however, fungi are not a universal etiological factor [5, 9]. However, the incidence and prevalence of various forms of FRS have not been accurately documented in prospective studies. Assessment of the exact pathophysiological mechanism is crucial in determining whether changes in CRS treatment are needed and, if so, how to address them [1, 6]. In order to establish appropriate and effective therapeutic strategies and minimize side effects, it is necessary to elucidate the pathophysiological mechanisms by which fungi initiate or perpetuate the inflammation, the nature of fungal interactions with the mucosal surface (for example, as part of a biofilm that represents an important mechanism for microorganism survival or as a non-specific invader of disturbed epithelial barriers), the optimal methods of drug delivery [1, 3, 10].

vadator nespecific al barierelor epiteliale perturbate), metode optime de livrare a medicamentelor [1, 3, 10].

În contextul dezvoltării și perfecționării rapide a tehnologiilor de diagnostic și tratament, scopul acestui articol este prezentarea sintezei celor mai recente date privind epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de RSF.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier). Criteriile de selectare a articolelor au inclus formele non-invazive și formele invazive ale rinosinuzitelor fungice după următoarele cuvinte cheie: „rinosinuzită fungică”, „fungus ball”, „rinosinuzită fungică alergică”, „rinosinuzită fungică invazivă acută”, „rinosinuzită fungică invazivă cronică”, „rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă”.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2000-2016. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul diferitor forme de RSF. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra epidemiologiei, etiologiei, fiziopatologiei, tabloului clinic, diagnosticului, diagnosticului diferențiat, complicațiilor, tratamentul și prognosticului formelor non-invazive și invazive de RSF.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, au fost efectuate căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului. Au fost evaluate doar studiile ce îndeplinesc criteriile de includere. Au fost utilizate criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, de asemenea, au fost analizate atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul intervenției.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

Rezultate

După procesarea informației identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 575 de articole care abordează tematica RSF. După analiza primară a titlurilor, 74 de articole au fost calificate eventual relevante

In the context of rapid development and improvement of diagnostic and treatment technologies, the purpose of the article is to present a synthesis of the latest data on epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive forms of FRS.

Material and methods

In order to achieve the objective set, the initial search of the scientific literature, identified by *Google* search engine, *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, was carried out. The criteria for the selection of articles included non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis using the following keywords: “fungal rhinosinusitis”, “fungus ball”, “allergic fungal rhinosinusitis”, “acute invasive fungal rhinosinusitis”, “chronic invasive fungal rhinosinusitis”, and “granulomatous invasive fungal rhinosinusitis”.

For the advanced selection of bibliographic sources, the following filters were applied: full text articles, articles in English, articles published between 2000 and 2016. After a preliminary analysis of the titles, original articles, editorials, narrative synthesis, systematic and meta-analysis articles containing relevant information and contemporary concepts on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of various forms of FRS were selected. In addition, search was performed on the lists of bibliographic references of the sources identified in order to highlight relevant additional publications, which were not found during the initial databases search.

The information from the publications included in the bibliography was collected, classified, evaluated and synthesized, highlighting the main features of the contemporary vision on epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive FRS forms.

In order to minimize the risk of systematic errors (bias) in the study, a thorough search in the databases was performed to identify the maximum number of publications relevant for the study purpose. Only studies that met the validity criteria were evaluated. Reliable criteria have been used to exclude the articles from the study. Both the researches pointing out positive results and the researches that do not highlight the benefit of the intervention have been analyzed.

If necessary, to clarify some notions, were consulted additional sources of information. Duplicate publications, articles that did not meet the purpose of the paper and which were not accessible for full view, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

Results

After processing the information identified by the *Google* Search engine and from the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, according to the search criteria, were found 575 articles addressing the topic of FRS. After the primary analysis of the titles, 74 articles were qualified possibly relevant for the given synthesis. After the repeated review of the sources, 52 publications were finally selected relevant to the purpose.

pentru sinteza dată. După trecerea în revistă repetată a acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 52 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 52 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

Rinosinuzitele fungice sunt divizate în două categorii în baza constatărilor histopatologice – non-invazive și invazive. Calificativul „invazivitate” se referă la invazia mucoasei și a osului sinusurilor, extinderea infecției în structurile și în țesuturile adiacente. RSF non-invazive sunt subdivizate în: infecții fungice saprofite, fungus ball și RSF determinate de eozinofile (RSF alergică, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică). RSF invazive (RSFI) includ trei subtipuri – RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă [7, 11, 12].

Colonizarea locală cu fungi saprofiți se referă la infestarea asimptomatică a crustelor mucoasei rinosinuzale cu fungi, frecvent la pacienții care au suportat, anterior, o intervenție chirurgicală sinuzală. Posibilitatea de creștere în continuare poate duce la formarea de fungus ball. Totuși, majoritatea pacienților cu colonizare locală cu fungi foarte rar prezintă consecințe clinice, sunt, de obicei, asimptomatici, au o evoluție benignă și un tratament nu este necesar [3, 7, 13].

Fungus ball este o manifestare relativ mai puțin frecventă a RSF, localizată, non-invazivă, deloc sau puțin agresivă și extramucozală. Conform recentelor recomandări ale savanților (Thompson G. *et al.*, 2012; Lop-Gros J. *et al.*, 2016), folosirea termenilor vechi și nespecifici de „aspergiloză”, „aspergilom” și „micetom” nu este adecvată [13, 14].

Epidemiologie. Fungus ball apare la persoanele imunocompetente normale, de obicei, la vârsta de 60-70 de ani, deși în unele studii retrospective vârsta a variat în limitele 14-87 de ani. Există o predilecție considerabilă și constantă de sex feminin de aproximativ 57-64%, cu un raport de 1,5-1,9:1 [3, 15, 16].

În genere, afecțiunea este unilaterală, cu afectarea doar a unui singur sinus (până la 90-99% din cazuri) [12, 17]. Cea mai frecventă localizare este sinusul maxilar (78-94%), urmată de cel sfenoidal (4-15%). Implicarea sinusurilor etmoidale (1-15%) este, frecvent, adiacentă sinusului maxilar [14, 17], iar implicarea sinusurilor frontale este mult mai rară, însă motivul pentru acest fapt rămâne neexplicat [17, 18]. O localizare multi-sinuzală a fost constatată doar în 6-41% din cazuri, sinusurile fiind, în mare parte, învecinate, iar implicarea bilaterală (3,3-10,3%) sau triplă (5,8-17,2%) a sinusurilor a fost rară [1, 12, 15].

Conform datelor lui Bosi G. *et al.* (2012), fungus ball reprezintă 3,7% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală [15].

Etiologie. Agentul patogen cel mai frecvent implicat (în ță-

The final bibliography comprised 52 articles considered representative for the materials published on the topic of the synthesis article.

The publications which did not reflect the topic addressed, although were selected by the search program, as well as the articles that were not accessible for free viewing through the HINARI database (Health Internet Work Access to Research Initiative) or available in the medical science library of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, were subsequently excluded from the list.

Fungal rhinosinusitis is divided into two categories based on histopathological findings – non-invasive and invasive ones. The term “invasiveness” refers to the invasion of the sinus mucosa and bone, the spread of infection in the adjacent structures and tissues. Non-invasive FRSs are subdivided into saprophytic fungal infections, fungus ball and FRS caused by eosinophils (allergic FRS, eosinophilic mucin RS and eosinophilic FRS), and invasive FRS (IFRS) includes three subtypes – acute IFRS, chronic IFRS, and granulomatous IFRS [7, 11, 12].

Local colonization with saprophytic fungi refers to the asymptomatic infestation of rhinosinus mucosal crusts with fungi, frequently in patients who have previously undergone sinus surgery. The possibility of further growth may lead to the formation of fungus ball. However, most patients with local colonization with fungi have clinical consequences very rarely. They are usually asymptomatic, have a benign evolution and treatment is not necessary [3, 7, 13].

Fungus ball is a relatively less frequent manifestation of FRS, being localized, non-invasive, nonaggressive or little aggressive or extramucosal. According to recent recommendations of some scientists (Thompson G. *et al.*, 2012; Lop-Gros J. *et al.*, 2016), the use of the old and unspecific terms of “aspergillosis”, “aspergilloma” and “mycetoma” is not appropriate [13, 14].

Epidemiology. Fungus ball occurs in normal immunocompetent persons, usually at the age of 60-70 years, although in some retrospective studies the age ranged within 14-87 years. There is a considerable and constant female predilection of approximately 57-64%, with a ratio of 1.5-1.9:1 [3, 15, 16].

In general, the disease is unilateral, only one sinus being affected (up to 90-99% of cases) [12, 17]. The most common localization is the maxillary sinus (78-94%), followed by the sphenoid sinus (4-15%). The involvement of ethmoid sinuses (1-15%) is frequently adjacent to the maxillary sinus [14, 17], and the involvement of frontal sinuses is much rarer, but the reason of the involvement is still unexplained [17, 18].

According to Bosi G. *et al.* (2012), fungus ball accounts for 3.7% of all inflammatory CRS cases requiring surgery [15].

Etiology. The most commonly involved pathogen (in European countries) is *Aspergillus* (in 90-96% of cases), mainly *Aspergillus fumigatus*, less commonly *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* and *Aspergillus nidulans*. The *Mucorales* species rank second. Other species of fungi are rarely found: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [1, 12, 15, 17].

The *pathophysiology* of sinus fungus ball remains unknown. The disease develops under 2 conditions: the penetra-

rile europene) este *Aspergillus* (în 90-96% din cazuri), în principal, *Aspergillus fumigatus*, mai rar, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Pe locul doi se află speciile *Mucorales*. Mult mai rar sunt depistate alte specii de fungi: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [1, 12, 15, 17].

Fiziopatologia fungus ball sinuzal rămâne necunoscută. Afecțiunea se dezvoltă în 2 condiții: pătrunderea hifelor și sporilor fungici într-un sinus paranasal și crearea mediului care contribuie la creșterea fungilor [15, 19, 20].

Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a fungus ball: aerogenă, odontogenă și mixtă. Acest fapt sugerează că dereglările imune și / sau factorii care afectează mucusul nazal pot fi mai importante în fiziopatologia RSF, decât variațiile anatomice nazale cu obstrucția complexului ostiomeatal [21, 22, 23, 24]. Există tot mai multe dovezi că, concomitent cu infecția, răspunsurile inflamatorii imunologice la fungi au un rol major în etiologia și fiziopatologia RSC [25].

Tabloul clinic la pacienții cu fungus ball este nespecific, frecvent identic cu RSC bacteriană rezistentă la tratamentul cu antibiotice. Ceea ce trebuie să atragă atenția clinicianului este unilateralitatea simptomatologiei: o senzație de presiune cronică sau de dureri faciale care implică unul dintre sinusurile paranasale, acestea fiind completate de posibile simptome asociate (rinoree mucopurulentă sau purulentă antero-posterioară, cruste la nivelul foselor nazale, cacosmie sau disosmie) [1, 12, 14, 15]. Ocazional, pacienții pot prezenta simptome neobișnuite – epistaxis, tulburări vizuale, convulsii, febră, tuse și proptosis. În cazul unei localizări sfenoidale a fungus ball, sunt frecvente cefaleea și algiile faciale [1, 14, 15]. Simptomele sunt, de obicei, de lungă durată, pot fi prezente luni sau chiar ani, iar fungus ball poate fi depistat ocazional. Circa 18% din pacienți pot fi asimptomatici, iar 10% prezintă polipi nazali (PN) [17, 26, 27].

Examenul endoscopic nazal este nespecific în majoritatea cazurilor. Sinusoscopia (în cazul localizării maxilare) poate evidenția aspectul caracteristic de „minge de fungi” și ne permite să prelevăm material pentru analiza fungologică și histopatologică [1].

Examenul radiologic clasic poate identifica arii hiperdense focale, simulând un corp străin, ce reprezintă, de fapt, depozite de fosfat de calciu aglomerate la nivelul zonelor de necroză miceliană. Evocatoare este localizarea unilaterală a acestora [1].

TC rinosinuzală reprezintă cea mai fiabilă metodă imagistică de diagnostic, cu toate că diagnosticul specific al RSF necesită o confirmare microscopică. În cazul examenului prin TC, evocatoare pentru etiologia fungică (dar, fără a fi patognomice) sau, mai degrabă, asocierea acestora: prezența unei imagini de „tonalitate metalică” la nivel intrasinusal, cu aspect de corp străin; existența calcificatelor multiple sau a microcalcificatelor de partea opacității sinuzale; conținut heterogen, unilateral sau, mai rar, la nivelul mai multor sinusuri; lipsa zonelor de osteoliză, eventual doar o eroziune osoasă, probabil, cauzată de compresia mecanică îndelungată, exercitată de fungus ball la nivelul pereților osoși, și o inflamație cronică non-granulomatoasă la nivelul mucoasei [12, 14, 15, 26].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este mult mai

tion of fungal hyphae and spores into a paranasal sinus and the creation of a medium contributing to the growth of fungi [15, 19, 20].

There are 3 possible theories of fungus ball development: aerogenous, odontogenic and mixed [15, 19, 20]. It has been suggested that immune disorders and / or factors affecting the nasal mucus may be more important in FRS pathophysiology than nasal anatomical variations with obstruction of the ostiomeatal complex [21, 22, 23, 24]. There is growing evidence that, along with infection, inflammatory immune responses to fungi play a major role in the etiology and pathophysiology of CRS [25].

The *clinical picture* in patients with fungus ball is nonspecific, frequently identical with bacterial CRS resistant to antibiotic treatment. The unilateral symptomatology should attract the clinician's attention, namely: a sensation of chronic pressure or facial pain that involves one of the paranasal sinuses, these being complemented by possible associated symptoms (mucopurulent or purulent antero-posterior rhinorrhea, crusts in nasal fossae, cacosmia or dysosmia) [1, 12, 14, 15]. Occasionally patients may have unusual symptoms – epistaxis, visual disorders, seizures, fever, cough and proptosis. In the case of sphenoid localization of fungus ball, headache and facial pain are common [1, 14, 15]. Symptoms are usually long lasting, may be present for months or even years, and fungus ball may be occasionally detected. About 18% of patients may be asymptomatic and 10% have nasal polyps (NP) [17, 26, 27].

Nasal endoscopic examination is nonspecific in most cases. Sinusoscopy (in the case of maxillary localization) can highlight the characteristic feature of “fungus ball” and allows collecting the material for fungal and histopathological analysis [1].

The classical radiological examination can identify focal hyperdense areas, simulating a foreign body, which in fact represents calcium phosphate deposits agglomerated in the areas of mycelial necrosis. Their unilateral localization is evocative [1].

Computed tomography (CT) imaging is the most reliable diagnostic imaging method, although the specific diagnosis of FRS requires microscopic confirmation. In the case of CT examination, some signs are evocative for the fungal etiology (but without being pathognomonic) or, rather, their association: the presence of a “metallic tone” image at the intrasinus level with a foreign body feature; the existence of multiple calcifications or microcalcifications on sinus opacity; heterogeneous content, unilaterally or, more rarely, in several sinuses; lack of osteolysis areas, possibly only bone erosion, probably caused by prolonged mechanical compression, exerted by fungus ball on bone walls, and chronic non-granulomatous inflammation of the mucosa [12, 14, 15, 26].

Magnetic resonance imaging (MRI) is much less useful in cases of FRS, but it is indicated in complicated forms, with areas of osteolysis and extension in adjacent tissues (invasive FRS). Sinus content appears on MRI as a hypointense signal or even absent signal at T1 and T2 (pseudotumoral image), due to high protein density and dehydration of these caseous masses, with increased concentrations of ferromagnetic elements [12, 26].

puțin utilă în cazurile de RSF, dar este indicată în forme complicate, cu zone de osteoliză și extindere în țesuturile adiacente (RSF invazive). Conținutul sinuzal apare la IRM ca un semnal hipointens sau chiar semnal absent în T1 și T2 (imagine pseudotumorală), din cauza densității proteice crescute și a deshidratării acestor mase cazeoase, cu concentrații crescute de elemente feromagnetice [12, 26].

Istoricul medical, examenul clinic, examenul endoscopic și examenul imagistic prezintă informații valoroase doar pentru suspiciunea de fungus ball, diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea macroscopică, biopsia și examenul histopatologic ale pieselor chirurgicale [1, 15, 28].

Fungus ball, din punct de vedere anatomopatologic, este o acumulare extramucosală de conglomerare dense de hife fungice degenerând, presate sub formă de strat sau sferă în cavitățile sinusurilor. Hifele se ramifică în unghi de 45° și măsoară 3-6 micrometri în diametru, iar structurile sporulate ajung până la 30 micrometri [12, 26]. Importante pentru diagnosticul pozitiv de fungus ball sunt lipsa invaziei fungice în mucoasa sinuzală, vasele sangvine sau os, lipsa mucinei alergice în sinusuri, lipsa reacției granulomatoase, deși inflamația cronică non-granulomatoasă poate fi observată la nivelul mucoasei [1, 14, 18].

Examenul micologic direct presupune examinarea pe lamă a masei cazeoase prelevate de la nivelul sinuzal, cu vizualizarea la microscop a filamentelor miceliene și are rezultate pozitive în 62-94% din cazuri [1, 12, 14, 18, 26]. Culturile micologice sunt mai puțin importante în cazul fungus ball sinuzal, din cauza creșterii fungice în doar 23-50% din culturi și rezultatelor fals-pozitive prin contaminare accidentală, dar și din cauza sporilor saprofiti omniprezenți, fără semnificație patologică la persoanele sănătoase [1, 15, 17, 29].

Complicațiile sunt ocazional observate în fungus ball al sinusurilor paranasale netratat. Cea mai frecventă este RS bacteriană recurentă [17].

Diagnosticul diferențiat al fungus ball se face cu RSF invazivă (RSFI), RSC bacteriană, rinoscleromul, leziunile benigne ale sinusurilor (chist mucozal, polip antrocoanal, mucocele, hematom, pseudotumoră inflamatorie), tumorile benigne ale sinusurilor (papilom sinonazal, leziune fibro-osoasă, tumorile glandei salivare, tumorile mezenchimale – fibrom, lipom, mixom etc.), tumorile maligne ale sinusurilor (carcinom, adenocarcinom, limfom) [28].

Tratament. Scopul tratamentului pacienților cu fungus ball este îndepărtarea chirurgicală a masei hifelor fungice cu restabilirea drenajului și ventilării sinusului afectat. În majoritatea cazurilor, afecțiunea este gestionată prin tehnici endoscopice [12, 15, 30], iar intervenția chirurgicală deschisă (Caldwell-Luc), asociată sau nu cu tratamentul endoscopic, este necesară într-un număr mic de cazuri [15, 17, 28]. Ambele tehnici, endoscopică și chirurgicală deschisă, au rezultate similare, însă chirurgia endoscopică sinuzală este considerată „standardul de aur”, metodă mai puțin invazivă și intervenție chirurgicală de primă linie, având o rată de succes de 97% și o rată de complicații neglijabilă [15, 28, 30].

Atât intraoperator, cât și postoperator, este esențial de a realiza irigarea sinusurilor cu soluții saline, care cresc CMC, faci-

The medical history, clinical examination, endoscopic examination and imaging examination present valuable information only for the suspicion of fungus ball, the definitive diagnosis is based on the macroscopic evaluation, biopsy and histopathological examination of surgical parts [1, 15, 28].

Fungus ball, from an anatomopathological point of view, is an extramucosal accumulation of dense conglomerations of degenerating fungal hyphae, pressed as a layer or sphere into the sinus cavity. The hyphae branch at an angle of 45° and measure 3-6 micrometers in diameter, and the sporulated structures reach up to 30 micrometers [12, 26]. The lack of fungal invasion in the sinus mucosa, blood vessels or bone, the absence of allergic mucin in sinuses and the lack of granulomatous reaction [1, 14, 18] are important for the positive diagnosis of fungus ball.

The direct mycological examination involves the examination on the microscope slide of the caseous mass taken from the sinus and microscopic visualization of the mycelial filaments and positive results in 62-94% of cases [1, 12, 14, 18, 26]. Mycological cultures are less important in the case of sinus fungus ball, because of the fungal growth in only 23-50% of the cultures and the false-positive results by accidental contamination, but also because of the ubiquitous saprophytic spores without pathological significance in healthy persons [1, 15, 17, 29].

Complications are occasionally observed in untreated fungus ball of the paranasal sinuses. Recurrent bacterial RS is the most common [17].

The *differentiated diagnosis* of fungus ball is made with invasive FRS (IFRS), bacterial CRS, rhinoscleroma, benign sinus lesions (mucosal cyst, antrochoanal polyp, mucocele, hematoma, inflammatory pseudotumor), benign sinus tumors (sinonasal papilloma, fibro-osseous lesion, salivary gland tumors, mesenchymal tumors – fibroma, lipoma, myxoma etc.), malignant sinus tumors (carcinoma, adenocarcinoma, lymphoma) [28].

Treatment. The purpose of the treatment of patients with fungus ball is surgical removal of the fungal hyphae mass with the restoration of drainage and ventilation of the affected sinus. In most cases, the condition is managed by endoscopic techniques [12, 15, 30], and open surgery (Caldwell-Luc), whether associated or not associated with endoscopic treatment, is required in a small number of cases [15, 17, 28]. Both techniques – endoscopic and open surgery, have similar results, but endoscopic sinus surgery is considered the “gold standard”, less invasive method and first-line surgery, with a success rate of 97% and a negligible complication rate [15, 28, 30].

Both intraoperatively and postoperatively, it is essential to perform sinus irrigation with saline solution, which increases the mucociliary clearance, facilitates the elimination of mucoid secretions and the removal of any fungal residues. Intranasal cortisone instillations may also be used intraoperatively, and systemic or local antifungal treatment is rarely required [17, 31].

The *prognosis* in patients with fungus ball treated surgically (wide opening of the affected sinus and complete re-

litează eliminarea secrețiilor mucoide și îndepărtarea eventualelor reziduuri fungice. De asemenea, se pot utiliza intraoperator instilații cortizonice intrasinusale. Rareori este necesar un tratament antifungic sistemic sau local [17, 31].

Prognosticul la pacienții cu fungus ball tratați chirurgical (deschidere largă a sinusului afectat și îndepărtarea completă a hifelor fungice) este foarte bun [32]. Ratele de vindecare sunt de 98-100% [18]. În cazul intervenției chirurgicale riguroase, recidivele fungus ball sunt o excepție – ratele generale de recidive, raportate în literatura de specialitate, variază de la 0% până la 10% din cazuri [32].

Astfel, fungus ball a sinusurilor paranasale are o prezentare clinicopatologică distinctivă. Boala apare, mai frecvent, la pacienții vârstnici, cu o vârstă medie de 64 de ani și predomină la genul feminin. Clasic, implică un singur sinus paranasal, în mai mult de 90% din cazuri, cel mai frecvent, în sinusul maxilar și poate fi prezentă o distrugere osoasă asociată. Descoperirile caracteristice imagistice și examenul histopatologic confirmă diagnosticul. Calcificarea și / sau eroziunea peretelui sinusului intern la TC, sunt considerate cele mai specifice și au un rol puternic sugestiv pentru un diagnostic corect. La intervenție, se depistează, de obicei, o masă cazeoasă, friabilă, verde, maro, neagră sau galbenă. Această masă ușor se separă de mucoasa de bază. Există o imagine histopatologică caracteristică – agregarea lumenului hifei fungice. Chirurgia endoscopică a sinusului este tratamentul de bază, cu rezultate excelente și o morbiditate limitată, care nu necesită tratament antifungic local sau sistemic. *Rinosinuzita fungică alergică* (RSFA) este o formă distinctă și frecventă de RSF cu formarea PN, o inflamație fungică non-invazivă mediată imunologic, o afecțiune cronică, hipertrofică și refractară a sinusurilor, cu o înclinație marcată pentru recurență. Maladia se caracterizează prin acumularea mucinei fungice alergice la nivelul sinusurilor nazale, hipersensibilitate de tipul 1, imagine histologică caracteristică și o predilecție pentru formarea mucocele și eroziunilor osoase [1, 33, 34, 35].

Epidemiologie. RSFA este tot mai frecventă în diferite regiuni geografice, îndeosebi cu climat cald și umed. RSFA afectează adolescenții și adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 20 și 42 de ani și o vârstă medie de diagnostic de 21,9 ani. Pacienții sunt, în general, din grupuri socio-economice vulnerabile, de obicei, imunocompetenți și cu antecedente de atopie, deși nu toți prezintă un istoric de rinită alergică (RA) sau astm [36, 37, 38].

Incidența și prevalența reală a RSFA este necunoscută. Incidența globală a maladiei este estimată la 5-12% din toate cazurile de afecțiuni sinuzale hipertrofice care necesită intervenție chirurgicală. RSFA, diagnosticată conform criteriilor Bent și Kuhn, prezintă variații geografice și afectează 4-25%, iar în India de Nord chiar până la 51%, din toate cazurile de RSC care necesită intervenții chirurgicale [38, 39, 40]. La 33-100% dintre pacienții cu RSFA este asociat astmul, la peste 27% – hipersensibilitatea la aspirină, la 60-100% – un istoric de RA, iar la 70-90% – semne de atopie [35, 39, 41].

Etiologie. Afecțiunea este considerată o reacție alergică la fungi. Fungii cauzali sunt, de obicei, din familia *Dematiaceous* – una din multiplele grupuri specifice de fungi, recunoscute pentru potențialul său patogen. Printre acestea, *Bipolaris spi-*

moval of fungal hyphae) is very good [32]. The recovery rates are 98-100% [18]. In the case of rigorous surgery, fungus ball recurrences are an exception – the general recurrence rates reported in the literature range from 0% to 10% of cases [32].

Thus, fungus ball of the paranasal sinuses has a distinctive clinicopathological presentation. The disease occurs more frequently in elderly patients, with a mean age of 64 years, and has a female predominance. Classically, it involves a single paranasal sinus in more than 90% of cases, most commonly the maxillary sinus, and associated bone destruction may be present. Characteristic imaging findings and histopathological examination confirm the diagnosis. Calcification and / or erosion of the inner sinus wall on CT scan are considered the most specific and have a strongly suggestive role for a correct diagnosis. At surgery, there is usually a cheesy, friable, green, brown, black or yellow mass. The lesion is easily separated from the underlying mucosa. There is a characteristic histopathological image – luminal aggregation of fungal hyphae. Endoscopic sinus surgery is the basic treatment with excellent results and limited morbidity that does not require local or systemic antifungal treatment.

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a distinct and frequent form of FRS with NP formation, an immunologically mediated non-invasive fungal inflammation, a chronic, hypertrophic and refractory sinus disease, with a marked recurrence tendency. The disease is characterized by the accumulation of allergic fungal mucin in the nasal sinuses, type 1 hypersensitivity, characteristic histological image and a predilection for mucocele formation and bone erosion [1, 33, 34, 35].

Epidemiology. AFRS is increasingly common in different geographical regions, especially in hot and humid climate. AFRS affects adolescents and young adults between the ages of 20 and 42, with the mean age of diagnosis of 21.9 years. Patients are generally from vulnerable socio-economic groups, usually immunocompetent and with a history of atopy, although not all have a history of allergic rhinitis (AR) or asthma [36, 37, 38].

The actual incidence and prevalence of AFRS is unknown. The overall incidence of the disease is estimated in 5-12% of all cases of hypertrophic sinus disorders that require surgery. AFRS, diagnosed according to the Bent and Kuhn criteria, has geographical variations and affects 4-25%, and in North India even up to 51%, of all CRS cases requiring surgery [38, 39, 40]. Asthma is associated in 33-100% of patients with AFRS, in over 27% – hypersensitivity to aspirin, in 60-100% – a history of AR, and 70-90% – signs of atopy [35, 39, 41].

Etiology. The condition is considered an allergic reaction to fungi. The causative fungi are usually from the *Dematiaceous family* – one of the many specific groups of fungi, recognized for its potential pathogen. Among them, *Bipolaris spicifera* is the most common species. Among other types of fungi are *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Helminthosporium* and *Fusarium* [13, 39, 40, 41].

The *pathophysiology* of AFRS remains unknown and controversial. Allergy mediated by IgE (type I hypersensitivity) and possibly mediated by IgG – immune complexes (type III hypersensitivity), according to the Gell and Coombs classifi-

cifera este cea mai frecventă specie. Alte tipuri de fungi depistați sunt *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Helminthosporium* și *Fusarium* [13, 39, 40, 41].

Fiziopatologia RSFA rămâne necunoscută și controversată. Alergia mediată de IgE (hipersensibilitate de tipul I) și, posibil, mediată de IgG – complexe imune (hipersensibilitate de tipul III), conform clasificării Gell și Coombs, cu declanșarea, ulterioară, a unui răspuns inflamator intens cu eozinofile și edem tisular este considerată un factor fiziopatologic important în dezvoltarea RSFA. Edemul tisular și alți factori de risc (modificările anatomice septale sau hipertrofia cornetelor cu obstrucția ostiumului sinuzal) favorizează staza secrețiilor în sinusuri, fapt care creează un mediu anaerob ideal pentru proliferarea ulterioară a fungilor cu creșterea gradului de expunere antigenică și posibilității declanșării reacțiilor alergice. La un moment dat, ciclul devine autoperpetuat și rezultă în produsul acestui proces: mucina alergică – materialul care umple sinusurile implicate la pacienții cu RSFA. Leziunea se poate extinde până la implicarea altor sinusuri, cauzând expansiune osoasă și eroziune [13, 35, 37].

Diagnosticul RSFA începe cu o anamneză detaliată. Există unele aspecte clinice care prezintă un semn de alertă pentru clinician: vârsta pacientului (de obicei tineri, cu vârsta medie de 22 de ani), imunocompetenți, cu un tablou clinic îndelungat de RSC [1, 33, 37, 39]. La examenul fizic, PN sunt o constatare universală endoscopică, dar, în cazuri mai severe, pot fi identificate diplopie, ptoză și telecanthus [34, 37, 40].

În cavitățile sinuzale se dezvoltă cruste nazale cu o consistență semisolidă, groasă, vâscoasă și colorată galben-verde, alb-cafeniu, gri, maro sau negru, cu consistență de unt de arahide din cauza suprainfecției bacteriene sau materialului fungic. Aceasta constă din fungi și mucină (o secreție pe bază de glicoproteine, bogată în carbohidrați) – mucus eozinofilic sau mucină fungică alergică. Eozinofilele sunt componentul celular predominant și consistent al mucusului eozinofilic [38, 41, 42].

Cea mai importantă parte a diagnosticului RSFA este examenul histopatologic. Evaluarea histologică a specimenului biopsic sau chirurgical relevă o triadă: eozinofilie, cristale Charcot-Leyden și hife fungice non-invazive ramificate extramucozale. Prezența fungilor în mucin, dar nu în țesuturile pacienților cu RSFA, diferențiază RSFA de RSFI [37, 40, 43]. Culturile fungice ale mucinei eozinofilice pot prezenta unele dovezi de susținere a diagnosticului și tratamentului RSFA, dar trebuie să fie interpretate cu prudență. Examenul histologic al mucinei alergice rămâne cel mai fiabil indicator al RSFA [37].

Imaginile TC frecvent prezintă un material dens, heterogen, asimetric care umple și extinde unul sau mai multe sinusuri paranasale. Sunt prezente zone de intensitate eterogenă a semnalului în sinusurile afectate, semn denumit „dublu densitate”. În cazuri mai severe, prin eroziunea oaselor adiacente și extensia sinusurilor, afecțiunea se extinde în țesuturile adiacente, inclusiv în spațiile ocupate de organe vitale – creier, orbită și vase mari. În funcție de studiu, frecvența eroziunii osoase variază de la 19% până la 98% [37, 38, 40]. Aspectele caracteristice ale IRM sunt zonele centrale hipointense sau lipsa semnalului în T1/T2, cu creșterea semnalului periferic T1 și T2 [1, 35, 40].

cation, with the subsequent onset of an intense inflammatory response with eosinophils and tissue edema is considered a physiopathologically important factor in the development of AFRS. Tissue edema and other risk factors (septal anatomical changes or hypertrophy of the conchae with the obstruction of the sinus ostium) favor stasis of sinus secretions, which creates an ideal anaerobic environment for the further proliferation of fungi with the increased degree of antigenic exposure and the possibility of triggering allergic reactions. At one point, the cycle becomes self-perpetuating and results in the process product: allergic mucin – the material that fills the sinuses involved in patients with AFRS. The lesion may extend to the involvement of other sinuses, causing bone expansion and erosion [13, 35, 37].

The AFRS *diagnosis* begins with a detailed history. There are some clinical aspects that present a warning sign for the clinician: patient's age (usually young people, with a mean age of 22 years), immunocompetent, with a long-term clinical picture of CRS [1, 33, 37, 39]. On physical examination, NPs are a universal endoscopic finding, but in more severe cases diplopia, ptosis and telecanthus can be identified [34, 37, 40].

Nasal crusts develop in sinus cavities having a semi-solid, thick and viscous consistency, yellow-green, white-brown, gray, brown or black colour; a peanut butter consistency due to bacterial superinfection or fungal material. It consists of fungi and mucin (a glycoprotein-based secretion, rich in carbohydrates) – eosinophilic mucus or allergic fungal mucin. Eosinophils are the predominant and consistent cellular component of eosinophilic mucus [38, 41, 42].

The histopathological examination is the most important part of AFRS diagnosis. Histological evaluation of the biopsy or surgical specimen reveals a triad: eosinophilia, Charcot-Leyden crystals and extramucosal branched non-invasive fungal hyphae. The presence of fungi in mucin, but not in the tissues of patients with AFRS, differentiates AFRS from IFRS [37, 40, 43]. The fungal cultures of the eosinophilic mucin may have some evidence to support the diagnosis and treatment of AFRS, but must be interpreted with caution. Histological examination of the allergic mucin remains the most reliable indicator of AFRS [37].

The CT images frequently show a dense, heterogeneous, asymmetrical material that fills and extends one or more paranasal sinuses. There are areas of heterogeneous intensity of the signal in the affected sinuses, a sign called “double density”. In more severe cases, due to erosion of the adjacent bones and extension of sinuses, the disease extends into the adjacent tissues, including the spaces occupied by vital organs – brain, orbit and large vessels. Depending on the study, the frequency of bone erosion ranges from 19% to 98% [37, 38, 40]. The characteristic features of MRI are the central hypointense areas or the lack of signal in T1/T2, with the increase of the peripheral signal T1 and T2 [1, 35, 40].

The most commonly used diagnostic criteria for AFRS were proposed by Bent and Kuhn in 1994. In order to make a positive diagnosis, patients must meet all 5 major criteria. Minor criteria only serve to support the diagnosis, to describe each patient individually [21, 34, 38].

Cele mai frecvent utilizate criterii de diagnostic ale RSFA au fost propuse de Bent și Kuhn în anul 1994. Pentru a constata un diagnostic pozitiv, pacienții trebuie să îndeplinească toate cele 5 criterii majore. Criteriile minore au doar rolul de a sprijini diagnosticul, pentru a descrie fiecare pacient în parte [21, 34, 38].

Criteriile de diagnostic majore ale RSFA sunt: a) mucină eozinofilică fără invazie fungică; b) colorare pozitivă pentru fungi a conținutului sinusurilor, fără invazie fungică în țesutul sinusurilor; c) PN cu o incidență variind de la 75% până la 100% din cazuri; d) semne imagistice caracteristice care reflectă structura excrescențelor dezvoltate în sinusuri și e) tipul I de hipersensibilitate la fungi (istoric, teste cutanate sau serologice) [24, 39, 43].

Celelalte 6 criterii sunt minore: 1) astm în antecedente; 2) predominanță unilaterală; 3) dovadă imagistică de eroziune osoasă; 4) cultură fungică rinosinuzală pozitivă; 5) prezența cristalelor Charcot-Leyden în probele preluate în timpul intervenției chirurgicale și 6) eozinofilie serică [1, 35, 39].

Diagnosticul diferențial. Problema principală a diagnosticului este diferențierea RSFA de alte afecțiuni micotice ale sinusurilor paranasale: colonizarea locală cu fungi saprofiti, fungus ball, RS mucin eozinofilică, diferite forme de RSFI etc. (Tabelul 1) [1, 37, 42].

Tratamentul optim al pacienților cu RSFA nu este deocamdată clar până în prezent și nu există niciun tratament de succes pe termen lung. Controlul RSFA necesită îndepărtarea secrețiilor pentru eliminarea antigenului și restaurarea drenajului sinuzal normal (tratament chirurgical) și controlul recurențelor (tratament medicamentos). Sunt utilizate combinații de metode chirurgicale și medicale (corticosteroizi, medicamente antifungice și imunoterapie) pentru gestionarea complicațiilor cu ameliorarea simptomelor. Scopul intervenției chirurgicale este eliminarea completă a secrețiilor locale, mucinei alergice și resturilor de fungi, extragerea PN, marsupializarea sinusurilor implicate cu prezervarea și menținerea integrității mucoasei subiacente și accesului pentru tratamentul postoperator, cu prevenirea ulterioară, pe termen lung, a recurenței, fie prin imunomodulare (imunoterapie și/ sau corticosteroizi) sau remedii antimicrobiene fungistatice. Chirurgia endoscopică a sinusurilor este necesară pentru cele mai multe cazuri și este o componentă importantă a managementului RSFA [24, 38, 39].

Un acceptat regim medical preoperator este inițierea terapiei cu corticosteroizi sistemici (0,5-1,0 mg/kg/zi de prednison), aproximativ 1 săptămână înainte de intervenția chirurgicală, pentru a reduce inflamația intranasală și volumul PN. Corticosteroizii sunt cei mai eficienți agenți în prevenirea recidivelor, iar în cazuri selectate, sunt utilizați drept tratament de primă linie. În plus, antibioticele sunt administrate preoperator ca urmare a RS bacteriene concomitente frecvente, post-obstructive [33, 37].

Îngrijirile postoperatorii încep imediat după intervenția chirurgicală prin irigare salină nazală. Corticosteroizii sistemici, inițiați până la intervenția chirurgicală, se continuă în perioada postoperatorie. Corticosteroizii, administrați sistemic sau sub formă de spray-uri nazale, sunt agenții cei mai eficienți

The major diagnostic criteria for AFRS are: a) eosinophilic mucin without fungal invasion; b) positive fungal staining of sinus content, without fungal invasion in sinus tissue; c) NP with an incidence ranging from 75% to 100% of cases; d) characteristic imaging signs reflecting the structure of the excrescences developed in sinuses and e) type I hypersensitivity to fungi (history, skin tests, or serological tests) [24, 39, 43].

The other 6 criteria are minor: 1) history of asthma; 2) unilateral predominance; 3) imaging evidence of bone erosion; 4) positive rhinosinus fungal culture; 5) presence of Charcot-Leyden crystals in samples taken during surgery; and 6) serum eosinophilia [1, 35, 39].

Differential diagnosis. The main problem of the diagnosis is the differentiation of AFRS from other fungal diseases of the paranasal sinuses: local colonization with saprophytic fungi, fungus ball, and eosinophilic mucin RS, different forms of IFRS etc. (Table 1) [1, 37, 42].

The optimal *treatment* of patients with AFRS is still unclear to date and there is no successful long-term treatment. The management of AFRS requires the removal of secretions for antigen elimination and restoration of normal sinus drainage (surgical treatment) and recurrence control (drug treatment). Combinations of surgical and medical methods (corticosteroids, antifungal drugs and immunotherapy) are used to manage the complications with symptoms relief. The purpose of the surgery is to completely eliminate local secretions, allergic mucin and fungal residues, to perform the extraction of NP, marsupialization of the involved sinuses by preserving and maintaining the integrity of the underlying mucosa and access for post-operative treatment with the subsequent long-term prevention of recurrence either by immunomodulation (immunotherapy and/or corticosteroids) or fungistatic antimicrobial remedies. Endoscopic sinus surgery is required for most cases and is an important component of AFRS management [24, 38, 39].

The accepted preoperative medical regimen includes the initiation of systemic corticosteroid therapy (0.5-1.0 mg/kg/day of prednisone) approximately a week prior to surgery to reduce intranasal inflammation and NP volume. Corticosteroids are the most effective agents in the prevention of relapses, and in selected cases are used as a first-line treatment. In addition, antibiotics are administered preoperatively as a result of common post-obstructive concomitant bacterial RS [33, 37].

The post-operative care begins immediately after surgery by saline nasal irrigation. Systemic corticosteroids, initiated before surgery, are continued during the postoperative period. Corticosteroids, administered systemically or in the form of nasal sprays, are the most effective agents in preventing recurrences and selecting cases for first-line treatment. Prednisolone, administered orally, beginning with 0.4-0.6 mg/kg/day post-operatively is recommended with a gradual reduction by 0.1 mg/kg/day every 4 days to 0.2 mg/kg/day. After maintaining the mucosa normal for 4 months, the dose is reduced to 0.1 mg/kg/day for another two months. Intranasal local corticosteroids (budesonide) are accepted as standard treatment in long-term postoperative medical management [24, 34, 35, 38].

în prevenirea recurențelor și selectarea cazurilor pentru tratamentul de primă linie. Se recomandă prednisolon, administrat pe cale orală, începând cu 0,4-0,6 mg/kg/zi postoperator, cu reducerea treptată, cu 0,1 mg/kg/zi la fiecare 4 zile, până la 0,2 mg/kg/zi. După menținerea normală a mucoasei timp de 4 luni, doza este redusă la 0,1 mg/kg/zi pentru încă două luni. Corticosteroidii locali intranasal (budesonida) sunt acceptați ca tratament standard în managementul medical postoperator pe termen lung [24, 34, 35, 38].

Tratamentul non-steroidian este atractiv și rațional, dar cu dovezi minime de eficiență și include utilizarea antagoniștilor receptorilor sau inhibitorilor sintezei de leucotriene (montelukast), anticorpilor monoclonali selectivi anti-IgE (omalizumab), imunoterapiei cu antigene fungice specifice, preparatelor antifungice sistemice (itraconazol – câte 200 mg de două ori pe zi peroral, o perioadă cuprinsă între 3 săptămâni și 6 luni postoperator, ketoconazol, fluconazol) și gelurilor cu antibiotice impregnate cu steroizi [24, 38, 39, 40].

Imunoterapia cu antigene fungice specifice poate fi considerată ca o opțiune suplimentară de tratament pentru abordarea afecțiunii alergice concomitente la pacienții cu RSFA [40]. Imunoterapia reduce formarea crustelor, dezvoltarea PN, necesitatea utilizării corticosteroidilor sistemici și rata de intervenții chirurgicale repetate [35].

O intervenție chirurgicală, atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tratamente medicale, conduce la ameliorarea rezultatelor, însă rata de recurență a PN și mucusului eozinofilic este extrem de ridicat. Tratamentul medical conservator, fără intervenție chirurgicală, nu este eficient pe termen lung [24, 33, 34].

O înțelegere mai bună a RSFA a condus la unele schimbări în conceptul de management al acestei afecțiuni. Tratamentul chirurgical și-a plasat accentele de la intervențiile radicale la procedee mai conservatoare cu prezervare tisulară, bazat aproape complet pe tehnicile endoscopice. Terapia medicală s-a deplasat de la tratamentul antifungic sistemic la diferite forme de tratament local și imunomodulator. Actualmente, standardul de aur este considerată chirurgia endoscopică combinată cu tratament anti-inflamator [37, 39, 40].

Complicații. Pe lângă potențialele complicații ale intervențiilor chirurgicale rinosinuzale (riscul accidentării orbitei și/sau penetrării intracraniene), este un risc suplimentar de afectare a structurilor expuse (dura mater și orbita), deoarece, adesea, afecțiunea se limitează cu aceste structuri, fără să le invadeze [42]. Extinderea RSFA dincolo de limitele sinusurilor paranazale apare în orbită, fosele craniene anterioară, medie și posterioară [37, 44].

Implicarea orbitei fără pierderea vederii a fost constatată în 14,6% dintre pacienți și rezultă, mai frecvent, în proptosis (6,1%) și telecantus (7,3%). Pierderea vederii (3,7%) este reversibilă cu tratamentul chirurgical imediat al afecțiunii de bază [37].

Evoluție și prognostic. RSFA este o inflamație fungică non-invazivă, rezistentă, imunologic mediată, cu o înclinație marcată pentru recurență. Intervenția chirurgicală pentru RSFA fără tratament medical postoperator este asociată cu rate de recurență de până la 100%. Ratele globale de recurență preco-

Non-steroidal treatment is attractive and rational, but with minimal evidence of efficacy, and includes the use of leukotriene receptor antagonists or leukotriene synthesis inhibitors (montelukast), selective anti-IgE monoclonal antibodies (omalizumab), immunotherapy with specific fungal antigens systemic antifungal preparations (itraconazole – 200 mg twice daily orally, between 3 weeks and 6 months postoperatively, ketoconazole, fluconazole) and steroid-impregnated antibiotic gels [24, 38, 39, 40].

Immunotherapy with specific fungal antigens may be considered as an additional treatment option for treating concomitant allergic disease in patients with AFRS [40]. Immunotherapy reduces crust formation, NP development, the need for systemic corticosteroids and the rate of repeated surgery [35].

Surgery, both alone and in combination with other medical treatments, leads to improved outcomes, but the recurrence rate of NP and eosinophilic mucus is extremely high. Conservative medical treatment, without surgery, is not effective in the long term [24, 33, 34].

A better understanding of AFRS has led to some changes in the management concept of this condition. The surgical treatment has shifted from radical interventions to more conservative procedures with tissue preservation, based almost entirely on endoscopic techniques. Medical therapy has shifted from systemic antifungal treatment to various forms of local and immunomodulatory treatment. Currently, endoscopic surgery combined with anti-inflammatory treatment is considered the gold standard [37, 39, 40].

Complications. In addition to the potential complications of rhinosinus surgery (risk of orbital and/or intracranial penetration), there is an additional risk of damage to exposed structures (dura mater and orbit), as the disease is often limited to these structures, without invading them [42]. The extension of AFRS beyond the limits of the paranasal sinuses occurs in orbit, the anterior, middle and posterior cranial fossae [37, 44].

Orbital involvement without loss of vision has been found in 14.6% of patients and results, more frequently, in proptosis (6.1%) and telecanthus (7.3%). Vision loss (3.7%) is reversible with immediate surgical treatment of the underlying condition [37].

Evolution and prognosis. AFRS is a non-invasive, resistant and immunologically mediated fungal inflammation, with a marked tendency to recur. Surgery for AFRS without postoperative medical treatment is associated with recurrence rates of up to 100%. Global rates of early (months) or late (years) recurrence vary from 10% to 100% with varying degrees of severity [35, 37, 40].

FRSs determined by eosinophils represent a heterogeneous group of entities, of which AFRS, eosinophilic mucin RS and eosinophilic FRS are distinct sub-categories. These conditions are related and poorly differentiated syndromes, and all refer to CRS (lasting >12 weeks), accompanied by opacification of sinuses with allergic mucin or a dense and thickened mucus, ranging from light brown to brown or black [13].

The reason for this subclassification is accounted for the

ce (luni) sau tardivă (ani) variază de la 10% până la 100% cu diferite grade de severitate [35, 37, 40].

RSF determinate de eozinofile reprezintă un grup eterogen de entități, dintre care RSFA, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică sunt subcategoriile distincte. Aceste afecțiuni sunt sindroame înrudite, slab diferențiate și toate se referă la RSC (cu o durată >12 săptămâni), însoțită de opacifierea sinusurilor cu mucină alergică sau o îngroșare densă de mucus, de culoare care variază de la cafeniu-deschis până la maro sau negru [13].

Motivul acestei subclasificări este determinat de faptul că inflamația eozinofilică este o caracteristică importantă în patogeniza RSC, chiar dacă factori cauzali multipli – alergici și non-alergici, contribuie la aceasta. O altă observație importantă este asocierea puternică clinică și patologică a eozinofiliei cu astmul. În schimb, procesele patologice, considerate cele mai probabile în RSC fără inflamație eozinofilică, sunt modificările care afectează imunitatea (înnăscută sau dobândită) locală sau sistemică, CMC sau ventilația sinusurilor [25].

RS mucin eozinofilică a fost descrisă de Ferguson în anul 2000 ca o afecțiune sistemică cu dereglarea controlului imunologic, asociată cu eozinofilia căilor respiratorii superioare și inferioare și lipsa fungilor în mucina eozinofilică [6, 7, 45]. Spre deosebire de RSFA, în care aproximativ 40% dintre pacienți prezintă astm, în RS mucin eozinofilică peste 90% dintre pacienți prezintă astm. RS mucin eozinofilică apare bilateral, pe când RSFA poate fi unilaterală. Nu există nicio dovadă de infecție cu *Aspergillus* la acești pacienți, dar mucusul eozinofilic este similar cu cel observat în RSFA. RS mucin eozinofilică este similară cu RSFA, dar se dezvoltă în conformitate cu alte mecanisme, plus cauzată de o dereglare sistemică a controlului imunologic. Ferguson a constatat diferențe clinice și imunologice semnificative între RSFA și RS mucin eozinofilică [46]. Au fost propuse 4 mecanisme pentru patogenia RS mucin eozinofilice: RSFA, RSF eozinofilică non-alergică, superantigen care induce RS eozinofilică și RS eozinofilică exacerbată de aspirină [3, 6, 7, 45].

Prin urmare, RS mucin eozinofilică este o afecțiune uniform bilaterală, care apare, mai frecvent, la persoane mai în vârstă, combinată cu o frecvență semnificativ mai mare a astmului, o incidență crescută a sensibilității la aspirină și frecvent o deficiență de IgG₁. Nivelurile totale de IgE sunt crescute la pacienții cu ambele entități, dar sunt semnificativ mai mari în RSFA. Deficiența IgG₁ este frecventă în RS mucin eozinofilică și este rareori raportată în RSFA. Hipersensibilitatea de tip I (niveluri mai mari de IgE), cristalele Charcot-Leyden, eroziunea osoasă și opacitatea eterogenă cu expansiunea sinusurilor pe scano-gramele TC sunt semnificativ asociate cu RSFA, iar astmul este semnificativ asociat cu RS mucin eozinofilică [6, 7, 45].

RSF eozinofilică. Contrar opiniei predominante, că fungii sunt responsabili pentru RSC în doar un grup selectat dintre pacienții cu fiziopatologie distinctă, Ponikau și colaboratorii au demonstrat în 1999 prezența fungilor în mucusul nazal la 96% și au constatat hipersensibilitate de tip I la <25% dintre pacienții cu RSC. Savanții au depistat în mucusul fungi împreună cu eozinofile și produse de degradare a eozinofilelor. Deseori eozinofilele detectate în mucus erau în clustere cu câteva cristale Charcot-Leyden, dar mai ales sub formă de resturi celu-

fact that eosinophilic inflammation is an important feature in the pathogenesis of CRS, even though multiple causal factors, namely – allergic and non-allergic ones, contribute to it. A strong clinical and pathological association of eosinophilia with asthma is another important observation. In contrast, the pathological processes, considered most likely in CRS without eosinophilic inflammation, are the changes that affect the local or systemic (innate or acquired) immunity, mucociliary clearance, or sinus ventilation [25].

Eosinophilic mucin RS was described by Ferguson in 2000 as a systemic disorder with immunological control disorder, associated with upper and lower airway eosinophilia and lack of fungi in eosinophilic mucin [6, 7, 45]. Unlike AFRS, in which about 40% of patients have asthma, in eosinophilic mucin RS more than 90% of patients have asthma. Eosinophilic mucin RS develops bilaterally, whereas AFRS may be unilateral. There is no evidence of *Aspergillus* infection in these patients, but eosinophilic mucus is similar to that seen in AFRS. Eosinophilic mucin RS is similar to AFRS, but develops according to other mechanisms. AFRS represents an allergic response to fungi in predisposed persons, and eosinophilic mucin RS is caused by a systemic disorder of immunological control. Ferguson found significant clinical and immunological differences between AFRS and eosinophilic mucin RS [46]. Four mechanisms have been proposed for the pathogenesis of eosinophilic mucin RS: AFRS, non-allergic eosinophilic FRS, superantigen inducing eosinophilic RS and eosinophilic RS exacerbated by aspirin [3, 6, 7, 45].

Therefore, eosinophilic mucin RS is a uniform bilateral disorder, which occurs more frequently in older people, combined with a significantly higher frequency of asthma, an increased incidence of aspirin sensitivity, and frequently an IgG₁ deficiency. Total IgE levels are increased in patients with both entities, but are significantly higher in AFRS. IgG₁ deficiency is common in eosinophilic mucin RS and is rarely reported in AFRS. Type I hypersensitivity (higher IgE levels), Charcot-Leyden crystals, bone erosion and heterogeneous opacity with sinus expansion on CT scans are significantly associated with AFRS, and asthma is significantly associated with eosinophilic mucin RS [6, 7, 45].

Eosinophilic FRS. Contrary to the prevailing view that fungi are responsible for CRS in only a selected group of patients with distinct pathophysiology, Ponikau *et al.* demonstrated in 1999 the presence of fungi in the nasal mucus in 96% and found type I hypersensitivity in <25% of patients with CRS. Scientists have found in the mucus fungi together with eosinophils and eosinophil degradation products. Often, eosinophils detected in mucus were in clusters with several Charcot-Leyden crystals, but mostly in the form of cellular and crystal residues. Typical radiological features for AFRS may be present, but they are not mandatory, nasal polyposis is not mandatory either [3]. The scientists renamed “allergic mucin” into “eosinophilic mucin” and coined the term “eosinophilic FRS” [6, 7, 36].

Ponikau *et al.* (1999), further developed the hypothesis, demonstrating that fungi cause eosinophilic inflammation with a high level of major basic protein in mucus, in the ab-

lare și cristale. Caracteristicile radiologice tipice pentru RSFA pot fi prezente, dar nu sunt obligatorii, polipoza nazală, de asemenea, nu este obligatorie [3]. Savanții au redenumit „mucina alergică” în „mucină eozinofilică” și au inventat termenul „RSF eozinofilică” [6, 7, 36].

Ponikau și colaboratorii (1999), au dezvoltat, ulterior ipoteza, demonstrând că fungii provoacă inflamația eozinofilică cu un nivel ridicat de proteină bazică majoră în mucus, în absența reacției de hipersensibilitate de tip I la pacienții cu RSC. Proteina bazică majoră lezează epiteliul nazal din partea lumenului și permite infecțiilor bacteriene secundare afectarea epiteliului. Conceptul de eozinofilie non-atopică la fungii este susținut și de studiile, care au demonstrat că celulele mononucleare din sângele periferic al pacienților cu RSC arată răspunsuri exagerate umoral și celular după expunerea la specii frecvente de fungii transportate pe calea aerului, în particular la speciile *Alternaria*. Astfel de reacții lipsesc la subiecții sănătoși din lotul martor. Răspunsul inflamator și imunitar aberant la fungii omniprezenți poate explica inflamația eozinofilică cronică la pacienții cu RSC [6, 7, 36].

Spre deosebire de RSFA, care este o afecțiune IgE dependentă, RSF eozinofilică este o maladie non-IgE dependentă [3].

Așadar, în RSFA există mucină alergică (eozinofilică) cu multe eozinofile și prezența fungilor non-invasivi cu nivele crescute de IgE fungic specifică. Pacienții cu RSF eozinofilică și RS mucin eozinofilică nu prezintă IgE specifică și diferă prin prezența (RSF eozinofilică) sau absența (RS mucin eozinofilică) fungilor vizualizați microscopic în mucina eozinofilică.

Afecțiunile cu mucină eozinofilică pot fi divizate, în linii mari, în 2 categorii – non-fungice și fungice. Grupul non-fungic include RS mucin eozinofilică, iar grupul fungic include RSFA și RSF eozinofilică cu prezența hifelor fungice [3, 6].

RSFA, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică ar putea fi diferite manifestări ale aceluiași proces patologic, cu o suprapunere considerabilă a caracteristicilor clinice, parametrilor imagistici și imunologici și posibilitatea tranziției de la o formă la alta la același pacient [3, 6, 7, 45].

Rinosinuzitele fungice invazive sunt un grup de afecțiuni cu trei subtipuri (RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă), care necesită diagnostic de urgență și tratament precoce din cauza prognosticului vital și funcțional rezervat. Această afecțiune apare la pacienții imunocompromiși, pacienți cu neutropenie, terapie imunosupresoare, afecțiuni hematologice maligne, transplant de organe și de măduvă osoasă, infecție avansată cu HIV, diabet zaharat, malnutriție de proteine și corticodependenți. Mult mai rar (dar cazuri sunt raportate), RSFI poate apărea la persoanele imunocompetente. Astfel, majoritatea pacienților cu RSFI au deja o dezvoltare fizică slabă, din cauza bolilor anterioare sau asociată tratamentului, iar prognosticul este rezervat și mortalitatea ridicată. În plus, acești factori prezintă dificultăți în diagnosticul și tratamentul RSFI, care poate progresa rapid cu dereglări semnificative. Prin urmare, diagnosticul RSFI trebuie stabilit cât mai rapid posibil pentru inițierea tratamentului agresiv chirurgical și sistemic antifungic [1, 13, 47, 48].

Speciile *Aspergillus* și *Mucormycosis* sunt cele mai frecvente organisme în RSFI. Majoritatea (aproximativ 80%) infecțiilor

sense of type I hypersensitivity reaction in CRS patients. Major basic protein damages the nasal epithelium of the lumen and allows secondary bacterial infections to affect the epithelium. The concept of non-atopic eosinophilia to fungi is also supported by studies, which have shown that mononuclear cells in the peripheral blood of CRS patients show exaggerated humoral and cellular responses after exposure to frequent airborne fungi species, in particular to *Alternaria* species. Such reactions lack in healthy subjects in the control group. The aberrant inflammatory and immune response in ubiquitous fungi may explain chronic eosinophilic inflammation in CRS patients [6, 7, 36].

Unlike AFRS, which is an IgE-dependent disease, eosinophilic FRS is a non-IgE-dependent disease [3]. Thus, in AFRS there is an allergic (eosinophilic) mucin with many eosinophils and the presence of non-invasive fungi with increased levels of specific fungal IgE. Patients with eosinophilic FRS and eosinophilic mucin RS do not have specific IgE and differ by the presence (eosinophilic FRS) or absence (eosinophilic mucin RS) of the microscopically visualized fungi in eosinophilic mucin.

Eosinophilic mucin disorders can be broadly divided into 2 categories – non-fungal and fungal ones. The non-fungal group includes eosinophilic mucin RS, and the fungal group includes AFRS and eosinophilic FRS with the presence of fungal hyphae [3, 6].

AFRS, eosinophilic mucin RS and eosinophilic FRS could be different manifestations of the same pathological process, with a considerable overlap of clinical features, imaging and immunological parameters and the possibility of transition from one form to another in the same patient [3, 6, 7, 45].

Invasive fungal rhinosinusitis is a group of disorders with three subtypes (acute IFRS, chronic IFRS and granulomatous IFRS), which requires urgent diagnosis and early treatment due to the reserved vital and functional prognosis. This condition occurs in immunocompromised patients, patients with neutropenia, immunosuppressive therapy, hematologic disease, malignancies, organ and bone marrow transplantation, advanced HIV infection, diabetes mellitus, protein malnutrition and corticoid-dependent patients. Much less often (but cases are reported), IFRS can occur in immunocompetent persons. Thus, most patients with IFRS already have poor physical development, due to previous illnesses or treatment-related diseases, and the prognosis is reserved and mortality is high. In addition, these factors present difficulties in the diagnosis and treatment of IFRS, which can progress rapidly with significant disorders. Therefore, the diagnosis of IFRS should be established as soon as possible for the initiation of aggressive surgical and systemic antifungal treatment [1, 13, 47, 48].

The species *Aspergillus* and *Mucormycosis* are the most common organisms in IFRS. Most (about 80%) invasive fungal infections are caused by *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus* is the second most common pathogen species (approximately 15-20%), *Aspergillus niger* and *Aspergillus terreus* occur to a lesser extent [1, 48].

The diagnosis of IFRS entails the following diagnostic criteria: (1) RS confirmed by imaging examination; (2) histopatho-

fungice invazive sunt cauzate de *Aspergillus fumigatus*. A doua cea mai frecventă specie patogenă (aproximativ 15-20%) este *Aspergillus flavus* și într-o măsură mai mică, *Aspergillus niger* și *Aspergillus terreus* [1, 48].

Pentru diagnosticul RSFI sunt propuse următoarele criterii de diagnostic: (1) RS confirmată la examenul imagistic; (2) dovada histopatologică de invazie fungică a mucoasei, submucoasei, vaselor sangvine sau oaselor sinusurilor paranazale și (3) țesut necrotic cu infiltrare minimă de celule inflamatorii [1, 4, 47, 48].

Este dificil de formulat suspiciunea clinică de RSFI, bazată numai pe tabloul clinic, deși etiologia fungică trebuie luată în considerare în cazurile de rinosinuzite cronice purulente rebele la două sau mai multe cure prelungite de antibioterapie [1, 47].

Examenul clinic otorinolaringologic poate furniza informații importante de diagnostic la pacienții cu factori de risc pentru RSFI. Cel mai frecvent semn este mucoasa nazală ischemică, cu zone pale și edematiată, care sângerează foarte puțin și este dureroasă la efectuarea diverselor manevre invazive. Escarele negre apar, de obicei, în ultimele faze ale bolii din cauza trombozei vasculare și necrozei tisulare și sunt considerate aproape patognomonice pentru RSFI. În cazul implicării orbitei, depistăm limitări ale mișcărilor globelor oculare, ptoză sau scăderea vederii. Potențialul de invazivitate al maladiei poate determina afecțiunea pielii, palatului dur și moale sau extensia intracraniană, care trebuie să excludă diagnosticul de infecție bacteriană [1].

Ajutor semnificativ în diagnostic oferă tehnicile imagistice, în special tomografia computerizată (TC). Cu toate că multe aspecte ale TC sunt sugestive pentru RSFI, niciuna dintre ele nu a fost stabilită ca patognomonică. Unele studii au raportat că infiltrarea tisulară adipoasă poate fi periantral și „poate reprezenta cea mai precoce dovadă imagistică a afecțiunii fungice invazive”. Alți autori au constatat că îngroșarea mucoasei sinuzale cu inflamația nazală unilaterală la pacienții cu risc pot reprezenta semne predictive timpurii de RSFI [1].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) trebuie efectuată la pacienții cu suspiecții la extensia intracraniană a RSFI, această metodă fiind mai sensibilă la identificarea leziunilor intracraniene sau orbitale [1].

Examenul histopatologic este esențial și este cel care poate diagnostica cu certitudine afecțiunea, constatând necroza, inflamația și filamentele miceliene [1].

Tratamentul RSFI acute sau cronice constă în inversarea imunosupresiei, tratamentul antifungic sistemic adecvat și debridarea chirurgicală agresivă și promptă a țesuturilor afectate [48].

Rinosinuzita fungică invazivă acută este, în general, o afecțiune rară, dar cea mai periculoasă formă de RSF și cea mai frecventă formă de RSFI, cu o evoluție de până la 4 săptămâni, care progresează rapid, pune în pericol viața și necesită atenție medicală imediată. Pacienții cu această maladie au avut, anterior, rate de supraviețuire de 20-75%, care se corelează cu controlul afecțiunii de bază. Studiile recente au evidențiat, concomitent cu îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei (supravegherea activă a populației cu risc, inver-

logical evidence of fungal invasion of the mucosa, submucosa, blood vessels or bones of the paranasal sinuses; and (3) necrotic tissue with minimal infiltration of inflammatory cells [1, 4, 47, 48].

The clinical suspicion of IFRS, based only on the clinical picture, is difficult to formulate, although the fungal etiology should be considered in cases of chronic purulent rhinosinusitis in two or more prolonged antibiotic treatments [1, 47].

The otorhinolaryngologic clinical examination can provide important diagnostic information in patients with risk factors for IFRS. The most common sign is ischemic nasal mucosa with pale and edematous areas, which bleeds very little and is painful when performing various invasive maneuvers. Black eschars usually occur in the last stages of the disease due to vascular thrombosis and tissue necrosis and are considered almost pathognomonic for IFRS. In the case of orbital involvement, limitation of the movements of the eyeballs is detected, as well as ptosis or loss of vision. The invasive potential of the disease can lead to the involvement of skin, hard and soft palate or intracranial extension, which must exclude the diagnosis of bacterial infection [1].

Imaging techniques offer significant diagnostic help, especially computerized tomography (CT). Although many aspects of CT are suggestive of IFRS, none of them has been established as pathognomonic. Some studies have reported that adipose tissue infiltration may be periantral and “may represent the earliest imagistic evidence of invasive fungal disease”. Other authors have found that thickening of the sinus mucosa with unilateral nasal inflammation in patients at risk may be early predictors of IFRS [1].

Magnetic resonance imaging (MRI) should be performed in patients with suspected intracranial extension of IFRS, this method being more sensitive to identifying intracranial or orbital lesions [1].

The histopathological examination is essential and it is the one that can diagnose the disease with certainty, finding necrosis, inflammation and mycelial filaments [1].

Treatment of acute or chronic IFRS consists of the reversal of immunosuppression, adequate systemic antifungal treatment and prompt aggressive surgical debridement of the affected tissues [48].

Acute invasive fungal rhinosinusitis is, in general, a rare condition, but the most dangerous form of FRS and the most common form of IFRS, with up to 4 weeks of rapid progression, endangers life and requires immediate medical care. Patients with AIFR previously had survival rates of 20-75%, correlating with the management of the underlying condition. Recent studies have highlighted that along with the improvement of diagnosis, treatment and prophylaxis (active surveillance of the at-risk population, reversal of neutropenia and other causes of immunosuppression, reversal of diabetic ketoacidosis, prompt aggressive surgical debridement and systemic antifungal chemotherapy), survival rates improved and mortality reduced from 50-80% to about 18% [12, 48, 49].

Etiology and pathogenesis. The disease occurs quite rarely – in up to 4% of patients with bone marrow transplantation – especially affecting severely immunocompromised patients.

sarea neutropeniei și altor cauze de imunopresie, inversarea cetoacidozei diabetice, debridarea chirurgicală agresivă promptă și chimioterapia sistemică antifungică), ameliorarea ratelor de supraviețuire cu reducerea mortalității de la 50-80% la circa 18% [12, 48, 49].

Etiologie și patogenie. Afecțiunea apare destul de rar – până la 4% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă – afectând, în special, pacienții sever imunocompromiși. Persoanele diagnosticate cu leucemie, sindromul imunodeficienței dobândite, anemie aplastică, diabet zaharat necontrolat sau hemocromatoză sunt cele mai vulnerabile. Pacienții cu transplanturi de organe sau de măduvă osoasă, cu chimioterapie anticancer și utilizarea corticosteroizilor pe termen lung, de asemenea, sunt vulnerabili [42, 50, 51].

Infecția este, adesea, atribuită invaziei fungice, care a colonizat anterior sinusurile, sau sporilor de fungi inhalați. *Aspergillus* sau fungii din clasa *Zygomycetes* sunt cei mai frecvenți agenți cauzatori, afecțiunea pe care o declanșează având o evoluție bruscă și extrem de agresivă. Fungii se dezvoltă și progresează rapid prin invadarea vaselor sangvine arteriale. Necroza tisulară, secundară obstrucției fluxului sangvin, conduce la infarct tisular de culoare pală, gri sau neagră. Prin țesutul osos al sinusurilor fungii se extind și invadează zonele adiacente (palatul dur, orbita, sinusul cavernos, nervii cranieni, baza craniului, artera carotidă și creierul). Afecțiunea se poate răspândi rapid (ore sau zile) și poate pune viața în pericol în cazul în care este nedagnosticată oportun sau netratată [12, 47, 50, 51].

Tabloul clinic. Primele simptome pot imita RSC bacteriană și includ febra, congestia nazală, dureri faciale, epistaxis, cefalee. Ulterior, pacienții pot prezenta o fază „latentă”, în care durerea poate dispărea tranzitoriu cu trecere rapidă la debutul semnelor și simptomelor severe. Simptomele tardive includ senzație de amorțeală facială sau amorțeală a palatului, ptoză, tulburări de vedere, edem facial, dureri dentare, simptome neurologice centrale și chiar deces. Afecțiunea, mai ales în cazul extensiei intracraniene, poate fi fatală rapid cu rate de mortalitate pe termen scurt de 30-83% dintre pacienți, iar în cazul afecțiunii netratate – o rată de mortalitate de 97-100% [12, 49, 50].

Cel mai frecvent factor care predispune la RSFI acută este neutropenia, în special, mai mică de 1000 neutrofile per μL de sânge, ceea ce reduce semnificativ răspunsul inflamator și capacitatea organismului de a se lupta cu infecția [50, 52].

RSFI acută este cel mai bine vizualizată la endoscopia nazală și afectează, de obicei, septul nazal, cornetele și sinusurile paranasale. Sunt prezente ulcere necrotice de sept nazal (escare), pe măsură ce vasele sangvine sunt afectate, se necrotizează și țesutul acestora [12, 42, 50].

Imagistica prin TC trebuie rapid utilizată în diagnosticul RSFI acute. Aspectele sugestive pentru această afecțiune includ edem în cavitatea nazală, îngroșare mucoperiosteală a sinusurilor, eroziune osoasă, invazie orbitală, edem a țesuturilor moi faciale și infiltrarea țesuturilor moi periantrale sau retroantrale. Deși aceste constatări nu sunt patognomonice pentru RSFI acută, cea mai frecventă constatare pe scanograamele TC este îngroșarea unilaterală severă a mucoasei cavității nazale și țesuturilor moi, inclusiv cornetelor, septului și părții

People diagnosed with leukemia, acquired immunodeficiency syndrome, aplastic anemia, uncontrolled diabetes mellitus or hemochromatosis are the most vulnerable. Patients with organ or bone marrow transplants, anticancer chemotherapy and long-term corticosteroid use are also vulnerable [42, 50, 51].

The infection is often attributed to fungal invasion, which previously colonized sinuses, or inhaled fungal spores. The *Aspergillus* or *Zygomycetes* fungi are the most common causative agents, triggering the condition which has a sudden and extremely aggressive evolution. Fungi develop and progress rapidly by invading arterial blood vessels. Tissue necrosis, secondary to blood flow obstruction, leads to tissue infarction which is pale, gray or black. Fungi spread and invade the adjacent areas (hard palate, orbit, cavernous sinus, cranial nerves, skull base, carotid artery and brain) through the bone tissue of sinuses. The disease can spread quickly (hours or days) and can endanger the life if it is not timely diagnosed or treated [12, 47, 50, 51].

Clinical picture. The first symptoms can mimic bacterial CRS and include fever, nasal congestion, facial pain, epistaxis, and headache. Thereafter, patients may experience a “latent” phase, in which pain may transiently disappear with the rapid onset of severe signs and symptoms. Late symptoms include sensation of facial numbness or numbness of the palate, ptosis, vision disorders, facial edema, toothache, central neurological symptoms and even death. The disease, especially in the case of intracranial extension, can be fatal with short-term mortality rates of 30-83% of patients, and in the case of untreated disease – a mortality rate of 97-100% [12, 49, 50].

The most common predisposing factor to acute IFRS is neutropenia, especially less than 1000 neutrophils per μL of blood, which significantly reduces the inflammatory response and the body's ability to fight infection [50, 52].

Acute IFRS is best visualized by nasal endoscopy and usually affects the nasal septum, conchae and paranasal sinuses. There are necrotic ulcers of the nasal septum (eschars), as the blood vessels are affected their tissue becomes necrotized [12, 42, 50].

The CT imaging should be rapidly used in acute IFRS diagnosis. The main features suggestive for this condition include nasal edema, mucoperiosteal thickening of sinuses, bone erosion, orbital invasion, edema of the facial soft tissue, and infiltration of the periantral or retroantral soft tissues. Although these findings are not pathognomonic for acute IFRS, severe unilateral thickening of the nasal mucosa and soft tissue, including the conchae, septum, and lower nasal part are the most common findings on CT scans. Bone damage can be easily seen on CT images with intracranial and intraorbital spread of inflammation, a highly suggestive picture for acute IFRS, but often found late. There is a predilection for unilateral involvement of the ethmoid and sphenoid sinuses [4, 12, 50].

MRI is another useful imaging technique for the detection of acute IFRS. The method is more sensitive, compared to CT, in the early screening and diagnosis of acute IFRS, it is superior in the evaluation of the intracranial and intra-orbital spread of the disease [4, 12, 50].

However, the “gold standard” of acute IFRS diagnosis is his-

inferioare nazale. Distrucțiile osoase pot fi ușor observate pe imaginile TC cu extindere intracraniană și intraorbitală a inflamației, tablou extrem de sugestiv pentru RSFI acută, dar, de multe ori, constatat tardiv. Există o predilecție pentru implicarea unilaterală a sinusurilor etmoid și sfenoidal [4, 12, 50].

IRM este o altă modalitate de imagistică utilă în detectarea RSFI acute. Metoda este mai sensibilă, comparativ cu TC, în screening-ul precoce și diagnosticul RSFI acute, este superioară în evaluarea extensiei intracraniene și intraorbitale a afecțiunii [4, 12, 50].

Cu toate acestea, „standardul de aur” pentru diagnosticul RSFI acute este examinarea histopatologică, care, însă, este consumatoare de timp și poate reține constatarea diagnosticului și administrarea tratamentului. Examenul histopatologic evidențiază hife fungice în mucoasa sinuzală, submucoasă, vasele sangvine sau oase și invadarea țesuturilor moi [4].

Diagnostic. Criteriile de diagnostic propuse pentru RSFI acută includ: (1) îngroșarea mucoasei sau nivele de fluid-aer care corespunde sinuzitei pe scanogramele imagistice și (2) dovada histopatologică a hifelor fungice în mucoasă, submucoasă, vasele sangvine sau oasele sinuzale [50].

Examenul fizic și endoscopia nazală sunt esențiale pentru determinarea semnelor de edem semnificativ, paloare, ischemie sau necroza mucoasei nazale și sinusurilor paranasale. Imagistica cu examenul fizic și endoscopia cu biopsie sunt cruciale în diagnosticul afecțiunii [2, 4].

Având în vedere rata de mortalitate ridicată și simptomele precoce nespecifice, RSFI acută trebuie suspectată la orice pacient care prezintă simptome de RSC și antecedente de disfuncții ale sistemului imunitar sau diabet zaharat slab controlat [49].

Tratamentul RSFI acute constă în (1) debridarea chirurgicală agresivă promptă a țesuturilor afectate, care reprezintă „standardul de aur”; (2) inversarea imunosupresiei și (3) tratamentul antifungic sistemic adecvat (amfotericina B – doze intravenoase de 0,25-1,0 mg/kg/zi până la o doză totală de 2-4 g timp de 6-8 săptămâni) [4, 46, 50]. După excluderea speciilor de *Mucormycoses*, se administrează intravenos voriconazol (6 mg/kg în 2 doze și apoi 4 mg/kg la fiecare 12 ore) – remediu eficient pentru tratamentul speciilor de *Aspergillus* și *Dematiaceous* [13].

În cazul când RSFI acută este refractară sau pacientul prezintă intoleranță la amfotericina B, tratamentul alternativ este cu isavuconazole (Cresemba) – un antifungic nou aprobat, sigur și eficient din punct de vedere clinic. Preparatul oferă distincte avantaje față de amfotericina B și posaconazole, deoarece nu este asociat cu nefrotoxicitate, posedă absorbție și biodisponibilitate excelente și este bine tolerat [49].

Preparatele antifungice pot fi administrate pe cale orală și intravenos, în baza severității infecției, agentului provocator, tratamentului imunosupresiv în curs de desfășurare sau tulburarea de bază [50].

Având în vedere rapiditatea cu care evoluează RSFI acută, tratamentul trebuie să fie la fel de prompt. Acesta constă într-o combinație de terapii chirurgicale și medicație antifungică agresivă, pentru restabilirea imunității pacientului. De multe ori sunt necesare intervenții chirurgicale repetate, tocmai pentru a se putea curăța complet zona și a stopa evoluția bolii.

topathological examination, which, however, is time-consuming and may delay the diagnosis and treatment. Histopathological examination reveals fungal hyphae in sinus mucosa, submucosa, blood vessels or bones and soft tissue invasion [4].

Diagnosis. The diagnostic criteria proposed for acute IFRS include: (1) thickening of the mucosa or air-fluid levels corresponding to sinusitis on imaging scans and (2) histopathological evidence of fungal hyphae in mucosa, submucosa, blood vessels or sinus bones [50].

Physical examination and nasal endoscopy are essential for the determination of signs of a considerable edema, pallor, ischemia or necrosis of the nasal mucosa and paranasal sinuses. Imaging along with physical examination and biopsy endoscopy are crucial for diagnosing the condition [2, 4].

Given the high mortality rate and non-specific early symptoms, acute IFRS should be suspected in any patient who has symptoms of CRS and a history of immune system dysfunction or poorly controlled diabetes mellitus [49].

Acute IFRS treatment consists of (1) prompt aggressive surgical debridement of the affected tissues, representing the “gold standard”; (2) reversal of immunosuppression, and (3) adequate systemic antifungal treatment (amphotericin B – intravenously, 0.25-1.0 mg/kg/day up to a total dose of 2-4 g for 6-8 weeks) [4, 46, 50]. After exclusion of *Mucormycoses* species, voriconazole – an effective remedy for the treatment of *Aspergillus* and *Dematiaceous* species, (6 mg/kg in 2 doses and then 4 mg/kg every 12 hours) is administered intravenously [13].

If acute IFRS is refractory or the patient has intolerance to amphotericin B, isavuconazole (Cresemba) is the alternative treatment – a newly approved, clinically safe and effective antifungal agent. The drug has distinct advantages over amphotericin B and posaconazole, as it is not associated with nephrotoxicity, has excellent absorption and bioavailability, and is well tolerated [49].

Antifungal preparations may be administered orally and intravenously, depending on the severity of infection, the causative agent, the ongoing immunosuppressive treatment or the underlying disorder [50].

Given the speed of acute IFRS evolution, treatment should be prompt. It consists of a combination of surgical therapies and aggressive antifungal medication, to restore patient's immunity. Repeated surgery is often required, just to be able to completely clean the area and stop the disease development. The combination of surgical and antifungal treatment has a recovery rate of 30-80% and a mortality rate of 10-40%. The lowest rate of healing is associated with the intracranial extension of the lesion [13, 42, 46, 50].

Increasing the absolute number of neutrophils in patients with quantitative neutropenia is an important step in the treatment of acute IFRS [50].

The *prognosis* is extremely poor if the host immune response does not improve. Patients on immunosuppressive therapy should probably discontinue the treatment [50].

Chronic invasive fungal rhinosinusitis, unlike acute IFRS, is much rarer, evolving over 12 weeks and presenting a much slower destructive process. The insidious progression occurs

Combi-na-ția de tratament chirurgical și antifun-gic are o rată de vindecare de 30-80% și o rată de mortalitate de 10-40%. Cea mai mică rată de vindecare este asociată cu extensia intracra-niană a leziunii [13, 42, 46, 50].

Creșterea numărului absolut de neutrofile la pacienții cu neutropenie cantitativă este un pas important în tratamentul RSFI acute [50].

Prognosticul este extrem de rezervat în cazul în care răs-punsul imunitar al gazdei nu se îmbunătățește. Pacienții care administrează tratament imunosupresiv trebuie, probabil, să contramandeze tratamentul [50].

Rinosinuzita fungică invazivă cronică, spre deosebire de RSFI acută, este mult mai rară, evoluează peste 12 săptămâni și prezintă un proces distructiv mult mai lent. Progresarea in-sidioasă are loc pe parcursul mai multor luni până la ani, în care organismele fungice invadează mucoasa, submucoasa, vasele sangvine și pereții osoși ai sinusurilor paranazale. Ex-tinderea către rețeaua vasculară sau structurile adiacente și reacțiile inflamatorii sunt foarte rare. Cele mai afectate sunt osul etmoid sau sinusurile sfenoidale, dar și alte sinusuri pot fi afectate la fel de ușor [12, 48, 50].

Boala evoluează pe un interval de până la trei luni, fiind declanșată frecvent de speciile de fungi *Mucor*, *Rhizopus*, *As-pergillus*, *Bipolaris* și *Candida* [12, 13, 50].

Pacienții au un istoric de RSC, sunt, de obicei, imunocom-petenți, dar cei cu diabet zaharat sau imunocompromiși sunt sensibili. Simptomele pot include dureri ale sinusurilor para-nazale, secreție nazală sero-hemoragică, epistaxis, PN și febră. În cazul extensiei leziunii, pacienții pot acuza edem perior-bital, ptoză, tulburări ale vederii până la orbire, paralizii ale nervilor cranieni și implicarea țesuturilor moi. Erodarea plăcii cribriforme poate rezulta cu cefalee cronică, convulsii, deficite neurologice focale. Invazia în fosa pterigopalatină, fosa infra-temporală și baza craniului se poate manifesta prin neuropatie craniană [12, 42, 50].

Examinarea intranasală relevă congestie nazală și mucoa-să polipoidă. Pot fi identificate mase din țesuturilor moi. La TC non-contrast se vede o hiperatenuare a țesuturilor moi în unul sau mai multe sinusuri paranazale, care poate imita mase sau o tumoare malignă cu distrugerea pereților sinusurilor și extinderea peste limitele acestuia. Pe imaginile IRM scade intensitatea semnalului pe imaginile T1 și semnificativ este diminuată intensitatea semnalului pe imaginile T2. În sinusu-rile paranazale se pot vedea și modificări pestrice lucente sau distrugere osoasă neregulată. Pot fi constatate, de asemenea, modificări sclerotice în pereții osoși ai sinusurilor afectate, care reprezintă leziunea cronică a sinusurilor [12].

Invazia structurilor adiacente – orbita, sinusul cavernos și fosa craniană anterioară, poate duce la abces epidural, abces sau encefalită parenchimatousă, meningită, tromboza sinusu-lui cavernos, osteomielită, anevrism micotic, accident vascular cerebral și diseminare hematogenă [12].

La fel ca și în cazul RSFI acute, se va urmări restabilirea echilibrului imunitar, prin exenterația chirurgicală a țesuturi-lor afectate și formațiunilor dezvoltate și administrarea trata-mentului antifun-gic sistemic [12, 51]. Terapia trebuie să fie la fel de agresivă ca și pentru RSFI acută din cauza ratelor mari

over several months to years, when fungal organisms invade the mucosa, submucosa, blood vessels and bone walls of the paranasal sinuses. The extension to the vascular network or adjacent structures and inflammatory reactions are very rare. The most affected are the ethmoid bone or sphenoid sinuses, but other sinuses can also be affected as easily [12, 48, 50].

The disease develops for up to three months, being fre-quently triggered by the species of fungi *Mucor*, *Rhizopus*, *As-pergillus*, *Bipolaris* and *Candida* [12, 13, 50].

Patients have a history of CRS, are usually immunocompe-tent, but patients with diabetes mellitus or immunocompro-mised are sensitive. Symptoms may include pain of the para-nasal sinuses, sero-haemorrhagic nasal secretion, epistaxis, NP and fever. In the case of lesion extension, the patients can complain of periorbital edema, ptosis, vision disorders up to blindness, paralysis of the cranial nerves and involvement of the soft tissues. The erosion of the cribriform plate can result in chronic headache, seizures, focal neurological deficits. In-vasion of the pterygopalatine fossa, infratemporal fossa, and skull base may manifest through cranial neuropathy [12, 42, 50].

Intranasal examination reveals nasal congestion and poly-poid mucosa. Masses of soft tissue can be identified. Non-con-tract CT shows soft tissue hyperattenuation in one or more paranasal sinuses, which can mimic a malignant tumor or masses by destroying sinus walls and extending beyond its limits. On MRI images the signal intensity decreases on T1 images and the signal intensity decreases significantly on T2 images. Shiny mottled changes or irregular bone destruction can also be found in the paranasal sinuses. Sclerotic changes in the bone walls of the affected sinuses can also be noted, which represent a chronic sinus lesion [12].

The invasion of adjacent structures – orbit, cavernous si-nus and anterior cranial fossa, can lead to epidural abscess, abscess or parenchymal encephalitis, meningitis, cavernous sinus thrombosis, osteomyelitis, mycotic aneurysm, stroke and hematogenous dissemination [12].

As in the case of acute IFRS, the recovery of the immune balance is essential, by surgical exenteration of the affected tissues and developed formations and the administration of the systemic antifungal treatment [12, 51]. Therapy should be as aggressive as for acute IFRS due to high mortality and mor-bidity rates [12].

Granulomatous invasive fungal rhinosinusitis, also known as primary paranasal granuloma or indolent FRS, is found in patients with an easily identifiable immune deficiency. Moreo-ver, the incidence of this disease is prevalent in Sudan, India, Pakistan and Saudi Arabia. Granulomatous IFRS is usually caused by *Aspergillus flavus*. The evolution may last from a few months to a few years, and the symptoms include chronic migraines and gradual edema of the face, until vision can be affected [12, 13, 42, 50].

Patients are generally immunocompetent. Symptoms in-clude ptosis or a mass extended in the nose, orbit, or paranasal sinuses. The name of the disease comes from a particular feature used in the diagnosis – the development of some non-caseous inflammatory granulomatous infiltrations with giant cells and

de mortalitate și morbiditate [12].

Rinosinuzita fungică invazivă granulomatoasă, cunoscută și sub numele de granulom paranasal primar sau RSF indolentă, se întâlnește la pacienții cu o deficiență imunitară ușor identificabilă. Mai mult decât atât, incidența acestei afecțiuni este predominantă în Sudan, India, Pakistan și Arabia Saudită. De obicei, RSFI granulomatoasă este provocată de *Aspergillus flavus*. Evoluția poate dura de la câteva luni până la câțiva ani, iar simptomele includ migrene cronice și edemul gradual al feței, până când poate fi afectată vederea [12, 13, 42, 50].

Pacienții sunt, în general, imunocompetenți. Simptomele includ toză sau o masă cu extindere în nas, orbită sau sinusurile

hyphae (inflammatory nodular lesions). The evolution is chronic and indolent with an eventual extension beyond the walls of the paranasal sinuses – in orbit and / or intracranially [12, 42, 50].

Imaging findings are rare and similar to those of chronic IFRS. The condition is often detected only when the patient presents with a mass growing in the area of the cheek, orbit, nose or paranasal sinuses. The microscopic analysis shows specific granulomatous formations and the presence of *Aspergillus flavus* fungi. Treatment includes surgery (debridement) and antifungal remedies [13, 42, 50]. Treatment with itraconazole 8-10 mg/kg/day decreases the high postoperative relapse rate [42].

Tabelul 1. Diagnosticul diferențial al diferitor forme de rinosinuzită fungică.

Parametru	Fungus ball	RSFA	RSFI
Epidemiologie	Afecțiuni cu frecvență mică, localizată, afectează persoane imunocompetente normale în vârstă de 60-70 de ani, predilecție considerabilă și constantă de sex feminin.	Afecțiuni frecventă în regiuni geografice cu climat cald și umed, afectează persoane tineri imunocompetente cu antecedente de atopie în vârstă de 20-42 de ani, fără predilecție de sex.	Afecțiune rară, afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat slab controlat, fără predilecție de sex.
Incidență	3,7% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală.	4-25% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală.	0,5-4% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă.
Etiologie	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Bipolaris spicifera</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> și <i>Aspergillus flavus</i>
Localizare	Unilaterală cu afectarea doar a unui singur sinus (cel mai frecvent, sinusul maxilar).	Afectarea mai multor sinusuri paranasale, afectare bilaterală.	Există o predilecție pentru implicarea unilaterală a sinusurilor etmoid și sfenoidal.
Invazivitate	Non-invazivă, extramucozală.	Non-invazivă, extramucozală.	Invazie fungică tisulară cu extindere în zonele adiacente.
Fiziopatologie	Teoriile aerogenă, odontogenă și mixtă.	Imunologic mediată: alergie mediată de IgE (hipersensibilitate de tipul I) și de IgG – complexe imune (hipersensibilitate de tipul III).	Pacienții sever imunocompromiși cu neutropenie.
Tabloul clinic	Nespecific, de lungă durată, frecvent identic cu RSC bacteriană refractară la tratamentul cu antibiotice.	Nespecific, de lungă durată, frecvent identic cu RSC bacteriană refractară la tratamentul cu antibiotice.	Primele simptome pot imita RSC bacteriană, ulterior, apar semne și simptome severe, inclusiv, în cazul extensiei leziunii.
Examenul endoscopic	Masă brânzoasă, friabilă, de culoare verde, maro, negru sau galbenă, care se separă cu ușurință de la nivelul mucoasei subiacente („minge de funghi“).	Polipi nazali, cruste nazale cu o consistență semisolidă, groasă, vâscoasă și colorată galben-verde, alb-cafeniu, gri, maro sau negru, cu consistență de unt de arahide (mucus eozinofilic).	Edem semnificativ, paloare, ischemie sau necroza mucoasei nazale și sinusurilor paranasale.
IRM	Semnal hipointens sau absent în T1 și T2 (imagine pseudotumorală).	Semnal hipointens sau absent în zonele centrale cu creșterea semnalului periferic în T1 și T2.	Semnal hipointens pe imaginile T1 și semnificativ diminuat pe imaginile T2, invazia structurilor adiacente.
Examenul histopatologic	Acumulare extramucozală de conglomerate dense de hife fungice degenerând, fără dovezi histologice de invazie fungică a mucoasei, vaselor sanguine sau osului.	Mucină eozinofilică care conține eozinofile, cristale Charcot-Leyden și hife fungice non-invazive, ramificate, extramucozale.	Necroză, inflamație și hife fungice în mucoasa sinuzală, submucoasă, vasele sangvine sau oase și invadarea țesuturilor moi.
Evoluție	Lentă, benignă și oligosimptomatică.	Rezistentă la tratament și cu recurențe frecvente.	Rapidă, cu rată mare de mortalitate în RSFI acută, indolentă cronică, cu o eventuală extindere în RSFI cronică și RSFI granulomatoasă.
Complicații	Ocazional, RS bacteriană recurentă.	Complicații extrasinuzale cu invadarea orbitei și foselor craniene.	Complicații extrasinuzale cu extensie în orbită și intracranian.
Tratament	Extracția completă a concrețiilor fungice (endoscopic sau chirurgical), irigarea sinusurilor cu soluții saline.	Îndepărtarea completă a mucinei alergice și PN (endoscopic sau chirurgical), controlul recurențelor (tratament medicamentos cu corticosteroizi, antifungice și imunoterapie).	Debridare chirurgicală agresivă, promptă a țesuturilor afectate, inversarea imunosupresiei și tratament antifungic sistemic adecvat.
Prognostic	Foarte bun, cu rată de vindecare de 98-100% și rată mică de recurențe.	Bun, cu recurențe frecvente.	Extrem de slab în cazul în care răspunsul imunitar al gazdei nu se îmbunătățește.

paranazale. Numele afecțiunii provine de la o particularitate utilizată în diagnosticare – dezvoltarea unor infiltrații granulomatoase inflamatorii non-cazeoase cu celule gigante și hife (leziuni inflamatorii în formă nodulară). Evoluția este indolentă cronică cu o eventuală extindere dincolo de pereții sinusurilor paranazale – în orbită și / sau intracranian [12, 42, 50].

Constatările imagistice sunt rare și similare cu cele ale RSFI cronice. Afecțiunea este de multe ori depistată doar atunci când pacientul se prezintă cu o masă crescută în zona

Conclusions

FRS is an important clinical issue with various manifestations, which should be considered in all immunocompromised patients and patients with CRS. It can be non-invasive or invasive, with five main subtypes.

Fungus ball occurs in a single sinus, most commonly in the maxillary sinus, and the affected individuals are not usually atopic. The sinuses contain hyper-attenuated material and there may be some evidence of a chronic rhinosinus disease

Table 1. Differential diagnosis of different forms of fungal rhinosinusitis.

Parameter	Fungus ball	Allergic fungal rhinosinusitis	Invasive fungal rhinosinusitis
Epidemiology	A localized and low frequency disease which affects normal immunocompetent persons aged 60-70 years.	A common disease in geographic regions with hot and humid climate which affects immunocompetent young people with a history of atopy, aged 20-42 years.	A rare disease which affects immunocompromised patients and patients with poorly controlled diabetes mellitus.
Incidence	3.7% of all chronic inflammatory rhinosinusitis cases requiring surgery.	4-25% of all chronic inflammatory rhinosinusitis cases requiring surgery.	0.5-4% of patients with bone marrow transplantation.
Etiology	<i>Aspergillus fumigatus</i> .	<i>Bipolaris spicifera</i> .	<i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Aspergillus flavus</i> .
Localization	Unilateral location, affecting just one sinus (most commonly the maxillary sinus).	Multiple paranasal sinuses are affected, bilateral involvement.	There is a predilection for unilateral involvement of ethmoid and sphenoid sinuses.
Invasiveness	Non-invasive, extramucosal.	Non-invasive, extramucosal.	Tissue fungal invasion with extension into adjacent areas.
Pathophysiology	Aerogenous, odontogenic and mixed theories.	Immunologically mediated: allergy mediated by IgE (type I hypersensitivity) and IgG (type III hypersensitivity).	Severe immunocompromised patients with neutropenia.
Clinical picture	Nonspecific, long-lasting, frequently identical with chronic bacterial rhinosinusitis refractory to antibiotic treatment.	Nonspecific, long-lasting, frequently identical with chronic bacterial rhinosinusitis refractory to antibiotic treatment.	The first symptoms can mimic chronic bacterial rhinosinusitis, severe signs and symptoms occur subsequently.
Endoscopic assessment	Cheesy, friable, green, brown, black or yellow mass, easily separable from the underlying mucosa („fungus ball”).	Nasal polyps, nasal crusts, semi-solid, thick, viscous yellowish-green, white-brown, gray, brown or black consistency, peanut butter consistency (eosinophilic mucus).	Significant edema, pallor, ischemia or necrosis of the nasal mucosa and paranasal sinuses.
CT	Unilaterally partial or total heterogeneous hyperdense sinus opacity with microcalcifications or metallic appearance, lack of osteolysis areas, bone erosion.	Areas of heterogeneous intensity („double density” sign) and erosion of adjacent bones with the disease extension in adjacent tissues in more severe cases.	Mucoperiosteal thickening of the sinus mucosa with unilateral nasal inflammation, nasal edema, bone erosion and destruction with intracranial and intraorbital invasion.
MRI	Hypointense or absent signal on T1 and T2 (pseudotumor image).	Hypointense signal or no signal in the central areas with increased peripheral signal on T1 and T2.	Hypointense signal on T1 images and significantly reduced signal on T2 images, invasion of adjacent structures.
Histopathological examination	Extramucosal accumulation of dense conglomerates of degenerated fungal hyphae, without histological evidence of fungal invasion of the mucosa, blood vessels or bone.	Eosinophilic mucin containing eosinophils, Charcot-Leyden crystals and non-invasive branched extramucosal fungal hyphae.	Necrosis, inflammation and fungal hyphae in sinus mucosa, submucosa, blood vessels or bones and soft tissue invasion.
Evolution	Slow, benign and oligosymptomatic.	Treatment-resistant, frequent recurrences.	Rapid, high mortality rate in acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic and indolent with eventual extension in chronic invasive fungal rhinosinusitis and granulomatous invasive fungal rhinosinusitis.
Complications	Occasionally recurrent bacterial rhinosinusitis.	Extrasinus complications with invasion of the orbit and cranial fossae.	Extrasinus complications with orbital and intracranial extension.
Treatment	Complete (endoscopic or surgical) extraction of fungal concretions, sinus irrigation with saline solutions.	Complete (endoscopic or surgical) removal of allergic mucin and nasal polyps, recurrence management (treatment with corticosteroids, antifungal medication and immunotherapy).	Prompt aggressive surgical debridement of affected tissues, reversal of immunosuppression and appropriate systemic antifungal treatment.
Prognosis	Very good, with a recovery rate of 98-100% and low recurrence rate.	Good with frequent recurrences.	Extremely weak if the host immune response does not improve.

obrazului, a orbitei, a nasului sau a sinusurilor paranazale. La analiza microscopică se observă formațiunile granulomatoase specifice și prezența fungilor *Aspergillus flavus*. Tratamentul include o combinație din intervenția chirurgicală (debridare) și remedii antifungice [13, 42, 50]. Tratamentul cu itraconazol în doză de 8-10 mg/kg/zi scade rata mare postoperatorie de recidivă [42].

Concluzii

RSF este o problemă clinică importantă, cu diverse manifestări, care trebuie luată în considerație la toți pacienții imunocompromiși și la toți pacienții cu RSC. Aceasta poate fi non-invazivă sau invazivă, cu cinci subtipuri principale.

Fungus ball apare într-un singur sinus, cel mai frecvent, în sinusul maxilar și indivizii afectați nu sunt, de obicei, atopici. Sinusurile conțin material hiperatenuat și pot exista dovezi ale unei afecțiuni cronice rinosinuzale sau eroziune osoasă netedă. Îndepărtarea chirurgicală este metoda de elecție și recurența afecțiunii este neobișnuită.

RSFA este o afecțiune a indivizilor atopici tineri. Există, de obicei, pansinusită cu expansiune și subțierea sinusurilor afectate. Conținutul sinusurilor este hiperatenuat și este caracteristică intensitatea sporită a semnalului T1 și intensitatea redusă a semnalului T2 pe imaginile IRM. Extirparea chirurgicală și tratamentul antialergic sunt metodele principale de management, fără necesitatea tratamentului toxic antifungic sistemic sau local.

RSFI acută afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat slab controlat. Invazia orbitală și intracraniană sunt frecvente, iar mortalitatea este ridicată, cu excepția cazurilor de detectare precoce și tratament agresiv. Caracteristicile imagistice sunt subtile în stadiile inițiale și necesită atenție pentru depistarea semnelor precoce de invazie.

RSFI cronică și RSFI cronică granulomatoasă sunt caracterizate printr-o evoluție clinică îndelungată cu progresarea lentă a afecțiunii. Manifestările imagistice pot imita leziuni neoplazice agresive. Caracteristica acestor afecțiuni cronice ale sinusurilor este invazia orbitei și craniului.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis – literature review. *Rom. J. Rhinol.*, 2016; 6 (21): 11-17.
2. Ghadiali M., Deckard N., Farooq U. *et al.* Frozen-section biopsy analysis for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2007; 136 (5): 714-719.
3. Workshop on Fungal Sinusitis. <http://www.isham.org/pdf/Report,%20fungal%20sinusitis%20workshop.pdf> (vizitat 30.05.2016).
4. Epstein V., Kern R. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2008; 41 (3): 497-524.
5. Gungor A. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.*, 2012; 33 (5): 543-548.
6. Chakrabarti A., Denning D., Ferguson B. *et al.* Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (9): 1809-1818.
7. Chatterjee S., Chakrabarti A. Epidemiology and medical mycology of fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.*, 2009; 1 (1): 1-13.
8. El-Badawy N., Meawed T., El-Anwar M. Laboratory approach for detection of non-invasive fungal rhinosinusitis: a case-control study. *Int. Arab. J. Antimicrob. Agents.*, 2016; 6 (1): article 2.
9. Orlandi R., Marple B. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2010; 43 (3): 531-537.

or smooth bone erosion. Surgical removal is the method of choice, the disease recurrence being unusual.

AFRS is a condition of young atopic individuals. There is usually pansinusitis with expansion and thinning of the affected sinuses. The sinus content is hyper-attenuated and is characterized by an increased intensity of T1 signal and reduced intensity of T2 signal on MRI images. Surgical removal and antiallergic treatment are the main management methods, without the need for systemic or local antifungal toxic treatment.

Acute IFRS affects immunocompromised patients and patients with poorly controlled diabetes mellitus. Orbital and intracranial invasion is common, and mortality is high, except for early detection and aggressive treatment. The imaging features are subtle in the early stages and require attention to detect the early signs of invasion.

Chronic IFRS and chronic granulomatous IFRS are characterized by a prolonged clinical evolution with a slow progression of the disease. The imaging features may mimic aggressive neoplastic lesions. Orbital and cranial invasion is the common feature of these chronic sinus disorders.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

10. Piomchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S. *et al.* Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *Int. J. Gen. Med.*, 2013; 6: 453-464.
11. Mensi M, Salgarello S, Pinsi G. *et al.* Mycetoma of the maxillary sinus: endodontic and microbiological correlations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 2004; 98 (1): 119-123.
12. Aribandi M, McCoy V, Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*, 2007; 27 (5): 1283-1296.
13. Thompson G, Patterson T. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2012; 129 (2): 321-326.
14. Lop-Gros J, Gras-Cabrerizo J, Bothe-González C. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: analysis of our serie of patients. *Acta. Otorrinolaringol. Esp.*, 2016; 67 (4): 220-225.
15. Bosi G, de Braga G, de Almeida T. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: report of two cases and literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2012; 16 (2): 286-290.
16. Chen J, Ho C. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.*, 2012; 26 (2): 117-119.
17. Naik S, Ravishankar S, Deekshith R. *et al.* Management of fungal sinusitis: a retrospectie study in a medical college hospital. *Online. J. Otolaryngol.*, 2015; 5 (3): 39-47.
18. Zhu H, Zhang W, Guan J. *et al.* CT imaging and clinical features of sinus fungus ball with bone erosion. *J. Nat. Sci.*, 2015; 1 (4): article e69.
19. Oshima H, Nomura K, Sugawara M. *et al.* Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 2014; 232 (3): 201-206.
20. Shin J, Baek B, Byun J. *et al.* Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris. Nasus. Larynx.*, 2016; 43 (5): 524-528.
21. Tsai T, Guo Y, Ho C. *et al.* The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2006; 134 (3): 494-498.
22. Tsai T, Lan M, Ho C. There is no structural relationship between nasal septal deviation, concha bullosa, and paranasal sinus fungus balls. *Sci. World. J.*, 2012; 2012: article 181246.
23. Hwang S, Kang J, Cho J. *et al.* What is the relationship between the localization of maxillary fungal balls and intranasal anatomic variations? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.*, 2012; 5 (4): 213-217.
24. Fokkens W, Lund V, Mullol J. *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol.*, 2012; 50 (suppl. 23): 1-298.
25. Meltzer E, Hamilos D, Hadley J. *et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2004; 114 (6, suppl.): 155-212.
26. Klossek J, Serrano E, Péroquin L. *et al.* Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope*, 1997; 107 (1): 112-117.
27. deShazo R, O'Brien M, Chapin K. *et al.* Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1997; 99 (4): 475-485.
28. Stephens J, Saleh H. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. *Curr. Opin. Otolaryng. Head. Neck. Surg.*, 2013; 21 (1): 50-57.
29. Kim S, Choi J, Jeon H. *et al.* Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta. Otolaryngol.*, 2005; 125 (1): 72-75.
30. Dupret-Bories A, Vergez S, de Bonnecaze G. *et al.* Surgical treatment options for maxillary sinus fungus balls. *B-ENT*, 2013; 9 (1): 37-43.
31. Nicolai P, Lombardi D, Tomenzoli D. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (11): 2275-2279.
32. Pinar E, Imre A, Ece A. *et al.* Paranasal sinus fungus ball: analysis of clinical characteristics and surgical outcomes. *ENT Updates.*, 2015; 5 (3): 124-127.
33. Pant H, Schembri M, Wormald P. *et al.* IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (6): 1046-1052.
34. Laury A, Wise S. Chapter 7: Allergic fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2013; 27 (suppl. 1): S26-27.
35. Khattar V, Hathiram B. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Internat. J.*, 2009; 1 (1): 37-44.
36. Ponikau J, Sherris D, Kern E. *et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo. Clin. Proc.*, 1999; 74 (9): 877-884.
37. Marple B. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope.*, 2001; 111 (6): 1006-1019.
38. Marglani O. Update in the management of allergic fungal sinusitis. *Saudi. Med. J.*, 2014; 35 (8): 791-795.
39. Daniller T. Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr. Allerg. Clin. Immunol.*, 2013; 26 (1): 20-24.
40. Ryan M. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2011; 44 (3): 697-710.
41. Corradini C, Del Ninno M, Schiavino D. *et al.* Allergic fungal sinusitis. A naso-sinusal specific hyperreactivity for an infectious disease? *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.*, 2003; 23 (3): 168-174.
42. deShazo R, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337 (4): 254-259.
43. Al-Dousary S. Allergic fungal sinusitis: radiological and microbiological features of 59 cases. *Ann. Saudi. Med.*, 2008; 28 (1): 17-21.
44. Shah N, Rathore A. Intracranial extension of fungal sinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Internat. J.*, 2009; 1 (1): 55-61.
45. Ferguson B. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope.*, 2000; 110 (5, pt. 1): 799-813.
46. Khattar V, Hathiram B. Medical therapy for fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Int. J.*, 2009; 1 (1): 63-67.
47. Daudia A, Jones N. Advances in management of paranasal sinus aspergillosis. *J. Laryngol. Otol.*, 2008; 122 (4): 331-335.
48. Ferguson B. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2000; 33 (2): 227-235.
49. Ahmed Y, Delaney S, Markarian A. Successful Isavuconazole therapy in a patient with acute invasive fungal rhinosinusitis and acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Otolaryngol.*, 2016; 37 (2): 152-155.
50. Duggal P, Wise S. Chapter 8: Invasive fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.*, 2013; 27 (suppl. 1): S28-30.
51. Bent J, Kuhn F. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy. Asthma. Proc.*, 1996; 17 (5): 259-268.
52. Pagella F, De Bernardi F, Dalla Gasperina D. *et al.* Invasive fungal rhinosinusitis in adult patients: our experience in diagnosis and management. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 2016; 44 (4): 512-520.

Amprente ale unei patologii pulmonare cronice

Victor Botnaru¹, Irina Voloșciuc^{1*}, Diana Calaraș¹, Oxana Munteanu¹

¹*Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 18.02.2019

Data acceptării spre publicare: 18.04.2019

Autor corespondent:

Irina Voloșciuc, asistent universitar

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: irina.volosciuc@usmf.md

Întrebări:

- 1) Descrieți modificările identificate în radiografia cutiei toracice (Figurile 1 A și 1 B).
- 2) Numiți leziunile imagistice vizualizate suplimentar prin computer tomografie (Figurile 1 C-E).
- 3) Descrieți tabloul endoscopic al bronhiilor (Figurile 1 F-G) ce caracterizează leziunile imagistice identificate la computer tomografie.
- 4) Care ar fi agentul patogen izolat din sputocultură (un alt pacient), pornind de la aspectul macroscopic al sputei (Figura 1 H) și morfologia coloniilor bacteriene (Figura 1 I), mediul de cultură fiind geloză-sânge?

Marks of a chronic lung disease

Victor Botnaru¹, Irina Volosciuc^{1*}, Diana Calaras¹, Oxana Munteanu¹

¹*Discipline of pneumology and alergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 18.02.2019

Accepted for publication on: 18.04.2019

Corresponding author:

Irina Volosciuc, assistant professor

Discipline of pneumology and alergology, Department of internal medicine Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: irina.volosciuc@usmf.md

Questions:

- 1) Describe the chest x-ray changes identified in Figures 1 A and 1 B.
- 2) Name the imaging lesions seen additionally on computer tomography (Figures 1 C-E).
- 3) Describe the endoscopic aspect of the bronchi (Figures 1 F-G) that characterizes the imaging lesions identified on computer tomography.
- 4) Which bacteria is isolated from the sputum culture (another patient), considering the macroscopic aspect of the sputum (Figure 1 H) and the morphology of bacterial colonies (Figure 1 I), on the blood agar medium?

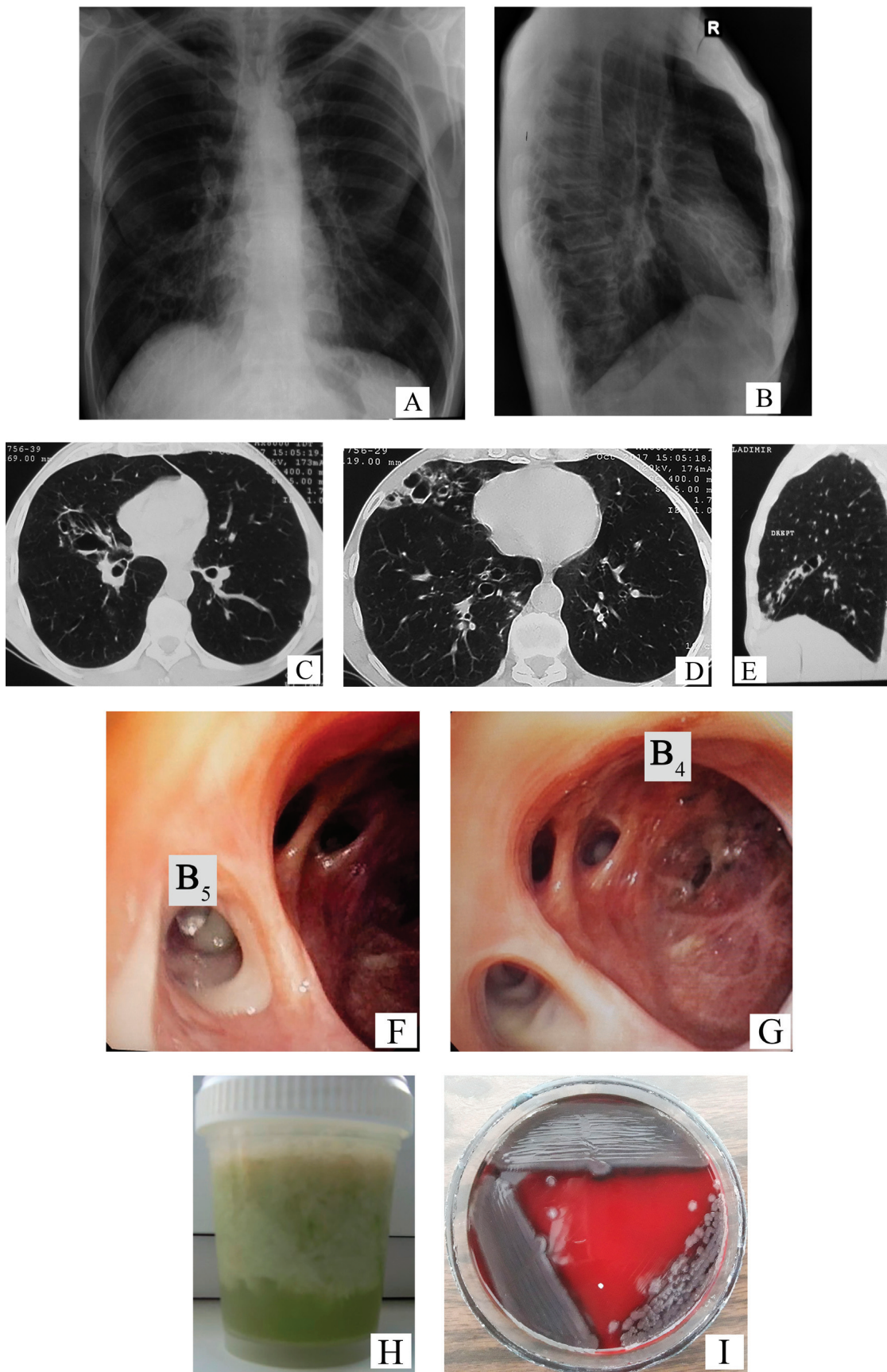


Fig. 1 (A-I).

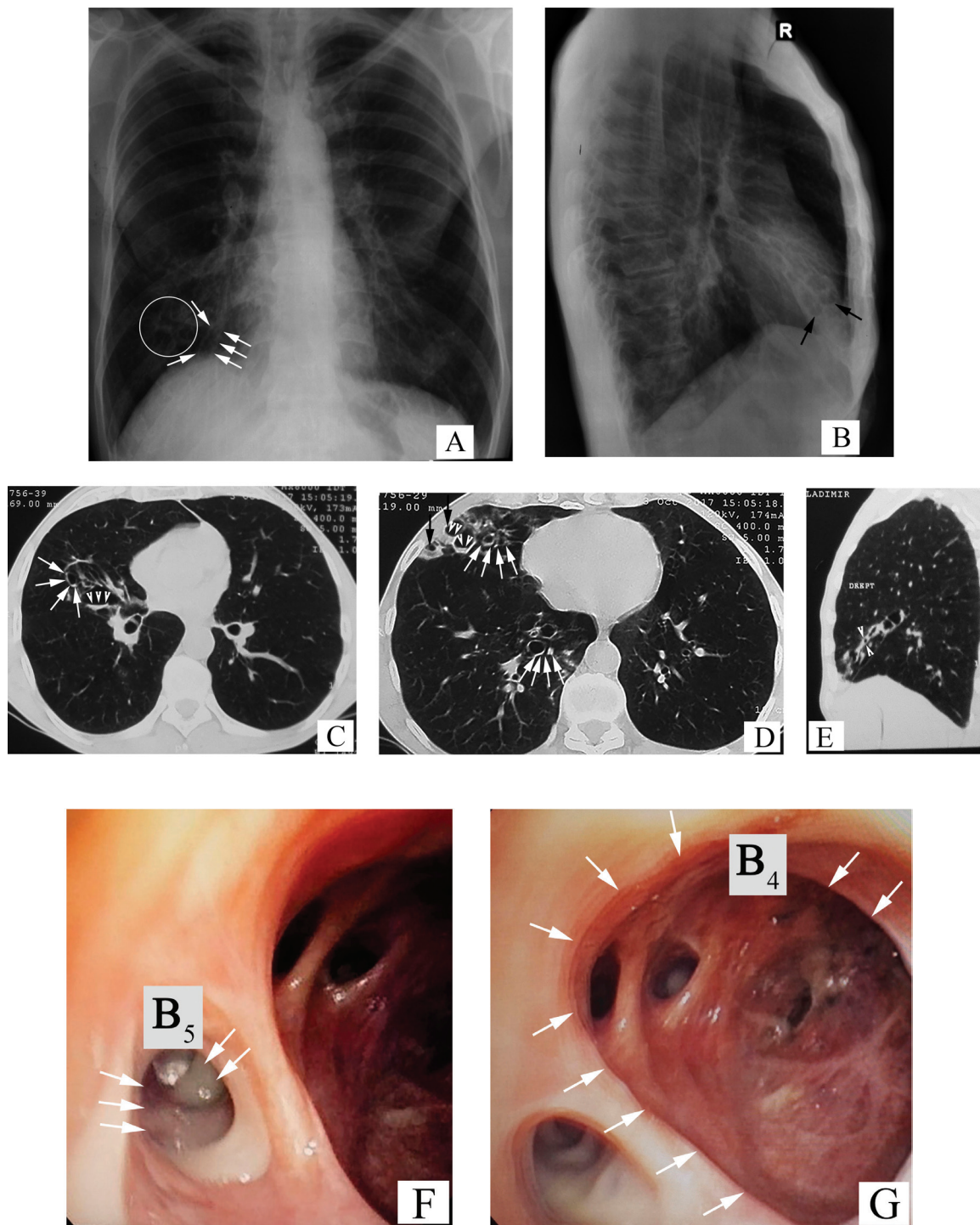


Fig. 2 (A-G).

Răspunsuri:

1) Radiografia toracelui atestă semnul „șinelor de tramvai” – linii paralele grosiere, care reprezintă pereții bronșici îngroșați (săgeți, Figura 2 A), multiple opacități inelare dispuse în rozete Ameuille (cerc, Figura 2 A) – considerate semn caracteristic pentru bronșiectazii, unele dintre ele fiind cu nivel hidroaeric (săgeți, Figura 2 B), cu localizare în lobul mediu pe dreapta (LMD). Se mai observă și modificări retractile (deplasarea apicală a domului hemidiafragmal drept, umbra cardiacă pe linia mediană) la nivelul LMD (apropierea scizurii orizontale de scizura mare), de rând cu manifestările sindromului de hiperinflație (cutia toracică „în butoi”, rotunjirea domurilor pleurale, orizontalizarea coastelor cu lărgirea spațiilor intercostale, „cord în picătură”, mărirea diametrului anteroposterior cu lărgirea spațiului transparent retrosternal).

2) În imaginile de la computer tomografie (CT) se vizualizează semne certe de bronșiectazii, precum: semnul „inelului cu pecete” – diametrul intern al bronhiei mult mai mare față de diametrul arterei adiacente (săgeți albe, Figurile 2 C-D), bronșiectazii varicoase și bronșiectazii chistice, unele dintre ele cu secreții endobronșice – nivele hidroaerice (vârfuri de săgeți în Figura 2 C și Figura 2 D), semnul „degetului de mână” (vârfuri de săgeți, Figura 2 E) și vizualizarea bronhiilor dilatate la periferia pulmonului (săgeți negre, Figura 2 D).

3) Mucoasa bronhiilor segmentare din LMD este hiperemiată difuz. În lumenul bronhiei segmentare mediale (B_3) prezente secreții bronșice purulente (săgeți, Figura 2 F). La nivelul bronhiei segmentare laterale (B_4), orificiul și lumenul apar dilatate (săgeți, Figura 2 G), mucoasa bronșică este atrofică cu cicatrizare, iar orificiile bronhiilor subsegmentare deformate și îngustate.

4) Bacilul piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*). Nuanța verzuie a sputei redă un grad înalt al purulenței (în special, sputa stagnantă), fiind determinată de un nivel crescut de mieloperoxidază (verdoperoxidază) eliberată din neutrofile. Această nuanță verzuie a secrețiilor bronșice se atestă în infecții cu diferite microorganisme potențial patogene (MPP), precum *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, dar colorația intensă în verde cu nuanță verde-albastru este caracteristică bacilului piocianic („bacilul puroiului albastru”) datorită producerii unor pigmenți, fiind suplimentar observată și în infecțiile prin bacilul piocianic ale marilor arși, în traumatismul sever, în sepsis, în leziuni oculare (cheratite, endoftalmite), în otite medii, în infecții respiratorii la pacienții cu imunopresie profundă. Pe mediul de cultură geloză-sânge, coloniile de *Pseudomonas aeruginosa* sunt hemolitice și au un luciu metalic [1].

Caz clinic

Bărbat în vârstă de 52 de ani, fumător activ (indicele fumătorului = 35 de pachete-an) se adresează la pneumolog (septembrie, 2017) pentru tuse cu expectorații purulente (50 ml/24 de ore), dispnee la efort fizic moderat, wheezing periodic. Fără anamnezic de tuberculoză tratată, dar cu istoric de pneumonie pe dreapta (1985), din acel moment persistând tu-

Answers:

1) The chest x-ray images present the tram-track sign – parallel linear densities, that correspond to thickened bronchial walls (arrows, Figure 2 A), multiple ring shadows arranged in “rosette Ameuille” pattern (circle, Figure 2 A) – considered a characteristic sign of bronchiectasis. Some of them with air-fluid level (arrows, Figure 2 B), localized in the right middle lobe (RML). Also, traction changes of the lung parenchyma can be seen (apical displacement of the right dome of diaphragm, cardiac shadow on the median line) in the RML (the horizontal fissure close to the oblique one), together with hyperinflation syndrome (hyperlucent lungs, horizontalisation of ribs and enlarged intercostal space, drop shaped heart, barrel chest with increased anteroposterior diameter of the chest with increased retrosternal space).

2) On the chest computer tomography (CT), there can be seen the following signs of bronchiectasis: the signet-ring sign – internal bronchial diameter greater than the diameter of the accompanying pulmonary artery (white arrows, Figures 2 C-D), varicose bronchiectasis and cystic bronchiectasis, some of them with endobronchial secretions – air-fluid levels (arrowheads, Figure 2 C and Figure 2 D respectively), the “finger-in-glove” sign (arrowheads, Figure 2 E) and dilated airways at periphery, close to the subpleural space (normally at this level they cannot be seen) (black arrows, Figure 2 D).

3) Diffuse hyperemia of segmental bronchial mucosa from the RML. Purulent bronchial secretions (arrows, Figure 2 F) in the lumen of the medial segmental bronchi (B_3). The orifice and lumen of the lateral segmental bronchi (B_4) are dilated (arrows, Figure 2 G), the bronchial mucosa is atrophic with scarring, subsegmental bronchial orifices are narrowed and deformed.

4) *Pseudomonas aeruginosa*. The greenish tint of the sputum expresses a high degree of the purulence (especially stagnant sputum), and it is determined by an increased level of myeloperoxidase (verdoperoxidase) released from neutrophils. A green tint of bronchial secretions can be seen in infections with different potentially pathogenic microorganisms (PPM), like *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*, but a deep green colour with blue-green tint is characteristic for the pyocyanic bacillus (“the blue pus bacillus”) due to production of specific pigments. Besides bronchiectasis, it is highly prevalent in infections of burnt patients, in severe trauma, in sepsis, in eye lesions (keratitis, endophthalmitis), otitis media, and in respiratory infections of immunosuppressed patients. On the blood agar medium, the colonies of *Pseudomonas aeruginosa* are hemolytic and have a metallic sheen [1].

Clinical case

A 52-year-old man with a 35 pack-year history of tobacco use, was referred to a pulmonologist in September 2017, for a persistent cough with purulent sputum (50 ml/24 hours), dyspnea on moderate exertion, and wheezing. His history was inconsistent for treated tuberculosis, but in 1985 he had a

sea cronică cu sau fără expectorații în cantități variabile, medicul de familie încadrând fenomenul în bronșita cronică. Ultimii 5 ani cu agravare de 2-3 ori pe an a simptomelor respiratorii (sporirea bronhoreei, creșterea gradului de dispnee). La examenul obiectiv, pacientul subponderal (IMC 18 kg/m²), fără edeme gambiene, cu diminuarea bilaterală a murmurului vezicular și normoxemic (SaO₂ 96% la respirație cu aer ambiant). Valorile spirometrice în limitele normalului (VEMS 99%, CVF 93%, VEMS/CVF 86%). Radiologic au fost suspectate bronșiectazii în lobul mediu pe dreapta, confirmate prin CT toraceului. În sputocultură a fost identificat *Pseudomonas aeruginosa*.

Discuții

Bronșiectaziile reprezintă o afecțiune respiratorie progresivă a căilor aeriene, definită anatomic prin dilatație anormală și ireversibilă a bronhiilor, manifestată clinic prin tuse, expectorații și infecții respiratorii recurente [2]. La adulți, simptomul de bază este tusea cronică cu spută mucopurulentă (până la 80% din cazuri). Pe măsură ce crește severitatea bolii, pot apărea și alte manifestări (de exemplu, dispnee, hemoptizie, pierderea ponderală, astenie) [3]. Bronșiectaziile se pot observa la persoane de orice vârstă, însă, prevalența crește odată cu vârsta. Conform unor studii din Germania (2015), prevalența bronșiectaziilor în populația generală este de 67 cazuri la 100.000 populație, cu o creștere vertiginosă în rândul persoanelor cu vârsta >75 de ani (depășind 200 de cazuri la 100.000 populație) [4]. Etiologia bronșiectaziilor este foarte variată, ele constituind calea finală comună a mai multor afecțiuni infecțioase (pneumonie, tuberculoză), alergice (astmul bronșic), genetice (fibroza chistică) și degenerative [5].

Dilatarea bronhiilor poate fi suspectată la o radiografie, în trecut acestea fiind confirmate prin bronhografie. La moment, însă, bronhografia este înlocuită de CT, o metodă sigură, ușor tolerată și care oferă informații mult mai ample [2].

Semnele caracteristice bronșiectaziilor la CT sunt: un raport bronho-arterial (RBA) >1, opacități liniare paralele (semnul „șinelor de tramvai”), dispariția dihotomizării bronșice normale, vizualizarea bronhiilor la periferia plămânilor [6].

Un raport dintre diametrul intern al bronhiei și diametrul arterei pulmonare adiacente peste 1 se consideră patologic și definește semnul „inelului cu pecete”. Acuratețea acestui semn este limitată, fiind influențată și de alți factori, cum ar fi altitudinea ridicată (din cauza vasoconstricției și bronhodilatației hipoxice are loc creșterea RBA și micșorarea grosimii pereților bronșici), secțiunea CT examinată (planul de examinare corect este unul orientat perpendicular pe traiectul bronhiilor), vârsta pacientului (RBA crește odată cu vârsta) [6-9]. De asemenea, există dovezi că la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, RBA este mărit din contul reducerii diametrului arterei, dar nu din creșterea diametrului bronhiei [10]. Având în vedere posibilitatea de diagnostic fals-positiv al bronșiectaziilor conform RBA, se recomandă ca diagnosticul să nu fie bazat doar pe datele imagistice, dar să se ia în considerație și neutrofilia în căile respiratorii [5]. Dispariția dihotomizării bronșice normale este un alt criteriu de bronșiectazii la CT (necesar ca diametrul bronhiei să rămână neschimbat

right sided pneumonia, after which chronic cough persisted with or without expectorations of different amount. Considering the above mentioned symptoms the family physician diagnosed him with chronic bronchitis. During the last 5 years his respiratory symptoms worsened (increased bronchorrhea and dyspnea) 2-3 times per year. On physical examination, the patient was underweight (BMI 18 kg/m²), no leg edema, with bilateral reduction of breath sounds, and normal oxygen saturation (SpO₂ was 96% while breathing room air). Spirometry parameters were within normal limits (FEV1 99%, FVC 93%, FEV1/FVC 86% of the predicted). Presence of bronchiectasis in the RML was suspected on the chest x-ray, and confirmed by CT. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated from sputum culture.

Discussion

Bronchiectasis is a chronic respiratory disorder of the airways, anatomically defined by abnormal and irreversible dilatation of the bronchi, clinically characterized by cough, expectoration and recurrent respiratory infections [2]. In adults, the main symptom is chronic cough with mucopurulent sputum (up to 80% of cases). As the severity of the disease increases, other signs and symptoms could associate (such as dyspnea, hemoptysis, weight loss and fatigue) [3]. Bronchiectasis can be identified in individuals of any age, however, their prevalence increases with age. According to the studies from Germany (2015), prevalence of bronchiectasis in general population is 67 cases per 100,000 population, with vertiginous growth in those over 75 years old (exceeding 200 cases per 100,000 population) [4]. Bronchiectasis can be the final common pathway of several infectious (pneumonia, tuberculosis), allergic (bronchial asthma), genetic (cystic fibrosis) and degenerative disorders [5].

Bronchial dilatation could be suspected on a chest x-ray, historically they were confirmed on bronchography. Nowadays, bronchography has been replaced by CT, an investigation method that is safe, an easily tolerated, that gives much more information [2].

CT signs of bronchiectasis are bronchoarterial ratio (BAR) >1, parallel linear opacities (the "tram-track" sign), lack of normal bronchial tapering, visibility of airways at the periphery of the lungs [5].

A ratio of the internal bronchial diameter to the diameter of the accompanying pulmonary artery above 1 is considered pathognomonic and defines the "signet-ring" sign. Accuracy of this sign is limited, being influenced and by other factors, such as elevated altitude (due to hypoxic bronchodilatation and vasoconstriction an increase of BAR and decrease of the bronchial wall thickening), CT section plan (a right CT section plan has to be orientated perpendicularly on the airways), age of the patient (BAR increases with age) [6-9]. Also, there is evidence that in patients with chronic obstructive pulmonary disease, the BAR is increased rather due to vasoconstriction than due to enlarged bronchial diameter [10]. Given the possibility of false-positive diagnosis of bronchiectasis according to the BAR, it is recommended that the diagnosis of bron-

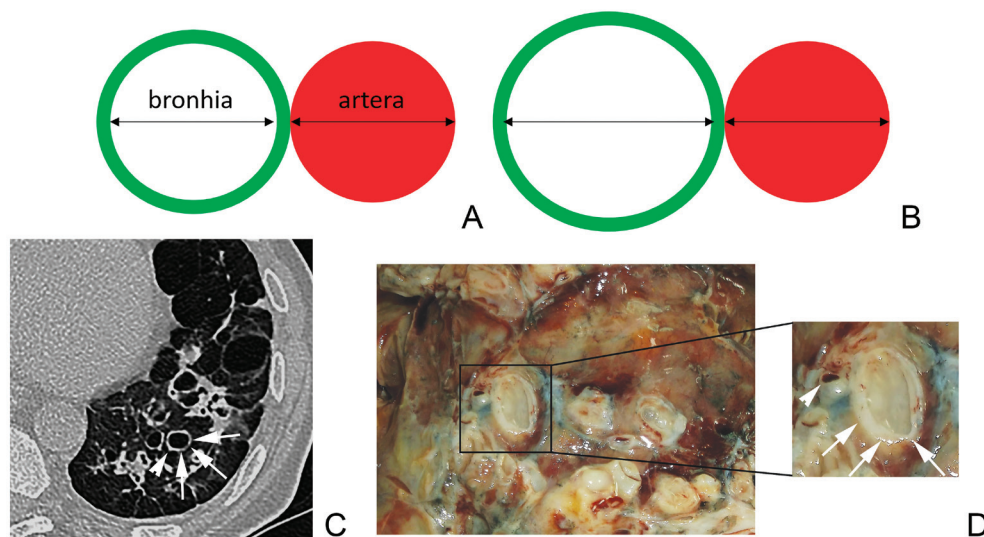


Fig. 3 Raport bronho-arterial. **A.** RBA = 1, valoare normală. **B.** RBA >1 caracteristic bronșiectaziilor. **C.** Secțiune CT a toracelui cu semnul „inelului cu pecete” – bronhia dilatată (săgeți) alăturată unei artere cu diametrul normal (vârf de săgeată). **D.** (Din colecția Dr. Haidarlâ I.) Aspectul morfologic, bronhia dilatată (săgeți albe) alăturată unei artere cu diametrul normal (vârf de săgeată).

Fig. 3 Broncho-arterial ratio. **A.** BAR = 1, normal value. **B.** BAR >1 characteristic for bronchiectasis. **C.** Thoracic CT plane with the “signet-ring” sign – dilated bronchi (arrows) next to an artery with a normal diameter (arrowhead). **D.** (Contribution of Dr. Haidarlâ I.) Morphologic aspect, dilated bronchi (arrows) next to an artery with normal diameter (arrowhead).



Fig. 4 Semne de bronșiectazii la CT. **A.** Lipsa dihotomizării bronșice și diametrul bronhiei constant pe parcursul a >2 cm. **B.** Vizualizarea bronhiilor la o distanță mai mică de 1 cm de pleura costală (săgeată neagră), bronhii cu pereții îngroșați (săgeți albe), impactare cu mucus a bronhiilor de calibru mic – semnul „arborelui înmugurit” (vârfuri de săgeți albe), capturarea aerului (vârf de săgeată neagră). **C.** Impactare cu mucus a bronhiilor mari dilatate – semnul „degetului de mână” (săgeți).

Fig. 4 Signs of bronchiectasis on CT. **A.** Nontapering bronchi with a constant diameter over >2 cm. **B.** Visible bronchi within 1 cm of the costal pleura (black arrow), bronchial wall thickening (white arrows), mucoid impaction of small caliber bronchi – the “tree-in-bud” sign (white arrowheads), air-trapping (black arrowhead). **C.** Mucoid impaction of dilated large caliber bronchi – the “finger-in-glove” sign (arrows).

pe parcursul a cel puțin 2 cm, distal de ultimul punct de ramificație bronșică – Figura 4 A). În mod normal, bronhiile nu pot fi vizualizate la o distanță mai mică de 1 cm de pleura costală. Odată ce devin vizibile, constatăm prezența unor dilatări anormale ale bronhiilor (săgeată neagră, Figura 4 B) [6].

Semnele imagistice secundare de bronșiectazii la CT sunt îngroșarea pereților bronșici (săgeți albe, Figura 4 B), impac-tarea cu mucus a bronhiilor mari dilatate – semnul „degetului

chiectasis should not rely on radiology only, but also airway neutrophilia should be considered [5]. Lack of bronchial tapering is another criteria for bronchiectasis on CT (bronchial diameter should remain unchanged for at least 2 cm distal to a branching point – Figure 4 A). Normal bronchi usually are not visualized within 1 cm of the costal pleura. Once they become visible, an abnormal dilatation of the bronchi is ascertained (black arrows Figure 4 B) [6].

de mânășă” (săgeți, Figura 4 C) și a bronhiilor mici – semnul „arborelui înmugurit” (vârfuri de săgeți albe, Figura 4 B), capturarea aerului (vârf de săgeată neagră, Figura 4 B) [6].

Diferitele tipuri morfologice de bronșiectazii ce corespund clasificării bronhografice a lui Reid, prezintă diferite semne imagistice, astfel încât, în bronșiectaziile cilindrice se identifică dilatări uniforme ale bronhiilor fără dihotomizare (vârfuri de săgeți albe, Figura 5), în cele varicoase – dilatări cu aspectul „în șirag de mărgel” (săgeți albe, Figura 5), iar în bronșiectaziile chistice se vizualizează dilatări bronșice grosiere asemănătoare unor chisturi (săgeți negre, Figura 5) [11].

Evoluția clinică și imagistică a bronșiectaziilor depinde de agentul patogen izolat din spută sau din lavajul bronhoalveolar. În 80% cazuri prin sputocultură se atestă cel puțin unul dintre MPP (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), mai frecvent fiind *Pseudomonas aeruginosa* [5, 6].

Pseudomonas aeruginosa, sau bacilul piocianic (bacilul puroiului albastru, datorită capacității sale de a colora în verde-albastru puroiul), este gram negativ, mobil, oxidazo-pozitiv, nesporulat. Este ubicuitar, fiind întâlnit în sol, apă, plante, materii organice în descompunere, dar și în mediul spitalicesc (sisteme de canalizare, vase cu flori, echipamentul de respirație artificială, unele dezinfectante), unde determină infecții nosocomiale greu de tratat din cauza multirezistenței la antibiotice. La om, poate face parte din flora intestinală sau tegumentară normală. Cu toate că dispune de o mare varietate de factori de virulență (prezența pililor, producerea unor proteaze cu efecte histotoxice, sinteza de hemolizine, exotoxine și existența endotoxinei), *Pseudomonas aeruginosa* este un agent condiționat patogen [12]. Pentru a induce boala este necesară o deteriorare a mecanismelor de protecție a gazdei, prin lezarea integrității barierelor mecanice (piele, membrana mucoasă) sau prezența deficitelor imune (neutropenie, imunopresie) [13].

Identificarea bacilului piocianic este simplă datorită carac-

Ancillary signs of bronchiectasis on CT include bronchial wall thickening (white arrows, Figure 4 B), mucoid impaction of dilated large caliber bronchi – the “finger-in-glove” sign (arrows, Figure 4 C) and of the small bronchi – the “tree-in-bud” sign (white arrowheads, Figure 4 B), air-trapping (black arrowhead, Figure 4 B) [6].

The different morphological types of bronchiectasis corresponding to the bronchographic classification of Reid, show different imaging features, so that, in cylindrical bronchiectasis uniform dilatation of the bronchi with nontapering walls is identified (white arrowheads, Figure 5), in varicose ones – there are dilated bronchi with a beaded appearance (white arrows, Figure 5), but in cystic bronchiectasis a “cyst-like” gross bronchial dilatation is visualized (black arrows, Figure 5) [11].

The clinical and radiological evolution of bronchiectasis depends on the isolated pathogen from sputum or bronchoalveolar lavage. At least one PPM (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) is identified in sputum culture in 80% of cases, *Pseudomonas aeruginosa* being the most frequent [5, 6].

Pseudomonas aeruginosa, commonly named pyocyanic bacillus (“the blue pus bacillus”, due to the capacity to color the pus in green-blue), is a gram negative, mobile, oxidase positive and asporogenous bacteria. It is ubiquitous, being encountered in soil, water, plants, decaying organic matter, but also in the hospital (sewerage systems, flower vases, artificial ventilation equipment, some disinfectants), where it causes nosocomial infections, that due to multidrug resistance to antibiotics are difficult to treat. In humans, it may be a part of the normal intestinal or skin flora. Although it has a wide variety of virulence factors (presence of the pili, production of proteases with histotoxic effects, hemolysins and exotoxins synthesis and the presence of an endotoxin), *Pseudomonas aeruginosa* is potentially pathogenic [12]. In order to induce the disease, a collapse of the host protection mechanisms is needed, by dam-

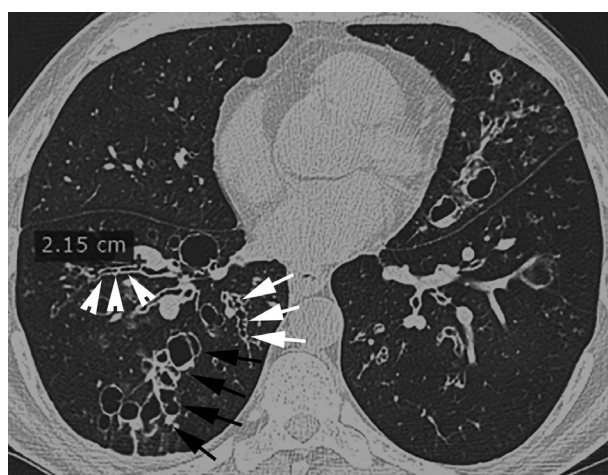


Fig. 5 Tipuri morfologice de bronșiectazii: cilindrice (vârfuri de săgeți albe), varicoase (săgeți albe), chistice (săgeți negre).

Fig. 5 Morphological types of bronchiectasis: cylindrical (white arrowheads), varicose (white arrows), cystic (black arrows).

terelor sale culturale. Pe geloză simplă sau bulion, înverzește mediul datorită secreției piocianinei (pigment fenazinic albastru, nefluorescent, solubil în apă), care se combină cu pioverdina (pigment galben-verzui, fluorescent) [12]. Pe mediul de cultură geloză-sânge coloniile apar lucioase, cu aspect metalic, hemolitice (Figura 1 I) și degajă un miros caracteristic de „flori de salcâm” [14].

La pacienții cu bronșiectazii, izolarea bacilul piocianic este asociată cu prezența bronșiectaziilor severe (caracterizate, predominant, de un *pattern* morfologic chistic și o distribuție multisegmentară), cu o progresare mai rapidă a leziunilor pulmonare, cu o creștere a ratei mortalității / spitalizărilor și cu o calitate a vieții mult mai redusă [15-17].

Concluzii

Bronșiectaziile se vor suspecta la un pacient cu simptome respiratorii cronice și bronhoree importantă, computer tomografia fiind metoda de elecție în confirmarea acestora, în cazul prezenței semnelor imagistice caracteristice bronșiectaziilor la radiografia toracelui (opacități inelare, semnul „șinelor de tramvai”). Aspectul macroscopic al sputei poate sugera prezența unui MPP, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*, identificarea căruia este un marker al prognosticului nefavorabil și impune o abordare mai specială.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Miravittles M. *et al.* Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *European Respiratory Journal*, 2012; 39 (6): 1354-1360.
2. Botnaru V., Munteanu O., Balica I., Calaraș D. Bronșiectaziile la adult. Protocol Clinic Național. Republica Moldova, 2017. 275: p. 27-31.
3. Dimakou K., Triantafillidou C., Toumbis M., Tsikritsaki K., Malagari K., Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respiratory Medicine*, 2016; 116: 1-7.
4. Ringshausen F. *et al.* Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur. Respir. J.*, 2015; 46 (6): 1805-7.
5. Chalmers J., Chang A., Chotirmall S., Dhar R., McShane P. Bronchiectasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018; 4 (1): 45.
6. Floto R., Haworth C. Bronchiectasis. *European Respiratory Society Monograph*, 2011; 52: 32-43.
7. Matsuoka S. *et al.* Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2003; 180 (2): 513-8.
8. Matsuoka S., Uchiyama K. *et al.* Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *American Journal of Roentgenology*, 2003; 180 (2): 513-518.
9. Joung K., Müller N. *et al.* Bronchoarterial ratio on thin section CT:

aging the integrity of the mechanical barriers (skin, mucous membrane) or by the presence of immune deficiencies (neutropenia, immunosuppression) [13].

Pyocyanic bacillus identification is simple due to its cultural character. On simple agar medium or broth, it is turning the medium to green due to pyocyanin secretion (blue phenazine, non-fluorescent, water soluble pigment), that is combining with pyoverdine (yellow-green, fluorescent pigment) [12]. On the blood agar medium the colonies appear shiny, with a metallic appearance, hemolytic (Figure 1 I) and release a characteristic “grape-like” odor [14].

In patients with bronchiectasis, pyocyanic bacillus isolation is associated with the presence of severe bronchiectasis (characterized predominantly by a cystic morphological pattern and a polysegmental distribution), with a more rapid progression of pulmonary lesions, with an increase of mortality and hospital admission rate, and with a much more reduced quality of life [15-17].

Conclusions

Bronchiectasis should be suspected in a patient with chronic respiratory symptoms and important bronchorrhea. Computer tomography is the method of choice for confirmation in case of presence of bronchiectasis characteristic imaging signs on the chest x-ray (ring opacities, the “tram-track” sign). The presence of a MPP may be suggested by the macroscopic aspect of the sputum, such as *Pseudomonas aeruginosa*, which identification is a marker of an unfavorable prognosis and requires a particular approach.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

comparison between high altitude and sea level. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1997; 21 (2): 306-311.

10. Diaz A. *et al.* Bronchoarterial ratio in never-smokers adults: implications for bronchial dilation definition. *Respirology*, 2017; 22 (1): 108-113.
11. Reid L. Reduction in bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax*, 1950; 5: 233-247.
12. Licker M. ș.a. Curs de microbiologie specială, îndreptar de lucrări practice. Ed. „Victor Babeș”, Timișoara, 2019.
13. Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*, 2018; 7: 212-527.
14. Lederberg J. *et al.* *Pseudomonas*. Encyclopedia of Microbiology. Second Edition. Volume 3. San Diego, 2000. p. 876-891.
15. Finch S., McDonnell M., Abo-Leyah H. *et al.* A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015; 12: 1602-1611.
16. Lynch *et al.* Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *American Journal of Roentgenology*, 1999; 173 (1): 53-58.
17. Park J. *et al.* Factors associated with radiologic progression of non-cystic fibrosis bronchiectasis during long-term follow-up. *Respirology*, 2016; 21 (6): 1049-54.

Quamatel

famotidină

Secretul stomacului sănătos!

- ✓ **Tratamentul ulcerului gastric**
- ✓ **Tratamentul ulcerului duodenal**
- ✓ **Profilaxia și tratamentul refluxului gastroesofagian**



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Quamatel 20 mg, comprimate filmate; Quamatel 40 mg, comprimate filmate; Quamatel 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține famotidină 20 mg sau 40 mg; Fiecare flacon cu pulbere conține famotidină 20 mg. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Ulcer duodenal; ulcer gastric benign; boala de reflux gastro-esofagian; alte maladii însoțite de hipersecreția sucului gastric (de ex., sindromul Zollinger-Ellison); profilaxia recidivelor ulceroase; profilaxia sindromului de aspirație în anestezia generală (sindrom Mendelson). **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Pentru tratamentul ulcerului duodenal acut doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare sau câte 20 mg de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 4-8 săptămâni. La majoritatea pacienților care urmează această schemă de administrare, remisiunea se produce în decurs de 4 săptămâni. În cazul pacienților la care ulcerul nu s-a vindecat complet după 4 săptămâni de tratament, se recomandă continuarea acestuia pe perioada următoarelor 4 săptămâni. În ulcer gastric benign, doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare, timp de 4-8 săptămâni. Profilaxia recidivelor ulceroase: doza recomandată este de 20 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare. În boala de reflux gastro-esofagian doza recomandată este de 20 mg famotidină de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 6-12 săptămâni. Când refluxul gastro-esofagian este asociat cu prezența de inflamații esofagiene, se recomandă 20-40 mg famotidină, timp de 12 săptămâni. Sindromul Zollinger-Ellison La pacienții care nu au fost tratați anterior cu preparate antisecretoorii, doza inițială uzuală este de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Apoi dozajul trebuie corejat în funcție de starea clinică a pacientului. La pacienții tratați anterior cu alți antagoniști H₂, Quamatel se poate administra în locul acestora, în doză mai mare decât doza inițială recomandată de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Tratamentul va continua până la ameliorarea simptomelor clinice. În anestezia generală, pentru a preveni sindromul de aspirație Se recomandă 40 mg famotidină, seara înainte de operație sau dimineața, în ziua operației. Quamatel soluție injectabilă se va administra numai intravenos!

Quamatel soluție injectabilă se va administra numai în condiții de staționar la pacienții, care administrarea pe cale orală a preparatelor este imposibilă. Imediat, cum va fi posibil se va trece la administrarea pe cale orală a preparatelor. Doza uzuală constituie câte 20 mg de 2 ori pe zi (fiecare 12 ore), intravenos. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. A fost observată o sensibilitate încrucișată în această clasă de compuși. Prin urmare, Quamatel nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor H₂. **REAȚII ADVERSE:** Famotidina a fost dovedită a fi în general, bine tolerată. Următoarele reacții adverse au fost raportate foarte rar sau rar, după punerea pe piața de comercializare. În multe cazuri, totuși, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate în terapia cu famotidină. **EFECTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE:** Unii pacienți au prezentat reacții adverse, cum ar fi amețeli și dureri de cap în timp ce luau famotidina. Pacienții trebuie să fie informați că aceștia ar trebui să evite conducerea vehiculelor sau mașinilor de operare sau de a face activități care necesită vigilență prompt în cazul în care prezintă aceste simptome. **PRECAUȚII SPECIALE:** Fără cerințe speciale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. **DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungaria. **DATA REVIZIILOR TEXTULUI Martie 2018**


CertIFICATE Nr. 24413; 24414; 24415 din 26.03.2018.

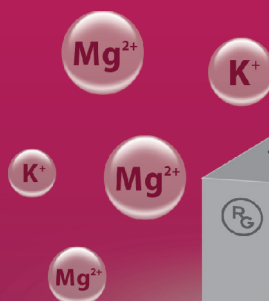
„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

PANANGIN[®] Forte

Responsabil pentru ritm!



 **Combinatie
echilibrată
de potasiu
și magneziu**



Panangin Forte comprimate filmate conține: 316 mg aspartat de potasiu (sub formă de 332,6 mg aspartat de potasiu hemihidrat, din care 72,4 mg este ionul de potasiu) și 280 mg aspartat de magneziu (sub formă de 350 mg aspartat de magneziu tetrahidrat, din care 23,6 mg este ionul de magneziu). Substanțele active din Panangin Forte comprimate filmate joacă un rol important în diferite procese metabolice, precum și în funcționarea sistemului nervos, muscular, inimă și sistemul circulator.

Panangin Forte este indicat ca tratament suplimentar:

- ✓ persoanelor cu insuficiență cardiacă și alte boli ale inimii;
- ✓ persoanelor cu tulburări ale ritmului cardiac;
- ✓ persoanelor după un infarct miocardic recent;
- ✓ persoanelor sănătoase a căror dietă este săracă în potasiu și magneziu;

Panangin Forte este contraindicat în: insuficiență renală acută sau cronică; boala Addison (insuficiență a cortexului suprarenal); anumite tulburări de conducere cardiacă; tensiune arterială extrem de scăzută, determinată de colaps circulator asociat cu incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge (șoc cardiogen) sau dacă sunteți alergic la aspartat de potasiu sau aspartat de magneziu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Atenționări și precauții: Panangin Forte comprimate filmate poate fi utilizat numai sub supraveghere medicală în tulburări potențial asociate cu un nivel ridicat de potasiu în sânge. Dacă sunteți însărcinată sau alăptați, credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament cu toate că nu există date disponibile care să sugereze că acest preparat ar avea un efect nociv în aceste situații. Panangin Forte comprimate filmate nu influențează abilitățile necesare pentru a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Doze și mod de administrare:** Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 3 ori pe zi. Doza zilnică nu trebuie crescută. Perioada tratamentului trebuie stabilită de medic. **Reacții adverse posibile:** Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Ca urmare a ingestiei unor doze mai mari, frecvența scaunelor poate crește. **Statut legal: Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost aprobat în Noiembrie 2018.**

„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 22532 din 27.07.2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>