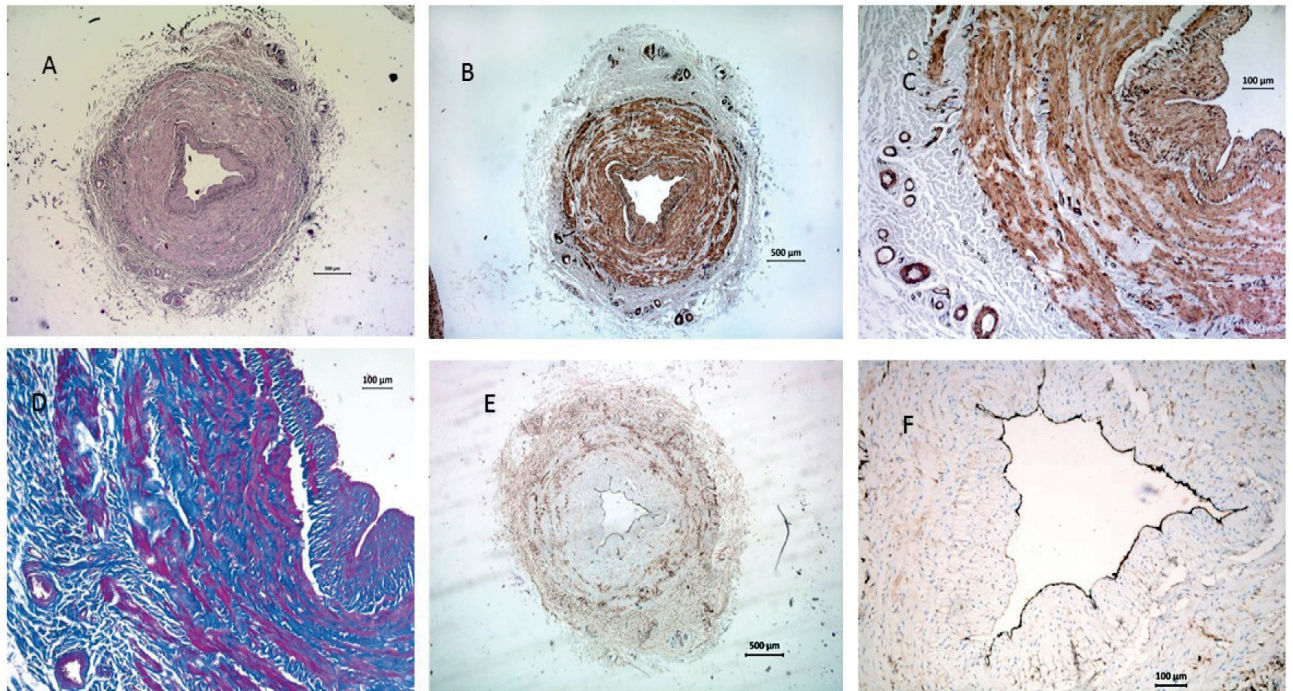
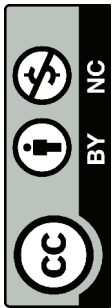


CONTENT HIGHLIGHTS:

Anastasia Bendelic, Marius Raica

Histopathological and immunohistochemical peculiarities of varicose veins of the lower limbs



GROPRINOSIN®

inozine pranobex, 500mg

Creat pentru a învinge virușii!

PREPARAT IMUNOMODULATOR CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ



Nr. 14425 din 18.08.2009

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



GEDEON RICHTER

SUMAR

CONTENT

EDITORIAL Gabriel M. Gurman Modestia în lumea medicală	5	EDITORIAL Gabriel M. Gurman Modesty in the medical world
ARTICOLE DE CERCETARE Natalia Ciobanu, Valentin Gudumac, Lucia Ciobanu, Stanislav Groppa Corelarea nivelului matrix metaloproteinazei-9 serice cu severitatea accidentului cerebral vascular ischemic	9	RESEARCH ARTICLES Natalia Ciobanu, Valentin Gudumac, Lucia Ciobanu, Stanislav Groppa The correlation of serum matrix metalloproteinase-9 level with the severity of stroke
Olga Belic, Serghei Covanțev, Natalia Mazuruc, Irina Burdeniuc Variante anatomice individuale ale arterei mezenterice superioare	15	Olga Belic, Serghei Covanțev, Natalia Mazuruc, Irina Burdeniuc Individual anatomical variants of the superior mesenteric artery
Alexandru Voloc, Natalia Bivol Dezvoltarea fizică a copiilor și adolescenților din centrul Republicii Moldova în corelație cu factorul alimentar și cadrul legislativ în vigoare	22	Alexandru Voloc, Natalia Bivol Physical development of children and adolescents in the center of the Republic of Moldova in correlation with the food factor and the legislative framework in force
Oxana Bujor, Liliana Groppa Aprecierea impactului asupra calității vieții al tratamentului biologic anti IL6 versus monoterapia metotrexat și combinația metotrexat și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă: studiu prospectiv, randomizat	31	Oxana Bujor, Liliana Groppa Assessment of the impact on the quality of life of the biological treatment with IL6 versus methotrexate monotherapy and the combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis: prospective, randomized study
Anastasia Bendelic, Marius Raica Particularități histopatologice și imunohistochimice ale venelor varicoase ale membrului inferior	44	Anastasia Bendelic, Marius Raica Histopathological and immunohistochemical peculiarities of varicose veins of the lower limbs
Aliona Dănilă Posibilitățile tratamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv	52	Aliona Danila The treatment possibilities of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma, stages I and II: descriptive, retrospective study
Angela Baroncea, Tudor Grejdean Optimizarea activității asistenților medicali în promovarea sănătății la nivel comunitar	61	Angela Baroncea, Tudor Grejdean Optimizing the activity of nurses in promoting health at community level
ARTICOLE DE SINTEZĂ Stela Vudu, Carolina Piperschi, Lorina Vudu, Larisa Zota Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură	68	REVIEW ARTICLES Stela Vudu, Carolina Piperschi, Lorina Vudu, Larisa Zota Current etiopathogenetic mechanisms involved in the development of autoimmune thyroiditis: narrative review

Olga Cheptanaru Protezele parțiale fixe și sistemul implanto-protetic în tratamentul edentației unidentare: sinteză narativă de literatură	75	Olga Cheptanaru Partial fixed dental prostheses and implant-prosthetic system in the prosthetic treatment of single edentulism
Victor Botnaru, Alexandru Corlăteanu, Victoria Sircu, Eugenia Scutaru, Serghei Covanțev Obezitatea morbidă cu manifestări respiratorii	90	Victor Botnaru, Alexandru Corlateanu, Victoria Sircu, Eugenia Scutaru, Serghei Covantev Morbid obesity with respiratory manifestations
Ghidul autorului	94	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	103	Cover letter
Declarația autorilor	104	Authorship statement

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

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

Redactor-șef:

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

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular
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

Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

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, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

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

Categoria B (hotărârea comună a CSSDT/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 REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Iliia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

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

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

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

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

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

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

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

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

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

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate 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)

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

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

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

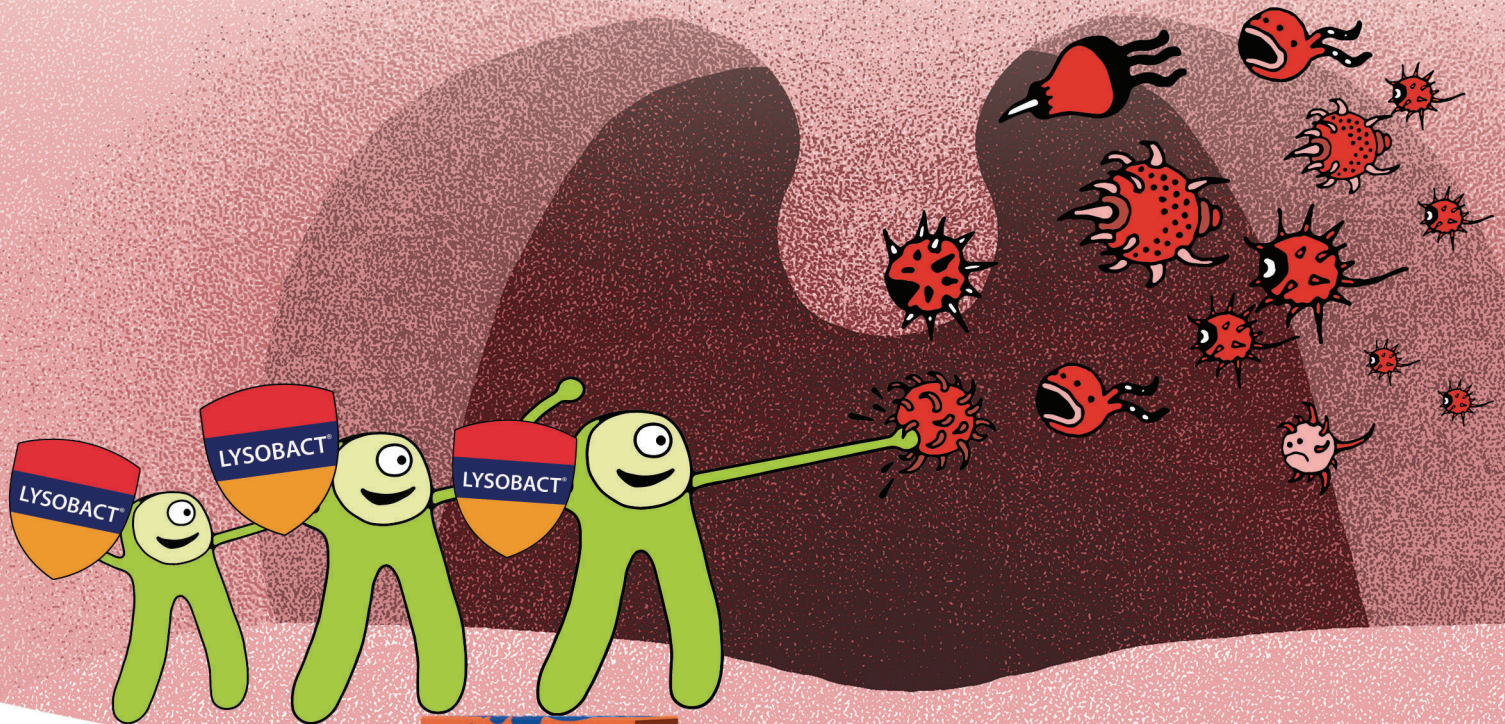
Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

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

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

LYSOBACT®

ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



ТЕПЕРЬ И В НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМАХ - ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ LYSOBACT DUO® И ДВУХ ФОРМАХ СПРЭЙЕВ.



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ (БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ)

- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*

* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72. Это лекарство. Прочитайте внимательно инструкцию. В случае возникновения побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту.



EDITORIAL

Modestia în lumea medicală

Moto:

„Fii convins că nu ești singurul în lume. De aceea fii modest și să nu crezi vreodată că ai descoperit sau te-ai gândit la ceva cu totul nou, care altora nici nu le-a trecut prin cap. Și chiar dacă e adevărat și ești original, consideră acest fapt ca un dar din ceruri, pe care ești obligat să-l împarți și cu alții.”

Robert Schumann

Un bun și vechi prieten și tovarăș de breaslă obișnuia să înceapă fiecare prezentare a unei idei noi cu fraza: „*Eu primul, și înaintea mea mulți alții (...)!*”. Pe vremuri, orice individ avea șansa să „*redescopere America*”. Sursele de informații erau extrem de restrânse, accesul la noutăți era limitat și nu e de mirare că întâlnim în istoria artei, literaturii și tehnologiei dispute privitoare la dreptul de a fi considerat primul, inventatorul și promotorul unei idei sau al unui aparat.

Ideea injectării epidurale de opioide a apărut aproape concomitent în două reviste medicale, la interval de doar câteva luni. Cine poate fi considerat promotorul tehnicii – cel care a publicat primul sau cel care a fost primul care a trimis articolul redacției spre a fi publicat?!

Inutil a aminti aici, încă o dată, simplul fapt că în ziua de azi e mult mai greu să inițiezi ceva de valoare, pentru că majoritatea ideilor și proiectelor au o bună șansă de a fi „născute”, inițiate sau inventate de altcineva. Nu degeaba industria patentelor e una dintre cele mai reușite, ea reprezentând prima adresă de contact pentru oricine consideră că e posesorul unei idei originale. Și nu degeaba primul sfat pe care-l primești atunci când împărtășești cuiva faptul că ai descoperit sau inițiat ceva nou e să cauți în literatura de specialitate dacă nu cumva nu ai fost primul în acest subiect.

Am făcut această lungă introducere pentru a enunța un adevăr cunoscut de mai toți: în cea mai mare parte a vieții noastre personale și profesionale, fiecare dintre noi se folosește de idei și inițiative propuse și/sau puse în aplicare de altul. Chiar atunci când reușim să oferim o contribuție proprie la dezvoltarea unui subiect, aceasta poate reprezenta, în cel mai bun caz, un foarte mic pas înainte, o cărămidă mică adăugată la construcția unui sistem creat de altul sau de alții cu mult înainte ca aportul tău să fie adus la cunoștința generală.

A fi conștient de această realitate infailibilă înseamnă a-ți recunoaște locul pe care îl meriți în societatea în care te afli și în profesiunea pe care o practici. Pentru că doar în foarte puține cazuri un individ poate pretinde că acea contribuție a sa a deschis un nou drum sau că fără ea domeniul preocupărilor sale ar fi arătat complet altfel. Și atunci, pe bună dreptate, te întrebi care o fi originea evidentei lipse de modestie a multora dintre confracții noștri, dispuși în orice moment să-și aloce un

EDITORIAL

Modesty in the medical world

Moto:

“Be convinced that you are not the only one in the world. So be modest and never believe that you have discovered or thought about something totally new, that has never passed on to others. And even if it is true and you are original, consider this as a gift from heaven, which you are bound to share with others.”

Robert Schumann

A good old friend and guild comrade used to start each presentation of a new idea, with the phrase: “*I am the first, and before me many others (...)!*” In the past, every individual had the chance to “*rediscover America*.” The information sources were extremely limited, access to limited news and no wonder that we encounter in the history of art, literature and technology disputes about the right to be considered the first, the inventor and the promoter of an idea or a device.

The idea of epidural opioid injection appeared almost concomitantly in two medical journals, just over a few months. Who can be considered the promoter of the technique – who published the first or the first to submit the article to the publication?!

Needless to remember here, once again, the simple fact that today it is much harder to initiate something of value, because most ideas and projects have a good chance of being “born”, initiated or invented by somebody else. Not for nothing the patent industry is one of the most successful, it is the first contact address for anyone who feels it is the owner of an original idea. And not in vain the first advice you receive when you share with someone that you have discovered or initiated something new is to look into the literature if you were not the first in this subject.

We have made this long introduction to put forward a common sense: for most of our personal and professional lives, each of us is using ideas and initiatives proposed and/or implemented by another. Even when we manage to offer our own contribution to the development of a subject, this may be a very small step forward, a small brick added to the construction of a system created by another or others, long before your input be brought to the attention of the general public.

Being aware of this infallible reality, means recognizing the place you deserve in the society you are in, and in the profession you practice. Because only in very few cases, an individual can claim that his contribution has opened a new path or that without him the field of his preoccupations would have been completely different. And then, rightly, you wonder what the origin of the lack of modesty of many of our colleagues, willing at all times to give a success that, at best, belongs to many, he/she is just a wheel in the successful mechanism?

succes care, în cel mai bun caz, aparține multora, el/ea fiind doar o rotiță în reușitul mecanism?

În una dintre recentele mele conferințe afirmam (copiind, bineînțeles, pe anonimul autor al celebrei butade) cum că evoluția medicului cuprinde câteva faze clare și evidente. La începutul carierei sale, de „simplu” specialist, medicul se crede adjunctul Celui de Sus. Într-o fază ulterioară, să zicem după obținerea titlului de medic primar, el/ea chiar se consideră Dumnezeu, urmând ca pe undeva pe la sfârșitul drumului să fie perfect convins/ă că, de fapt, Puterea Supremă e adjunctul său. Sunt convins că mulți dintre cititorii acestei rubrici vor fi de acord cu semnatarul acestor rânduri, recunoscând sămburi ai unei asemenea concepții în atitudinea unora dintre confracții noștri.

Sper că mi se va permite să trag spuza pe turta mea și să mă refer la primii ani ai uceniciei mele de medic ATI, când am avut ocazia să mă întâlnesc și să lucrez cot la cot cu chirurghi de vază, cărora li se potrivea perfect celebra glumă în care întrebarea era legată de diferența dintre Maica Tereza și o asistentă de sală de operație, răspunsul fiind că cea dintâi slujea un singur Dumnezeu. Lipsa de modestie nu e numai o trăsătură de caracter, ea adăpostește și un clar pericol de subestimare a celor din jur, uneori cu consecințe nefaste.

Din nou mă refer la practica meseriei noastre. Nu mă voi întoarce la mult discutata realitate în care nimeni nu mai e în stare să acopere cu succes un întreg domeniu profesional, ci e nevoit să se ajute de experiența și cunoștințele confracțiilor cu care împarte aceeași specialitate. Mă refer la munca de echipă.

În majoritatea cazurilor, medicul curant se vede nevoit să apeleze la ajutorul colegilor, de cele mai multe ori aparținând altor specialități. Un diagnostic precis e apanajul mai multor specialiști, un caz oncologic necesită cooperarea mai multor experți în diverse domenii, un pacient cu o traumă multiplă va fi tratat aproape concomitent de mai mulți medici, asistente medicale, tehnicieni de radiologie etc.

Banalități? Da și nu. Pe de o parte, aceste lucruri sunt de mult cunoscute, ele fac parte din realitatea de zi cu zi. Dar, pe de altă parte, nu puține sunt cazurile în care succesul unui tratament e prezentat ca rezultatul unui singur individ. E de-ajuns să urmărești reportajele de televiziune sau radio ca să ajungi la concluzia că în descrierea unui caz special, demn de a se bucura de publicitate, e menționat un singur nume, o singură persoană, de parcă totul s-ar fi petrecut conform expresiei *one-man show*.

Nu e în intenția mea să discut despre căile succesului profesional. Au făcut-o de mult alții și, din păcate, nu prea există date noi în acest subiect care să merite a fi menționate. Dar n-aș vrea să ignor cea de-a doua parte a citatului care aparține renumitului compozitor al secolului al XIX-lea, care se referă la noțiunea de originalitate, pe care eu doresc a o combina cu cea de genialitate. Originalitatea și genialitatea nu se dobândesc pe băncile școlii. Așa cum culoarea pielii se moștenește, talentul e de foarte multe ori rezultatul unei combinații genetice unice.

Dacă așa stau lucrurile, nimeni nu se poate mândri cu un dar primit de la natură, pentru care individul respectiv nu a fost nevoit să întreprindă nimic, ci pur și simplu el/ea se bucură de o șansă pe care alții nu au avut-o. Schumann vorbește de un dar provenit din ceruri, o expresie care de fapt (cel puțin în opinia mea) indică ideea unei doze semnificative de noroc.

Până aici lucrurile par clare, iar îndemnul lui Schumann de

In one of my recent conferences I assert (copying, of course, the anonymous author of the famous witticism) that the physician's evolution comprises several clear and obvious phases. At the beginning of his career, as a “simple” specialist, the doctor thinks he is the deputy of the God. At a later stage, say after obtaining the title of primary physician, he/she is even the God, and then somewhere at the end of the road to be perfectly convinced that the Supreme Power is actually his deputy. I am convinced that many of the readers of this heading will agree with the signatories of these lines, recognizing the pits of such a concept in the attitude of some of our colleagues.

I hope I will be able to take advantage of this and refer to the early years of my ICU medical apprenticeship, when I had the opportunity to meet and work side by side with venerable surgeons, who fit perfectly with the famous joke in which question was related to the difference between Mother Teresa and an operating room nurse, the answer being that the first served only one God. Lack of modesty is not just a feature of character, it also harbors a clear danger of underestimating others, sometimes with bad consequences.

Again I mean the practice of our job. I will not go back to the much-discussed reality in which no one is able to successfully cover a whole professional field, but has to help with the experience and knowledge of the associates with whom he shares the same specialty. I mean teamwork.

In most cases, the attending physician has to resort to the help of colleagues, most of them belonging to other specialties. A clear diagnosis is the case for many specialists, an oncological case requires the co-operation of several experts in various fields, a patient with multiple trauma will be treated almost concomitantly by several doctors, nurses, radiology technicians etc.

Platitudes? Yes and no. On the one hand, these things are well-known, they are part of everyday reality. But on the other hand, there are few cases, where the success of a treatment is presented as the result of a single individual. It's enough to watch television or radio reports, to conclude that in the description of a special case worthy of advertising, one name, one person is mentioned, as if everything had happened *one-man show*.

It is not my intention to discuss the ways of professional success. Many others have done it and, unfortunately, there is not much new data on this topic that deserves to be mentioned. But I do not want to ignore the second part of the quote that belongs to the famous composer of the XIXth century, which refers to the notion of originality, which I want to combine with the genius. Originality and genius are not acquired in the school's banks. As the color of the skin is inherited, talent is often the result of a unique genetic combination.

If this is the case, no one can boast a gift from nature, for which the individual did not have to do anything, but he/she simply enjoys a chance that others have not had. Schumann speaks of a gift from heaven, an expression that actually (at least in my opinion) indicates the idea of a significant dose of luck.

So far, things seem clear, and Schumann's urge to recognize the merit of fate at the service of the individual is self-evident. By the way, the idea of the heavenly gift or the chance that you

a recunoaște meritul sortii, aflată în slujba individului, e de la sine înțeles. Apropo, ideea darului ceresc sau a șansei cu care te naști se împotrivesc oarecum teoriei lui Hans Selye, de care m-am ocupat în cadrul acestei rubrici în urmă cu câțiva ani. Conform acestei teorii, fiecare individ trebuie să pornească în viață de pe aceeași linie de start, comună tuturor, urmând ca pe parcurs capacitatea fiecăruia să-și spună cuvântul și să-și pună pecetea pe evoluția sa. Nici măcar din punct de vedere teoretic, oamenii nu își încep existența terestră din același punct de plecare. Dar pe parcurs, Selye și teoria șansei cu care fiecare dintre noi se naște, conlucrează pentru a preciza care e rolul fiecărui individ în construcția drumului pe care-l va parcurge în viață.

Se pare că talentul, șansa sau soarta nu pot avea o influență decisivă în absența eforturilor permanente pe care fiecare individ trebuie să le facă pentru a reuși atât în viața personală, cât și în cea profesională. Oare câte talente înăscute s-au pierdut pe drum din cauza lenei sau incapacității individului de a contribui el însuși la succesul propriei cariere? Fiecare dintre fideli cititori ai acestei rubrici își poate aduce contribuția la alcătuirea unei întregi liste cuprinzând indivizi care s-au născut cu o monedă aurită în gură (traducere liberă din ebraică), dar care nu au știut să folosească prilejul oferit de natură și au rămas undeva cu talentul și cu nimic altceva.

Dar mai există încă un aspect, de multe ori neglijat de cei care se ocupă de subiect. În urmă cu câțiva ani, la Oradea, am asistat la o conferință a unui distins coleg care prezenta o teorie extrem de interesantă: nicio idee nouă, originală, nu are valoare dacă inițiatorul ei nu a reușit să convingă pe un al doilea de importanța ei. O inițiativă care nu se bucură de recunoașterea celor din jur are foarte puține șanse de reușită. Niciun partid nu poate supraviețui având doar un singur membru.

Robert Schumann, ca orice mare compozitor, s-a bucurat de un imens talent. Compozițiile sale cuceresc și azi, după aproape două secole, sălile de concert din lumea întreagă. Însă soarta nu i-a fost deloc prielnică. Se pare că a suferit de o maladie bipolară, cu crize ce l-au adus și la o încercare de sinucidere. Dar nu a încercat să iasă la lumină făcând publicitate compozițiilor sale. Ba mai mult, Schumann a fost unul dintre primii muzicieni europeni care l-au apreciat pe Brahms și a și scris un articol elogios la adresa celui care va deveni unul dintre cei mai importanți compozitori ai sfârșitului secolului al XIX-lea.

Exemplul său nu e unic. Majoritatea muzicienilor „clasici” s-au ferit de a se autodefini ca maestri ai muzicii sau ca deschițători de drumuri. N-am nicio îndoială că în lumea noastră, a medicilor, exemple de acest gen sunt mult mai rare. Probabil că din acest punct de vedere selecția naturală își spune cuvântul și că aproape prin definiție medicul nu se poate lipsi de egoul și orgoliul său, altminteri nu și-ar fi ales această carieră.

Poate din această cauză e nevoie ca din când în când să ni se readucă aminte că de fapt noi nu suntem cu nimic mai presus față de cei din jurul nostru și că o mică doză de modestie nu poate afecta cu nimic pe niciunul dintre cei care și-au dedicat viața suferinței altora.

Prof. Dr. Gabriel M. Gurman,
Omer, Israel,
gurman@bgu.ac.il
Viața Medicală, nr. 34 din 2018

are born with, resists somewhat of Hans Selye's theory, which I have occupied within this heading a few years ago. According to this theory, each individual has to start alive from the same starting line, common to all, and as a result the ability of each person to speak his word and to seal his evolution. Even from a theoretical point of view, people do not begin their terrestrial existence from the same starting point. But along the way, Selye and the theory of chance with which each of us is born, work together to specify the role of each individual in the construction of the road he will go through in life.

It seems that talent, chance or fate cannot have a decisive influence in the absence of the permanent efforts that each individual has to do to succeed in both his personal and professional lives. How many innate talents have lost on the road due to laziness or the inability of the individual to contribute to the success of his own career? Each of the faithful readers of this heading can make a contribution to compiling a whole list of individuals who were born with a golden coin in the mouth (a free Hebrew translation), but who did not know how to use the opportunity offered by nature and remained somewhere with talent and nothing else.

But there is still one aspect, often neglected by those who deal with the subject. A few years ago, in Oradea, I attended a distinguished colleague conference that presented an extremely interesting theory: no new, original idea is worthless if its initiator failed to convince a second of its importance. An initiative that does not enjoy the recognition of those around has very little chance of success. No party can survive with just one member.

Robert Schumann, like any great composer, enjoyed a huge talent. His compositions still conquer today, after nearly two centuries, concert halls around the world. But fate was not good at all. He seems to have suffered from a bipolar disorder with crises that brought him to a suicide attempt. But he did not try to become famous by advertising his compositions. Moreover, Schumann was one of the first European musicians to appreciate Brahms and wrote an eloquent article to the one, who will become one of the most important composers of the late nineteenth century.

Its example is not unique. Most „classical” musicians have fled to self-defeat as music masters or as road opener. I have no doubt that in our doctors' world, examples of this kind are much rarer. Perhaps, from this point of view, natural selection has its say, and almost by definition the doctor cannot miss his ego and his pride, otherwise he would not have chosen his career.

Perhaps this is why we need to remind ourselves that, actually; we are in fact not superior to those around us and that, a small amount of modesty, cannot affect any of those who devoted life to the suffering of others.

Prof. Dr. Gabriel M. Gurman,
Omer, Israel,
gurman@bgu.ac.il
Medical Life, no. 34 of 2018

ARTICOL DE CERCETARE

Corelarea nivelului matrix metaloproteinazei-9 serice cu severitatea accidentului vascular cerebral ischemic

Natalia Ciobanu^{*1}, Valentin Gudumac^{†2}, Lucia Ciobanu¹, Stanislav Groppa^{†1}

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

²Catedra de biochimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.06.2018

Data acceptării spre publicare: 14.09.2018

Autor corespondent:

Natalia Ciobanu, doctorand

Catedra neurologie 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: nataliaandronic@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

The correlation of serum matrix metalloproteinase-9 level with the severity of stroke

Natalia Ciobanu^{*1}, Valentin Gudumac^{†2}, Lucia Ciobanu¹, Stanislav Groppa^{†1}

¹Chair of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.06.2018

Accepted for publication on: 14.09.2018

Corresponding author:

Natalia Ciobanu, PhD fellow

Chair of neurology 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: nataliaandronic@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Matrix metaloproteinazele serice sunt studiate pe scară largă la pacienții ce au suportat accident vascular cerebral ischemic, dar rolul lor exact în calitate de co-predictor al evoluției deficitului neurologic la pacienții cu accident vascular cerebral acut rămâne un subiect de discuție.

Ipoteza de cercetare

Matrix metaloproteinaza-9 serică poate fi folosită drept marker timpuriu al leziunilor cerebrale ischemice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Corelarea dintre concentrația serică a MMP-9 și scorul NIHSS a fost mai strânsă în ziua internării ($r=0,41$) și în ziua 7 de spitalizare ($r=0,37$). Concentrația MMP-9 $<10 \mu\text{g/ml}$ are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86% pentru evoluția nefavorabilă a AVC-ului ischemic.

Rezumat

Introducere. Accidentul vascular cerebral este o cauză frecventă de deces și de invaliditate la nivel mondial. Matrix metaloproteinazele (MMP) sunt implicate în fiziopatologia accidentelor vasculare cerebrale. Relația dintre MMP-9 și accidentul vascular cerebral (AVC) dobândește un interes în creștere, deoarece este implicat în formarea focarului ischemic cerebral, iar inhibiția acesteia ar avea un rol terapeutic potențial. În acest studiu s-a cercetat corelația dintre nivelul

What is not known yet, about the topic

Serum matrix metalloproteinases are widely studied in patients with ischemic stroke, but their role as a co-predictor of outcome in patients with acute stroke remains a topic for discussion.

Research hypothesis

Serum matrix metalloprotenase-9 measurement can be used as an early marker of brain damage.

Article's added novelty on this scientific topic

The correlation between serum MMP-9 and NIHSS scores was closer on day of admission ($r=0.41$) and on day 7 of hospitalization ($r=0.37$). The MMP-9 $<10 \mu\text{g/ml}$ concentration has a 100% sensitivity and a 86% specificity for the unfavorable progression of ischemic stroke.

Abstract

Introduction. Stroke is a frequent cause of death and long-term disability worldwide. Matrix metalloproteinases (MMP) have been implicated in stroke pathophysiology. The relation between MMP-9 and stroke is gaining much interest as it is involved in stroke pathophysiology and its inhibition is of potential therapeutic role. This study investigated the correlation between the level of serum MMP-9, stroke subtype and stroke severity using the National Institute of Health Stroke Scale

seric al MMP-9, subtipul accidentului vascular cerebral și severitatea accidentului vascular cerebral, utilizând scala de apreciere a deficitului neurologic *National Institute Stroke Scale* (NIHSS) la pacienții internați în Secția Neurologie BCV, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova și diagnosticați cu un AVC ischemic.

Material și metode. S-a colectat sânge venos la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic (n=39) pentru a determina nivelul MMP-9. Datele au fost comparate cu cele de la 39 de indivizi sănătoși, care au corespuns după sex și vârstă, aceștea servind drept lot martor. Toți pacienții au fost examinați prin tomografie computerizată craniană în primele 24 de ore de la debutul maladiei. Evaluarea neurologică a fost efectuată utilizând scala NIHSS în stadiul acut al accidentului vascular cerebral.

Rezultate. În comparație cu martorii, nivelul MMP-9 a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți cu AVC ischemic. S-a determinat o corelație pozitivă dintre nivelul seric al MMP-9 și scorul NIHSS. Corelarea dată a fost mai strânsă în ziua internării ($r=0,41$) și în a 7-a zi de spitalizare ($r=0,37$). O concentrație a MMP-9 de peste 10 $\mu\text{g/ml}$ are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86% pentru evoluția nefavorabilă a AVC-ului ischemic.

Concluzie. Determinarea serică a MMP-9 poate fi utilizată ca marker timpuriu al leziunilor cerebrale. De asemenea, MMP-9 poate fi utilizat în calitate de co-predictor al prognosticului pacienților cu AVC ischemic în faza acută.

Cuvinte cheie: prognostic, corelație, MMP-9, accident vascular cerebral ischemic.

Introducere

Accidentul vascular cerebral este o cauză frecventă de deces și de invaliditate la nivel mondial. Aproximativ 85% din accidentele vasculare cerebrale sunt ischemice, restul fiind hemoragice [1, 2]. Matrix metalloproteinazele (MMP) au fost implicate în fiziopatologia AVC. MMP-2 și MMP-9 sunt în cantități majorate în zona ischemică a creierului atât pe modelele animale, cât și la pacienții cu AVC. Inhibarea farmacologică sau distrugerea genetică a MMP ar reduce riscul de moarte neuronală, de leziune a barierei hemato-encefalice, de extindere a edemului cerebral și de transformare hemoragică a focarului ischemic [3, 4].

Matrix metalloproteinazele, cunoscute și sub denumirea de matrixine, sunt endopeptidaze dependente de calciu, cu un conținut sporit de zinc. Aceste enzime modulează multe procese de dezvoltare și regenerare ale sistemului nervos central. MMP-9 este implicată în distrugerea matricei extracelulare în timpul remodelării țesutului cerebral [3, 4]. În urma leziunii cerebrale de origine vasculară, aceste enzime atacă matricea extracelulară și neuronii din jurul vaselor de sânge, facilitând moartea celulelor neurale. MMP-ele perturbă bariera hemato-encefalică în faza timpurie după debutul ischemiei cerebrale, ducând la infiltrare leucocitară, edem cerebral și hemoragie [5]. Regiunea promotor a MMP-9 poate fi un locus de susceptibilitate pentru accidentul vascular cerebral. Expresia ei este

(NIHSS) of the patients admitted to the Institute of Emergency Medicine, Neurology and Cerebrovascular diseases unit, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova, and diagnosed with an ischemic stroke.

Material and methods. Blood was collected from the patients with ischemic stroke (n=39) to determine MMP-9 level, sex and age-matched healthy individuals (n=39) served as control. All patients had cranial computerized tomography scan in the first 24 hours. The neurological evaluation was made with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in the acute stage.

Results. Compared to controls, MMP-9 was significantly higher in the ischemic stroke group. Positive correlation was established between the serum level of MMP-9 and the NIHSS score. This correlation was closer on the day of admission ($r=0,41$) and on the 7th day of hospitalization ($r=0,37$). A MMP-9 concentration above 10 $\mu\text{g/ml}$ has a 100% sensitivity and 86% specificity for the unfavorable progression of ischemic stroke.

Conclusion. Serum MMP-9 measurement can be used as an early marker of brain damage. There is a role of MMP-9 as a co-predictor of outcome in patients with acute stroke.

Key words: prognosis, correlation, MMP-9, stroke.

Introduction

Stroke is a frequent cause of death and long-term disability worldwide. About 85% of strokes are ischemic, the rest being hemorrhagic [1, 2]. Matrix metalloproteinases (MMP) have been implicated in stroke pathophysiology. MMP-2 and MMP-9 are rapidly upregulated in ischemic brain in animal models and stroke patients. Pharmacological inhibition or genetic knockdown of MMP reduces neuronal death, blood-brain barrier damage, edema, and hemorrhage [3, 4].

Matrix metalloproteinases, also known as matrixins, are calcium-dependent zinc-containing endopeptidases. They modulate many central nervous system developmental and regenerative processes. MMP-9 are involved in the breakdown of extracellular matrix during tissue remodeling [3, 4]. During stroke, it attacks the extracellular matrix around the blood vessels and neurons, facilitating neural cell death. MMPs disrupt the blood-brain barrier in the early phase following cerebral ischemia, leading to leakage, leukocyte infiltration, brain edema, and hemorrhage [5]. MMP-9 promoter region may be a susceptibility locus for stroke. Its expression is upregulated after cerebral ischemia, and contributes to infarct extent, and blood-brain barrier breakdown. Investigation on the relation between MMP-9 and stroke is gaining much interest as it is involved in stroke pathophysiology and its inhibition is of potential therapeutic role. MMP-9 is a promising marker of ischemic stroke [5, 6].

The purpose of our study was to investigate the correlation between the serum level of MMP-9 and the subtype of stroke using the TOAST classification (1993), the Bamford/Oxford

reglată după debutul ischemiei cerebrale și contribuie la extinderea infarctului și la deteriorarea barierei hemato-encefalice. Cercetarea relației dintre MMP-9 și stroke dobândește un mare interes, deoarece este implicată în fiziopatologia AVC, iar inhibarea acestui locus ar avea un rol terapeutic potențial. MMP-9 este un marker promițător pentru AVC ischemic [5, 6].

Scopul studiului nostru a fost de a cerceta corelația dintre nivelul seric al MMP-9, și subtipul de accident vascular cerebral, folosind clasificarea TOAST (1993), clasificarea Bamford/Oxford (1991) și severitatea accidentului vascular cerebral, utilizând scala NIHSS.

Material și metode

S-a efectuat un studiu prospectiv, care a inclus pacienți cu AVC ischemic în faza acută, internați în Secția de Neurologie BCV, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova. AVC-ul a fost confirmat clinic și radiologic prin tomografie computerizată cerebrală.

Protocolul acestui studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (nr. 26/19 din 8.02.2016). Pacienții au semnat consimțământul informat pentru a participa în cadrul proiectului de cercetare.

Criteriile de includere pentru studiu au fost: pacienții cu AVC în faza acută, internați în decurs de 24 de ore de la debutul maladiei, diagnosticul fiind confirmat prin examenul imagistic – tomografie computerizată. Pacienții trebuiau să aibă vârsta peste 18 ani și să semneze consimțământul informat cu privire la participarea în studiu.

Criteriile de excludere au fost: pacienții cu boli decompensate renale sau cardiace, tulburări sistemice inflamatorii sau tumori, dorința exprimată a pacientului de a părăsi studiul, obținerea datelor incomplete ale pacienților.

Sângele venos a fost colectat în primele 24 de ore de la debutul bolii și la a 7-a zi de spitalizare. Dozarea MMP-9 a fost efectuată la Laboratorul de biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Prelucrarea datelor a fost efectuată utilizând Microsoft Excel 2010 și XLStat. Datele parametrice sunt exprimate ca valori medii \pm deviație standard, iar variabilele categoricale – ca procente. Analiza de corelație a variabilelor s-a realizat cu ajutorul testului Pearson (când variabilele au avut distribuție normală). Testul T a fost utilizat pentru a analiza parametrii care rezultă din estimarea modelului de regresie liniară; modelul statistic a fost validat folosind coeficientul de determinare (R pătrat). În toate comparațiile, valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultate

Studiul a inclus 39 de pacienți cu AVC ischemic în faza acută, care au îndeplinit criteriile de includere și au fost internați în Secția de Neurologie BCV, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova. Repartiția pe sexe a pacienților înrolați este următoarea: 17 (43,6%) au fost de gen masculin și 22 (56,4%) au fost de gen feminin. Au fost incluși în studiu și 39 de voluntari sănătoși, asemănători cu lotul de bază în

clasificarea (1991) și severitatea stroke-ului utilizând scala NIHSS.

Material and methods

This was a prospective observational study with a definite diagnosis of ischemic stroke made both clinically and radiologically, conducted among patients admitted at the Institute of Emergency Medicine, Neurology and Cerebrovascular diseases unit, Chisinau, Republic of Moldova.

The protocol of this study was approved by Ethics Research Committee of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova (minutes no. 26/19 from 8.02.2016). The patients gave unanimous written consent to participate in the research project.

Inclusion criteria for the study were: patients with acute stroke, admitted within 24 hours of onset, diagnosis being confirmed by computerized tomography imaging. Also, patients should be above the age of 18 years and sign informed consent regarding enrollment into the study.

Exclusion criteria were: patients with renal or heart decompensated diseases, systemic inflammatory disorder or tumor, expressed desire of the patient to leave the study, incomplete standardized data chart.

Venous samples were drawn within 24 hours of the onset of symptoms and the 7th day of hospitalization, and sent for routine blood examinations, including measurement of the MMP-9 level at the Laboratory of biochemistry, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University.

Data processing was done using Microsoft Excel 2010 and XLStat. Parametric data are expressed as mean value \pm standard deviation, and categorical variables – as percentages. The correlation analysis of the variables was performed with the use of Pearson's test (when the variables were normally distributed). T-test was used to analyze the parameters resulting from the estimation of the linear regression model; the statistical model was validated using the coefficient of determination (R square). In all the analyses, $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The study included 39 patients with acute ischemic stroke who fulfilled inclusion criteria and were admitted to the Institute of Emergency Medicine, Neurology and Cerebrovascular Diseases unit, Chisinau, Republic of Moldova. Out of total, 17 (43.6%) were male and 22 (56.4%) were female. In addition, 39 healthy volunteers, similar to the patients' cohort in term of age and sex, formed the control group. The mean age of the entire stroke group was 66.9 ± 9.0 years old, the mean age of women was 68.3 ± 9.2 and in male group – 65.2 ± 8.7 years old, there wasn't a significant difference between the age of women and men ($p = 0.28$).

The most common condition in stroke patients was high blood pressure 38 (97.4%), followed by ischemic heart disease 26 (66.7%), diabetes mellitus was seen in 17 (43,6%) and obesity (body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$) was seen in 16 (41.0%) patients, dyslipidemia was seen in 14 (35.9%) patients.

funcție de vârstă și sex, formând grupul de control. Vârsta medie a întregului grup de pacienți cu AVC ischemic a fost $66,9 \pm 9,0$ ani, vârsta medie a femeilor fiind de $68,3 \pm 9,2$ ani, iar a pacienților de sex masculin – $65,2 \pm 8,7$ ani. Nu s-a determinat o diferență semnificativă statistic dintre vârsta femeilor și cea a bărbaților ($p=0,28$).

Cea mai frecventă comorbiditate depistată la pacienții cu AVC ischemic a fost hipertensiunea arterială 38 (97,4%) de cazuri, urmată de boala cardiacă ischemică – 26 (66,7%) de cazuri; diabetul zaharat a fost constatat la 17 (43,6%) pacienți, iar obezitatea (indicele de masă corporală >30 kg/m²) a fost observată la 16 (41,0%) persoane. Dislipidemia a fost determinată la 14 (35,9%) pacienți.

Concentrația serică a MMP-9 a fost crescută peste valoarea considerată normală la toți pacienții cu AVC ischemic, valoarea medie a MMP-9 fiind de $7,44 \pm 5,32$ μg/l (extreme: 1,55 – 34,84 μg/l), aceasta fiind semnificativ statistic ($p < 0,001$) mai mare decât la grupul martor ($2,18 \pm 1,0$ μg/l). În a 7-a zi de spitalizare, nivelul seric al MMP-9 nu a fost statistic semnificativ mai mic decât în prima zi de spitalizare ($p < 0,3$), valorile medii ale acestuia fiind de $6,34 \pm 4,03$ μg/l (extreme: 1,91 μg/l – 22,74 μg/l).

Un pacient a suferit transformare hemoragică a zonei infarctului cerebral, la care nivelul MMP-9 a fost semnificativ mai mare decât a întregului grup de cercetare (în prima zi de spitalizare – 34,84 μg/l, în a 7-a zi de spitalizare – 22,74 μg/l).

S-a comparat gradul de expresie a MMP-9 în funcție de subtipul de AVC (Tabelul 1). Gradul de expresie al MMP-9 seric a fost statistic semnificativ mai mare în cazul pacienților cu AVC ischemic de origine macroangiopată și la pacienții cu AVC de etiologie nedeterminată, în comparație cu grupul de bolnavi cu AVC de origine microangiopată. Macroangiopatia a fost cea mai frecventă cauză etiologică a AVC-ului ischemic – 19 (48,7%) persoane, urmată de AVC de etiologie nedeterminată – 9 (23,07%) persoane, cardioembolică – 8 (20,5%) persoane și ocluzia vaselor mici – 7,7% din cazuri.

Conform clasificării Bamford/Oxford (1991), gradul de expresie al MMP-9 seric a fost similar la grupurile de bolnavi cu infarct cerebral cu afectarea parțială a circulației anterioare ($7,95 \pm 6,5$ μg/ml) și infarct cerebral la nivel de circulație

Serum MMP-9 concentration were increased above the normal value 7.44 ± 5.32 μg/l (extremes: 1.55 to 34.84 μg/l) in stroke group which was statistically significant ($p < 0.001$) when compared to the control group (2.18 ± 1.0 μg/l). At the 7th day of hospitalization, the serum MMP-9 level was not significant lower 6.34 ± 4.03 μg/l (extremes: 1.91 μg/l to 22.74 μg/l) than in the first day of hospitalization ($p < 0.3$).

One patient suffered hemorrhagic transformation of ischemically infarcted area, the MMP-9 level was significant higher than the entire group (first day of hospitalization – 34.84 μg/l, the 7th day of hospitalization – 22.74 μg/l).

There was a statistically significant difference in serum MMP-9 level between the patients according to stroke subtype (Table 1). Serum MMP-9 level were significantly higher in the large-artery atherosclerosis stroke and stroke of undetermined etiology group than in the small-vessel occlusion group. Large-artery atherosclerosis – 19 (48.7%) was the most common etiology of the ischemic stroke, followed by undetermined etiology – 9 (23.07%), ischemic cardio embolism – 8 (20.5%) and small-vessel occlusion – 3 (7.7%) patients.

According the Bamford/Oxford (1991) classification, the serum levels of MMP-9 were similar between the groups with partial anterior circulation infarct (7.95 ± 6.5 μg/ml) and posterior circulation infarct (6.77 ± 2.63 μg/ml) and were significant higher than in lacunar infarct group (4.06 ± 1.56 μg/ml) (Table 1).

We found a good correlation between serum MMP-9 levels and NIHSS score at admission ($r=0.41$) and in the 7th day of hospitalization ($r=0.37$) (Figure 1).

We divided the patients into 2 groups according to the NIHSS score: 1st group – with mild severity of stroke and 2nd group – with moderate severity of ischemic stroke. Serum MMP-9 levels were compared in the two groups according to low (NIHSS 1-7) and moderate (NIHSS >7) neurological deficiency (Table 2).

The group of patients with moderate stroke severity had significantly higher serum MMP-9 level ($p < 0.05$) (Table 2).

One patient died during the study. There was a significantly higher value of serum MMP-9 level in patient who expired af-

Tabelul 1. Gradul de expresie al MMP-9 (μg/ml) în funcție de subtipul de AVC ischemic.

Table 1. Distribution of MMP-9 levels (μg/ml) by ischemic stroke subtype.

Clasificarea TOAST (1993) al accidentului vascular cerebral ischemic <i>Type of ischemic stroke using TOAST (1993) classification</i>			
Macroangiopatie <i>Large artery atherosclerosis</i>	Microangiopatie <i>Small-vessel occlusion</i>	Cardioembolică <i>Cardioembolism</i>	Etiologie nedeterminată <i>Undetermined etiology</i>
8,56±6,90	4,06±1,56	6,29±3,64	7,07±2,39
Clasificarea Bamford/Oxford (1991) al accidentului vascular cerebral ischemic <i>Type of ischemic stroke using the Bamford/Oxford (1991) classification</i>			
Afectarea parțială a circulației anterioare <i>Partial anterior circulation infarct</i>	Afectarea totală a circulației anterioare <i>Total anterior circulation infarct</i>	Afectarea circulației posterioare <i>Posterior circulation infarct</i>	Infarct lacunar <i>Lacunar infarct</i>
7,95±6,50	9,39	6,77±2,53	4,06±1,56

Notă: datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Note: data are presented as mean and standard deviation.

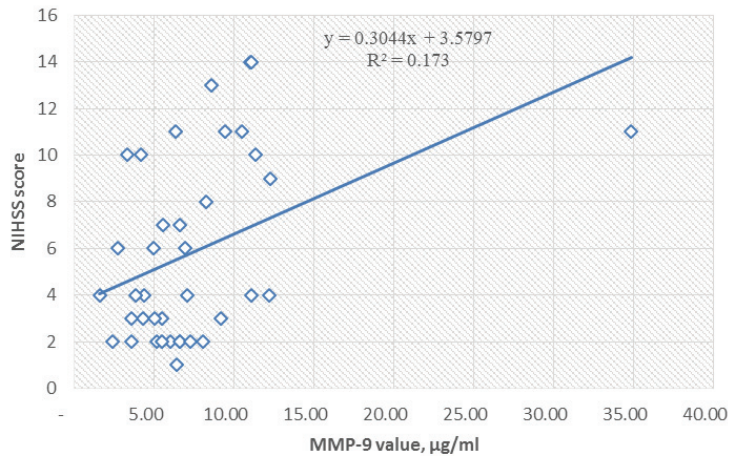


Fig. 1 Corelarea dintre nivelul MMP-9 seric și scorul NIHSS.
Fig. 1 Correlation between serum MMP-9 level and NIHSS score.

posteroară ($6,77 \pm 2,63$ µg/ml) și a fost statistic semnificativ mai mare decât în lotul de pacienți cu AVC lacunar ($4,06 \pm 1,56$ µg/ml) (Tabelul 1).

S-a determinat o corelație pozitivă dintre nivelul seric al MMP-9 și scorul NIHSS (Figura 1). Corelarea dată a fost mai strânsă în ziua internării ($r=0,41$) și în a 7-a zi de spitalizare ($r=0,37$).

Pacienții grupului de bază au fost împărțiți în 2 subloturi, în funcție de scorul NIHSS: primul sublot a fost constituit din bolnavi cu AVC de severitate ușoară, iar al doilea – din pacienți cu AVC ischemic de severitate medie. Nivelul seric al MMP-9 a fost comparat între cele două grupuri, în funcție de scorul NIHSS. Un deficit neurologic ușor se încadrează între valorile NIHSS cuprinse între 1-7 puncte și cel moderat – NIHSS >7 puncte (Tabelul 2).

Grupul de pacienți cu severitate moderată de AVC a prezentat un nivel semnificativ mai mare al MMP-9 serice ($p < 0,05$) (Tabelul 2).

Un pacient a decedat în timpul studiului. Acest pacient a prezentat o valoare semnificativ mai mare a nivelului seric al MMP-9 decât a pacienților care au supraviețuit ($10,46$ µg/ml la internare și $8,89$ µg/ml la a 7-ea zi de spitalizare).

Astfel, s-a constatat că MMP-9 seric poate fi utilizat pentru a prezice evoluția AVC ischemic (Figura 2). Pentru MMP-9, valoarea-prag de >10 µg/ml are o sensibilitate de 100% și o

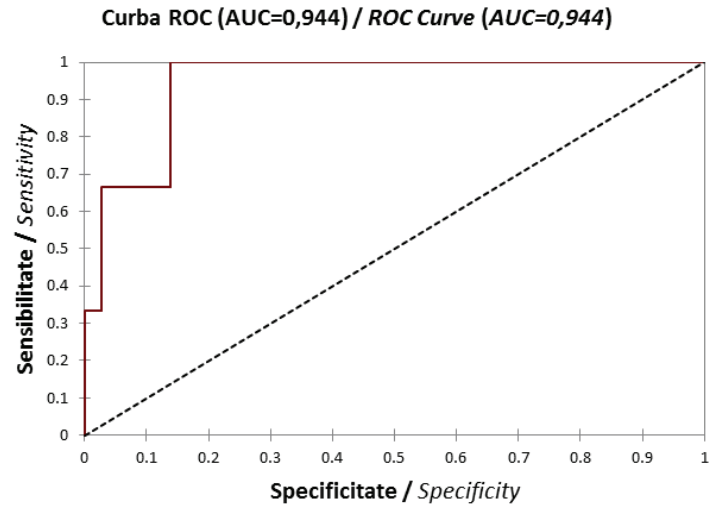


Fig. 2 Curba ROC pentru aprecierea prognosticului de evoluție al AVC ischemic, în funcție de gradul de expresie al MMP-9 (µg/l).

Fig. 2 The ROC curve for assessing the prognosis of ischemic stroke progression based on the MMP-9 expression (µg/l).

ter stroke than in patients who survived ($10,46$ µg/ml at admission and $8,89$ µg/ml – at the 7th day of hospitalization).

The MMP-9 can be used to predict the progression of ischemic stroke (Figure 2). For the MMP-9, we determined the level of MMP-9 >10 µg/l, respectively, for this value we determined a sensitivity for unfavorable disease progression of 100% and a specificity of 86%.

Discussion

MMP-9 is such a neurochemical marker of brain damage which is a major component of the cytosol, particularly in the astroglial cells and is released in the cerebrospinal fluid and peripheral blood due to disruption of blood brain barrier after the brain damage. MMP-9 have received increasing attention because of their use as predictive marker of improving clinical management and clinical outcome of patients. The present study primarily confirmed that MMP-9 level are higher in patients with stroke compared with healthy volunteers. The high level of MMP-9 in acute stroke was also observed with other studies in the literature [6-10]. Rosell A. *et al.* studied postmortem fresh brain tissue from 6 ischemic and 8 hemorrhagic stroke patients within the first 6 hours after death. The study demonstrated *in situ* higher levels of MMP-9 in human brain tissue after ischemic and hemorrhagic stroke, suggest-

Tabelul 2. Nivelul seric al MMP-9 (µg/ml) în funcție de severitatea AVC ischemic (24 de ore de la debut).

Table 2. Severity of stroke (first 24 hours of onset) and serum MMP-9 level (µg/ml).

Severitatea AVC ușoară <i>Mild stroke severity</i>	Severitatea AVC moderată <i>Moderate stroke severity</i>	p
5,89±2,50	10,21±7,60	0,013

Notă: test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Note: applied statistical test – two tailed unpaired t-Student.

specificitate de 86% pentru evoluția nefavorabilă a AVC-ului ischemic.

Discuții

MMP-9 reprezintă un marker neurochimic al leziunilor cerebrale și este o componentă majoră a citozolului, în special, în celulele astrogliale. Este eliberat în lichidul cefalorahidian și sângele periferic din cauza perturbării barierei hematoencefalice, ca urmare a leziunii cerebrale de origine traumatică sau vasculară. MMP-9 a beneficiat de o atenție sporită în ultimii ani datorită posibilității utilizării lui ca marker predictiv de îmbunătățire al managementului clinic și al prognosticului neurologic la pacienții cu AVC. Studiul prezent a confirmat că nivelul MMP-9 seric este ridicat la pacienții cu AVC ischemic, comparativ cu subiecții sănătoși.

Nivelul ridicat al MMP-9 seric la bolnavii cu leziuni cerebrale de origine vasculară a fost observat și în cazul altor studii din literatură [6-10]. Astfel, Rosell A. *et al.*, au studiat țesutul cerebral postmortem la 6 pacienți cu AVC ischemic și la 8 pacienți cu AVC hemoragic în primele 6 ore de la deces. Studiul a demonstrat niveluri mai ridicate de MMP-9 în țesutul cerebral uman *in situ* după leziune cerebrală de origine ischemică și hemoragică, sugerând contribuția MMP-9 în leziunile cerebrale ischemice și edemul format în jurul hematomului cerebral [8].

Zhong C. *et al.*, au măsurat concentrațiile serice ale MMP-9 la 3.186 de participanți din China în cadrul Trialului Antihipertensiv, dedicat pacienților cu AVC ischemic în faza acută. În cursul celor 3 luni de cercetare, 767 (24,6%) de participanți au prezentat un handicap major sau au decedat. MMP-9 seric a fost asociat cu un risc crescut de deces și invaliditate majoră în urma ajustării pentru vârstă, sex, pentru timpul de la debutul maladiei până la includerea în studiu, tabagism, consum de alcool, scor NIHSS la internare. Astfel, nivelurile serice mai mari ale MMP-9 în faza acută a accidentului vascular cerebral ischemic au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate și dizabilitate majoră, sugerând că MMP-9 seric ar putea fi un factor de prognostic important pentru evoluția AVC ischemic [10].

Abdelnaseer M. a investigat nivelul seric al MMP-9 la 30 de pacienți cu AVC ischemic acut în primele 24 de ore de la debut în calitate de predictor de evoluție a deficitului neurologic și relația dintre nivelul MMP-9 seric peste 30 de zile de la debutul bolii și gradul de recuperare funcțională post-AVC. În acest studiu, nivelul seric al MMP-9 la o lună de la debutul AVC a corelat pozitiv cu severitatea deficitului neurologic la debutul bolii și cu gradul recuperării clinice la o lună [11].

MMP sunt supraexprimate în prezența unor afecțiuni neurologice, în care există o perturbare a barierei hematoencefalice. Abilleira S. *et al.*, au investigat concentrația MMP-9 la pacienții care au suferit de hemoragie intracerebrală acută și relația ei cu edemul format în jurul hematomului. Gradul de expresie al MMP-9 seric este crescut după suportarea unui AVC hemoragic. La pacienții cu AVC hemoragic, această creștere este asociată cu volumul edemului format în jurul hematomului și cu gradul agravării deficitului neurologic în stadiul acut [12].

ing a contribution of MMP-9 to ischemic brain injury and perihematoma edema [8].

Zhong C. *et al.*, measured serum MMP-9 levels in 3,186 participants from the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke. During 3 months of follow-up, 767 participants (24.6%) experienced major disability or died. Serum MMP-9 was significantly associated with an increased risk of death and major disability after adjustment for age, sex, time from onset to randomization, current smoking, alcohol drinking, and admission NIHSS score. So higher serum MMP-9 levels in the acute phase of ischemic stroke were associated with increased risk of mortality and major disability, suggesting that serum MMP-9 could be an important prognostic factor for ischemic stroke [10].

Abdelnaseer M. investigated the serum level of MMP-9 in 30 patients with acute ischemic stroke during the first 24 hours of onset as predictor of stroke outcome and the relation between the level of MMP-9 after 30 days and stroke recovery. In this study the serum level of MMP-9 30 days after stroke onset was positively correlated with initial stroke severity and outcome, as well as with clinical recovery [11].

MMPs are overexpressed in the presence of some neurological diseases in which blood-brain barrier disruption exists. Abilleira S. *et al.* investigated the MMP-9 concentration in patients after acute intracerebral hemorrhage and its relation to peri-hematoma edema. Expression of MMP-9 is raised after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. Among patients with deep intracerebral hemorrhage this increase is associated with peri-hematoma edema and the development of neurological worsening within the acute stage [12].

In our study serum MMP-9 level were significantly higher in the large-artery atherosclerosis stroke and stroke of undetermined etiology group than in the small-vessel occlusion group. MMP-9 level was significantly higher in the patient who died compared with survivors. MMP-9 has high sensitivity and high specificity in ischemic stroke.

The definition of the exact role of MMP after ischemic stroke will have important diagnostic implications for stroke and for the development of therapeutic strategies aimed at modulating MMP [7]. MMP-9 is a possible marker for ongoing brain ischemia, as well as a predictor of hemorrhage in patients treated with rt-PA.

Conclusions

Serum MMP-9 level significantly rises in patient with acute stroke due to ischemia. It helps in the diagnosis of stroke and the severity of stroke as it is significant increases according to the NIHSS score in patients with moderate stroke severity compared to those with mild stroke severity. MMP-9 protein levels have a positive correlation with NIHSS. Finally, we conclude that serum MMP-9 protein measurement can be used for the prognosis of the clinical outcome in patients with acute ischemic stroke.

În studiul nostru, nivelul MMP-9 seric a fost semnificativ mai mare în cazul AVC ischemic de origine macroangiopată și AVC de etiologie nedeterminată, decât în grupul de pacienți cu AVC de origine microangiopată. Nivelul MMP-9 a fost semnificativ mai mare la pacientul care a decedat în comparație cu supraviețuitorii.

Definirea rolului exact al MMP după suportarea unui AVC ischemic va avea implicații importante asupra diagnosticului AVC și pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice, menite să moduleze MMP [7]. MMP-9 este un potențial marker pentru ischemia cerebrală, precum și un predictor al transformării hemoragice a focarului ischemic la pacienții eligibili pentru tratament cu rt-PA.

Concluzii

Nivelul MMP-9 seric crește semnificativ la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută, servind drept biomarker pentru diagnosticarea accidentului vascular cerebral și a severității deficitului neurologic. Concentrația MMP-9 crește semnificativ în funcție de scorul NIHSS la pacienții cu deficit neurologic moderat, comparativ cu cei cu deficit ușor. Nivelurile MMP-9 au corelat pozitiv cu scorul NIHSS. În cele din urmă, măsurarea MMP-9 seric poate fi utilizată pentru prognosticul evoluției clinice la pacienții cu AVC ischemic în faza acută.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară absența conflictului de interes.

Contribuția autorilor

Proiectarea studiului (EG, DC, VC, VM), acumularea materialelor clinice (VM), interpretarea datelor și analiza statistică (EG, DC), prepararea manuscriselor (VC, VM). Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Referințe / references

1. Caplan L. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: a clinical approach, 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p. 22.
2. Adams H., Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke*, 2015; 46: e114-e117.
3. Dong X., Song Y., Liu W., Guo X. MMP-9, a potential target for cerebral ischemic treatment. *Curr. Neuropharmacol.*, 2009; 7 (4): 269-275.
4. Abdelnaseer M., Elfayomi N., Hassan E., Kamal M., Hamdy A., El-sawy E. Serum matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke and its relation to stroke severity. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2015; 52 (4): 274-278.
5. Lakhan S., Kirchgessner A., Tepper D., Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front. Neurol.*, 2013; 4: 32.
6. Lucivero V., Prontera M., Mezzapesa D. *et al.* Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke. *Neurol. Sci.*, 2007; 28: 165-170. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0814-0>.
7. Ramos-Fernandez M., Bellolio F. *et al.* Matrix Metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2011; 20: 47-54.
8. Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabín J. *et al.* Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*, 2006; 37: 1399-1406.
9. Turner R., Sharp F. Implications of MMP-9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.*, 2016; 10: 56.
10. Zhong C., Yang J., Xu T., Xu T. *et al.* Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke. *Neurology*, 2017; 89 (8): 805-812.
11. Abdelnaseer M., Elfauomy N., Esmail E., Kamal M., El-sawy E. Matrix metalloproteinase-9 and recovery of acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2017; 26 (4): 733-740.
12. Abilleira S., Montaner J., Carlos A. *et al.* Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 2003; 99 (1): 65-70.

Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of the conflict of interests.

Contribution of the authors

Study designing (EG, DC, VC, VM), accumulation of clinical material (VM), data interpretation and statistical analysis (EG, DC), manuscript preparation (VC, VM), critical review of manuscript (EG, DC). Final version of manuscript was read and approved by all authors.



ARTICOL DE CERCETARE

Variante anatomice individuale ale arterei mezenterice superioare

Olga Belic¹, Serghei Covanțev², Natalia Mazuruc¹, Irina Burdeniuc¹

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

²Laboratorul de alergologie și imunologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 22.06.2018

Data acceptării spre publicare: 03.09.2018

Autor corespondent:

Olga Belic, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de anatomie a omului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: olga.belic@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Individual anatomical variants of the superior mesenteric artery

Olga Belic¹, Serghei Covanțev², Natalia Mazuruc¹, Irina Burdeniuc¹

¹Chair of human anatomy, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova;

²Laboratory of allergology and clinical immunology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 22.06.2018

Accepted for publication on: 03.09.2018

Corresponding author:

Olga Belic, PhD, assoc. prof.

Chair of human anatomy

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

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

e-mail: olga.belic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Actualele cercetări au drept scop elucidarea unor proprietăți individuale, în funcție de sex, de vârstă și de ramificare, ale arterei mezenterice superioare la om.

Ipoteza de cercetare

Studierea particularităților structurale individuale, de ramificare, ale arterei mezenterice superioare la om în relație cu sexul și vârsta subiecților ar putea fi luate în considerație în intervențiile chirurgicale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost identificate diferențe semnificative în modalitatea apariției vaselor primare de ramificație în funcție de sex și de vârstă. Rezultatele obținute pot avea valoare în chirurgia practică, inclusiv, în leziunile traumatice.

What is not known yet, about the topic

The current research aims to elucidate the individual properties, taking into account sex, age and branching of the superior mesenteric artery in humans.

Research hypothesis

To study of the individual structural particularities of branching of the superior mesenteric artery in humans in relation to the sex and age of the subjects that could be considered in surgical interventions.

Article's added novelty on this scientific topic

Significant differences have been identified in the manner of occurrence of primary vessels as well as the branching pattern by gender and age. The established results may have importance in practical surgery, including traumatic injuries.

Rezumat

Introducere. Nivelul înalt de dezvoltare al chirurgiei abdominale și creșterea numărului intervențiilor operatorii necesită informații ample privind morfologia vaselor intestinelor în contextul variabilității individuale. Din aceste considerente, a fost realizat un studiu de identificare a variantelor structurale și topografice individuale ale arterei mezenterice superioare.

Material și metode. Stabilirea variantelor traiectului și mărimii unghiurilor de ramificare ale arterei mezenterice superioare la om, în relație cu vârsta și sexul, au fost studiate pe 106 panaortograme și pe piesele confecționate prin disecție

Abstract

Introduction. The high level of development of abdominal surgery and the increase in the number of operative interventions, requires extensive information on intestinal morphology in the context of individual variability. For these reasons, a study was conducted to identify individual structural and topographical variants.

Material and methods. The variants of the trajectory and the angles of branching of the superior mesenteric artery in humans in relation to age and sex were studied on 106 aortograms and on internal organs by fine anatomical dissection

anatomică fină prin metode macroscopice după V. P. Vorobiov și B. Z. Perlin.

Rezultate. Referitor la artera mezenterică superioară, au fost stabilite: nivelul emergenței ei, sediul ostiumului arterial, traiectul porțiunii incipiente a vasului. Au fost studiate cazurile în care artera mezenterică superioară, la câțiva centimetri de la desprinderea ei de aorta abdominală, este supusă ramificării de tip dispersat.

Concluzii. Panaortografia, ca și metodele macroscopice de confecționare a pieselor, pune în evidență variabilitatea individuală a traiectului și ramificării arterei mezenterice superioare.

Cuvinte cheie: arteră mezenterică superioară, variabilitate individuală.

Introducere

Variabilitatea vaselor sangvine ale organelor interne prezintă interes atât în intervențiile chirurgicale urgente, cât și în cele programate, în special, în prezent, când frecvența leziunilor traumatiche este în continuă creștere.

Cea mai valoroasă suplimentare a studiilor fundamentale, realizate prin disecție anatomică, sunt rezultatele investigațiilor intravitale. În cazul vizat, este vorba despre panaortografie. În cercetările medico-biologice neurovasculare, de primă importanță sunt piesele macroscopice confecționate prin disecție anatomică fină. Ele pot fi verificate, precizate de nenumărate ori – de la origini până la extrema terminală și invers. Interpretarea imaginilor intravitale, indiferent de modalitatea obținerii lor (radiografic, ultrasonic, computer-tomografic, laparo- sau endoscopic etc.), necesită o pregătire mai profundă, bazată pe cercetări fundamentale, alias, pe material cadaveric. Și totuși, lucrând cu pacienții, particularitățile structurale ale substratului morfologic trebuie confruntate cu informația similară, obținută pe material cadaveric. Cele menționate se referă și la investigațiile panaortografice. De acest fapt s-a ținut cont în actualele cercetări.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 106 panaortograme și pe piesele confecționate prin disecție anatomică fină, prin metode macroscopice, după V. P. Vorobiov și B. Z. Perlin.

Au fost stabilite sursele, numărul, traseul, modalitățile ramificării arterei mezenterice superioare. A fost stabilită incidența variantelor de ramificare și mărimea unghiurilor de ramificare.

Repartizarea materialului investigat conform perioadelor ontogenezei are la bază periodizarea de vârstă, adoptată la Simpozionul Institutului de Fiziologie a Vârstei al AȘP al URSS (după A. A. Markosian, 1969), precum și cea propusă de R. Robaski (M. Ștefan și coaut., 2000).

Rezultate

Artera mezenterică superioară este una dintre ramurile principale impare ale aortei abdominale. Ea se desprinde la cca 1,2-1,8 cm inferior de trunchiul celiac, ceea ce, scheletotic,

with the use of macroscopic methods developed by V. P. Vorobiov and B. Z. Perlin.

Results. We evaluated the superior mesenteric artery, regarding the level of its emergence, the arterial ostium, the incidence of the beginning portion of the vessel. Special attention was drawn to cases in which the superior mesenteric artery a few centimeters from its origin from the abdominal aorta is subjected to the dispersed type of branching.

Conclusions. Panaortography, as well as macroscopic methods of dissection, highlights the individual variability of the trajectory and branching of the superior mesenteric artery.

Key words: superior mesenteric artery, individual variability.

Introduction

The variability of blood vessels of internal organs is of interest in both emergency and planned interventions, especially, at the current stage, taking into account the increasing frequency of traumatic injuries.

The most valuable addition to the fundamental studies, made by anatomical dissection, are the results of investigations during lifetime. In this case it is possible by panaorthography. In the neurovascular medical-biological research, the macroscopic specimens, made by fine anatomical dissection, remain the basic method. They can be verified, many times – from the origins to the terminal part, and vice versa. Interpretation of imaging, regardless of how they are obtained (radiographic, ultrasonic, computer tomography, laparoscopic, endoscopic etc.), requires deeper training, based on fundamental research, and on cadaveric material. Nevertheless, while working with patients, the structural particularities of the morphological substrate must be confronted with similar information obtained on cadaveric material. The above mentioned also refers to panaortographic investigations – which has been taken into account in the current research.

Material and methods

The study included 106 aortographies and a specimen made by fine anatomical dissection by macroscopic methods by V. P. Vorobiov and B. Z. Perlin.

We analyzed the sources, number, route, and ways of branching of the superior mesenteric artery. The center of attention was the superior mesenteric artery, with the determination of the incidence of the branching variants and the values of the angles of branching.

The distribution of the investigated material according to periods of ontogenesis is based on the age periodization adopted at the Symposium of the Institute of Physiology of the Age, APS USSR, as well as that proposed by A. A. Markosian (1969) and R. Robaski (M. Stefanets and coworkers, 2000).

Results

The superior mesenteric artery is one of the main unpaired branches of the abdominal aorta. It branches about 1.2-1.8 cm

mai frecvent, corespunde primei vertebre lombare. Sintopic, ea își croiește cale printre capul pancreasului (din anterior) și partea orizontală inferioară a duodenului (din posterior). Vena omonimă, ce însoțește artera mezenterică superioară, este poziționată din dreapta arterei vizate. În așa mod, ambele formațiuni vasculare, pe un anumit traseu, sunt poziționate în grosimea mezenterului intestinului subțire. Artera mezenterică superioară asigură și vascularizarea intestinului gros, cu excepția ultimelor două segmente – sigmoid și rectal.

Conform afirmațiilor multor autori, ostiumul arterei mezenterice superioare se află pe fața anterioară a aortei abdominale. O analiză mai minuțioasă, inclusiv, a panaortogramelor abdominale, impune deplasarea accentului. Sediul ostiumului respectiv, incontestabil, este legat de semicircumferința anterioară a aortei.

După cum s-a stabilit în actualul studiu, tipului median de localizare a ostiumului arterei mezenterice superioare i-au revenit cca. 50% din cazuri: 57,89% (33 de observații) la bărbați și 42,11% (20 de cazuri) la femei. În restul cazurilor (53 de pacienți), artera mezenterică superioară se desprindea de la fața anterioară a aortei abdominale, însă, mai aproape de marginea ei stângă – 31 (29,25%) pacienți din totalitatea lotului: 14 bărbați și 17 femei. La alți 22 (20,75%) de pacienți (12 bărbați și 10 femei), artera respectivă se desprindea mai aproape de marginea dreaptă a aortei abdominale. Referitor la tipul median (anterior) al ostiumului arterei mezenterice superioare, raportul bărbați / femei a fost invers – 33 *versus* 20.

Cel mai mare număr de cazuri studiate i-a revenit grupului de vârstă VIII₂ – a doua perioadă a vârstei mature. Acest grup a întrunit 50 (47,17%) de pacienți: 29 de sex masculin și 21 de sex feminin. A urmat grupul de vârstă VIII₁ – prima perioadă a vârstei mature. Grupul respectiv a inclus 29 (27,36%) de pacienți: 14 bărbați și 15 femei. În grupul de vârstă VII – adolescenți între 16 și 21 de ani – au fost 16 (15,09%) pacienți: 9 de sex masculin și 7 de sex feminin. Vârșnicilor (grupului de vârstă IX) le-au revenit 11 (10,38%) cazuri: 5 pacienți și 6 paciente. Beneficiari de aorto-arteriografie abdominală de vârstă senilă – 75-90 de ani (grupul de vârstă X) – în lotul studiat nu au fost.

Pe 106 panaortograme s-a făcut o analiză a sediului ostiumului arterei mezenterice superioare și a poziționării trunchiului ei în raport cu aorta abdominală – din anterior, din dreapta sau din stânga vasului magistral. Conform datelor proprii, în doar jumătate din cazuri ostiumul arterei respective a fost de tip median. Alte variante au fost concretizate în baza panaortogramelor abdominale. Deși ostiumurile sunt localizate pe semicircumferința anterioară a vasului magistral, ostiumul arterei vizate este deplasat mai spre stânga sau mai spre dreapta de axul longitudinal al aortei, de unde urmează porțiunea incipientă a arterei mezenterice superioare. Cea din urmă, în literatura din domeniu, este descrisă sub formă arcuată, cu fața convexă, îndreptată spre stânga. V. P. Vorobiov și coaut. (1948), precum și alți autori, se limitează la această variantă. Însă, după cum s-a stabilit, traiectul porțiunii incipiente a arterei mezenterice superioare poate avea și alte forme.

Conform datelor proprii, fața convexă a porțiunii incipiente a arterei mezenterice superioare era îndreptată spre stânga la

below the celiac trunk, which, scheletotopically, more often corresponds to the first lumbar vertebra. Sintopically, it has its path between the pancreas head (anteriorly) and the horizontal part of the inferior duodenum (posteriorly). The homonym vein, which accompanies the superior mesenteric artery, is positioned on the right side of the artery. Thus, both vascular formations, on a particular route, are positioned in the thickness of the small intestine mesentery. The superior mesenteric artery also provides vascular supply to the large intestine, except for the last two segments – sigmoid and rectal.

According to many authors, the ostium of the superior mesenteric artery is on the anterior part of the abdominal aorta. A more thorough analysis, including abdominal aortographies, demonstrates that the emphasis should be shifted. The ostium, indisputably, is related to the anterior semicircumference of the aorta.

As established in the current study, medial type of ostium localization was seen in 50% of the cases, including 57.89% (33 observations) in males and 42.11% (20 cases) in women. In the rest of the cases (53 patients), the superior mesenteric artery branched from the front of the abdominal aorta, but closer to its left margin in 31 (29.25%) patients of the whole group, including 14 males and 17 females. In another 22 (20.75%) patients, the artery was delineated closer to the right edge of the abdominal aorta. Moreover, in this variation, the frequency of the cases was slightly higher – 12 versus 10 – in females. Regarding the median (anterior) type of superior mesenteric ostium, the male / female ratio was inverse – 33 versus 20.

The highest number of cases was in the age group VIII₂ – the second maturity period. The group had 50 (47.17%) patients, including 29 male and 21 female. As expected, according to the number of cases, age group VIII₁ – the first period of mature age – was 29 (27.36%) of patients, including 14 men and 15 women. It was less likely that the age group VII – adolescents (16-21 years old) would have such a frequency – 16 (15.09%) cases, nine of which were males and seven females. Elderly (age group IX) represented 11 (10.38%) cases, including five males and six females. Among those undergoing abdominal aorto-arteriography we did not have cases of senile age – 75-90 years (age group X).

The analysis 106 aortography of the superior mesenteric artery and the positioning of its trunk with respect to the abdominal aorta were made – from the anterior, right or left of the magistral vessel. According to the data, as mentioned, only half of the cases are median. Other variants were concretized on the basis of abdominal panaortograms. Although the ostiumis located on the anterior semi circumference of the aorta, it can be moved somewhat to the left or to the right of the longitudinal axis of the aorta, from where the superior mesenteric artery begins. The latter, in the literature, is described as arcuate shaped, with the convex part turned to the left. V. P. Vorobiov and coworkers (1948), as well as other authors, also describe this type. However, as has been established, the trajectory of the beginning portion of the superior mesenteric artery may have other shapes.

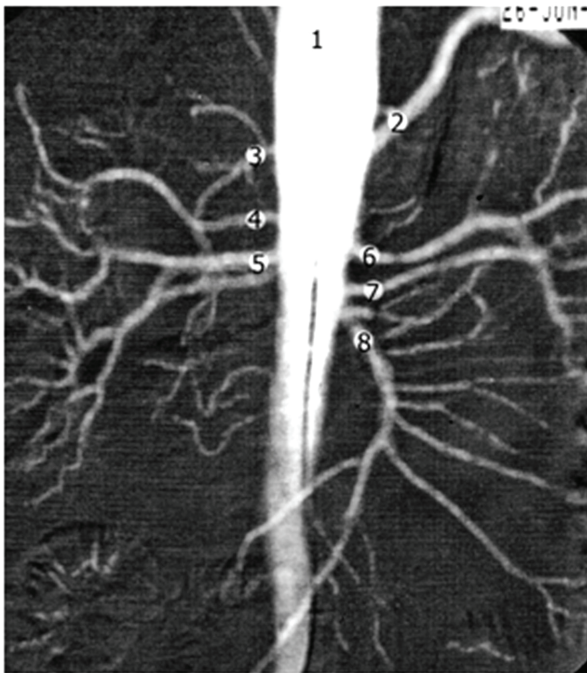


Fig. 1 Panaortogramă abdominală. Fața convexă a porțiunii incipiente a arterei mezenterice superioare este îndreptată spre stânga.
Observația nr. 24; bărbat, 39 de ani.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis; 3 – a. accessoria renalis (de la artera lienalis); 4 – a. hepatica communis; 5 – a. renalis dextra; 6 – a. renalis sinistra; 7 – a. renalis sinistra accessoria; 8 – a. mesenterica superior.

Fig. 1 Abdominal panaortogram. The convex part of the beginning portion of the superior mesenteric artery is directed to the left.

Observation no. 24; male, 39 years old.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis; 3 – a. accessoria renalis (from the artera lienalis); 4 – a. hepatica communis; 5 – a. renalis dextra; 6 – a. renalis sinistra; 7 – a. renalis sinistra accessoria; 8 – a. mesenterica superior.

41 (38,68%) dintre pacienți: 22 de sex masculin și 19 – de sex feminin (Figura 1). În funcție de grupurile de vârstă, cazurile au fost distribuite în felul următor: grupul VII includea 4 bărbați și 3 femei; grupul VIII₁ – 6 bărbați și 5 femei; grupul VIII₂ – 10 bărbați și 9 femei; grupul de vârstă IX a fost reprezentat de 2 bărbați și 2 femei. Prin urmare, în majoritatea cazurilor, fața convexă a porțiunii incipiente a arterei mezenterice superioare este orientată spre partea stângă a corpului.

Însă, după cum s-a observat, fața convexă (sau convexitatea) a porțiunii incipiente a arterei mezenterice superioare poate fi îndreptată și spre dreapta (Figura 2). Variantei în cauză i-au revenit 36 (33,96%) de cazuri din totalitatea lotului. Repartizarea pe grupuri de vârstă și sexe a fost următoarea: grupul VII a fost format din 5 pacienți: 3 bărbați și 2 femei; grupul VIII₁ – din 11 pacienți: 6 bărbați și 5 femei; grupul VIII₂ – din 19 pacienți: 10 bărbați și 9 femei; grupului IX i-a revenit un singur pacient.

Informația obținută pe același lot de pacienți demonstrează că porțiunea incipientă a arterei mezenterice superioare

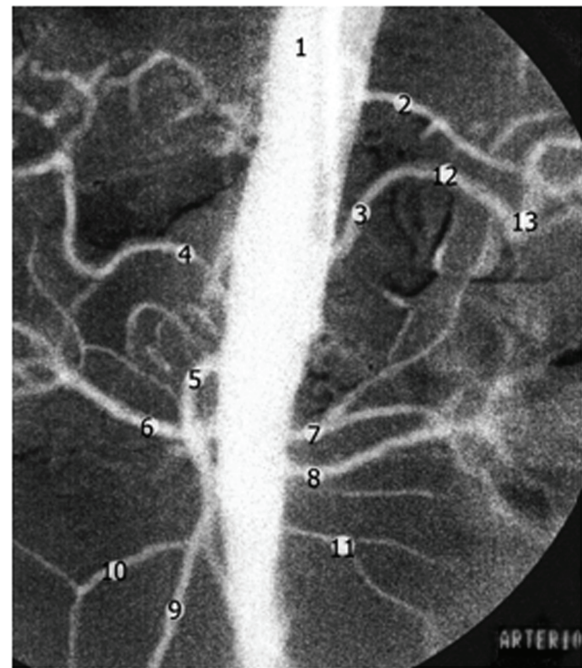


Fig. 2 Panaortogramă abdominală. Curbură solitară cu implicarea segmentelor supra- și infrarenal. Porțiunea incipientă a arterei mezenterice superioare este îndreptată spre dreapta.

Observația nr. 46; femeie, 31 de ani.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis accessoria; 3 – a. lienalis; 4 – a. hepatica communis; 5 – a. mesenterica superior; 6 – a. renalis dextra; 7 – a. renalis sinistra accessoria; 8 – a. renalis sinistra; 9 – a. ileocolica; 10 – a. colica dextra; 11 – rr. intestinales; 12 – segment arcuat al arterei lienale; 13 – curbură a arterei lienale.

Fig. 2 Abdominal panaortogram. Solitary curve involving the supra- and infrarenal segments. The beginning portion of the superior mesenteric artery is directed to the right.

Observation no. 46; female, 31 years old.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis accessoria; 3 – a. lienalis; 4 – a. hepatica communis; 5 – a. mesenterica superior; 6 – a. renalis dextra; 7 – a. renalis sinistra accessoria; 8 – a. renalis sinistra; 9 – a. ileocolica; 10 – colica dextra; 11 – rr. intestinales; 12 – arc segment of the splenic artery; 13 – curvature of the splenic artery.

According to our data, the convex part of the beginning portion of the superior mesenteric artery was directed to the left in 41 (38.68%) patients, among whom 22 were males and 19 were females (Figure 1). Depending on the age groups, cases were distributed as following. The age group VII includes 4 men and 3 women; group VIII₁ – 6 and 5 patients, respectively; group VIII₂ – 10 males and 9 females; the age group IX was represented by 2 men and 2 women. Therefore, in most cases, the convex part of the beginning portion of the superior mesenteric artery is oriented toward the left side of the body.

However, as it can be seen, the convex part (or convexity) of the beginning portion of the superior mesenteric artery can be oriented to the right (Figure 2). The type was encountered in 36 (33.96%) cases of the whole group. The division by age and sex was as following. The age group VII was represented by 5 patients – 3 males and 2 females; group VIII₁ – 11 patients,

poate avea un traiect rectiliniu (Figura 3). Varianta în cauză a fost stabilită la 29 (27,36%) de pacienți: 13 bărbați și 16 femei. Grupul de vârstă VII era reprezentat de 5 persoane: 2 bărbați și 3 femei; grupul VIII₁ – de 9 persoane: 4 de sex masculin și 5 – de sex feminin. Următoarele 14 observații s-au referit la grupul de vârstă VIII₂, care includea 7 bărbați și 7 femei, și la grupul IX, reprezentat de o singură pacientă.

De remarcat faptul că, în unele cazuri, porțiunea incipientă a arterei mezenterice superioare, la câțiva centimetri de la ostium, era supusă tipului dispersat de ramificare. Admitem că și această variantă, după un studiu mai riguros, ar merita atenție și un loc al ei printre variantele menționate.

Indiferent de sediul ostiumului, de traiectul porțiunii incipiente al arterei mezenterice superioare, dacă unele ramificații ale ei, cu un diametru relativ mic, participă la vascularizarea complexului spleno-ligamentar, apoi în câteva cazuri, a fost posibil de urmărit una-două ramuri de la artera mezenterică superioară, care participau la vascularizarea polului inferior al splinei.

Astfel, în baza panaortografiei abdominale, au fost elucidate mai multe aspecte structural-spațiale ale vaselor magistra-

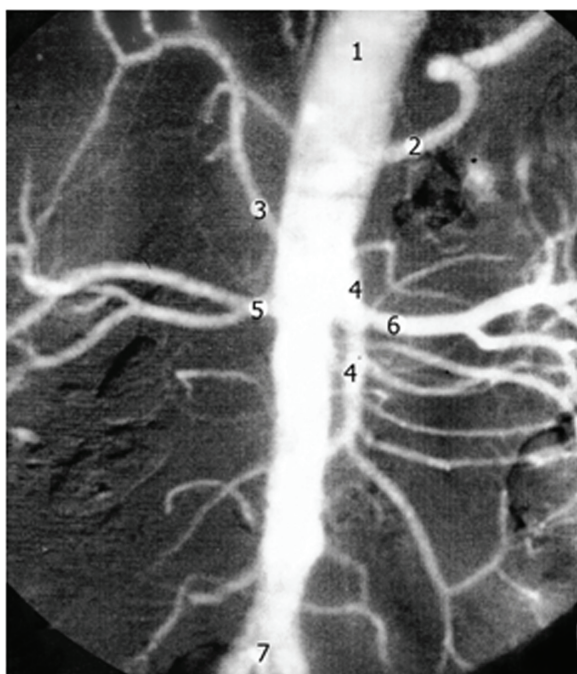


Fig. 3 Panaortogramă abdominală. Traiect rectiliniu al trunchiului arterei mezenterice superioare. Artera lienală este ușor ondulată. Observația nr. 4; bărbat, 47 de ani.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis; 3 – a. hepatica communis; 4 – a. mesenterica superior; 5 – a. renalis dextra; 6 – a. renalis sinistra; 7 – bifurcatio aortae.

Fig. 3 Abdominal panaortography. Straight trajectory of the superior mesenteric artery trunk. The slightly curly splenic artery. Observation no. 4; male, 47 years old.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. lienalis; 3 – a. hepatica communis; 4 – a. mesenterica superior; 5 – a. renalis dextra; 6 – a. renalis sinistra; 7 – bifurcatio aortae.

respectively 6 males and 5 females; group VIII₂ – 19 patients, including 10 men and 9 women; group IX had a single patient.

The results obtained on the same group of patients demonstrate that the beginning portion of the superior mesenteric artery can have a rectilinear trajectory (Figure 3). This variant was established in 29 (27.36%) of patients, including 13 men and 16 women. The age group VII was represented in 5 people – 2 men and 3 women; group VIII₁ – 9 patients, respectively, 4 male and 5 females. The following 14 observations were of the age group VIII₂, which includes 7 men and 7 women; group IX was represented by a single female patient.

It should be noted that in some cases, the beginning portion of the superior mesenteric artery to a few centimeters from the ostium had dispersed type of branching. We admit that this variant, after a more rigorous study, would deserve attention, taking its place among the variants that were mentioned above.

Regardless of the location of the ostium, the trajectory of the beginning portion of the superior mesenteric artery, if some of its branches are of relatively small diameter participate in the vasculature of the ligamental splenic complex. In

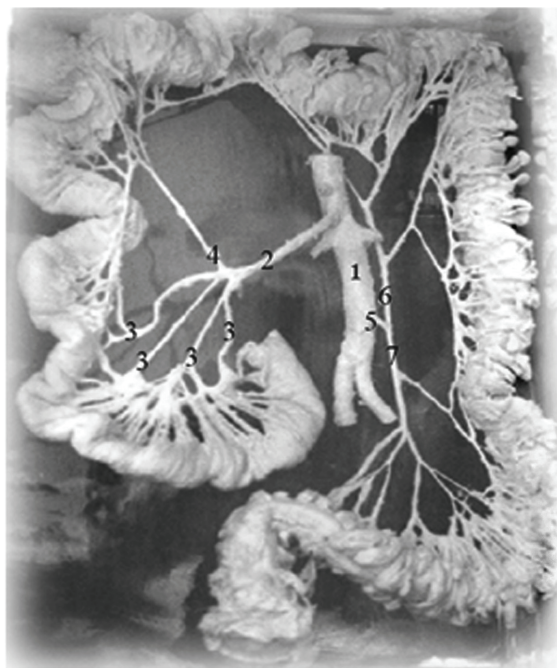


Fig. 4 Variabilitatea ramificării arterelor intestinelor subțire și gros. Macropreparat. Observație nr. 6; femeie, 63 de ani.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. mesenterica superior; 3 – aa. jejunales et ileales; 4 – a. ileocolică; 5 – a. mesenterica inferior; 6 – truncus superior (a. mesenterica inferior); 7 – truncus inferior (a. mesenterica inferior).

Fig. 4 Variability of branching of the arteries to the small and large intestine. Macrospecimen. Observation no. 6; female, 63 years old.

1 – pars abdominalis aortae; 2 – a. mesenterica superior; 3 – aa. jejunales et ileales; 4 – a. ileocolică; 5 – a. mesenterica inferior; 6 – truncus superior (a. mesenterica inferior); 7 – truncus inferior (a. mesenterica inferior).

le ale cavității abdominale. Cele din urmă, au fost stabilite pe unul și același lot de pacienți. Printre ei, prevalau reprezentanții grupului de vârstă VIII₂ – a doua perioadă a vârstei mature, urmați, de regulă, de grupul VIII₁ – prima perioadă a vârstei mature, apoi de alte categorii de vârstă.

În baza datelor medicale putem afirma că, în linii mari, această situație este justificată. Deși, e cunoscut faptul că, odată cu înaintarea în vârstă, numărul afecțiunilor crește, pacienții incluși în lotul dat au fost analizați fără să se țină cont de această realitate. În cazul aorto-arteriografiei abdominale, există o altă explicație – mai puțini pacienți de vârstă înaintată se decid să fie supuși investigației respective, deoarece nu este una dintre cele mai ușor suportabile, cu atât mai mult, pe fundalul remanierelor involutive și al unui număr crescut (în raport cu grupurile de vârstă precedente) de afecțiuni ce evoluează mai rapid.

Printr-o disecție anatomică fină a complexului de organe al cavității abdominale (femeie, 63 de ani), a fost depistată o variantă rar întâlnită de vascularizare a intestinelor (Figura 4).

Trunchiul arterei mezenterice superioare, în cazul nostru, se desprinde de la aorta abdominală cu 0,5 cm mai sus de arterele renale și pătrunde în rădăcina mezenterului intestinului subțire, unde dă naștere arterelor jejunale, ileale și arterei ileocolice. Colonul ascendent, transvers, descendent, sigmoid și segmentele superior și mediu al rectului primesc ramurile arteriale de la trunchiurile superior și inferior ale arterei mezenterice inferioare.

Discuții

Sistemul vascular al intestinelor poate fi examinat și prin panaortografie. Ea permite stabilirea surselor principale și secundare de vascularizare a intestinelor, traiectului, modului și locului de ramificare al arterelor mezenterice. Informația de acest gen prezintă un interes aplicativ la stabilirea diferitor procese patologice ale intestinelor. Aorto-arteriografia abdominală este o metodă eficientă pentru a obține o imagine integrală în ceea ce privește porțiunea abdominală a aortei, ramurile ei viscerale principale și variantele lor de structură, deoarece, prin disecție anatomică, asemenea tablouri, practic, nu se pot obține.

Datele actuale indică la faptul că artera mezenterică superioară irigă, de obicei, intestinul subțire, pancreasul, 2/3 stânga ale colonului transvers și cecul. Arterele intestinului gros se caracterizează printr-un grad înalt de variabilitate. În 4,3-23% din cazuri, artera colică dreaptă și artera colică mijlocie încep împreună ca un trunchi comun [1, 2]. Artera colică dreaptă este prezentă numai în 10-63% din cazuri, în timp ce artera colică mijlocie este prezentă în 99,3% și în 7,2% există arterele colice mijlocii accesorii [3, 4].

Wu și colaboratorii propun o clasificare a variantelor de dezvoltare a arterelor mezenterice: tipul I – normal, artera mezenterică superioară și cea inferioară încep separat de la aortă; tipul II – variante defective ale arterei mezenterice superioare, lipsa totală sau parțială; tipul III – variante defective ale arterei mezenterice inferioare, lipsa totală sau parțială; tipul IV – prezența arterelor mezenterice medii aberante [5].

a few cases, one or two branches of the superior mesenteric artery participate in the vascularization of the lower pole of the spleen.

Thus, based on abdominal panaortography, several structural and spatial aspects of the abdominal cavity vessels were elucidated. The latter were established on the same group of patients. Among them, were prevalent the representatives of the age group VIII₂ – the second period of mature age, usually followed by group VIII₁ – the first period of mature age, then by other age groups.

Based on the medical practice, this situation is justified, although with aging the incidence of diseases increases, but the patients included in the given group have been analyzed without considering this fact. In the case of abdominal aorto-arteriography, there is another explanation – fewer older patients decide to undergo this investigation, which is not one of the easiest to undergo, even more so, taking into account involutive processes and an increased number (relative to previous age groups) of diseases with progressive evolution.

Fine anatomical dissection of the organs of the abdominal cavity (female, 63 years), allowed us to demonstrate a rare occurrence of intestinal vascularization (Figure 4).

The trunk of the superior mesenteric artery, in our case, branched from the abdominal aorta 0.5 cm above the renal arteries and penetrated into the root of the mesentery of the small intestine where it gave jejunal, ileal and ileocolic arteries. The ascending, transverse, descending, sigmoid colon and upper and middle segments of the rectum received the arterial branches from the upper and lower trunks of the inferior mesenteric artery.

Discussion

The vascular system of the intestine can also be examined through panaortography. It allows establishing the main and secondary sources of vascularization of the intestine, the trajectory, the way and the branching pattern of the mesenteric arteries. Such information is of interest in determining the various pathological processes of the intestine. Abdominal aortic arteriography is an effective method of obtaining an integral picture of the abdominal part of the aorta, its main visceral branches and their structural variants, because, during anatomical dissection, such demonstration, practically, cannot be obtained.

Current data indicate that the superior mesenteric artery usually supplies the small intestine, the pancreas, the left 2/3 of the transverse colon and the caecum. The large intestine arteries are characterized by a high degree of variability. In 4.3-23% of cases, the right colonic artery and the middle colic artery begin together as a common trunk [1, 2]. The right colic artery is present only in 10-63% of cases, while the middle colic artery is present in 99.3%, and in 7.2% there are middle accessory colic arteries [3, 4].

Wu and coworkers, describes classification based on the variants of development of the mesenteric arteries: type I (normal, upper and lower mesenteric artery starting from the aorta), type II (defective variants of superior mesenteric ar-

Sistemul arterial al tractului gastrointestinal este inițial segmentat. Acesta derivă din câteva perechi de artere splanhnice ventrale, care au un model segmentar și o ramificație din aorta dorsală pariată. După fuziunea aortei dorsale, aceste vase se unesc și formează trunchiuri impare, care asigură alimentarea arterială a tubului digestiv primitiv. Trunchiurile sunt legate între ele prin anastomoze longitudinale. În cele din urmă, acest sistem este simplificat prin reducerea numărului de vase, astfel, încât rămân doar trei: trunchiul celiac și arterele mezenterice superioară și inferioară [6]. Presupunem că orice schimbare în acest proces poate cauza majoritatea anomaliilor vasculare care pot să fie găsite la acest nivel.

Unghiul de ramificație al arterei mezenterice superioare are și el importanță clinică. A fost demonstrat că la pacienții cu disecție izolată a arterei mezenterice superioare, comparativ cu cei din grupul de control, ea are un unghi aortic mediu mai mare ($73,0 \pm 19,8^\circ$ versus $50,0 \pm 18,8^\circ$, $p < 0,001$). Unghiul mai mare este asociat cu un stres mai mare pe peretele arterial și un indice de forfecare oscilatorie mai mare în lumenul vasului la nivelul convexului arterei mezenterice superioare, unde, adesea, apare disecția [7, 8].

Concluzii

- 1) Au fost stabilite: nivelul emergenței arterei mezenterice superioare, sediul ostiumului arterial.
- 2) Traiectul porțiunii incipiente a vasului a fost întâlnit: cu convexitatea spre stânga – în 38,68% din cazuri, spre dreapta – în 33,96% din cazuri, cu traiect rectiliniu – în 27,36% din cazuri.
- 3) Unele ramuri și ramusculi cu originea în artera mezenterică superioară participă la vascularizarea complexului spleno-ligamentar, în special, al polului lienal inferior.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Concept și design (OB, NM). Achiziția de date (OB, IB). Analiză și interpretare (OB, SC). Scriere manuscris (OB, SC). Revizuire (OB, SC, NM, IB).

Referințe/references

1. Gamo E., Jimenez C., Pallares E. *et al.* The superior mesenteric artery and the variations of the colic patterns. A new anatomical and radiological classification of the colic arteries. *Surg. Radiol. Anat.*, 2016; 38 (5): 519-27.
2. Cheng B., Chang S., Huang J. *et al.* Surgical anatomy of the colic vessels in Chinese and its influence on the operation of esophageal replacement with colon. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006; 86 (21): 1453-6.
3. Alsabillah J., Kim W., Kim N. Vascular structures of the right colon: incidence and variations with their clinical implications. *Scand. J. Surg*, 2017; 106 (2): 107-115.
4. Nesgaard J., Stimec B., Bakka A., Edwin B., Ignjatovic D. Navigating the mesentery: a comparative pre- and peroperative visualization of the vascular anatomy. *Colorectal Dis.*, 2015; 17 (9): 810-8.
5. Wu Y., Peng W., Wu H., Chen G., Zhu J., Xing C. Absence of the superior mesenteric artery in an adult and a new classification method for superior-inferior mesenteric arterial variations. *Surg. Radiol. Anat.*, 2014; 36 (5): 511-5.
6. Kitamura S., Nishiguchi T., Sakai A., Kumamoto K. Rare case of the inferior mesenteric artery arising from the superior mesenteric artery. *Anat. Rec.*, 1987; 217 (1): 99-102.
7. Wu Z., Yi J., Xu H., Guo W., Wang L., Chen D., Xiong J. The significance of the angle between superior mesenteric artery and aorta in spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *Ann Vasc. Surg.*, 2017; 45: 117-126.
8. Кованов В. В., Аникина Т. И. Хирургическая анатомия артерий человека. Москва, 1974.

tery, total or partial absence), type III defective inferior mesenteric artery, total or partial absence), type IV (presence of aberrant medium mesenteric arteries) [5].

The arterial system of the gastrointestinal tract is, initially, segmented. It is derived from a number of pair ventral splanchnic arteries. All of these have a segmental model and branch from the paired dorsal aortas. Following the fusion of the dorsal aortas, these vessels combine and form unpaired trunks that provide the arterial supply of the primitive digestive tract. Trunks are linked together by longitudinal anastomoses. Finally, this system is simplified by reducing the number of vessels, so only three remain: celiac trunk and superior and inferior mesenteric arteries [6]. We can suppose that any changes in this process can cause most of the vascular abnormalities that can be found at this level.

The branching angle of the superior mesenteric artery also has clinical importance. It has been shown that in patients with isolated mesenteric artery dissection compared with those in the control group they have a higher mean aortic angle ($73.0 \pm 19.8^\circ$ versus $50.0 \pm 18.8^\circ$, $p < 0.001$). Higher angle is associated with a higher stress on the arterial wall and a higher oscillatory shear index in the lumen of the vessel at the convex level of the superior mesenteric artery where dissection often occurs [7, 8].

Conclusions

- 1) We have established the level of the superior mesenteric artery and the location of arterial ostium.
- 2) The trajectory of the beginning portion of the vessel was with convexity to the left (38.68% of cases), to the right (33.96% of cases), straight tract (27.36% of cases).
- 3) Some branches that originate from the superior mesenteric artery participate in the vasculature of the spleno-ligament complex, especially the lower pole of the spleen.

Declaration of conflicting of interests

Nothing to declare.

Author's contribution

Concept and design (OB, NM). Acquisition (OB, IB). Analysis and interpretation (OB, SC). Drafting (OB, SC). Reviewing (OB, SC, NM, IB).

ARTICOL DE CERCETARE

Dezvoltarea fizică a copiilor și adolescenților din centrul Republicii Moldova în corelație cu factorul alimentar și cadrul legislativ în vigoare

Alexandru Voloc¹, Natalia Bivol²

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

²Catedra de igienă generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 12.02.2018

Data acceptării spre publicare: 28.09.2018

Autor corespondent:

Alexandru Voloc, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Departamentul de pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: alexandru.voloc@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Physical development of children and adolescents in the center of the Republic of Moldova in correlation with the food factor and the legislative framework in force

Alexandru Voloc^{1*}, Natalia Bivol²

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

²Chair of general hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 12.02.2018

Accepted for publication on: 28.09.2018

Corresponding author:

Alexandru Voloc, MD, PhD, DMS

Department of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: alexandru.voloc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Puține studii științifice descriu situația alimentară prin prisma legislației naționale și internaționale la capitolul alimentației echilibrată și rațională a copiilor și adolescenților instituționalizați în comparație cu cei ce vin din familii.

Ipoteza de cercetare

Există diferențe cuantificabile între statutul nutrițional al copiilor instituționalizați față de copiii proveniți din familii complete.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele obținute demonstrează că legislația privind securitatea alimentară și alimentația adecvată în conformitate cu normativele în vigoare nu este respectată în Republica Moldova. În rezultat, s-a constatat un retard în dezvoltarea fizică a copiilor și adolescenților instituționalizați, în comparație cu cei care provin din familii complete.

Rezumat

Introducere. În cadrul acestui studiu, a fost evaluată starea de nutriție a copiilor și adolescenților din două instituții din țară prin prisma statutului de copii instituționalizați și proveniți din sânul familiilor complete.

Material și metode. Studiul a inclus 2 cohorte de 297 de subiecți. Lotul de studiu (L₀), provenit din școala internat din

What is not known yet, about the topic

Few scientific studies describe the food situation in terms of national and international legislation on the balanced and rational diet of institutionalized children and adolescents compared to those coming from families.

Research hypothesis

There are quantifiable differences between the nutritional status of institutionalized children and children from complete families.

Article's added novelty on this scientific topic

The results obtained show that the legislation on food security and adequate nutrition according to the norms in force is not observed in the Republic of Moldova. As a result, there has been a slowdown in the physical development of institutionalized children and adolescents, as compared to those from complete families.

Abstract

Introduction. In this study, the state of nutrition of children and adolescents in two institutions in the country was assessed in terms of the status of institutionalized children and of the families.

Material and methods. The study included 2 cohorts of 297 subjects. The study group (L₀), coming from the boarding

Orhei, a inclus 97 (43%) de fete și 129 (57%) de băieți. Vârsta medie a fetelor a fost de $11,5 \pm 0,7$ ani. Vârsta medie a băieților a fost de $11,4 \pm 0,1$ ani. Lotul martor (L_1) a cuprins 33 (47%) fete și 38 (53%) de băieți, spitalizați în Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1 din Chișinău cu infecție respiratorie virală acută. Vârsta medie a fetelor a fost de $9,2 \pm 0,4$ ani. Vârsta medie a băieților a fost de $8,9 \pm 0,3$ ani.

Rezultate. Raționul alimentar din L_0 a fost evaluat în baza tabelului CIQUAL al compoziției nutritive, stabilind următoarele: proteine totale – 75 g ($2,5 \pm 0,4$ g/kg/zi și $1,8 \pm 0,3$ g/kg/zi pentru adolescenți, inclusiv, de origine animalieră – 24 g; energie 2842 kcal; P – 921 mg; Mg – 255 mg. Aportul de Ca a constituit 493 mg/zi, inclusiv, 69 mg din produse lactate, iar cel al vit. D a fost de 1,23 g. Ingredientele din L_1 : proteine – 89 g ($2,6 \pm 0,12$ g/kg/zi pentru copii și $2,3 \pm 0,4$ g/kg/zi pentru adolescenți, inclusiv, de origine animalieră – 48 g, energie – 3162 kcal, P – 1030 mg, Mg – 273,8 mg, Ca – 930 mg/zi, inclusiv, 550 mg din produse lactate. Adolescenții de ambele sexe din L_0 aveau o înălțime mai mică în comparație cu cei din L_1 , precum și conform curbelor de referință ale OMS. În comparație cu L_1 , ajustat după vârstă, participanții din L_0 aveau valori serice mai joase ale Ca, Mg, Hb și creatininei.

Concluzii. Alimentația precară, de durată, influențează negativ asupra dezvoltării fizice a copiilor și adolescenților. Valorile joase ale creatininei serice ar putea pleda în favoarea unei mase musculare slab dezvoltate, ca urmare a alimentației neraționale și neechilibrate de lungă durată.

Cuvinte cheie: dezvoltare fizică, malnutriție, copii, adolescenți instituționalizați.

Introducere

Dreptul alimentar este un drept vital pentru toate ființele umane, iar alimentația, de rând cu securitatea alimentară, constituie elementele esențiale pentru supraviețuirea indivizilor. Declarația Universală a Drepturilor Omului a fost primul instrument internațional care recunoaște oficial dreptul la hrană ca pe un drept uman, în contextul dreptului la un nivel de trai decent (art. 25). Astfel, în această declarație, art. 25.1 reiterează că „Orice persoană are dreptul la un nivel de trai adecvat pentru sănătatea, bunăstarea proprie și a familiei sale, inclusiv, la alimentație, îmbrăcăminte, locuință, îngrijiri medicale și servicii sociale necesare” [1]. Dreptul de a fi lipsit de foame este dreptul strict la viață și considerat o normă absolută: nivelul minim trebuie să fie garantat tuturor, indiferent de nivelul de dezvoltare al țării. Pe de altă parte, dreptul la alimente adecvate este un concept care acoperă o dimensiune mult mai mare, deoarece implică existența unui mediu economic, politic și social care să permită tuturor garanția securității alimentare și satisfacția proprie de care are nevoie ființa umană [1].

În articolul 11 al *Pactului internațional privind drepturile sociale și culturale echitabile*, este prevăzut ca statele, ca părți aderente la el, să recunoască dreptul fundamental al fiecărei persoane de a fi libere de foame, adoptând, individual și/sau prin intermediul cooperării internaționale, măsuri necesare, inclusiv, programe concrete pentru a face față problemelor. În Constituția Republicii Moldova, citată de către mai multe or-

school in Orhei, included 97 (43%) girls and 129 (57%) boys. The average age of the girls was 11.5 ± 0.7 years. The average age of boys was 11.4 ± 0.1 years. The control group (L_1) comprised 33 (47%) girls and 38 (53%) boys, hospitalized in the Municipal Children's Clinic Hospital no. 1 in Chisinau with acute viral respiratory infection. The average age of the girls was 9.2 ± 0.4 years. The average age of boys was 8.9 ± 0.3 years.

Results. The food ration of L_0 was evaluated on the basis of the CIQUAL table of the nutritional composition, establishing the following: total protein – 75 g (2.5 ± 0.4 g/kg/day and 1.8 ± 0.3 g/kg/day for adolescents including those of animal origin – 24 g, energy 2842 kcal, P – 921 mg, Mg – 255 mg, Ca – 493 mg/day, including 69 mg of dairy products and vitamin D was 1.23 g. Ingredients from L_1 : 89 g protein (2.6 ± 0.12 g/kg/day for children and 2.3 ± 0.4 g/kg/day for adolescents, including animal origin – 48 g, energy – 3162 kcal, P – 1030 mg, Mg – 273.8 mg, Ca – 930 mg/day, including 550 mg of dairy products. Compared with those in L_1 as well as according to the WHO reference curves. Compared to age-adjusted L_1 , L_0 participants had lower serum, Ca, Mg, Hb and creatinine values.

Conclusions. Lasting, poor nutrition has a negative impact on the physical development of children and adolescents. Low serum creatinine levels may advocate a poorly developed muscle mass as a result of long-term irrational and unbalanced nutrition.

Key words: physical development, malnutrition, children, institutionalized teenagers.

Introduction

Food law is a vital right for all human beings, and food, along with food security, is essential to the survival of individuals. The Universal Declaration of Human Rights was the first international instrument to officially recognize the right to food as a human right, in the context of the right to a decent living standard (Article 25). Thus, in this statement, art. 25.1 reiterates that „Everyone has the right to an adequate standard of living for his or her own health, well-being and family, including food, clothing, housing, care and social services” [1]. hunger is the strict right to life and considered an absolute rule: the minimum level must be guaranteed to all, irrespective of the level of development of the country. On the other hand, the right to adequate food is a concept that covers a much larger dimension, the existence of an economic, political and social environment that allows everyone to guarantee the food security and self-sufficiency that the human being needs [1].

Article 11 of the *International Covenant on Equitable Social and Cultural Rights* states that States as adhering to it should recognize the fundamental right of everyone to be free from hunger by adopting, individually and / or through international cooperation, measures necessary, including, concrete programs to deal with the problems. The Constitution of the Republic of Moldova, quoted by several international reference organizations in human rights, explicitly mentions the right to food in the context of a more general human right: the right

ganizații internaționale de referință în dreptul omului, este menționat, în mod explicit, dreptul la hrană, în contextul unui drept uman mai general: dreptul la un nivel de trai adecvat; alimentele fiind unul dintre factorii determinanți [2]. Alimentația prevede dreptul fiecărui bărbat, femeie și copil la alimente de bună calitate, care include următoarele 4 aspecte importante: (1) disponibilitate – alimentele trebuie să fie în cantități suficiente pentru întreaga populație; (2) accesibilitate – fiecare persoană trebuie să fie capabilă să obțină alimente, fie prin producerea lor, fie prin puterea de cumpărare suficientă; (3) stabilitate și durabilitate – alimentele trebuie să fie disponibile și accesibile în toate circumstanțele (război, calamități naturale...); (4) siguranță – să fie consumabile și igienice [1, 2].

Astfel, copiii de toate vârstele și adolescenții trebuie, neapărat, să dispună de o dietă echilibrată și rațională, aceasta constituind un drept vital pentru dezvoltarea armonioasă a generației în creștere. Prin urmare, alimentele trebuie să fie adecvate din punct de vedere nutrițional, pentru asigurarea satisfăcătoare a dezvoltării fizice și intelectuale. O dietă echilibrată și rațională implică echilibrarea proporțiilor necesare de nutrienți, carbohidrați, proteine, grăsimi, minerale, vitamine, fibre și apă. Doar în așa mod putem evita malnutriția/subnutriția și problemele legate de lipsa alimentelor sau, invers, de excesul lor. În țările înalt industrializate, pe parcursul a zece și zece de ani, securitatea alimentară a fost în permanență în centrul atenției autorităților statului. Populațiile lor nu au avut niciodată probleme cu disponibilitatea și accesibilitatea produselor alimentare. Totuși, pentru aceste țări, hrana în exces devine tot mai frecventă și reprezintă o amenințare la adresa sănătății copiilor, adolescenților și, mai ales, al adulților. Aceste excese pot duce, în special, la probleme de obezitate, diabet, boli cardiovasculare și alte afecțiuni. Contrar acesteia, în țările în curs de dezvoltare mulți copii sunt în stare de subnutriție. Familiile lor nu dispun de resurse suficiente pentru a se alimenta și/sau diversifica mesele. În consecință, copiii nu beneficiază de substanțele nutritive esențiale pentru dezvoltarea lor și sunt, astfel, expuși unor probleme grave de sănătate. În țările în curs de dezvoltare și cele în tranziție, după cum este și Republica Moldova, cea mai comună stare de malnutriție este deficitul de nutrienți sau subnutriția. Aproape o treime dintre copiii sub vârsta de 5 ani au retard în dezvoltarea fizică (talie și greutate mică în raport cu vârsta), numită de către anglofoni *stunted growth* [1]. Specialiștii în dezvoltarea copilului au estimat că aproximativ 200 de milioane de copii de pe glob suferă de retard în dezvoltarea fizică și trăiesc sub nivelul sărăciei absolute [1, 2].

În această ordine de idei, scopul acestui studiu a constat în aprecierea nivelului dezvoltării fizice a copiilor și adolescenților instituționalizați versus celor proveniți din familii complete, în raport cu starea lor de nutriție, precum și impactul produs de legislația internațională de securitate alimentară.

Material și metode

Studiul a inclus 2 cohorte de 297 de subiecți, împărțiți în 2 loturi. Lotul de studiu (L_0), provenit din Gimnaziul Internat din Orhei, a inclus 226 de copii și adolescenți aparent sănătoși – 97 (43%) de fete și 129 (57%) de băieți – care erau alimentați în permanență în incinta gimnaziului. Vârsta fetelor (medie

to an adequate standard of living; food being one of the determining factors [2]. Food provides for the right of every male, female and child to good quality food, which includes the following 4 important aspects: (1) availability – food must be in sufficient quantities for the entire population; (2) accessibility – every person must be able to obtain food either by producing it or by purchasing sufficient power; (3) stability and sustainability – food must be available and accessible in all circumstances (war, natural disasters ...); (4) safety – be consumable and hygienic [1, 2].

Thus, children of all ages and adolescents must necessarily have a balanced and rational diet, which is a vital right for the harmonious development of the growing generation. Therefore, food must be nutritionally appropriate for satisfactory physical and intellectual development. A balanced and rational diet involves balancing the necessary proportions of nutrients, carbohydrates, proteins, fats, minerals, vitamins, fiber and water. Only in this way can we avoid malnutrition / subnutrition and problems of food shortages or, conversely, of their excess. In high-industrialized countries, for decades and decades, food security has always been the focus of state authorities. Their populations have never had problems with the availability and accessibility of food. However, for these countries, overfishing is becoming more and more common and poses a threat to the health of children, adolescents and, above all, adults. These excesses may in particular lead to problems of obesity, diabetes, cardiovascular disease and other conditions. Contrary to this, many children are undernourished in developing countries. Their families do not have enough resources to feed and / or diversify their meals. Consequently, children do not benefit from the essential nutrients for their development and are thus exposed to serious health problems. In developing and transition countries, as is the Republic of Moldova, the most common malnutrition is nutritional deficiency or undernutrition. Nearly one-third of children under the age of 5 have a slowing-down in physical development (waist and low weight in relation to age), called by anglophones *stunted growth* [1]. Child development specialists have estimated that around 200 million children globally suffer from retardation in physical development and live below absolute poverty [1, 2].

In this context, the purpose of this study was to assess the level of physical development of institutionalized children and adolescents versus those of complete families in relation to their nutritional status as well as the impact of international food safety legislation.

Material and methods

The study included 2 cohorts of 297 subjects, divided into 2 batches. The study group (L_0), coming from the Orhei Gymnasium, included 226 apparently healthy children and adolescents – 97 (43%) girls and 129 (57%) boys – who were permanently fed into the gymnasium. The age of girls (mean \pm standard deviation) was 11.5 ± 0.7 years, the extremes being 7.7 to 17.3 years. The age of the boys was 11.4 ± 0.1 years, with extremes between 7.9 and 15.1 years.

± deviere standard) a fost de $11,5 \pm 0,7$ ani, extremele fiind de 7,7–17,3 ani. Vârsta băieților a fost de $11,4 \pm 0,1$ ani, cu extreme între 7,9 și 15,1 ani.

Lotul martor (L_1) a cuprins 71 de copii: 33 (47%) de fete și 38 (53%) de băieți, spitalizați în Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1 (SCMC nr. 1) din Chișinău cu boli respiratorii acute, care proveneau din familii complete și considerați somatic sănătoși. Vârsta fetelor a fost de $9,2 \pm 0,4$ ani, extremele fiind de 2,5–15,0 ani. Vârsta băieților a fost de $8,9 \pm 0,3$ ani, cu extreme între 3,3 și 14,1 ani.

Testele biochimice de laborator au fost realizate în SCMC nr. 1 și au inclus calciul seric, fosfații, magneziul, proteina, creatinina, hemoglobina, glucoza, fosfataza alcalină și activitatea transaminazelor ALT și AST. Nivelul seric de 25(OH)D a fost determinat în probele de ser conservate la temperatura de -20°C la Spitalul Saint Vincent de Paul (Paris, Franța), utilizând testele cromatografice de legare competitivă a proteinelor, cu evaluarea continuă externă a calității DEQAS a testelor pentru 25(OH)D [30]. Probele au fost analizate împreună cu 20 de controale DEQAS (interval: 9–79 nmol/l). Valorile (media ± deviere standard) au fost de $0,11 \pm 0,72$ unități din toate mediile de laborator pentru fiecare control.

Parahormonul și markerii osoși nu au fost determinați, deoarece testele nu au fost disponibile pe plan local și nu a fost posibil să se stabilească dacă probele de ser au fost păstrate în condiții optime în timpul conservării și transportării în Franța. Variabilele distribuite în mod normal sunt raportate drept medie ± deviere standard. Testul t-Student a fost folosit pentru a compara variabilele continue, distribuite în mod normal, pe perechi. Diferențele semnificative între grupurile mai mici de 30 de subiecți au fost verificate prin aplicarea testului non-parametric U Mann-Whitney. Compararea prevalenței între grupuri a fost efectuată cu ajutorul testului Chi-pătrat. Toate analizele au fost efectuate cu ajutorul programului Statview 5.0 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA, SUA). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Copiii din Gimnaziul Internat (L_0), erau alimentați conform unui meniu special, inclusiv, în zilele de odihnă. Rațiunul lor alimentar era bazat pe cereale și pe un consum redus de carne, lapte și produse lactate. Aportul alimentar a fost evaluat în baza tabelului CIQUAL al compoziției nutritive a alimentelor (<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL>). Aportul mediu zilnic a fost următorul: proteine totale – 75 g ($2,5 \pm 0,4$ g/kg/zi și $1,8 \pm 0,3$ g/kg/zi pentru adolescenți, inclusiv, proteine de origine animalieră – 24 g; energie 2842 kcal; P – 921 mg; Mg – 255 mg. Aportul zilnic de Ca a fost mic (493 mg, inclusiv, 69 mg – prin lapte și produse lactate, iar cel al vit. D a fost de 1,23 g. Aportul zilnic la copiii din lotul martor (L_1) a fost calculat de către dieticianul instituției, constituind proteine totale – 89 g ($2,6 \pm 0,12$ g/kg/zi pentru copii și $2,3 \pm 0,4$ g/kg/zi pentru adolescenți, inclusiv, proteine de origine animalieră – 48 g, energie – 3162 kcal, P – 1030 mg, Mg – 273,8 mg. Aportul zilnic de Ca a fost de 930 mg, inclusiv, 550 mg – din lapte și produse lactate. Cei 226 de copii din L_0 și 71 de copii din L_1 aveau parametri antropometrici comparabili la naștere și înainte de pubertate (Tabelul 1). Totuși, adolescenții de ambele sexe din lotul de studiu aveau o

The control group (L_1) comprised 71 children: 33 (47%) girls and 38 (53%) boys, hospitalized in the Municipal Children's Clinic Hospital no. 1 (MCCH no. 1) from Chisinau with acute respiratory diseases, coming from complete families and considered healthy somatic. The girls' age was 9.2 ± 0.4 years, the extremes being 2.5 to 15.0 years. Boys' age was 8.9 ± 0.3 years, with extremes between 3.3 and 14.1 years.

Laboratory biochemical tests were performed in MCCH no. 1 and included serum calcium, phosphates, magnesium, protein, creatinine, hemoglobin, glucose, alkaline phosphatase, and the activity of ALT and AST transaminases. The serum level of 25(OH)D was determined in serum samples preserved at -20°C at Saint Vincent de Paul Hospital (Paris, France) using competitive protein binding assays with continuous external quality assessment DEQAS tests for 25(OH)D [30]. The samples were analyzed along with 20 DEQAS controls (range: 9–79 nmol/l). Values (mean ± standard deviation) were 0.11 ± 0.72 units of all laboratory media for each control.

Parathyroid hormone and bone markers were not determined because the tests were not available locally and it was not possible to determine whether the serum samples were kept in optimal conditions during preservation and transport in France. The normally distributed variables are reported as mean ± standard deviations. The t-Student test was used to compare continuum variables, normally distributed in pairs. Significant differences between groups of less than 30 subjects were verified by applying the non-parametric U Mann-Whitney test. Comparison of prevalence among groups was performed using the Chi-square test. All analyzes were performed with the Statview 5.0 program (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA, USA). The $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results

Children in Gymnasium Intern (L_0) were fed a special menu, including on rest days. Their food ration was based on cereals and low consumption of meat, milk and dairy products. Food intake was evaluated based on the CIQUAL table of the nutritional composition of foods (<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL>). Daily average intake was as follows: total protein – 75 g (2.5 ± 0.4 g/kg/day and 1.8 ± 0.3 g/kg/day for adolescents, including 24 g animal protein. The daily intake of Ca was small (493 mg, including 69 mg – in milk and dairy products, and vitamin D was 1.23 g). The daily intake in children in the control group (L_1) was calculated by the dietitian of the institution, constituting total protein – 89 g (2.6 ± 0.12 g/kg/day for children and 2.3 ± 0.4 g/kg/day for adolescents, including animal protein – 48 g, energy – 3162 kcal, P – 103 mg, Mg – 273.8 mg. Daily intake of Ca was 930 mg, including 550 mg – of milk and dairy products. The 226 children in L_0 and 71 children in L_1 had comparable anthropometric parameters at birth and before puberty (Table 1), however, the teenagers of both sexes in the study group had a lower height compared to the control group as well as WHO growth curves. Compared to the age-adjusted control group, participants in the study group had lower serum calcium, magnesium and hemoglobin levels. Lower blood se-

înălțime mai mică, comparativ cu cei din lotul martor, precum și conform curbelor de creștere OMS. În comparație cu lotul martor, ajustat după vârstă, participanții din lotul de studiu aveau valori serice mai joase ale calciului, magneziului și hemoglobinei. La copiii din lotul de studiu s-au înregistrat valori mai joase ale creatininei serice înainte de pubertate și o activitate mai înaltă a fosfatazei alcaline în perioada de pubertate, comparativ cu lotul martor (Tabelul 2).

Copiii din ambele loturi aveau o sănătate dentară precară și o prevalență crescută a simptomelor gastrointestinale, preponderent multiple. Simptome izolate de greață au prezentat 17% dintre copii, dureri abdominale izolate – 20%.

În ambele loturi s-a înregistrat o prevalență joasă a scoliozei și a durerilor de oase (<10%), însă *genu varum/genu valgum* au fost înregistrate cu o frecvență mai înaltă în lotul de studiu (15%), comparativ cu lotul martor (7%), însă diferența respectivă nu este statistic semnificativă.

Discuții

Criza economică pe care societatea noastră o traversează de mai mulți ani a scăzut considerabil nivelul de viață al populației, ceea ce influențează negativ atât climatul psihologic din familie, cât și modul de alimentație a membrilor ei. În conse-

rum creatinine values were recorded in the study group before puberty and higher alkaline phosphatase activity in the pubertal period compared to the control group (Table 2).

The children in both groups had poor dental health and increased prevalence of predominantly gastrointestinal symptoms. Symptoms isolated from nausea showed 17% of children, isolated abdominal pain – 20%.

In both groups there was a low prevalence of scoliosis and bone pain (<10%), but the *varum / genu valgum* gene was recorded at a higher frequency in the study group (15%), compared to the control group (7%), but the difference is not statistically significant.

Discussion

The economic crisis that our society has been going through for many years has considerably reduced the standard of living of the population, which negatively influences both the psychological climate of the family and the way of feeding its members. As a result, everyone's health suffers, but, first of all, pregnant women and institutionalized children of all ages. Based on the results of the study, we want to challenge all decision-makers that the violation of the *Law on the Rights of the*

Tabelul 1. Caracteristicile clinice comparative ale copiilor instituționalizați (L_1) vs. celor proveniți din familii complete (L_0).
Table 1. Comparative clinical characteristics of institutionalized children (L_1) vs. those from complete families (L_0).

Lotul / Group	L_1 (n=226)	L_0 (n=71)	p
<i>Date generale / general data</i>			
Vârsta, ani / age, y.o.	11,4±1,8	11,1±2,4	ns
Prepubertar / prepubertar, %	52	46	ns
Sexul, % băieți / gender, % boys	57	52	ns
<i>Parametrii la naștere / parameters at birth</i>			
Termen, săptămâni / term, weeks	39,4±0,8	39,2±1,6	ns
Greutatea / weight, kg	3,11±0,42	3,08±0,56	ns
Înălțimea / height, cm	50,5±2,3	50,4±2,1	ns
<i>Antropometria</i>			
IMC (scorul z după OMS) / BMI (z score according to WHO)	-0,205±1,041	-0,471±1,141	ns
▪ la copii / in children	-0,325±1,107	-0,261±1,228	ns
▪ la adolescenți / in adolescents	-0,440±0,898	-0,682±1,023	ns
Înălțimea (scorul z după OMS) / height (z score according to WHO)	-0,721±1,054	-0,024±1,051	<0,0001
▪ la copii / in children	-0,088±0,964	-0,155±1,101	ns
▪ la adolescenți / in adolescents	-1,009±1,126	-0,106±1,000	<0,0001
<i>Semne clinice / clinical signs</i>			
<i>Genu varum/valgum</i> , %	15	7	ns
Scolioză / scoliosis, %	11	8	ns
Dureri osoase / bone pain, %	8	3	ns
Convulsii hipocalcemice / hypocalcemic convulsions, %	1	4	ns
Afecțiuni dentare / dental conditions, %	83	80	ns
Carie dentară / dental caries, %	10	11	ns
Semne digestive / digestive symptoms, %	66	75	ns
<i>Parazitoze intestinale / intestinal parasitosis</i>			
Prevalența generală / general prevalence, %	49	63	ns
<i>Enterobius vermicularis</i> , %	40	20	0,0017
<i>Ascaris lumbricoides</i> , %	4	14	0,0104
<i>Trichuris trichiuria</i> , %	2	14	<0,0001
<i>Giarda lamblia</i> , %	0	15	ns
Poliinfestare / poliinfestation, %	3	0	ns

Notă: Valorile sunt exprimate ca medie ± deviere standard, sau ca procent de subiecți. Teste statistice aplicate: t-Student nepereche, testul χ^2 .
Note: Values are expressed as the mean ± standard deviation, or as a percentage of subjects. Applied statistical tests: unpaired t-Student, χ^2 test.

Tabelul 2. Profilul biochimic al sângelui al ambelor loturi.**Table 2.** Blood biochemical profile according to study groups.

Parametri / parameters	L ₁ (n=226) Copii / children (n=118) Adolescenți / teenagers (n=108)	L ₀ (n=71) Copii / children (n=44) Adolescenți / teenagers (n=37)	p
Proteina generală / general proteine, g/l	69±11	69±8	ns
Hemoglobina / haemoglobine, g/dl	11,2±1,1	11,9±0,4	<0,0001
Glucoza / glucose, mmol/l	4,2±0,8	4,3±0,7	ns
Creatinina / creatinine, μmol/l			ns
▪ la copiii / in children	41±12	54±10	ns
▪ la adolescenți / in teenagers	58±13	60±11	<0,0001
Ca ⁺⁺ total, mmol/l	2,14±0,31	2,29±0,23	0,0007
Ca ⁺⁺ corr., mmol/l*	2,22±0,31	2,36±0,24	0,0025
PO ₄ ³⁻ , mmol/l	1,36±0,38	1,22±0,23	0,0072
Mg ⁺⁺ , mmol/l	0,70±0,14	0,83±0,18	<0,0001
Fosfataza alcalină / alkaline phosphatase, UI/l			
▪ la copiii / in children	453±202	407±123	ns
▪ la adolescenți / in teenagers	596±227	384±136	<0,0001
25(OH)D, nmol/l	44±16	36±12	0,0001
25(OH)D, ng/ml	18±6	14±5	0,0001

Notă: * – valorile concentrațiilor serice ale calciului total au fost corectate în funcție de proteinemie. Teste statistice aplicate: t-Student nepereche și U Mann-Whitney.
Note: * – total calcium serum concentrations were corrected according to general level blood protein. Applied statistical tests: unpaired t-Student, U Mann-Whitney.

cință, suferă sănătatea tuturor, dar, în primul rând, cea a femeilor însărcinate și a copiilor instituționalizați de toate vârstele. Reieșind din rezultatele studiului, dorim să atenționăm toate persoanele cu drept de decizie că încălcarea *Legii cu privire la drepturile copilului* a cauzat lipsa de condiții necesare pentru dezvoltarea copiilor din Gimnaziul Internat din municipiul Orhei, cea mai stringentă problemă constituind-o asigurarea lor cu hrană de calitate bună și în cantități suficiente a macro- și micronutrienților.

Studiile efectuate pe parcursul a mai multor ani de către Centrul Național Științifico-Practic de Sănătate Publică al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și de Centrele de Medicină Preventivă teritoriale, precum și datele statistice oficiale, au evidențiat o sporire, în ultimii ani, a unor maladii în rândul copiilor și adolescenților, legate de alimentația nerațională: anemii feriprive, stări legate de dereglările sistemului nervos central și periferic, retard în dezvoltarea fizică, carie dentară, fluoroză, gastrite și duodenite etc.

La momentul actual, preșcolarii și elevii nu beneficiază de o alimentație sănătoasă și echilibrată. Meniurile actuale au drept scop acoperirea necesarului de calorii, nu neapărat și calitatea acestora. În alimentația copiilor din instituțiile de educație timpurie s-a atestat un consum excesiv de crupe, paste făinoase, făină de grâu și ulei de floarea soarelui. Conform datelor din 2015, asigurarea cu produse alimentare a acoperit necesitățile fiziologice ale elevilor cu doar 62,4% din necesarul lapte, produse lactate, de legume (66,6%), de carne și produse din carne (77,2%) și fructe (79,3%).

Factorii de risc nominalizați persistă de mai mulți ani în instituțiile pentru copii și adolescenți și influențează negativ starea de sănătate a preșcolarilor și elevilor. La organizarea alimentației în școli influențează negativ și lipsa condițiilor de păstrare a produselor alimentare, deficitul de utilaj tehnologic de bucătărie sau utilizarea unuia învechit și neorganizarea instruirilor pentru personal. În perioada anilor 2012-2015, cota

Child has caused the lack of necessary conditions for the development of children from the Orhei Boarding School, the most pressing problem being their good quality and in sufficient quantities of macro- and micronutrients.

Studies conducted over several years by the National Scientific and Practical Center for Public Health of the Ministry of Health of the Republic of Moldova and the Territorial Preventive Medicine Centers, as well as the official statistical data, have revealed an increase in the number of diseases among children and adolescents, related to unreasonable nutrition: iron-deficient anemias, conditions related to central and peripheral nervous system disorders, retardation in physical development, dental caries, fluorosis, gastritis and duodenitis etc.

At present, pre-school and pupils do not benefit from a healthy and balanced diet. Current menus aim to cover the need for calories, not necessarily their quality. The diet of children in early education institutions has been proven to be excessive consumption of groats, pasta, wheat flour and sunflower oil. According to the 2015 data, food insurance covered the physiological needs of students with only 62.4% of the milk, dairy, vegetables (66.6%), meat and meat products (77.2%) and fruits (79.3%).

Nominated risk factors persist for many years in childcare facilities and have a negative impact on the health of preschoolers and students. Organizing food in schools also negatively influences the lack of food storage conditions, the shortage of kitchen technological equipment or the use of an obsolete one, and the lack of organization of training for staff. In the period 2012-2015, the share of hot water provision of food blocks in early education institutions is increasing, ranging from 59% to 71.8%. There are mixed pre-processing units for meat and vegetables with only 74.9% of food blocks in early education institutions. A similar situation is also observed in primary, se-

asigurării cu apă caldă a blocurilor alimentare din instituțiile de educație timpurie este în creștere, variind de la 59% până la 71,8%. Dispun de secții mixte de prelucrare preliminară a cărnii și legumelor doar 74,9% din blocurile alimentare din instituțiile de educație timpurie. O situație similară se atestă și în instituțiile de învățământ primar, gimnazial și liceal, unde cota celor care dispun de apă caldă curgătoare în perioada anilor 2012-2015 a crescut de la 51% (în anul 2012) până la 71,9% (în anul 2015), iar 62,4% din instituții dispun de secții comune de prelucrare preliminară a cărnii și legumelor.

Dacă ne referim la dereglările de nutriție, în general, ar trebui de menționat că malnutriția, în toate formele ei, continuă să compromită viețile și oportunitățile a milioane de oameni din întreaga lume [1]. Deși, la nivel global, rata malnutriției are tendință spre scădere, statisticile oficiale din prezent, denotă că 159 milioane de copii continuă să mai sufere de diferite forme ale ei. Astfel, 41 de milioane de copii sunt supraponderali, iar stările de cașexie, determinate de insuficiența alimentară, continuă, anual, să ia viața a 50 de milioane de copii în întreaga lume (raportul UNICEF / OMS / Banca Mondială, 2015). Deși multe țări au înregistrat progrese semnificative în reducerea foametei și malnutriției, mai rămâne multe de făcut pentru a atinge obiectivele globale în acest domeniu. Astfel, Agenda 2030 pentru o Dezvoltare Durabilă subliniază cu fermitate necesitatea unor abordări integrate, extrem de importante în lupta împotriva factorilor determinanți ai malnutriției. Pentru a armoniza eforturile globale, regionale și naționale, venind în sprijinul obiectivelor globale pentru nutriție, comunitatea internațională a aderat la mișcarea și inițiativa de a combate cu fermitate, pe toate fronturile, acest flagel. Strategiile includ: Mișcarea pentru consolidarea nutrițională (SUN), obiectivele globale pentru nutriție a Adunării Mondiale a Sănătății (WHA), obiectivele privind bolile non transmisibile (MNT), provocarea „Zero Cazuri de Foame”, Declarația de la Roma privind nutriția (ICN2) și cadrul de acțiune al Deceniului de acțiune al ONU pentru nutriție [2]. Participarea activă a țărilor în mișcarea SUN (lansată în 2010, pentru a sprijini acțiunile multisectoriale), arată că guvernele naționale recunosc din ce în ce mai mult importanța alimentației pentru dezvoltare, asumându-și responsabilitatea pentru abordarea provocărilor nutriționale din țara lor. Doar îmbunătățirea politicilor din domeniu și disponibilitatea resurselor nu sunt suficiente; incapacitatea de a absorbi și utiliza fondurile puse la dispoziție reduc din eficiență și întârzie angajamentele asumate.

ONU este unul dintre principalii actori care sprijină guvernele în realizarea obiectivelor nutriționale. Mandatele multor dintre cele mai mari agenții ONU sunt puternic axate pe nutriție, inclusiv, Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură (FAO), Fondul Internațional pentru Dezvoltare Agricolă (IFAD), Fondul Națiunilor Unite pentru Copii (UNICEF), Programul alimentar mondial (PAM) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Mișcarea SUN a jucat un rol decisiv în menținerea nutriției optime la nivel global, de rând cu mobilizarea socială pentru lupta împotriva subnutriției [3, 4].

Este important de menționat că Agenda 2030 pentru Dezvoltare Durabilă și Deceniul de acțiune al ONU pentru nutriție 2016-2025, solicită tuturor țărilor și părților interesate să pună capăt foametei și să prevină toate formele de subnutriție

condary and high schools, where the share of hot water in the period 2012-2015 increased from 51% (in 2012) to 71.9% (in 2015), and 62.4% of the institutions have common pre-processing sections for meat and vegetables.

If we are referring to nutritional disturbances in general, it should be noted that malnutrition in all its forms continues to compromise the lives and opportunities of millions of people worldwide [1]. Although globally, the malnutrition rate tends to decline, current official statistics show that 159 million children continue to suffer from different forms of malnutrition. Thus, 41 million children are overweight, and cachexia, caused by food shortages, continues to take the lives of 50 million children worldwide every year (UNICEF / WHO / World Bank report 2015). Although many countries have made significant progress in reducing hunger and malnutrition, much remains to be done to achieve global goals in this area. Thus, Agenda 2030 for Sustainable Development strongly emphasizes the need for integrated approaches, which are extremely important in the fight against malnutrition determinants. To harmonize global, regional and national efforts to support global nutritional goals, the international community has joined the movement and the initiative to vigorously tackle this scourge on all fronts. Strategies include: the Nutrition Enhancement Movement (SUN), WHA Global Nutrition Objectives, Non-Communicable Disease Goals (MNT), the „Zero Cases of Hunger” Challenge, the Rome Declaration on Nutrition (ICN2) and the Framework for Action of the UN Decade for Action on Nutrition [2]. The active participation of countries in the SUN movement (launched in 2010 to support multi-sectoral actions) shows that national governments increasingly recognize the importance of food for development, assuming responsibility for addressing the nutritional challenges in their country. Only improving policies and availability of resources is not enough; the inability to absorb and use the funds made available reduces efficiency and delays commitments.

The UN is one of the main actors supporting governments in meeting their nutritional goals. The mandates of many of the largest UN agencies are strongly focused on nutrition, including the United Nations Food and Agriculture Organization (FAO), the International Fund for Agricultural Development (IFAD), the United Nations Children’s Fund (UNICEF), the World Food Program (WFP) and the World Health Organization (WHO). The SUN movement played a decisive role in maintaining optimal nutrition globally, along with social mobilization to combat malnutrition [3, 4].

It is important to note that Agenda 2030 for Sustainable Development and UN Decade for Action 2016-2025 requires all countries and stakeholders to end hunger and prevent all forms of malnutrition by 2030 [5]. In 2016, the number of people in the world suffering from chronic malnutrition increased from 777 million in 2015 to 815 million in 2016, which is below the 900 million recorded in 2000. However, despite the fact that the decline in hunger seems to be significant, it has not yet produced the expected impact on the prevalence of retardation in physical development in children, the rate of which is slower in some regions of the world, including in the Republic

până în 2030 [5]. În 2016, numărul persoanelor din lume care sufereau de subnutriție cronică a crescut, de la 777 de milioane în 2015 la 815 de milioane în 2016, cifră care se situează sub cele 900 de milioane, înregistrate în anul 2000. Totuși, în pofida faptului că declinul foamei pare a fi semnificativ, el nu a produs, deocamdată, impactul scontat asupra prevalenței retardului în dezvoltarea fizică la copii, ritmul scăderii căruia este mult mai lent în unele regiuni din lume, inclusiv, în Republica Moldova [3, 5]. Astfel, la nivel global, prevalența retardului în dezvoltarea fizică a scăzut de la 29,5% până la 22,9% în 2016 [6]. În același timp, studiile au estimat că, în prezent, peste 166 de milioane de copii sub vârsta de cinci ani continuă să fie diagnosticați cu retard în creștere. În majoritatea țărilor de pe glob, cu predilecție în cele aflate în conflict și în curs de dezvoltare, formele multiple de malnutriție coexistă între ele. Creșterea ratelor excesului de greutate și a obezității se adaugă acestor preocupări [7]. Supraponderabilitatea și obezitatea, în majoritatea zonelor, sunt în creștere la adulți, dar și la copii. Astfel, în 2016, 41 de milioane de copii sub 5 ani erau supraponderali [4, 6].

Ambițiile transformative, asociate cu Agenda pentru dezvoltare durabilă din 2030, solicită tuturor țărilor și părților interesate să colaboreze pentru a pune capăt foamei și tuturor formelor de malnutriție. Pentru a răspunde acestor ambiții, va fi imperativ să se dezvolte agricultura și sistemele alimentare sustenabile, astfel, încât să se asigure o aprovizionare stabilă cu alimente și să se asigure accesul tuturor la o nutriție rațională și echilibrată. Lansarea programului în 2030 a coincis cu începutul deceniului de acțiune al ONU pentru Nutriție (2016-2025), dându-se, astfel, un nou impuls acestor angajamente prin stabilirea unui calendar operativ și a unui cadru politic coerent. De menționat, că și în țările înalt industrializate, se întâlnesc păături sociale cu deficiențe nutriționale grave. Astfel, în Marea Britanie, au fost semnalăți adolescenți cu deficiențe nutriționale de calciu, fier, vitaminele A, B1, B2, C [4, 5, 6]. Consiliul Superior pentru Igienă Publică din Franța a constatat deficite moderate de mai multe vitamine (β/α -carotene, E, C, folati, B1, B6, B2) și minerale (calciu, magneziu, fier, iod, zinc, seleniu) [9, 10, 11]. Trebuie de menționat faptul, că o alimentație săracă în calciu induce, în majoritatea cazurilor, carența mai multor micronutrienți. Aceasta este una din cauzele pentru care nu se recomandă eradicarea carențelor de calciu pe cale medicamentoasă. Unii autori [9] consideră că organismul copilului se adaptează la subalimentație prin statură mică, ceea ce înseamnă reducerea ritmului de creștere. Conform numeroaselor studii, efectuate în Republica Moldova în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în comun cu UNICEF și savanții din Franța [13-19], deficitul calciului din alimentație este o problemă de sănătate publică pentru întreaga țară.

Conform datelor statistice, după consumul de lapte și de produse lactate pe cap de locuitor, Moldova este întrecută de multe țări din Europa de Est. Studiile efectuate în comun cu savanții francezi și cei ucrainieni asupra unor eșantioane reprezentative de copii și adolescenți din orașele Fălești, Călărași și Cornești referitor la răspândirea și impactul fluorozei asupra sănătății osoase la copiii de diferite vârste din aceste localități, au scos

of Moldova [3, 5]. Thus, the global prevalence of retardation in physical development decreased from 29.5% to 22.9% in 2016 [6]. At the same time, studies have estimated that over 166 million children under the age of five continue to be diagnosed with a growing retardation. In most countries around the globe, predominantly in conflict and developing countries, multiple forms of malnutrition coexist with each other. Increased overweight and obesity rates are added to these concerns [7]. Overweight and obesity in most areas are increasing in adults and children. Thus, in 2016, 41 million children under 5 were overweight [4, 6].

The transformative ambitions associated with the 2030 Sustainable Development Agenda require all countries and stakeholders to work together to end hunger and all forms of malnutrition. To meet these ambitions, it will be imperative to develop sustainable agriculture and food systems in such a way as to ensure a stable supply of food and to ensure that everyone has access to a balanced and balanced diet. The launch of the program in 2030 coincided with the beginning of the UN Decade of Action on Nutrition (2016-2025), thus giving a new impetus to these commitments by setting a timetable and a coherent policy framework. It is worth mentioning that even in highly industrialized countries, there are social strata with serious nutritional deficiencies. Thus, in the UK, teenagers with nutritional deficiencies of calcium, iron, vitamins A, B1, B2, C [4, 5, 6] were reported. The French Higher Public Hygiene Council found moderate deficits of several vitamins (β/α -carotene, E, C, folat, B1, B6, B2) and minerals (calcium, magnesium, iron, iodine, zinc, selenium) [9, 10, 11]. It should be noted that a low calcium diet induces, in most cases, the deficiency of several micronutrients. This is one of the causes for which it is not advisable to eradicate calcium deficiencies by way of medication. Some authors [9] consider that the child's body adapts to low nutrition by low stature, which means reducing the growth rate. According to the numerous studies carried out in the Republic of Moldova at the Mother and Child Institute, the National Scientific and Practical Center of Preventive Medicine, the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, together with UNICEF and the scientists from France [13-19], calcium deficiency in food is a public health problem for the whole country.

According to statistical data, after consumption of milk and dairy products per capita, Moldova is surpassed by many Eastern European countries. Studies conducted jointly with the French and Ukrainian scholars on representative samples of children and adolescents from the towns of Falesti, Calarasi and Cornesti regarding the spread and impact of fluorosis on bone health in children of different ages in these localities revealed a high consumption reduced dairy products and, correspondingly, insufficient calcium intake, as well as an increased amount of fluorine in drinking water in these localities. Probably, the very low amount of milk in the diet could be one of the main causes of the hypomagnesaemia of children at the Orhei Boarding Gymnasium. It should not be forgotten that dairy products also bring an alkaline load, which reduces urinary calcium and sodium excretion, the latter, increasing its calcium excretion.

în evidență un consum foarte redus de produse lactate și, corespunzător, un aport insuficient de calciu, precum și o cantitate sporită de fluor în apa potabilă din aceste localități. Probabil, cantitatea foarte redusă de lapte din dietă ar putea fi una din cauzele principale ale hipomagneziemiei copiilor din Gimnaziul Internat din Orhei. Nu trebuie uitat faptul că produsele lactate aduc și o încărcătură alcalină, care reduce excreția urinară de calciu și de sodiu, acesta din urmă, măbind, prin acțiunea lui, excreția calciului.

Concluzie

Alimentația nerațională și neechilibrată, săracă în macro- și micronutrienți a avut un impact negativ asupra dezvoltării fizice a copiilor și adolescenților din lotul de studiu. Valorile joase ale creatininei serice ar putea pleda în favoarea unei mase musculare slab dezvoltate, ca urmare a alimentației neraționale și neechilibrate, de lungă durată.

Data fiind prevalența înaltă a nivelului scăzut de 25(OH)D (≤ 30 nmol/l) în perioada de iarnă-primăvară, fortificarea sau suplimentarea produselor alimentare cu vitamina D este recomandată, cel puțin, în timpul iernii, pentru copiii și adolescenții care nu beneficiază de un aport suficient de calciu și/ sau produse lactate.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la elaborarea studiului și scrierea articolului.

Referințe/references

1. Organisation mondiale de la Santé. Cibles mondiales 2025. Pour améliorer la nutrition chez la mère, le nourrisson et le jeune enfant: http://www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/fr/, 2014.
2. Vos T, Allen C, Arora M. et al. (630 colab). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 2013. 386 (9995): 743-800.
3. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et agriculture Rome, 2014.
4. Manuels pratiques sur le droit a l'alimentation. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et agriculture. Rome, 2014.
5. FAO, FIDA, OMS, PAM et UNICEF. „L'état de la santé alimentaire et de la nutrition dans le monde. Renforcer la résilience pour favoriser la paix et la sécurité alimentaire”. Rome, FAO. 2017. ISBN 978-92-5-209888-1.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). WHO Version for 2016.
7. Mathey C., Di Marco J., Poujol A., Cournelle M., Brevaut V., Livet M., Michel G. Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons. *Archives de pédiatrie*, 2007; 14 (5): 467-471.
8. Core health indicators in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012.
9. Colloque internationale sur l'ostéoporose (organisé par le Centre de recherche et d'information nutritionnelle – CERIN), Paris, le 21 mai, 1992.

Conclusion

Unreasonable and unbalanced nutrition, poor in macro- and micronutrients, had a negative impact on the physical development of children and adolescents in the study group. Low serum creatinine levels may advocate poor muscle mass as a result of long-term, unbalanced and unbalanced nutrition.

Given the high prevalence of low levels of 25 (OH)D (≤ 30 nmol/l) during winter / spring, fortification and supplementation of vitamin D foods is recommended, at least during winter, for children and adolescents does not receive sufficient intake of calcium and / or dairy products.

Conflict of interests

Nothing to mention.

Author's contribution

Authors' contribution. Both authors contributed equally to study design and manuscript writhing.

10. De Schutter O. Rapport du rapporteur spécial sur le droit à l'alimentation. Conseil des droites de l'homme, 16ème session. Assemblée générale des Nations Unis, 2010; 23 p.
11. Stevens G., Finucane M., De-Regil L. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*, 2013; 1 (1): E16-E20.
12. Balam G., Gurri F. A physiological adaption to under nutrition outcomes for children. *Annales de Human Biology*, 1994; 21 (5): 483-489.
13. Alimentația și nutriția umană în Republica Moldova. Constatări și recomandări, UNICEF, Biroul pentru Republica Moldova, 2000.
14. Studiu asupra consumului alimentar și aporturilor nutriționale ale familiilor din Republica Moldova. Raport final, UNICEF, Biroul pentru Republica Moldova, 1999; 55 p.
15. Alimentația copiilor sub 5 ani în Republica Moldova. Raportul studiului realizat în octombrie-noiembrie 1988, UNICEF, Biroul pentru Republica Moldova, 1999.
16. UNDP Moldova XXI. Strategia națională pentru dezvoltarea durabilă. Chișinău, 2000.
17. Recommendations pour une politique de nutrition en sante publique en faveur des enfants et des mères en Republique de Moldavie. Rapport de mission du 18 juin 1999, UNICEF, Bureau pour la Republique de Moldova.
18. Elaborarea sistemului național de supraveghere națională. Raport privind consultația tehnică, UNICEF, Biroul pentru Republica Moldova, 2000.
19. Voloc A., Moroșanu L., Rusnac T. et al. Hipocalcemiile la copii (etiopatogenie, tablou clinic, conduita terapeutică). În: Voloc A., Țurea V. Tratat Dezvoltarea copilului și conduita în maladiile nutriționale. Chișinău, 2007; p. 180-186.



ARTICOL DE CERCETARE

Aprecierea impactului asupra calității vieții al tratamentului biologic anti IL6 versus monoterapia metotrexat și combinația metotrexat și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă: studiu prospectiv, randomizat

Oxana Bujor^{*†1}, Liliana Groppa^{†1,2}

¹Spitalul Clinic Republican, Laboratorul de reumatologie, Chișinău, Republica Moldova;

²Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data depunerii manuscrisului: 07.06.2017

Data acceptării spre publicare: 10.09.2018

Autor corespondent:

Dr. Oxana Bujor

Laboratorul de reumatologie și nefrologie

Spitalul Clinic Republican

str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: oxanabujor@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Assessment of the impact on the quality of life of the biological treatment with IL6 versus methotrexate monotherapy and the combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis: prospective, randomized study

Oxana Bujor^{*†1}, Liliana Groppa^{†1,2}

¹Republican Clinical Hospital, Laboratory of rheumatology, Chisinau, Republic of Moldova;

²Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.06.2017

Accepted for publication on: 10.09.2018

Corresponding author:

Dr. Oxana Bujor

Laboratory of rheumatology and nephrology

Republican Clinical Hospital

29, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: oxanabujor@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscută influența tratamentului anti IL6 asupra stării funcționale a bolnavilor cu artrită reumatoidă (AR), la fel și eficacitatea și tolerabilitatea terapiei biologice prin agentul anti IL6 – tocilizumab (TOC) versus monoterapia metotrexat (MT) și combinația metotrexat și sulfasalazină (MT+SLZ) la bolnavii cu AR. Nu se cunoaște frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR50), în absența reacțiilor adverse care ar induce anularea medicației studiate.

Ipoteza de cercetare

Terapia biologică prin TOC a artritei reumatoide poate fi mai efektivă în ameliorarea stării funcționale a bolnavilor; ar putea induce o ameliorarea clinică prin reducerea semnelor clinice (durerea, redoarea matinală, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate), prin dinamică pozitivă a tuturor indicilor de laborator ai activității bolii, iar suportarea terapiei biologice ar putea fi mai bună comparativ cu tratamentul standard cu MT și combinația MT+SSZ.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

O eficacitate mai înaltă a terapiei cu TOC versus tratamentul standard cu MT și combinația MT+SSZ s-a constatat la bolnavii cu AR. Eficacitatea TOC a fost exprimată prin ameliorarea stării funcționale a pacienților; a manifestărilor clinice și paraclinice ale bolii, tolerabilitate satisfăcătoare a aplicării TOC. Acest fapt permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR ca de primă linie.

What is not known yet, about the topic

The influence of anti-IL6 therapy on the functional status of patients with rheumatoid arthritis (RA) is not known to date, as is the efficacy and tolerability of the biological therapy with the anti-IL6 agent tocilizumab (TOC) vs. methotrexate monotherapy (MT) and the combination of methotrexate and sulfasalazine (MT+SLZ) in RA patients. There is no known frequency of significant improvement (ACR50), in the absence of adverse reactions that would induce the withdrawal of the medication studied.

Research hypothesis

Biological therapy with TOC for rheumatoid arthritis may be more effective in improving the functional status of the patients, it could induce a clinical improvement by reducing clinical signs (pain, morning stiffness, number of painful and swollen joints), by a positive dynamics of all the laboratory indices of disease activity, and the toleration of the biological therapy could be better compared to the standard MT and MT+SSZ combination treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

A higher efficacy of TOC therapy versus standard MT treatment and MT+SSZ combination treatment was found in patients with RA. The efficacy of TOC was expressed by the improvement of the functional status of the patients, the clinical and paraclinical manifestations of the disease and satisfactory tolerability of TOC application. This allows the use of this treatment regimen in RA as a "front line" therapy.

Rezumat

Introducere. Artrita reumatoidă (AR) afectează aproximativ 0,5-1% din populația europeană și nord-americană, cu variații considerabile regionale. Femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații. Tratamentul necorespunzător conduce, de obicei, spre o evoluție severă și progresivă a maladiei, fiind acompaniată de durere și inflamație articulară, destrucții osteocartilaginoase și handicap funcțional. Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe conceptul terapiei agresive, scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea destrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani, atenția se direcționează către remediile anticitokinice și cele biologice.

Material și metode. Studiul s-a desfășurat în baza Spitalul Clinic Republican, Secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. A fost creat un lot general de 150 de pacienți, selectați conform criteriilor de includere/excludere. În rezultatul randomizării oarbe, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu metotrexat (MT), 50 de pacienți – tratament combinat, metotrexat + sulfasalazină (MT+SLZ), și alți 50 de pacienți – monoterapie cu tocilizumab (TOC). Evaluată, comparativ, eficiența tratamentelor la etapa inițială și peste 12 luni.

Rezultate. În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5. În grupul cu monoterapie MT și MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Au fost observate diferențe intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică TOC.

Concluzii. Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai bună eficacitate pentru ameliorarea calității vieții, comparativ cu monoterapia MT sau tratamentul combinat MT+SLZ. Suportarea terapiei biologice cu TOC a fost mult superioară monoterapiei cu MT sau terapiei combinate MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse, care au necesitat întreruperea tratamentului, a fost neînsemnată la bolnavii care au primit terapie biologică, având o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT și terapie combinată MT+SLZ.

Cuvinte cheie: artrită reumatoidă, tratament biologic, tocilizumab, anti-IL 6, metotrexat, sulfasalazină.

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) afectează aproximativ 0,5-1% din populația europeană și nord-americană, cu variații considerabile regionale. Femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații. Tratamentul necorespunzător conduce, de obicei, spre o evoluție severă și progresivă a maladiei, fiind acompaniată de durere și inflamație articulară, destrucții osteocartilaginoase și handicap funcțional. Artrita reumatoidă este o afecțiune severă care afectează capacitatea de muncă. Apariția unor leziuni viscerale reduce speranța de viață cu 5-10 ani. Consecința majoră a acestei afecțiuni este dizabilitatea [1, 2]. Pierderea capacității de muncă este cea mai costisitoare consecință a artritei reumatoide precoce, de aceea maladia trebuie tratată cât mai timpuriu.

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) affects approximately 0.5-1% of the European and North American population with significant regional variations. Women are affected 3 times more frequently than men. Inappropriate treatment or lack of treatment usually has a severe and progressively aggravating development, generating joint pain and inflammation, osteochondral destructions and functional impairment. Modern approaches to RA treatment are based on “aggressive therapy”, the goal of which is to suppress autoimmune inflammation and prevent joint destruction from the earliest stages of the disease. In the recent years, attention has been focused on the anti-cytokines and biological preparations.

Material and methods. The study was carried out within Republican Clinical Hospital, Arthrology unit, during 2013-2016. A total batch of 150 patients was created, selected according to the inclusion/exclusion criteria. As a result of “blind” randomization, 50 patients received monotherapy with methotrexate (MT), 50 patients – combined, methotrexate + sulfasalazine (MT+SLZ) treatment and other 50 patients – tocilizumab (TOC) monotherapy. Comparative evaluation of treatments` efficacy was performed.

Results. During the study period, functional status was improved in patients of the both treatment groups. In the group with TOC biological therapy, the HAQ average score decreased from 1.5 to 0.5, and in the MT monotherapy and MT+SLZ groups – from 2.0 and 2.5 to 0.75 points ($p=0.008$). Intergroup differences in the reduction of the inflammatory syndrome by TOC biological therapy have been observed.

Conclusions. Biological therapy with TOC has shown greater efficacy in restoring the quality of life compared to MT monotherapy or combined MT+SLZ therapy. Tolerance of the biological therapy with TOC has been much better and significantly differed from MT monotherapy or combined MT+SLZ treatment. The frequency of side effects requiring the discontinuation of treatment was negligible in patients receiving biological therapy and had a significantly higher rate in the MT monotherapy group and MT+SLZ combination therapy group.

Key words: rheumatoid arthritis, biological treatment, tocilizumab, anti-IL 6, methotrexate, sulfasalazine.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) affects approximately 0.5-1% of the European and North American population with significant regional variations. Women are affected 3 times more frequently than men. Inappropriate treatment or lack of treatment usually has a severe and progressively aggravating development, generating joint pain and inflammation, osteochondral destructions and functional impairment. Rheumatoid arthritis is a severe condition that affects work capacity. The occurrence of visceral lesions is responsible for shortening the average life span from 5 to 10 years. The major consequence of this condition is disability [1, 2]. Loss of work capacity is the most costly consequence of early rheumatoid arthritis that is why rheumatoid arthritis should be treated in time. Despite

În pofida progreselor majore din domeniul terapiei, până în prezent nu se cunoaște niciun remediu curativ pentru artrita reumatoidă, după cum nu sunt disponibile nici metode profilactice [3]. Tratamentul optim al bolii necesită un diagnostic precoce, precum și utilizarea suficient de devreme a agenților care reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [4, 5, 6].

Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a calității vieții bolnavilor cu artrită reumatoidă, tratați prin monoterapie cu metotrexat (MT) versus combinație metotrexat cu sulfasalazină (MT+SLZ) sau tratament biologic anti-IL6 – tocilizumab (TOC).

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor propuse, a fost selectat un lot de 150 de pacienți cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR 2010 [7] (Tabelul 1).

Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 21/16 din 05.02.2015) a fost obținut.

Studiul s-a desfășurat în baza Spitalul Clinic Republican, Secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. Randomizarea pacienților a fost efectuată folosind carduri, care au indicat numărul unuia dintre cele trei tipuri studiate de tratament (MT+SLZ; MT sau TOC). Cardurile au fost dispersate și plasate în plicuri opace. Plicurile aveau număr de serie (1-150). Această procedură a fost efectuată înainte de cercetare, rata de randomizare fiind de 1:1:1. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu MT, 50 de pacienți – tratament combinat MT+SLZ, și alți 50 de pacienți – monoterapie cu TOC. Pacienții au fost comparabili după parametrii clinici și demografici relevanți. Toți pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, pentru a determina atât gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, cât și eficacitatea tratamentului administrat.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- Diagnostic cert de AR, stabilit conform Criteriilor EULAR 2010 [7] (Tabelul 1).
- Vârsta de 18-65 de ani;
- Durata AR de cel puțin 6 luni;
- Disponibilitatea de fază activă a AR, în conformitate cu următoarele criterii:
 - (1) numărul de articulații tumefiate – cel puțin 6;
 - (2) numărul de articulații dureroase – cel puțin 8;
 - (3) durata redorii matinale – cel puțin 45 de minute;
 - (4) VSH-ul de peste 30 mm/oră.

AR activă este admisă prin prezența obligatorie a primului criteriu și oricăror două dintre celelalte trei menționate.

- Lipsa administrării în trecut a DMARD, folosite în acest studiu recunoscut, în mod adecvat, prin utilizarea de MT, SLZ sau a oricărui preparat biologic;
- Lipsa contraindicațiilor pentru aplicarea DMARD din studiu;
- Utilizarea oricărui medicament din grupul de AINS și/ sau corticosteroizi într-o doză stabilă de cel puțin 4 săp-

major advances in the domain of therapy, no cure remedy for rheumatoid arthritis is known so far, and also no prophylactic methods are available either [3]. Optimal disease treatment requires early diagnosis, as well as timely (i.e. early enough) use of agents that reduce the probability of irreversible joint damage [4, 5, 6].

The purpose of the study is to assess the impact on the quality of life of methotrexate (MT) monotherapy or its combination with sulfasalazine (SLZ) and of the biological treatment with the anti-IL6 agent tocilizumab (TOC) in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods

In order to perform the study and meet the proposed objectives, we selected a group of 150 patients with RA diagnosis, established in accordance with the EULAR diagnostic criteria (2010) [7] (Table 1).

A favourable notification of the Research Ethics Committee (no. 21/16 from 05.02.2015) was obtained.

The study was carried out within Republican Clinical Hospital, Arthrology unit, during the period 2013-2016. Patient randomization was performed using cards that indicated the number of one of the three treatment types studied (MT+SLZ, MT or TOC). The cards were dispersed and placed in opaque envelopes. Envelopes are described by serial numbers (1-150). This procedure was performed prior to the research, with a 1:1:1 randomization rate. As a result of the randomization, 50 patients received monotherapy with MT, 50 patients – combined MT+SLZ treatment and 50 other patients – TOC monotherapy. The patients were comparable according to relevant clinical and demographic indices. All the patients in the study group were subjected to a detailed assessment, performed according to a complex clinical examination program in order to determine both the clinical and paraclinical advancement degree of RA and the efficacy of the treatment administered.

The criteria for inclusion of the patients in the study were:

- A certain RA diagnosis according to the 2010 EULAR criteria [7] (Table 1).
- Age 18-65 years old;
- RA duration of at least 6 months;
- Active phase availability of RA according to the following criteria:
 - (1) the number of swollen joints – at least 6;
 - (2) the number of painful joints – at least 8;
 - (3) the duration of the morning stiffness – for at least 45 minutes;
 - (4) ESR was not less than 30 mm/h.

Active RA diagnosis is allowed by the mandatory presence of the first criterion and any two of the other three.

- Lack of previous use of DMARDs used in this study, adequately recognized by the use of MT, SLZ or any biological preparation;
- No contraindications for the application of DMARDs in the study;
- The use of any drug in the NSAID and/or corticosteroid group at a stable dose of at least 4 weeks prior to the

tămâni înainte de studiu, doza zilnică de prednisolon să nu depășească 10 mg, de metilprednisolon – 8 mg;

- Excluderea de injectare intraarticulară de corticosteroizi timp de 1 lună înainte de studiu;
- Posibilitatea de vizite regulate a pacientului la SCR, secția artrologie și supraveghere medicală de tratament ambulator;
- Semnarea de către pacient, în scris, a consimțământului informat pentru a participa la acest studiu.

Criterii de excludere a pacienților din acest studiu:

- Dovezi sau suspiciuni la procese inflamatorii active sau non-active (latente) de etiologie infecțioasă (bacteriene, virale, fungice sau parazitare);
- Sindroamele Felty sau Sjogren secundar, vasculită reumatoidă, hipertermie cauzată de AR, o suspiciune la amiloidoză;
- Osteoartrita secundară sau primară, clinic semnificativă, a articulațiilor mici, necroză aseptică de os;
- Boli concomitente severe, care necesită examinare sau tratament activ, inclusiv: tumoră malignă, în antecedente sau în prezent, infecții (inclusiv, cronice), afecțiuni cardiace severe, hipertensiune arterială necontrolată, boli pulmonare severe, inclusiv, fibroză pulmonară severă;
- Ulcere active ale tractului gastrointestinal;
- Boli hepatice, o istorie de abuz de alcool;
- Creșterea testelor funcției hepatice de laborator (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina) sau a funcției renale (creatinina), comparativ cu limita superioară a intervalului valorilor normale recomandate;
- Scăderea hemoglobinei – mai puțin de 90 g/l, leucocite – mai puțin de 3000, trombocite – mai puțin de 100.000.

După verificarea criteriilor de includere, pacientul a fost inclus în tratamentul care a fost indicat pe cardul de randomizare.

Doza de MT în grupurile de tratament a fost de 12,5-15 mg pe săptămână. În timpul primei săptămâni de studiu, pacienților randomizați la utilizarea terapiei combinate, li s-a administrat numai MT. În absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la MT, a treia săptămână a aderat SLZ. Doza inițială – primele 7 zile a SLZ a fost de 500 mg pe zi, apoi, în absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la SLZ, doza a fost crescută la fiecare 7 zile cu 500 mg, până la doza totală de 2,0 g pe zi.

La pacienții cu tratament prin TOC, după diluare, a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Preparatul a fost diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 0,9%, respectând tehnica aseptică. Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrăgea, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab, necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab s-a calculat conform instrucțiunilor de utilizare și constituia 0,4 ml (4mg)/kg, fiind extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta avea un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, punga se întorcea ușor pentru a se evita formarea de spumă.

study, the daily dose of prednisolone should not exceed 10 mg, of methylprednisolone – 8 mg;

- Exclusion of the intra-articular injection of corticosteroids for 1 month before the study;
- The possibility for the patient of performing regular visits to PMSI CRH Arthrology Department and medical supervision of ambulatory treatment;
- Written signing by the patient of the informed consent for the participation in this study.

Criteria of exclusion for the patients of this study:

- Evidence or suspicion of inflammatory active or non-active (latent) infectious (bacterial, viral, fungal or parasitic) processes;
- Felty or secondary Sjogren syndromes, rheumatoid vasculitis, hyperthermia caused by RA, suspicion of amyloidosis;
- Clinically significant secondary or primary osteoarthritis of the small joints, aseptic bone necrosis;
- Severe concomitant illnesses requiring active examination or treatment, including: malignant tumor, in the past or at present, infections (including chronic ones), severe cardiac diseases, uncontrolled arterial hypertension, severe pulmonary diseases, including severe pulmonary fibrosis;
- Active ulcers of the gastrointestinal tract;
- Liver diseases, a history of alcohol abuse;
- Increased liver function tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin) or renal function tests (creatinine), compared to the upper limit of the recommended normal range;
- Decrease in haemoglobin – less than 90 g/l, leukocytes – less than 3000, platelets – less than 100,000.

After checking the inclusion criteria, the patient was included in the treatment that was indicated on the card.

The MT dose in the treatment groups was 12.5-15 mg per week. During the first week of the study, patients randomized to the combination therapy received only MT. In the absence of adverse reactions attributable to MT, SLZ was added the third week. The initial dose during the first 7 days of SLZ was 500 mg daily, then, in the absence of adverse reactions attributable to SLZ, the dose was increased every 7 days by 500 mg to a total dose of 2.0 g per day.

In patients treated with TOC, after dilution, it had to be given as an intravenous infusion within 1 hour. The preparation was diluted to a final volume of 100 ml with sterile, 0.9% sodium chloride pyrogen-free solution, following the aseptic technique. From a 100 ml infusion bag, 9 mg/ml (0.9%) of sterile, apyrogenic sodium chloride injection solution was extracted under aseptic conditions, equal to the volume of the Tocilizumab concentrate required for the patient's dose. The required amount of Tocilizumab concentrate was calculated according to the recommendations and consisted of 0.4 ml (4mg/kg), being withdrawn from the vial and inserted into the 100 ml infusion bag. It had a final volume of 100 ml. To mix the solution, the bag was turned slightly to avoid foaming.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost calculat prin utilizarea următoarei formule:

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

unde:

P_0 = conform datelor bibliografice, reușita tratamentului prin aplicarea metodei tradiționale (MT), constituie, în mediu, 45.0% ($P_0=0,45$).

P_1 = în lotul de cercetare, pacienții care vor fi tratați prin metoda modificată (MT+SSZ și TOC), reușita tratamentului va fi de 75,0% ($P_1=0,75$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,60$$

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).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.60 \times 0.40}{(0.45 - 0.75)^2} = 46$$

Pentru cercetare, s-au aplicat două metode modificate de tratament, în comparație cu metoda clasică.

Așadar, lotul de cercetare L_{1A} a inclus 50 de pacienți cu AR, la care a fost aplicată metoda modificată de tratament cu TOC și lotul L_{1B} , care a inclus 50 de pacienți cu AR, la care a fost aplicată metoda modificată de tratament cu MT+SZ. Lotul de control L_0 a inclus 50 de pacienți cu AR, care au fost tratați prin aplicarea metodei clasice cu MT.

Parametrii principali înregistrați au fost: numărul articulațiilor dureroase (NAD) - indicele articular 28, numărul articulațiilor tumefiate (NAT) - indicele articular 28, intensitatea durerii după scala vizuală analogă (SVA), proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și calitatea vieții (HAQ).

Având în vedere prezența în examenul statistic al grupurilor cu mai multe tipuri ale variabilelor (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de prelucrare statistică:

1) dacă ambele variabile corespundeau tipului nominal, atunci s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost controlat cu ajutorul criteriului χ^2 ;

2) dacă una din variabile corespundea tipului nominal, iar alta tipului scalar, atunci, după datele variabilei de tip nominal, grupul a fost separat în subgrupe, cu cercetarea inițială a valorilor tip scalar după metoda Student și a analizei dispersiei;

3) dacă ambele variabile corespundeau tipului scalar, deci, inițial sunt determinate valorile medii, atunci, în calitate de analiză statistică s-a efectuat cercetarea cum modificarea unei valori medii influențează modificarea altei valori.

Așa cum s-a menționat anterior, analiza finală principală a eficacității a fost efectuată în toate cele trei grupuri de pacienți: în populația selectată pe bază de corespondere și în rân-

The required number of patients for the research was calculated using the following formula:

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

where:

P_0 = according to the bibliographic data, the success of the treatment using the traditional method (MT) represents an average of 45.0% ($P_0 = 0.45$).

P_1 = in the research group of patients who will be treated by the modified method (MT + SSZ and TOC), the treatment success will be 75.0% ($P_1 = 0.75$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.60$$

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 = the proportion of subjects expected to abandon the study for reasons other than the effect investigated $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

By entering the data into the formula we obtained:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.60 \times 0.40}{(0.45 - 0.75)^2} = 46$$

For the research, two modified treatment methods were applied compared to the classical method.

Thus, the L_{1A} study group included 50 patients with RA who were treated with the modified TOC treatment method, and L_{1B} included 50 patients with RA who were treated with the modified treatment method MT+SLZ. The L_0 control group included 50 RA patients who were treated using the classical MT method.

The main registered parameters were: number of painful joints (NPJ) - joint index 28, number of swollen joints (NSJ) - joint index 28, pain assessment using the visual analogue pain intensity scale (VAS), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and quality of life (HAQ).

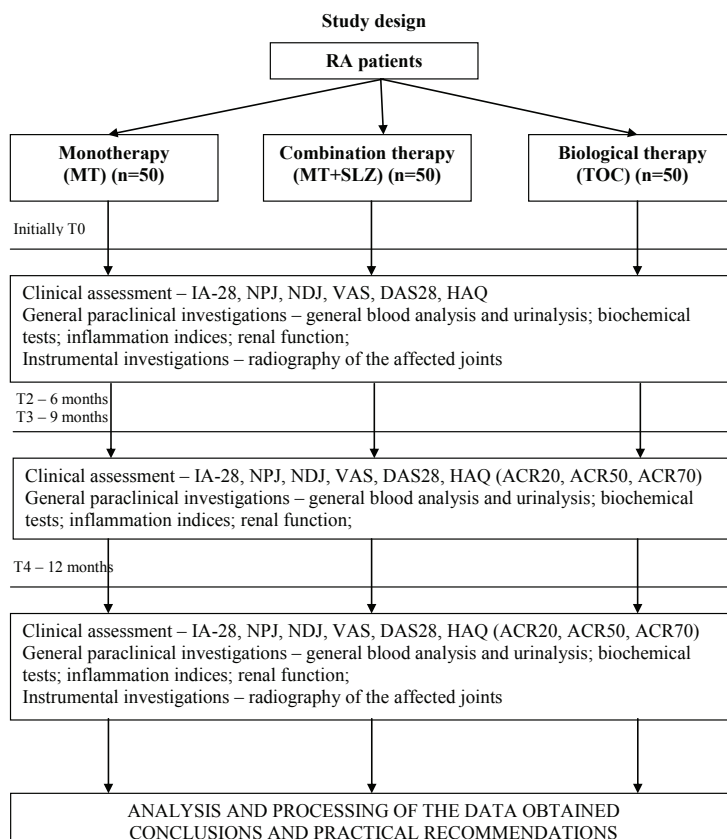
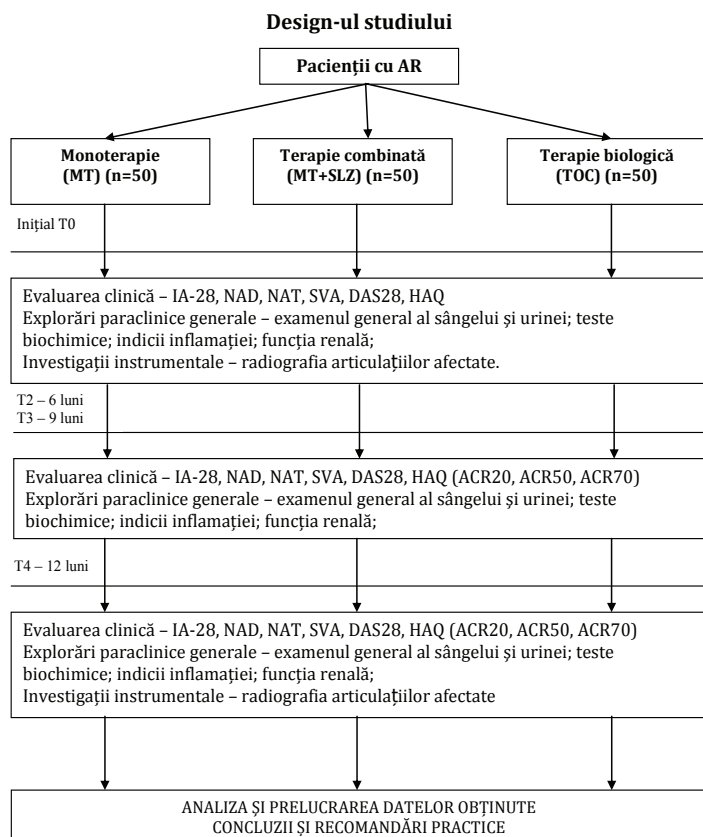
Given the presence in the statistical examination of groups with several types of variables (nominal and scalar), three statistical processing variants were applied:

1) if both variables corresponded to the nominal type, then the table of the frequency of common distributions was calculated, which was controlled by the criterion χ^2 ;

2) if one of the variables corresponded to the nominal type and the other to the scalar type, then according to the data of the nominal type variable, the group was subdivided into subgroups with the initial scalar type value research according to the Student method and the dispersion analysis;

3) if both variables corresponded to the scalar type, and thus the average values are initially determined, then, as a statistical analysis, the research studying the way modifying an average value influences the alteration of another value was carried out.

As mentioned above, the main final analysis of efficacy was performed in all three patient groups: in the population selected on the basis of compliance and among the selected



dul populației selectată pe bază de tratament. Analiza indicilor de performanță a fost efectuată doar într-o populație la pacienții selectați pe bază de corespundere. Analiza siguranței, eficacității și tolerabilității a fost efectuată la toți pacienții care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu [3, 7].

Pentru analiza statistică, s-au folosit metode neparametrice. Semnificația dinamică a fost analizată în fiecare grup de tratament, folosind testul Wilcoxon. Pentru a evalua semnificația diferenței caracteristicilor frecvenței, a fost utilizat testul Fisher. Pentru evaluarea semnificației diferențelor la indicatorii cantitativi, în grupuri de tratament individual, s-a folosit U-testul Mann-Whitney. Datele au fost prelucrate statistic cu soft-ul STATISTICA 7.0.

Rezultate

Evaluarea pacienților grupului de tratament biologic cu Tocilizumab

Din 50 de pacienți randomizați cu terapie biologică TOC, au finalizat tratamentul definitiv în cadrul studiului 50 de pacienți, 14 (28%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (finalizat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, minim – 6 luni), la 13 din 14 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă, obținută medicamentos, s-a evidențiat la o pacientă timp de 1,5 ani, la 3 pacienți – timp de 2 ani, la o pacientă – 2,5 ani, la o pacientă – 3,5 ani. La 5 din

treatment-based population. The analysis of performance indices has only been performed in a population of patients selected on the basis of compliance. Safety, efficacy and tolerability analysis was performed in all patients who received at least one dose of the study drug [3, 7].

Nonparametric methods were used for the statistical *analysis*. The significance of the dynamics was analysed in each treatment group using the Wilcoxon test. To evaluate the significance of differences in frequency characteristics we used the Fisher's test. The Mann-Whitney U-test was used to evaluate the significance of differences in the quantitative indices in individual treatment groups. The data were statistically processed in the STATISTICA 7.0 software package.

Results

Evaluation of the patients from the group of biological treatment with Tocilizumab

Out of 50 patients randomized to TOC biological therapy, 50 patients definitively completed the treatment within the study, 14 (28%) of them being on continuous treatment. As a result of the current study (finalized in December 2015, average administration period – 12 months, with a minimum of 6 months), in 13 out of 14 patients, the final effect obtained is firmly maintained: 6 patients with remission, 6 patients with improvement, 1 patient with improvement according to ACR criteria.

Early persistent, drug-obtained remission was seen in 1 female patient for 1.5 years, in 3 patients – for 2 years, in 1 female patient – 2.5 years, in 1 female patient – 3.5 years. In

6 pacienți ai acestui lot, s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu, boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți, pe parcursul a 0,5-2 ani de evidență medicală, au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient – ACR20, care a fost stabil (acest pacient a schimbat, ulterior, terapia biologică TOC pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei biologice TOC s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul studiat a fost schimbat pe tratament DMARD LF).

În rezultatul evidenței pacienților care au realizat terapia biologică TOC, după abandonarea tratamentului reacții adverse nu au fost înregistrate. În cadrul reacțiilor adverse tardive, au fost înregistrate la 2 pacienți creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori față de valorile normale și anemie cu o hemoglobină nu mai joasă de 100 g/l, iar la 4 pacienți au fost înregistrate infecții respiratorii virale acute.

De asemenea, au fost supravegheați 8 bolnavi, la care terapia biologică TOC a fost schimbată fie chiar după terminarea tratamentului dat, fie către finalizarea studiului propriu-zis,

5 out of 6 patients in this group, an early onset of RA was determined (in average, the disease persisted for 0.69 years). In other 6 patients over the course of 0.5-2 years of medical supervision, persisted the obtained positive effects, constituting improvement for ACR50 and in one patient – ACR20, which was stable (this patient subsequently changed the TOC biological therapy for LF).

The effect achieved at the end of the biological treatment with TOC decreased in only one patient (the treatment studied was changed to DMARD LF treatment).

As a result of the evidence of patients who followed biological therapy with TOC, after the treatment was abandoned, no adverse reactions were recorded. Among the late-onset adverse reactions, in 2 patients serum transaminases increased by no more than 2 times the normal values and anemia with not less than 100 g/l Hb was recorded, and in 4 patients acute viral respiratory infections were recorded.

Also, 8 patients were monitored for which TOC biological therapy was changed either after the end of the given treat-

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic EULAR din 2010.

Pentru a stabili diagnosticul de AR este necesar un scor de ≥ 6 din 10 ^c

A. Implicarea articulară ^d	
0 articulație mare ^e	0 puncte
2-10 articulații mari	1 puncte
1-3 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari) ^f	2 puncte
4-10 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)	3 puncte
> 10 articulații (cel puțin 1 articulație mică) ^g	5 puncte
B. Serologie (este necesar cel puțin un rezultat al testului) ^h	
FR negativ și anti-CCP negativ	0 puncte
FR slab-pozitiv sau anti-CCP slab-pozitiv	2 puncte
FR înalt-pozitiv sau anti-CCP înalt-pozitiv	3 puncte
C. Reacții de fază acută (este necesar cel puțin un rezultat al testului) ⁱ	
Valorile normale ale PCR și VSH	0 puncte
Valorile crescute ale PCR și VSH	1 puncte
D. Durata simptomatologiei ^j	
<6 săptămâni	0 puncte
≥ 6 săptămâni	1 puncte

^a Aceste criterii sunt orientate spre clasificarea pacienților primar prezențați. În aditie, pacienții cu patologie erozivă tipică pentru artrita reumatoidă și un istoric compatibil de îndeplinire anterioară a criteriilor din 2010, ar trebui, de asemenea, diagnosticați cu AR. Și pacienții cu durata lungă a bolii, inclusiv, cei la care boala este inactivă (cu sau fără tratament), pe baza datelor retrospective disponibile și care au îndeplinit, anterior, criteriile din 2010, ar trebui diagnosticați cu AR.

^b Diagnosticul diferențial variază între pacienții cu prezentări diferite, dar ar putea include așa patologii ca lupusul eritematos de sistem, artrita psoriazică și guta. Dacă maladiile, ce necesită a fi diferențiate, nu sunt clare, se recomandă consultația unui specialist de profil.

^c Deși pacienții cu un scor <6 din 10 nu pot fi diagnosticați cu AR, statutul lor poate fi apreciat din nou și criteriile ar putea fi cumulate pe parcursul timpului.

^d Implicarea articulară se referă la orice articulație tumefiată sau dureroasă la examinare, care ar putea fi confirmată prin date imagistice de sinovită. Articulațiile IFD, prima articulație carpometacarpiană și prima articulație MTP sunt excluse din apreciere. Categoriile de distribuție a articulațiilor sunt determinate în conformitate cu localizarea și numărul celor implicate, iar aprecierea are loc în cea mai înaltă categorie posibilă în baza manierei de implicare articulară.

^e Articulațiile mari sunt umărul, cotul, șoldul, genunchiul și glezna.

^f Articulațiile mici sunt MCP, IFP, MTP II-V, interfalangiene ale policelui, halucelui și radiocarpiană.

^g În această categorie, cel puțin una din articulațiile afectate trebuie să fie mică; celelalte pot include oricare din combinațiile de articulații mari și mici adiționale, alte articulații ce nu au fost enumerate în altă parte (ex. temporomandibulară, acromioclaviculară, sternoclaviculară etc.).

^h Negativ se referă la nivelele ale UI mai joase decât limita superioară a normei corespunzătoare laboratorului și kitului utilizat; slab pozitiv se referă la valori crescute ale UI, dar ≤ 3 ori mai mari decât limita superioară a normei; înalt pozitiv se referă la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a normei. Atunci când FR este disponibil sub forma unui rezultat calitativ, rezultatul pozitiv este interpretat ca FR slab pozitiv.

ⁱ Valori normale și anormale sunt determinate pe baza standardelor locale de laborator.

^j Durata simptomatologiei se referă la durata raportată de către pacient a semnelor și simptomelor (ex. durere, tumefiere) sinovitei articulațiilor implicate la momentul examinării, indiferent de tratamentul aplicat.

dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică, la etapa când concluziile preventive puteau fi stabilite.

La doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea – cu 20%), terapia combinată MT+SLZ a fost schimbată la LF. Cauza de anulare a MT+SLZ la acești pacienți a fost prezența micronefrolitiaziei, obiectivizată prin USG (la inițierea tratamentului studiat, acești bolnavi deja prezentau patologii reno-urinară, menționată anterior). La o pacientă s-a dezvoltat hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, cu trecerea de la terapie combinată la monoterapie, s-a evidențiat scăderea progresivă a modificărilor patologice suplimentare (la un pacient, la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul, la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal s-a evidențiat la o singură pacientă, terapia combinată fiind sistată.

La o pacientă cu îmbunătățirea stării după criteriile ACR50, MT+SLZ a fost abandonată din cauza prezenței anemiei (Hb 80 g/l), continuând administrarea doar a SLZ. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

O pacientă a obținut remisiune clinică după 12 de luni de

ment or towards the completion of the study itself, but not earlier than 9 months of research, i.e. at the stage when the preventive conclusions could be established.

Two patients (one with 50% and the other with 20% improvement) with combined MT+SLZ therapy were switched to LF. The cause of MT+SLZ cancellation in these patients was the presence of micronephrolythiasis, echographically documented (at the initiation of the study, these patients already had the above-mentioned reno-urinary tract pathology). A female patient developed insignificant haematuria. During the following 6-12 months of supervision, with the shift from combination therapy to monotherapy, the progressive decrease of the above-mentioned additional pathological changes was noted (one patient at ACR50 and the other at ACR20 maintained the beneficial effect). The increase in volume of the renal calculus was determined in one female patient, the combination therapy being discontinued.

In one female patient with status improvement according to the ACR50 criteria, MT+SLZ was abandoned due to the presence of anemia (Hb 80 g/l), continuing SLZ alone. The Hb level over time has risen and the effect has not changed over the next 12 months of evidence.

Table 1 EULAR criteria from 2010.

In order to establish the RA diagnosis, a score of ≥ 6 out of 10 is required ^c	
A. Joint involvement ^d	
1 large joint ^e	0 points
2-10 large joints	1 points
1-3 small joints (with or without the involvement of large joints) ^f	2 points
4-10 small joints (with or without the involvement of large joints)	3 points
> 10 joints (at least 1 small joint) ^g	5 points
B. Serology (at least one test result is required) ^h	
Negative RF and negative ACPA	0 points
Low positive RF or low positive ACPA	2 points
High positive RF or high positive ACPA	3 points
C. Acute phase reactants (at least one test result is required) ⁱ	
Normal CRP and normal ESR	0 points
High CRP and high ESR	1 points
D. Symptom duration ^j	
<6 weeks	0 points
≥ 6 weeks	1 points
<p>^a These criteria are geared towards the classification of the primary patients presented. Additionally, patients with typical erosive pathology for rheumatoid arthritis and a compatible history of prior fulfillment of the 2010 criteria should also be diagnosed with RA. Also, the patients with a long-term disease, including those with inactive disease (with or without treatment) on the basis of the available retrospective data and who previously met the 2010 criteria, should be diagnosed with RA.</p> <p>^b Differential diagnosis varies between patients with different presentations, but could include such pathologies as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis and gout. If the illnesses that require differentiation are not clear, it is advisable to consult a specialist.</p> <p>^c Although patients with a score of <6 out of 10 can not be diagnosed with RA, their status may be appreciated again and the criteria could be cumulated over time.</p> <p>^d Joint involvement refers to any joint swollen or painful at examination, which could be confirmed by imaging synovitis data. The DIF joints, the first carpo-metacarpal joint and the first MTP joint are excluded from the evaluation. The distribution categories of the joints are determined according to the location and number of the involved ones, and the appreciation takes place in the highest possible category based on the joint involvement.</p> <p>^e The "large joints" are the shoulder, elbow, hip, knee and ankle joints.</p> <p>^f The "small joints" are MCP, PIP, MTP II-V, interphalangeal of the police, toe and radiocarpian joints.</p> <p>^g In this category, at least one of the affected joints must be small; the other may include any combination of the large and small additional joints, other joints not listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular joints etc.).</p> <p>^h Negative refers to lower IU levels than the upper limit of the standard for the laboratory and kit used; low positive refers to elevated IU values, but ≤ 3 times the upper limit of the norm; high positive refers to values > 3 times the upper limit of the norm. When RF is available as a qualitative result, the positive result is interpreted as a low positive RF.</p> <p>ⁱ The normal and abnormal values are determined based on the local laboratory standards.</p> <p>^j The duration of the symptoms refers to the duration reported by the patient of the signs and symptoms (e.g., pain, swelling) of the synovitis of the joints involved at the time of examination, regardless of the treatment applied.</p>	

tratament și a fost necesară sistarea MT din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și trecerea pacientului pe MT, ca monoterapie, peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reinițiat.

Pacienta care a dezvoltat distrofie retiniană, după 9 luni de tratament și pozitivarea efectelor în 20%, dubla terapie a fost schimbată cu SLZ monoterapie. Peste 3 luni de administrare de SLZ, efectul obținut s-a menținut.

Pacienta cu TBC pulmonară, agravată de MT (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC-lui, i s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfasalazină.

O pacientă care a finalizat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20, terapia biologică TOC a fost schimbată pe MT, doza de administrare fiind de 10 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului nu a condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți, datorită tratamentului efectiv timp de 9 și, respectiv, 12 luni, terapia biologică TOC a fost substituită cu tratament în monoterapie MT. Într-un caz, a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar la celălalt pacient MT a fost fără efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări, din cauza RA, iar 5 pacienți au fost excluși din studiu la diferiți termeni de tratament din cauza încălcărilor de regulamente al protocolului de cercetare.

Evaluarea pacienților din grupul tratamentului prin monoterapie cu Metotrexat

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu MT, au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi,

A female patient obtained clinical remission after 12 months of treatment and MT was discontinued due to the occurrence of acute gastroduodenitis (the MT dose was reduced from 15 mg to 10 mg per week). After treating gastroduodenitis and passing the patient on MT, as monotherapy, arthralgias occurred after 3 months, after which it was restarted.

In the female patient who developed retinal dystrophy after 9 months of treatment and the positivity of the effects in 20%, dual therapy was changed with SLZ monotherapy. After 3 months of SLZ administration, the effect obtained was maintained.

In the female patient with pulmonary TB, aggravated by MT (ACR50 was shown to be associated with recovery), after TB was treated, continuation of the treatment with sulfasalazine was recommended.

In a female patient who completed the treatment with ACR20 improvement, TOC biological therapy was switched to MT, the dose being 10 mg/week i/m, but the increase of the dose and the change in the mode of administration of the preparation did not result in the expected effect (being examined over 3 months of monotherapy).

In two patients due to the effective treatment for 9 and 12 months respectively, TOC biological therapy was substituted with MT monotherapy. In one case, a positive ACR20 effect was obtained, and in the other patient, MT had no effect.

Four patients were excluded from the study after 9 months of research due to adverse reactions, and 5 patients were excluded from the study at different treatment terms due to violations of the research protocol regulation.

Evaluation of the patients in the monotherapy treatment group with Methotrexate

Out of the 50 patients randomized to monotherapy with MT, 50 patients definitively completed the study treatment and 12 were on continuous treatment at the same dose (we currently have information only about these 12 patients). As a result of the current study (finished in December 2015, average time of administration 12 months, minimum time – 3 months, maximum – 4 years), 10 out of 12 patients firmly

Tabelul 2. Caracterizarea generală a loturilor de studiu.

Table 2. General characteristic of study groups.

Parametri <i>Parameters</i>	Lot MT (n=50)	Lot MT+SLZ (n=50)	Lot TOC (n=50)
Vârsta, ani <i>Age, y.o.</i>	56,0±1,5	55,0±1,5	54,5±1,5
Durata AR, ani <i>RA duration, years</i>	3,7±0,1	4,1±0,1	4,2±0,1
Evoluția AR <1 an <i>RA evolution <1 year</i>	16 (32%)	12 (24%)	16 (32%)
Manifestări extraarticulare în AR <i>Extraarticular signs in RA</i>	17 (34%)	16 (32%)	20 (40%)
Prezența FR în ser <i>Presence of RF in serum</i>	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)
Anticorpi anti-CCP în ser >10 U/ml <i>Anti-CCP antibodies in serum >10 U/ml</i>	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului pe fundalul de monoterapie MT este: s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial, fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit, cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților, după realizarea tratamentului cu MT, RA ulterioare nu au fost înregistrate. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori) și 3 cazuri înregistrate de infecții respiratorii virale acute și un pacient cu bronșită acută.

La două paciente s-a relevat insuficiența monoterapiei cu MT (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu SLZ. La combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Șaptesprezece pacienți nu au sfârșit monoterapia cu MT inițiată, din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două din paciente li s-a schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fundal de tratament cu sulfasalazină a fost prezent 20% de efect pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La un pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și cu efect pozitiv ACR50 la acel moment, din cauza herpesu-

maintained the final effect: a patient with remission (for 4.5 years), 4 patients with amelioration, one patient shows improvement according to ACR50 criteria (3 to 12 months), and 5 patients with improvement of ACR20. The effect achieved at the end of the study on the MT monotherapy background was: the disease activity was reduced in two patients (initially by status improvement by 50% and finally by 20% according to ACR criteria, being supervised for 6-12 months).

At the patients' examination after MT treatment completion, subsequent ARs were not recorded. Late ARs were recorded in 4 patients (increased serum transaminases no more than 2 times) and 3 recorded cases of acute viral respiratory infections and one patient with acute bronchitis.

Two female patients presented insufficiency of MT monotherapy (20% recovery according to ACR criteria), and the treatment was supplemented with SLZ. The combination of these two preparations revealed an improvement of the effect by 50% according to ACR (being supervised for 6-12 months).

Seventeen patients did not complete the initiated MT monotherapy due to the adverse reactions developed after 9 months of treatment. Two female patients were switched to sulfasalazine therapy. A female patient was excluded from the study due to the development of drug-induced hepatitis (with 50% of the positive effect), and on the background of sulfasalazine treatment, 20% of the positive effect was present

Tabelul 3. Valorile comparative ale parametrilor studiați, pe loturi, inițial și peste 12 luni de tratament.

Table 3. Comparative values of registered parameters according to study groups, at the beginning and after 12 months of treatment.

Parametrii Parameters	Lot MT		Lot MT+SSZ		Lot TOC		p
	T0	T12	T0	T12	T0	T12	
NAD NPJ	22,0 (9,0-28,0)	10,0 (0,0-28,0)	22,0 (9,0-28,0)	10,0 (0,0-28,0)	22,0 (8,0-36,0)	9,0 (0,0-32,0)	< 0,001
NAT NSJ	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	15,0 (7,0-29,0)	4,0 (0,0-10,0)	< 0,001
Intensitatea durerii articulare, mm SVA Intensity of joint pain, mm VAS	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (14,0-90,0)	< 0,001
VSH, mm/h ESR, mm/h	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	< 0,001
PCR, mg/ml CRP, mg/ml	48,0 (0,0-96,0)	12,0 (0,0-24,0)	48,0 (0,0-96,0)	12,0 (0,0-24,0)	96,0 (12,0-124,0)	12,0 (0,0-48,0)	< 0,001
Scor DAS28, puncte DAS28 score, points	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	< 0,001
Scor HAQ, puncte HAQ score, points	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	1,5 (0,37-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	< 0,001

Notă: NAD – număr de articulații dureroase; NAT – număr de articulații tumefiate. T0 – inițial; T12 – peste 12 luni. Valorile numerice ale parametrilor sunt exprimate drept medie și extreme. Test statistic aplicat: Wilcoxon.

Note: NPJ – number of painful joints; NSJ – number of swollen joints. T0 – initially; T12 – after 12 months. The numerical values of the parameters are expressed as mean and extremes. Applied statistical test: Wilcoxon.

lui recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă efectul pozitiv nu a fost prezent (fiind la supraviețuire suplimentară 4 luni).

O pacientă a fost exclusă timpuriu din studiu din cauza RA, și anume a herpesului zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost modificat pe tratament cu SLZ și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei paciente au fost excluse din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu MT timp de 9 luni. La două bolnave, tratamentul cu MT a fost abandonat peste 15 și, respectiv, 18 luni de tratament cu MT, a fost schimbat cu LF, care, de asemenea, a fost neefectiv (fiind la evidență 3 și, respectiv, 4 luni), ulterior, cu administrare de tocilizumab 4 mg/kg/corp, cu efect pozitiv ACR50. A treia pacientă a fost exclusă din studiu după 12 luni de tratament, i s-a indicat LF+SLF (la reevaluarea pacientei peste 3 luni, efectul pozitiv nu s-a semnalat).

Cinci paciente au sfârșit tratamentul studiat și au fost excluse din studiu din cauza RA grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, au fost acumulate doar 50 de paciente care au continuat administrarea monoterapiei MT până la finalizarea studiului (de la 3 luni până la 2 ani); efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnave (26%), iar din 12 paciente care au administrat monoterapia cu MT (de la 3 luni până la 4 ani) – 7 bolnavi (14%).

Evaluarea pacienților din grupul tratamentului combinat prin Metotrexat și Sulfasalazină

Din 50 de pacienți randomizați la tratament combinat cu MT+SLZ, au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație, la moment, doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, durata medie de administrare – 12 luni, cea minimă – 3 luni, maximă – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi – ameliorare ACR20. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fundal de tratament combinat cu MT+SLZ este: s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial, fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit – cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după terminarea tratamentului combinat cu MT+SLZ, au fost înregistrate reacții adverse ulterioare, manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser mai mult de 2 ori față de valorile normale) și trei pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonie recidivantă.

La două paciente s-a relevat insuficiența tratamentului combinat cu MT+SLZ (20% de însănătoșire, conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost schimbat cu LF și s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 12 luni).

Douăzeci și trei de paciente nu au finalizat tratamentul

according to ACR (the last reassessment being after 18 months within this study). In a patient with MT discontinuation after 17 months of study and a positive ACR50 effect at that time, due to recurrent herpes, treatment was modified with the administration of sulfasalazine, but the positive effect was not present (being under 4 months of additional surveillance).

A female patient was excluded early from the study due to the ARs, namely herpes zoster, had a positive ACR50 effect, was switched to SLZ treatment, and the obtained ACR50 effect was maintained over the next 12 months of evidence.

Three female patients were excluded early from the study due to ineffective monotherapy with MT for 9 months. In two patients, MT treatment was abandoned after 15 and 18 months of MT treatment, was switched to LF, which was also ineffective (being supervised for 3 and 4 months, respectively), followed by 4 mg/kg/body tocilizumab with positive ACR50 effect. The third female patient was excluded from the study after 12 months of treatment, was indicated LF+SLF (at the re-evaluation of the patient 3 months later, the positive effect was not reported).

Five female patients did not finish the study treatment and were excluded from the study due to serious AR (gastric cancer, malignant lymphoma, femoral neck fracture, pneumonia, purulent otitis).

Thus, only 50 female patients who continued to receive MT monotherapy at study completion were accumulated (from 3 months to 2 years, the achieved desired effect was maintained in 13 female patients (26%), and out of 12 female patients who received monotherapy with MT (from 3 months to 4 years) – 7 patients (14%).

Evaluation of patients in the combined treatment group with Methotrexate and Sulfasalazine

Out of 50 patients randomized to combined treatment with MT+SLZ, 50 patients definitely completed the treatment within the study, and 9 are on continuous treatment at the same dose (we currently have information only about these 9 patients). As a result of the current study (finished in December 2015, average time of administration – 12 months, minimum time – 3 months, maximum – 2.8 years), in 6 out of 9 patients the obtained final effect is firmly maintained: a patient with remission (for 2.7 years) and 5 patients with improvement, 2 patients show improvement according to ACR50 criteria (from 2 to 14 months) and in 3 patients with improvement of ACR20. The effect achieved at the end of the study on the background of combined treatment with MT+SLZ is: the disease activity was reduced in 5 patients (initially improvement of the condition by 50% and finally by 20% according to the ACR criteria, being supervised for 6-12 months).

At the examination of the patients after the completion of the treatment with MT+SLZ, subsequent adverse reactions, manifested by toxic drug-induced hepatitis and anemia, were recorded. Late ARs were recorded in 4 patients (increase in serum transaminases more than 2 times the normal range) and three patients with acute bronchitis and one with recurrent pneumonias were reported.

In two patients, combined treatment with MT+SLZ proved

combinat cu MT+SLZ din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două din ele li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de SLZ sau LF, iar la cinci s-a început tratamentul cu tocilizumab 4 mg/kg/corp. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fundalul de tratament cu SLZ, a fost prezent un efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 12 luni din cadrul acestui studiu). La trei paciente cu anularea MT+SLZ după 12 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv, la acel moment, din cauza herpesului recidivant, a fost modificat tratamentul, fiind administrată SLZ cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentară încă 8 luni.

Trei paciente au fost excluse din studiu la stadiile timpurii din cauza RA, și anume, herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu SLZ și AINS, iar efectul obținut de ACR20 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Două paciente au fost excluse din studiu timpuriu din cauza terapiei combinate cu MT+SLZ, neefective timp de 9 luni. La o bolnavă, tratamentul cu MT a fost abandonat peste 6 luni și s-a modificat cu administrarea de tocilizumab 4 mg/kg/corp, cu efect pozitiv ACR50. Încă o pacientă a fost exclusă din studiu după 9 luni de tratament; ei i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 4 mg/kg corp, cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea pacientei peste 3 luni).

Șapte paciente nu au finalizat tratamentul și au fost excluse din studiu din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

Discuții

În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5. În grupul cu monoterapie MT și MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Numărul pacienților cu tulburarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0), la sfârșitul studiului, în ambele grupuri, a fost similară. Astfel, între grupuri nu au fost observate diferențe semnificative în îmbunătățirea stării funcționale.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie a redus doza medie zilnică la luarea simultană a corticosteroizilor de la 5,0 până la 2,5 mg (în ambele grupuri) și s-a anulat AINS la 76% pacienți tratați cu terapie biologică TOC, și la aproximativ 50%, tratați cu monoterapie MT și MT+SLZ (cu diferență semnificativă, $p=0,027$). Astfel, au fost observate diferențele intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică TOC.

La compararea eficacității a trei tipuri de terapii de bază, s-a constatat că terapia biologică cu TOC, comparativ cu monoterapia MT și combinația MT+SLZ, are două avantaje semnificative: stabilitate semnificativă ($ACR>50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse. Ar trebui de remarcat faptul

to be insufficient (20% recovery according to ACR criteria), thus the treatment was changed with LF and the effect improved by 50% according to ACR (being supervised for 12 months).

Twenty-three female patients did not complete the combined treatment with MT+SLZ due to adverse reactions developed after 9 months of treatment. Two of them were switched to drug therapy with the administration of SLZ or LF, and in five of them, treatment with tocilizumab 4 mg/kg/body was initiated. A female patient was excluded from the study due to the development of drug-induced hepatitis (with a positive ACR50 effect), and a positive effect according to ACR20 was present on the background of SLZ treatment (the last reassessment being 12 months later within this study). In three female patients with MT+SLZ cancellation after 12 months of study and ACR50 positive effect at that time, due to recurrent herpes, the treatment was modified, being administered SLZ with the presence of improvement according to ACR20, being under additional supervision for another 8 months.

Three female patients were excluded from the study at early stages due to ARs, i.e. herpes zoster, had a positive ACR50 effect, were switched to SLZ and NSAID treatment, and the achieved ACR20 effect was maintained over the following 12 months of supervision.

Two female patients were excluded from the early stages of the study due to ineffective combination therapy with MT+SLZ for 9 months. In a female patient, the treatment with MT was abandoned after 6 months of treatment and was changed with the administration of tocilizumab 4 mg/kg/body with positive ACR50 effect, and another female patient, being excluded from the study after 9 months of treatment, was indicated the association of MT and tocilizumab 4 mg/kg/body with positive ACR50 effect (at the re-evaluation of the patient after 3 months).

Seven female patients did not complete the study treatment and were excluded from the study due to serious adverse reactions (lung cancer, malignant lymphoma, femoral neck fracture, vertebral fracture by compression, pneumonia, purulent otitis, agranulocytosis).

Discussion

During the study period, functional status improved in patients of the both treatment groups. In the TOC biological therapy group, the average HAQ index decreased from 1.5 to 0.5 and in the MT and MT+SLZ monotherapy groups – from 2.0 to 2.5 to 0.75 points ($p=0.008$). The number of patients with a minimal (HAQ 0-1.0), average (HAQ 1.1-2.0) and expressed (HAQ 2.1-3.0) functional disorder at the end of the study in both groups was similar. Thus, true intergroup differences in the improvement of the functional status were not observed.

The use of all types of therapy reduced the daily average dose at the concomitant administration of corticosteroids from 5.0 to 2.5 mg (in both groups), and NSAIDs were cancelled in 76% patients treated with TOC biological therapy and in approximately 50% patients treated with MT monotherapy and MT+SLZ (with a significant difference, $p=0.027$). Thus, intergroup differences in the reduction of the inflammatory syndrome by the biological TOC therapy were observed.

că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (follow-up-ul maxim a fost de 2 ani). În opinia noastră, aceste proprietăți ale terapiei biologice sunt importante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se pot reduce necesitățile pacienților într-o terapie cu glucocorticosteroizi și AINS, cât și injecții intra-articulare de corticosteroizi.

Concluzii

Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai mare eficacitate în ameliorarea calității vieții, comparativ cu monoterapia MT sau tratamentul combinat MT+SLZ. Astfel, în grupul cu terapie biologică, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, iar în grupul cu monoterapie MT sau MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1,0 puncte. Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară a fost mai semnificativă pentru grupul cu terapie biologică TOC (KD jos la 69% pacienți), comparativ cu monoterapia cu MT (KD jos la 46,15% pacienți, $p < 0,01$) și terapia combinată, MT+SLZ (KD jos la 45% pacienți).

Suportarea terapiei biologice TOC a fost în totalitate mult mai bună și semnificativ s-a deosebit de suportarea monoterapiei cu MT sau a terapiei combinate MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnată la bolnavii care au fost supuși terapiei biologice (4% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și terapie combinată MT+SLZ (16%).

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare și non-financiare.

Contribuția autorilor

Ambii autori în mod egal au contribuit la *design*-ul studiului, colectarea datelor, scrierea articolului. OB a efectuat analiza statistică. Autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Referințe / references

1. Balsa A., Del Amo J., Blanco F. *et al.* Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 49 (3): 458-466.
2. Breedveld F., Dayer J. Tocilizumab: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 59 (11): 841-849.
3. Dominick K., Ahern F., Gold C., Heller D. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes*, 2012; 2 (1): 5.
4. Helmick C., Felson D., Lawrence R., Gabriel S., Hirsch R., Kwoh C. *et al.* for the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis. Rheum.*, 2013; 58 (1): 15-25.
5. Olsen N., Stein C. New drugs for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 350 (21): 2167-2179.
6. Smolen J., Kalden J., Scott D. *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab compared with placebo and methotrexate in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Tocilizumab Study Group. *Lancet*, 2015; 353 (9149): 259-266.
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.*, 2015; 39 (5): 713-722.

When comparing the efficacy of the three types of basic therapies, we found that biological therapy with TOC, compared to MT monotherapy and the combination of MT+SLZ, has two important advantages: significant stability (ACR>50) of the clinical effect and reduction in the rate of adverse reactions. It should be noted that these benefits are also maintained in the subsequent monitoring of the patients outside the study (maximum follow-up was of 2 years). In our opinion, these properties of the biological therapy are clinically important and valuable for the patients with RA. In particular, patients' needs may be reduced in a therapy with GCS and NSAID, as well as with intraarticular injections of corticosteroids.

Conclusions

Biological therapy with TOC has shown greater efficacy in restoring life quality versus MT monotherapy or combined MT+SLZ treatment, so that in the biological therapy group the average HAQ index decreased from 1.5 to 0 and in the group with MT or MT+SLZ monotherapy – from 2.0 and 2.5 to 1.0 points. Reduction of the radiological scores of joint damage was more significant for the TOC biological therapy group (low KD in 69% of patients) compared with MT monotherapy (low KD in 46.15% patients, $p < 0.01$) and MT+SLZ combination therapy (low KD in 45% of patients).

The tolerance of TOC biological therapy was overall much better and significantly differed from the tolerance of MT monotherapy or MT+SLZ combined therapy. The frequency of adverse reactions requiring the discontinuation of the treatment was negligible in patients who underwent biological therapy (4% of patients), with a significantly higher rate in the MT monotherapy group (14%) and MT+SLZ combined therapy group (16%).

Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of conflicts of financial and non-financial interests.

Contribution of the authors

Both authors equally contributed to the study *design*, collecting data, writing the article. OB carried out the statistical analysis.

ARTICOL DE CERCETARE

Particularități histopatologice și imunohistochimice ale venelor varicoase ale membrului inferior

Anastasia Bendelic^{1*}, Marius Raica^{2†}¹*Catedra de anatomie a omului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*²*Departamentul de Morfologie Microscopică, Disciplina de Histologie, Centrul de Cercetări în Angiogeneză, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, România.*

Data primirii manuscrisului: 05.06.2018

Data acceptării spre publicare: 20.09.2018

Autor corespondent:

Anastasia Bendelic, doctorand

Catedra de anatomie a omului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: anastasia.bendelic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La momentul actual, nu este clar care din modificările histopatologice ale peretelui venos sunt primare și/sau secundare, și care dintre aceste modificări ar putea fi definite ca factori declanșatori ce conduc la apariția varicelor.

Ipoteza de cercetare

Studierea modificărilor histopatologice și imunohistochimice ale peretelui venos prezente de-a lungul unei singure vene safene dilatate varicos și/sau la diferite etape evolutive ale bolii ar putea aduce contribuții la înțelegerea patogeniei bolii venoase cronice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

La etapele inițiale ale bolii varicoase modificările histopatologice includ hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede ale tunicii medii, precum și îngroșarea peretelui venos din contul hiperplaziei intinale. Se pare că un rol primordial în patogenia bolii îi revine celulei musculare netede vasculare, prezentă sub formă de două fenotipuri: (1) contractil, cu citoplasmă bogată în miofilamente și (2) secretor de colagen, elastină, proteoglicani.

Rezumat

Introducere. Boala varicoasă sau boala venoasă cronică poate afecta toate segmentele sistemului venos, dar interesează cu precădere sistemul venei cave inferioare. Mai frecvent, leziunile afectează venele superficiale ale membrului inferior. Deși, au fost publicate numeroase lucrări asupra modificărilor morfologice ale venelor afectate de boala varicoasă, este încă

RESEARCH ARTICLE

Histopathological and immunohistochemical peculiarities of varicose veins of the lower limbs

Anastasia Bendelic^{1*}, Marius Raica^{2†}¹*Chair of human anatomy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*²*Department of Microscopic Morphology, Discipline of Histology, Angiogenesis Research Center, Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania.*

Manuscript received on: 05.06.2018

Accepted for publication on: 20.09.2018

Corresponding author:

Anastasia Bendelic, PhD fellow

Chair of human anatomy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: anastasia.bendelic@usmf.md

What is not known yet, about the topic

At the current moment, it is not clear which histopathological changes of the venous wall are primary and/or secondary, and which of these changes could be defined as trigger factors that lead to varicose veins.

Research hypothesis

Study of the histopathological and immunohistochemical changes of the venous wall present along a single varicose saphenous vein and/or at various evolutionary stages of the disease could contribute to understanding the pathogenesis of the chronic venous disease.

Article's added novelty on this scientific topic

At the initial stages of varicose disease the histopathological changes include hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells of the media, as well as thickening of the venous wall due to intimal hyperplasia. It appears that primordial role in the pathogenesis of the disease lies on the vascular smooth muscle cell present in the form of two phenotypes: (1) contractile, with cytoplasm rich in myofilaments and (2) synthetic, that secrete collagen, elastin, and proteoglycans.

Abstract

Introduction. Varicose disease or chronic venous disease may affect all segments of the venous system but particularly affects the system of the inferior vena cava. More frequently, the lesions affect superficial veins of the lower limb. Although there were published numerous works about morphological modifications of veins affected by the varicose disease it is still

neclar care este succesiunea acestor leziuni și cum contribuie la apariția varicelor. Scopul acestui studiu a fost de a clarifica schimbările histopatologice și imunohistochimice prezente de-a lungul unei vene safene dilatate varicos și în venele safene la diferite etape evolutive ale bolii venoase.

Material și metode. Drept obiect de studiu au servit venele safene dilatate varicos, înlăturate chirurgical în cadrul safenectomiilor. Materialul postoperator a fost colectat de la 8 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 68 de ani, internați pentru tratament chirurgical în secția de chirurgie vasculară a SCR „Timofei Moșneaga” din Chișinău. Conform clasificării CEAP a bolii venoase cronice, lotul de pacienți a fost divizat în două grupuri: sublotul 1 – 5 pacienți în stadiile clinice CEAP_{2,3}, sublotul 2 – 3 pacienți în stadiile clinice CEAP_{4,6}. Venele varicoase au fost fixate în formalină neutră, incluse în parafină și colorate prin metode de colorare uzuale, specifice și imunohistochimice.

Rezultate. Modificările histopatologice ale peretelui venos (sublot 1) au cuprins îngroșarea mediei și intimei din contul hipertrofiei și hiperplaziei celulelor musculare netede, atât la nivel subendotelial, cât și în tunica medie. Creșterea componentei fibrilare colagenice a fost asociată cu creșterea componentei fibrilare elastice. Venele sublotului 2 aveau intima și media îngroșate datorită prezenței colagenului în cantități mari. Fasciculele de miocite ale mediei au fost fragmentate și înlocuite de fibrele de colagen în exces. Sublotul 2 a prezentat, de asemenea, detașarea endotelului și înlocuirea stratului endotelial cu fibre de colagen. Adventicea, la rândul său, a prezentat un număr impunător de vase ale microcirculației (*vasa vasorum*).

Concluzii. În stadiile clinice incipiente ale bolii venoase cronice (sublot 1) predomină hiperplazia și hipertrofia celulelor musculare netede ale mediei. În stadiile clinice avansate (sublot 2) se declanșează un proces de fibrozare a mediei și intimei (fleboscleroză); denudarea endotelului conduce, de obicei, la formarea trombilor în lumenul venei (tromboflebită), iar densitatea microcirculației la nivelul adventicea crește odată cu avansarea bolii.

Cuvinte cheie: boală venoasă cronică, vene varicoase, vene safene, microcirculație.

Introducere

Bolile venoase au o incidență de 20-50% în rândurile populației adulte, reprezentând una dintre cele mai frecvente probleme de sănătate la nivel mondial [1-3]. Conform tratatelor de chirurgie [4, 5], boala venoasă cronică (l. engl. *chronic venous disease*) este un termen care cuprinde modificările funcționale și/sau morfologice ale sistemului venos, de la modificări fără impact fiziopatologic (teleangiectazii sau vene „în pânză de păianjen”) până la modificări severe (ulcer venos).

Între afecțiunile vasculare periferice, boala venoasă cronică este o afecțiune a cărei severitate a fost mult timp și încă este subestimată. Boala venoasă cronică este definită diferit: unii autori [4] o definesc ca o afecțiune cronică, caracterizată printr-un proces de degenerare a peretelui venos, alții [6, 7] – ca o boală inflamatorie cronică, determinată de acțiunea persistentă și constantă a hipertensiunii venoase, cu impact

unclear what is the succession of lesions and how they contribute to the development of varicose veins. The purpose of the current research was to clarify histopathological and immunohistochemical modifications present along a single saphenous vein or in the saphenous veins at various evolutionary stages of the venous disease.

Material and methods. As object of studying served the varicose saphenous veins surgically removed during saphenectomy. Postoperative material was collected from eight patients aged from 19 to 68 years and admitted for surgical treatment at the Department of vascular surgery of “Timofei Mosneaga” Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova. According to CEAP classification of the chronic venous disease, the patients were divided in two subgroups: subgroup 1 – five patients at clinical stages CEAP_{2,3} and subgroup 2 – three patients at clinical stages CEAP_{4,6}. The varicose veins were fixed in formalin, embedded in paraffin and stained using routine, special and immunohistochemical staining methods.

Results. Histopathological modifications of venous wall (subgroup 1) comprise thickening of media and intima due to the hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells both of subendothelium layer and media. Increasing fibrillar collagen components was associated with increasing fibrillar elastic components. Veins of subgroup 2 had thick media and intima because of presence of large amount of collagen. Subgroup 2 showed detachment of endothelium and it replacement with fibres of collagen. Adventitia, in turn, presented a large number of microcirculatory vessels (*vasa vasorum*).

Conclusions. At the incipient clinical stages of the chronic venous disease predominate the hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells of the media. At the advanced stages a process of sclerosis of media and intima starts (phlebosclerosis). Endothelium detachment leads to the thrombus formation in the venous lumen (thrombophlebitis), but the intensity of microcirculation at the level of adventitia increases together with the evolution of the disease.

Key words: chronic venous disease, varicose veins, saphenous veins, microcirculation.

Introduction

Venous diseases have an incidence of 20-50% among adult population, representing one of the most common health problems in the world [1-3]. According to surgical tractates [4, 5], chronic venous disease is a term that includes functional and/or morphological modifications of the venous system, from modifications without pathophysiological impact (telangiectasias or spider veins) to severe modifications (venous ulcer).

Among peripheral vascular affections, chronic venous disease is a condition which severity was for a long time and is still underestimated. The chronic venous disease is defined differently: some authors [4] define it as a chronic condition characterized as a process of degeneration of the venous wall, others [6, 7] – as a chronic inflammatory disease caused by persistent and constant venous hypertension, with a direct impact on the morphological formations of the venous wall.

direct asupra formațiunilor morfologice din componența peretelui venos.

Procesul degenerativ sau inflamator al peretelui venos ar explica apariția dilatațiilor venoase permanente la nivelul venelor superficiale (epifasciale) ale membrelor inferioare, cu un traiect caracteristic sinuos și/sau ampular, numite în literatura de specialitate *varice*. Aceste dilatații venoase sunt însoțite de alterări parietale și de tulburări de hemodinamică venoasă [8-11]. Din punct de vedere clinic, există patru stadii ale afectării venoase, caracterizate de elemente clinice particulare (de la minore și tranzitorii, la severe și permanente):

- *Stadiul I*, numit prevaricos, însoțit de picioare grele ca de plumb, crampe predominant nocturne, furnicături, senzația de arsură la picioare sau senzația de picior obosit;
- *Stadiul II* – apar varice pe traiectul venelor (vene varicoase), asociate cu edem în regiunea gleznei;
- *Stadiul III* este însoțit de modificări la nivelul pielii (pigmentare, eczeme);
- *Stadiul IV* se asociază cu lipodermatoscleroză, atrofie albă și ulcere venoase.

Conform clasificării CEAP (Clinică, Etiologică, Anatomică și Patologică) [12-14], clasificare larg răspândită a bolii venoase cronice, clinicii bolii în cauză i se disting următoarele stadii: C_0 – fără modificări vizibile sau palpabile de boală venoasă, C_1 – telangiectazii (<1mm) și/sau vene reticulare (1-3 mm), C_2 – vene varicoase (>3mm), C_3 – edem, C_4 – modificări cutanate și subcutanate (C_{4a} – pigmentare sau exemă; C_{4b} – lipodermatoscleroză sau atrofie albă), C_5 – ulcer venos vindecat, C_6 – ulcer venos acut. Clasificarea etiologică a bolii venoase cuprinde: E_c – congenitală, E_p – primară, E_s – secundară (posttrombotică), E_n – fără cauză venoasă identificată. Clasificarea anatomică include: A_s – vene superficiale, A_p – vene perforante, A_d – vene profunde (l. engl. *deep veins*), A_n – fără identificarea sediului venos. Și, în cele din urmă, clasificarea patologică înglobează: P_r – reflux, P_o – obstrucție, $P_{r,o}$ – reflux și obstrucție, P_n – fără modificări fiziopatologice stabilite.

Sub aspect histopatologic, modificări morfologice microscopice în cazul bolii venoase cronice [6, 15-27] sunt localizate la nivelul celor trei tunici ale peretelui venos (intimă, medie, adventice) și interesează, mai frecvent, vena safenă mare. Deși, au fost publicate numeroase lucrări asupra modificărilor morfologice ale venelor afectate de boala varicoasă, este încă neclar care este succesiunea acestor leziuni și cum contribuie la dezvoltarea insuficienței venoase cronice. De asemenea, particularitățile moleculare ale venelor varicoase au fost foarte puțin studiate, iar cunoștințele în domeniu sunt lacunare.

Scopul acestui studiu a fost de a clarifica schimbările histopatologice și imunohistochimice prezente de-a lungul unei vene safene dilatate varicos și în venele safene la diferite etape evolutive ale bolii venoase, precum și modificările microcirculației peretelui venos (*vasa vasorum*) în cazul bolii venoase cronice. Din informațiile pe care le avem, studii prin biopsii multiple etajate din venele varicoase sunt foarte puține și cu concluzii încă în dezbatere.

Material și metode

Drept obiect de studiu au servit venele safene dilatate varicos, înlăturate chirurgical în cadrul safenectomiilor (prin

The degenerative or inflammatory process of the venous wall would explain the occurrence of permanent venous dilations in the superficial (epifascial) veins of lower limb with a characteristic sinuous and/or ampullary trajectory called in the specialized literature *varices*. These venous dilations are accompanied by parietal alterations and venous hemodynamic disorders [8-11]. From a clinical point of view, there are four stages of venous disease characterized by particular clinical features (from minor and transient to severe and permanent):

- *Stage I*, called prevaricos, is accompanied by heavy legs, predominant nocturnal leg cramps, tingling, burning sensation or tired legs feeling;
- *Stage II* – varices appear along the veins (varicose veins) associated with edema in the ankle region;
- *Stage III* is accompanied by skin changes (pigmentation, eczema);
- *Stage IV* is associated with lipodermatosclerosis, white atrophy and venous ulcers.

According to CEAP classification (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathological) [12-14], a widespread classification of the chronic venous disease, the following clinical stages are distinguished: C_0 – no visible or palpable changes of the venous disease, C_1 – telangiectasia (<1 mm) and/or reticular veins (1-3 mm), C_2 – varicose veins (>3 mm), C_3 – edema, C_4 – skin and subcutaneous changes (C_{4a} – pigmentation or eczema, C_{4b} – lipodermatosclerosis or white atrophy) C_5 – healed venous ulcer, C_6 – acute venous ulcer. Etiological classification of venous disease comprises: E_c – congenital, E_p – primary, E_s – secondary (post-thrombotic), E_n – no identified venous cause. Anatomical classification includes: A_s – superficial veins, A_p – perforator veins, A_d – deep veins, A_n – without venous site identification. And finally, the pathological classification comprises: P_r – reflux, P_o – obstruction, $P_{r,o}$ – reflux and obstruction, P_n – without established pathophysiological changes.

In histopathological terms, microscopic morphological changes in the chronic venous disease [6, 15-27] are localized at the level of the three venous (intima, media, adventitia) tunics and more frequently concern with great saphenous vein. Although, many works have been published on the morphological changes of varicose veins, it is still unclear what the succession of these lesions is, and how they contribute to the development of chronic venous insufficiency. Also, the molecular particularities of the varicose veins have been very little studied and the knowledge in the field is incomplete.

The purpose of this study was to clarify the histopathological and immunohistochemical changes present along a single varicose saphenous vein and in the saphenous veins at various evolutionary stages of venous disease, as well as changes of microcirculation (*vasa vasorum*) in chronic venous disease. From the information we have, multiple patch biopsy studies in the varicose veins are very few and with conclusions yet under discussion.

Material and methods

As an object of studying served the varicose saphenous veins, surgically removed during the stripping saphenectomy.

stripping). Materialul postoperator a fost colectat de la 8 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 68 de ani, internați pentru tratament chirurgical în secția de chirurgie vasculară a SCR „Timofei Moșneaga” în lunile martie-aprilie 2017. Pacienții au fost familiarizați cu investigațiile ce urmează și au semnat acordul informat. Studiul a fost avizat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 30/32 din 29.05.2014.

Materialul biologic a fost fixat în formalină neutră de 10% pentru 24 de ore. Fiecare venă safenă înlăturată prin stripping a fost secționată în segmente a câte 1 cm lungime care, ulterior, au fost incluse în parafină. Din fiecare bloc de parafină s-au realizat secțiuni de 3 μm grosime, care s-au montat pe lame histologice uzuale și pe lame silanate, ce asigură o adeziune superioară în cazul colorațiilor imunohistochimice. Pentru studierea structurii microscopice a venelor safene și modificărilor histopatologice în caz de boală varicoasă s-au folosit metode histologice de colorare uzuală (hematoxilină-eozină), colorații speciale și colorații imunohistochimice. Secțiunile inițiale ale fiecărui bloc de parafină au fost colorate cu hematoxilină-eozină, cele de mijloc – cu colorații speciale (tricromă Masson, orceină și impregnație argentică Gömöri), iar cele adiționale au fost colorate imunohistochimic cu anti-CD34 și anti-αSMA (*Qbend10* și respectiv, *1A4*, *Dako*, *Glostrup*, *Danamarca*). Studiul histopatologic și imunohistochimic a fost realizat în cadrul Centrului de Cercetări în Angiogenează a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, România.

Examinarea microscopică și obținerea imaginilor a fost efectuată cu microscopul Nikon Eclipse E800, folosind ocularul de 4× și obiectivele de 4×, 10×, 20× și 40×. Cele mai semnificative imagini au fost preluate cu ajutorul unei camere digitale.

Numărul total de obiecte confecționate și studiate (preparate microscopice și imunohistochimice) a fost de 282.

Rezultate

Lotul de studiu a fost constituit din 8 pacienți cu boala venoasă cronică: 5 pacienți – în stadiul clinic II sau CEAP_{2,3} (sublot 1), 3 pacienți – în stadiile clinice III-IV sau CEAP_{4,6} (sublot 2).

Imaginea morfologică a peretelui venos al venei safene mari în cazul stadiului clinic II sau CEAP_{2,3} (sublot 1) în colorația standart HE a pus în evidență media îngroșată (Figura 1a), a cărei grosime a devenit predominantă comparativ cu celelalte tunici ale peretelui venos. Pe circumferința vasului îngroșarea mediei a fost, de cele mai dese ori, uniformă, fiind, în unele cazuri, îngroșată neuniform.

Colorațiile tricromă Masson, orceină și impregnația argentică Gömöri au permis evaluarea țesutului conjunctiv. Hipertrofia mediei, dar și a intimei au fost însoțite de o creștere minimă sau moderată a matricei conjunctive fibrilare și nefibrilare. Fibrele de colagen, interpușe între celulele musculare netede ale mediei, au format cordoane și fascicule (Figura 1d). Creșterea componentei fibrilare colagenice a fost asociată cu creșterea componentei fibrilare elastice. Numărul mare de fibre elastice hiperplaziate au format lamele (cu aspect de limitantă) la limita dintre medie și adventice, iar în grosimea tunicii medii fibrele elastice hiperplaziate au avut un aspect

The postoperative material was collected from eight patients aged from 19 to 68 years admitted for surgical treatment at the Department of vascular surgery of “Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova, during March-April 2017. Patients were familiar with the followed investigations and signed the informed consent. The study has been approved by the Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, no. 30/32 of 29.05.2014.

The biological material was fixed in 10% neutral formalin for 24 hours. Each saphenous vein removed by stripping was cut into segments of 1 cm long and subsequently embedded in paraffin. From each paraffin block there were sectioned slices ranging 3 μm in thickness, which were mounted on usual histological slides, and also on silanized slides providing superior adhesion for immunohistochemical stains. To study the microscopic structure of the saphenous veins and histopathological changes in case of varicose disease, the routine (hematoxylin-eosin), special and immunohistochemical staining methods were used. The initial sections of each paraffin block were stained with hematoxylin-eosin, the middle ones – with special stains (Masson’s trichrome, orcein staining and Gömöri’s silver impregnation), and the additional ones were immunohistochemically stained with anti-CD34 and anti-αSMA (*Qbend10* and *1A4*, respectively, *Dako*, *Glostrup*, Denmark). The histopathological and immunohistochemical study was conducted at the Angiogenesis Research Center of “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania.

Microscopic examination and image acquisition was performed with the Nikon Eclipse E800 microscope, using the 4x eyepiece and 4x, 10x, 20x, and 40x lenses. The most significant images were taken with a digital camera.

The total number of objects made and studied (microscopic and immunohistochemical preparations) was 282.

Results

The study group consisted of 8 patients with chronic venous disease: 5 patients in clinical stage II or CEAP_{2,3} (subgroup 1), 3 patients – in clinical stages III-IV or CEAP_{4,6} (subgroup 2).

The morphological image of the venous wall of the great saphenous vein in the clinical stage II or CEAP_{2,3} (subgroup 1) in HE standard staining revealed the thickened media (Figure 1a), the thickness of which became predominant compared to the other venous wall tunics. On the circumference of the vessel the thickening of the media was most often uniform, being sometimes thickened unevenly. Masson’s trichrome, orcein staining and Gömöri’s silver impregnation allowed for connective tissue evaluation. Hypertrophy of both media and intima were accompanied by a minimal or moderate increasing of fibrillar and non-fibrillar connective tissue matrix. Collagen fibers interposed between the smooth muscle cells of the media formed cords and bundles (Figure 1d). The increased fibrillar collagen component was associated with the increased fibrillar elastic component. The large number of hyperplastic elastic fibers formed lamellae (with limiting aspect) at the border between the media and adventitia, and in the thickness of the media the hyperplastic elastic fibers had

fragmentat (Figura 1e). Fibrele reticulare (colagenul tip III), cu distribuție diferită, au fost depistate în membrana bazală subendotelială și în tunica medie, în jurul celulelor musculare netede (Figura 1f).

Folosind marker-ul celulelor mioepiteliale, actina specifică mușchiului neted, a fost posibilă evaluarea celulelor musculare netede din grosimea peretelui venos. Sublotul 1 a prezentat hiperplazia și hipertrofia celulelor musculare netede la nivel subendotelial și la nivelul mediei. La nivel subendotelial actina avea o distribuție heterogenă, perpendicular pe medie, în timp ce la nivelul mediei prezenta o dispoziție concentrică în jurul lumenului (Figura 1b).

Endoteliul vascular a fost evidențiat imunohistochimic cu anticorpi monoclonali CD34, care au reliefat endoteliul intact al intimei și endoteliul vaselor (Figura 1c) din adventice (*vasa vasorum*).

Imaginea morfologică a peretelui venos în cazul stadiilor clinice III-IV sau CEAP₄₋₆ (sublot 2) a atestat atât media, cât și intima îngroșate (Figura 2a), îngroșare datorată prezenței colagenului în cantități mari (Figura 2d). Fasciculele de miocite ale mediei au fost subțiate și fragmentate în insule (Figurile 2b și 2c) sau înlocuite de fibrele de colagen în exces. Alături de fibrele de colagen în exces au fost depistate și fibre elastice hiperplaziate.

În același timp, în sublotul 2 a fost observată detașarea endoteliului intimei (Figura 2f) și înlocuirea stratului endo-

a fragmentary appearance (Figure 1e). Reticular fibers (type III collagen) with different distribution were detected in the subendothelial basal membrane and in the media around the smooth muscle cells (Figure 1f).

Using actin smooth muscle antibody, a myoepithelial cells marker, it was possible to evaluate the smooth muscle cells from the venous wall thickness. Subgroup 1 showed hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells at the subendothelial layer and media. At the subendothelial layer, the actin had a heterogeneous distribution, perpendicular to the media, while at the media there was a concentric disposition around the lumen (Figure 1b).

The vascular endothelium was stained immunohistochemically with CD34 monoclonal antibodies, which revealed the intact endothelium of the intima and the endothelium of the vessels (Figure 1c) of the adventitia (*vasa vasorum*).

The morphological image of the venous wall in the clinical stages III-IV or CEAP₄₋₆ (subgroup 2) attested both media and intima thickened (Figure 2a), thickening due to the presence of large amounts of collagen (Figure 2d). Fascicles of myocytes of the media were thinned and fragmented into islands (Figures 2b and 2c) or replaced by excess collagen fibers. Along with excess collagen fibers the hyperplastic elastic fibers were also detected.

At the same time, in the subgroup 2 the endothelial desquamation was observed (Figure 2f) and replacement of the en-

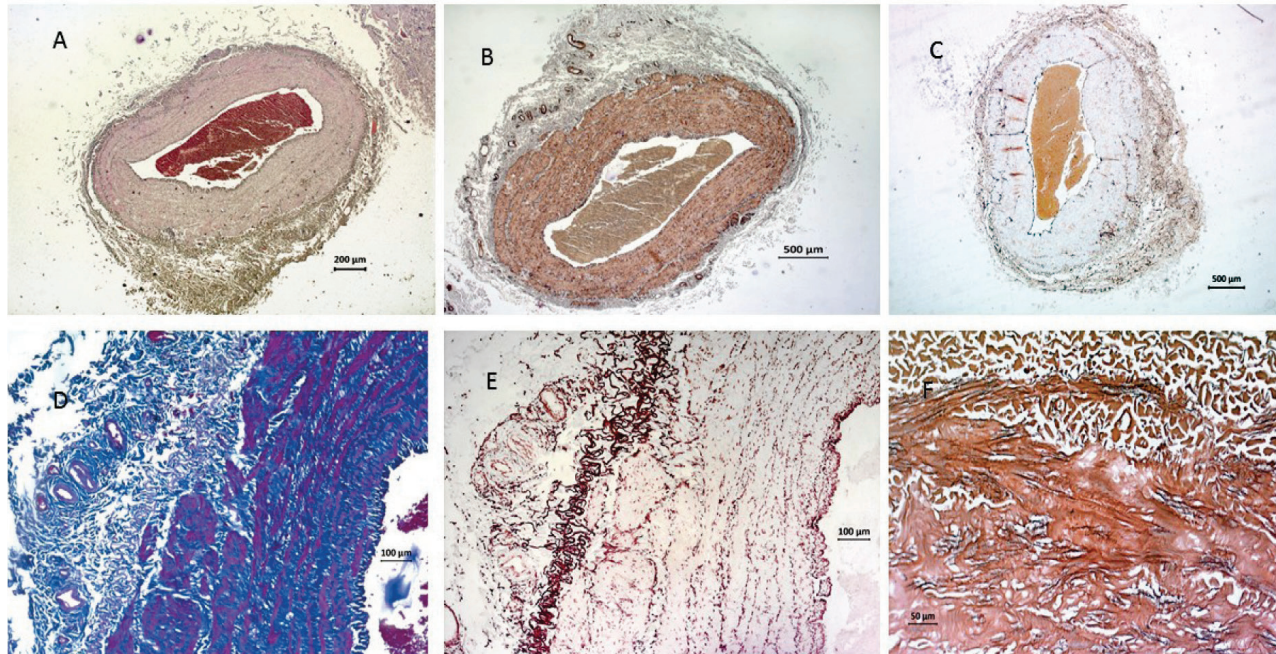


Fig. 1 Imaginea morfologică a peretelui venos al venei safene mari în stadiul clinic II sau CEAP₂₋₃. (a) hiperplazia mediei (HE, ×2,5); (b) hiperplazie musculară cu colagenizare minimă (Anti-αSMC, ×2,5); (c) Numeroase vasa vasorum în adventice (Anti-CD34, ×2,5); (d) hiperplazia fibrelor de colagen ale mediei, detaliu (Tricromă Masson, ×10); (e) hiperplazie de fibre elastice, detaliu (Orceină, ×10); (f) fibre reticulare în tunica medie, detaliu (Impregnație argentică Gömöri, ×20).

Fig. 1 The morphological image of the venous wall of the great saphenous vein in the clinical stage II or CEAP₂₋₃ (subgroup 1): (a) hyperplasia of media (HE, ×2.5); (b) muscle hyperplasia with minimal fibrosis (Anti-αSMC, ×2.5); (c) numerous vasa vasorum in the adventitia (Anti-CD34, ×2.5); (d) hyperplasia of collagen fibres of the media, detail (Masson's trichrom, ×10); (e) hyperplasia of elastic fibres, detail (Orcein staining, ×10); (f) reticular fibres in the media, detail (Gömöri's silver impregnation, ×20).

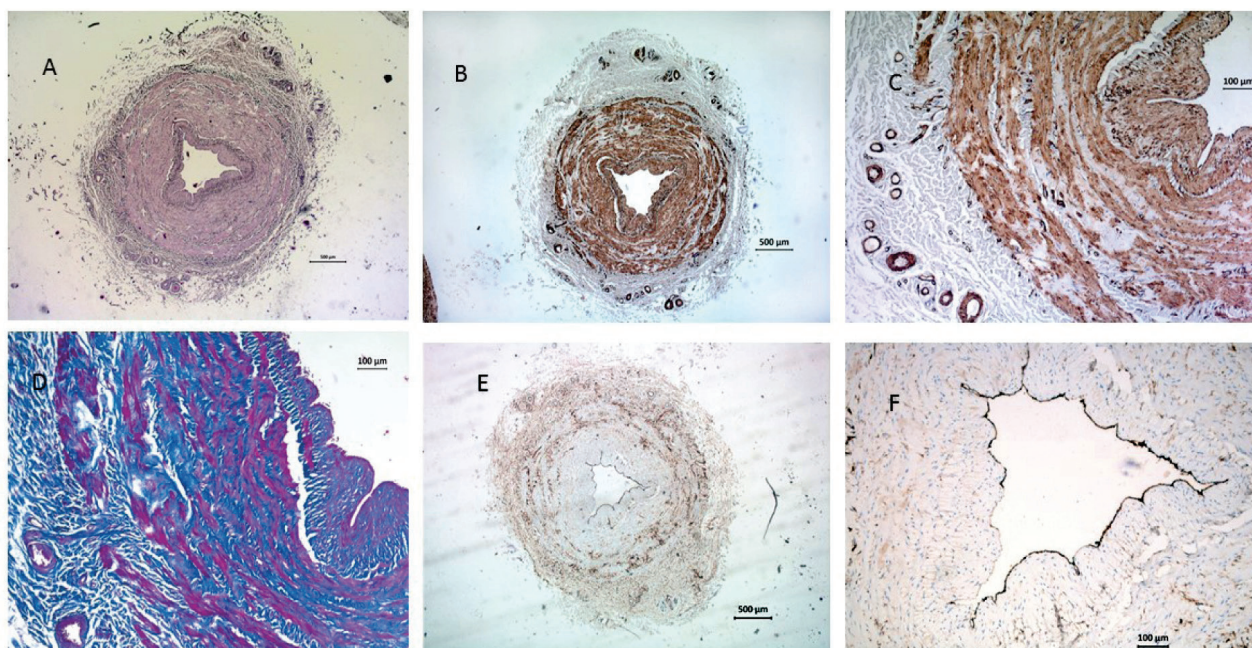


Fig. 2 Imaginea morfologică a peretelui venos al venei safene mari în stadiul clinic III-IV sau CEAP₄₋₆: (a) hiperplazia intimei și mediei (HE, $\times 2,5$); (b) miocite fragmentate (Anti- α SMC, $\times 2,5$); (c) miocite fragmentate, detaliu (Anti- α SMC, $\times 10$); (d) intimă îngroșată, marcată collagenizare în intimă și tunica medie, detaliu (Tricromă Masson, $\times 10$); (e) numeroase vasa vasorum în adventice (Anti-CD34, $\times 2,5$); (f) descuamare endotelială, detaliu (Anti-CD34, $\times 20$).

Fig. 2 The morphological image of the venous wall in the clinical stages III-IV or CEAP₄₋₆: (a) hyperplasia of intima and media (HE, $\times 2,5$); (b) fragmented myocytes (Anti- α SMC, $\times 2,5$); (c) fragmented myocytes, detail (Anti- α SMC, $\times 10$); (d) thickened intima, marked intimal and media fibrosis, detail (Masson's trichrom, $\times 10$); (e) numerous vasa vasorum in the adventitia (Anti-CD34, $\times 2,5$); (f) endothelial desquamation, detail (Anti-CD34, $\times 20$).

telial cu fibre de collagen. Denudarea endotelială a condus la formarea trombilor în lumenul vasului (tromboflebită). Multiple segmente de venă safenă au prezentat trombi în lumenul venos, unii dintre ei având vase nou formate. Adventicea a prezentat un număr impunător de vase ale microcirculației (*vasa vasorum*) (Figura 2e).

Discuții

Studiul patogeniei bolii varicoase prezintă numeroase lacune, deși de-a lungul timpului au fost emise numeroase ipoteze sau teorii: parietală, valvulară și anastomotică [4, 5]. Teoria inflamatorie nu a găsit confirmare în studiile recent efectuate [28].

Actualmente, în raport fiziopatologic, este unanim recunoscut rolul insuficienței valvulare și a creșterii presiunii intravenoase, discuțiile fiind axate, mai ales, pe stabilirea factorului primordial în declanșarea dilatării venoase.

Modificările histopatologice și imunohistochimice la nivelul venelor safene dilatate varicos pot fi rezumate la următoarele:

- 1) hipertrofie musculară tranzitorie la nivelul tunicii medii, urmată de atrofi și înlocuirea progresivă a celulelor musculare netede cu fibre de collagen;
- 2) îngroșarea peretelui venos din contul hiperplaziei intimale;
- 3) descuamarea endotelială;
- 4) formarea fibrelor elastice groase sub formă de limitantă la hotarul dintre medie și adventice;

dothelium with collagen fibers. Endothelial denudation led to the thrombus formation in the lumen of the vessel (thromboflebitis). Several saphenous vein segments showed thrombi in the venous lumen, some of them having newly formed vessels. Adventitia has presented an impressive number of vessels of microcirculation (*vasa vasorum*) (Figure 2e).

Discussion

The study of the pathogenesis of varicose disease has many gaps, although many hypotheses or theories have been issued over time: parietal, valvular and anastomotic [4, 5]. Inflammatory theory did not find confirmation in recent studies [28].

Currently, with reference to the pathophysiology, the role of valvular insufficiency and increased intravenous pressure is unanimously recognized, the discussions being mainly focused on establishing the primary trigger factor of the venous dilation.

Histopathological and immunohistochemical changes in the varicose saphenous veins can be summarized as follows:

- 1) transient muscular hypertrophy of the media, followed by atrophy and progressive replacement of venous smooth muscle cells with collagen fibers;
- 2) thickening of the venous wall due to the intimal hyperplasia;
- 3) desquamation of the endothelial layer;
- 4) formation of thick elastic fibers at the border between media and adventitia;

5) creșterea numărului de vase ale microcirculației în adventice.

Modificări similare au fost depistate în grefele venelor safene folosite pentru by-pass-ul coronarian [20, 29]. Hiperplazia intimală pare a fi rezultatul unui proces de proliferare a fibroblastelor și celulelor musculare netede ale mediei. Hiperplazia intimei demonstrează deviații însemnate nu numai în diferite vene dar și de-a lungul unei singure vene safene [21, 29]. Fleboscleroza sau fibroza intimală reprezintă o îngroșare fibroasă a intimei și a stratului intern al tunicii medii, în care separarea clară dintre intimă și medie dispăre. După unii autori, fleboscleroza este un fenomen obișnuit, mai ales la nivelul venelor safene, care poate fi explicată prin presiunea hidrostatică înaltă [21].

Ca răspuns la creșterea hipertensiunii venoase, tunica medie reacționează, la început, prin hiperplazia celulelor musculare netede (mai ales, ale stratului circular), care, mai apoi, sunt supuse unui proces de sclerozare. Celulele musculare netede își schimbă fenotipul din contractil în unul de sinteză, această schimbare ar putea declanșa un proces de fibrozare la nivelul intimei și mediei [16, 17, 20, 26, 27].

Adventicea, tunica externă a vasului, a primit o atenție considerabilă în ultimii ani [15, 30]. Ea conține o populație heterogenă de celule, un sistem nervos adrenergic, o rețea limfatică și *vasa vasorum*, o microcirculație specializată, ce joacă un rol major în biologia și patologia peretelui vasului. Dacă perețele vasului se îngroașă, *vasa vasorum* se extind mai adânc în media [30]. Există o corelație strânsă între extinderea vaselor adventiceale și extinderea formării neointimei. Întregul proces pare a fi compus din 2 etape: (1) creșterea intimei independent de angiogeneză (*angiogenesis-independent growth of neointima*), probabil condusă de proliferarea miocitelor netede ale mediei și (2) o creștere dependentă de angiogeneză (*angiogenesis-dependent growth of neointima*). A doua etapă se caracterizează prin extinderea vaselor din adventice în tunica medie și intima vaselor.

Concluzii

1) În stadiile clinice incipiente ale bolii venoase cronice predomină hiperplazia și hipertrofia celulelor musculare netede ale mediei, mai ales, ale stratului circular.

2) În stadiile clinice avansate procesul de fibrozare a mediei declanșează și un proces de fibroză intimală (fleboscleroză).

3) Modificările histopatologice ale mediei se extind, mai târziu, asupra intimei și adventiceei.

4) Denudarea endoteliului conduce la formarea trombilor în lumenul venei (tromboflebită).

5) Densitatea microcirculației la nivelul adventiceei crește odată cu avansarea bolii venoase cronice.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

5) increasing number of microcirculatory vessels in the adventitia.

Similar changes have been detected in the saphenous vein grafts used for coronary bypass [20, 29]. Intimal hyperplasia appears to be the result of a proliferation process of fibroblasts and smooth muscle cells of the media. Intimate hyperplasia demonstrates significant deviations not only in different veins, but also across a single saphenous vein [21, 29]. Flebosclerosis or intimal fibrosis is a fibrous thickening of the intima and inner layer of the media, in which clear separation between the intima and media disappears. According to some authors, phlebosclerosis is a common phenomenon, especially in the saphenous veins, which can be explained by the high hydrostatic pressure [21].

As a result of increasing venous hypertension, the media reacts initially with hyperplasia of smooth muscle cells (especially of the circular layer), which then are subjected to a process of sclerosis. Smooth muscle cells switch from contractile to synthetic phenotype, this change could trigger a process of fibrosis in the intima and media [16, 17, 20, 26, 27].

Adventitia, the outer tunic of the vessel, has received a considerable attention in the last years [15, 30]. It contains a heterogeneous cell population, an adrenergic nervous system, a lymphatic network and *vasa vasorum*, a specialized microcirculation, which plays a major role in the biology and pathology of the vessel wall. If the vessel wall thickens, the *vasa vasorum* extend deeper into the media [30]. There is a close correlation between the expansion of the vessels of the adventitia and the extension of neointima formation. The whole process appears to be composed of two stages: (1) angiogenesis-independent growth of neointima, probably driven by the proliferation of smooth myocytes of media and (2) angiogenesis-dependent growth of neointima. The second stage is characterized by the expansion of the vessels from the adventitia into the media and intima.

Conclusions

1) At the initial clinical stages of chronic venous disease predominate the hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells, especially of the circular layer.

2) At the advanced clinical stages the process of fibrosis of the media triggers an intimal fibrosis (phlebosclerosis).

3) The histopathological changes of the media later extend to intima and adventitia.

4) The endothelial desquamation leads to thrombus formation in the vein lumen (thrombophlebitis).

5) The density of microcirculation at the level of the adventitia increases with the advancement of the chronic venous disease.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

Contribution of authors

Both authors have equally contributed to preparation and writing of the manuscript. The authors read and approved the final version of the manuscript.

Referințe / references

- Hanciuța T, Hanciuța C, Hanciuța T. Insuficiența venoasă cronică – dificultăți de diagnostic și tratament. *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie*, 2009; 8 (4): 538-542.
- Lee A, Evans C, Allan P, Ruckley C, Fowkes F. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J. Clin. Epidemiol.*, 2003; 56 (2): 171-179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654412> (accesat 12/06/2017).
- Lee A, Robertson L, Boghossian S, Allan P, Ruckley C, Fowkes F, Evans C. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, 2015; 3 (1): 18-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993676> (accesat 12/06/2017).
- Jecu A. Bolile venoase (pp. 2224-2242). În: *Tratat de patologie chirurgicală*. Sub redacția lui Angelescu N. Editura medicală, București, 2003.
- Bergan J, Bunke-Paquette N. *The Vein Book*. 2nd edition. Oxford University Press, 2014, 218p. <https://www.amazon.com/Vein-Book-John-J-Bergan/dp/0195399633>
- Badier-Commander C, Couvelard A, Henin D, Verbeuren T, Michel JB, Jacob M. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An *in situ* study. *J. Pathol.*, 2001; 193 (3): 398-407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241422> (accesat 17/06/2017).
- Ibegbuna V, Delis K, Nicolaidis A. Hemodynamic and clinical impact of superficial, deep and perforator vein incompetence. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2006; 31 (5): 535-541. [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(05\)00657-X/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(05)00657-X/fulltext) (accesat 22/09/2018).
- Bergan J, Pascarella L. Venous anatomy, physiology and pathophysiology (pp. 39-46). In: Bergan J. (ed.) *The vein book*. Burlington, San Diego, London, Elsevier Academic Press, 2007. <https://www.amazon.com/Vein-Book-John-J-Bergan/dp/0195399633> (accesat 05/06/2017).
- Elsharawy M, Naim M, Abdelmaguid E, Al-Mulhim A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2007; 6 (2): 219-224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17669815> (accesat 12/06/2017).
- Jacobs B, Andraska E, Obi A, Wakefield T. Pathophysiology of varicose veins. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, 2017; 5 (3): 460-467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411716> (accesat 22/09/2018).
- Lim C, Davies A. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br. J. Surg.*, 2009; 96 (11): 1231-1242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847861> (accesat 12/06/2017).
- Beebe H, Bergan J, Bergqvist D, Eklof B, Eriksson I, Greenfield L. *et al.* Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1996; 12 (4): 487-492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980442>.
- Eklöf B, Rutherford R, Bergan J, Carpentier P, Gloviczki P, Kistner R. *et al.* American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J. Vasc. Surg.*, 2004; 40 (6): 1248-1252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622385> (accesat 22/09/2018).
- Kasperczak J, Ropacka-Lesiak M, Breborowicz H. [Definition, classification and diagnosis of chronic venous insufficiency – part II]. *Ginek. Pol.*, 2013; 84 (1): 51-55. [Article in Polish] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23488310> (accesat 22/09/2018).
- Casian D. Fenomenul de neovasularizare – un nou aspect al problemei maladiei varicoase recurente. *Arta Medica*, 2008; 4 (31): 21-24.
- Comșa F. Cercetări histologice, histochimice și electronomicroscopice în venele varicoase. Teză de doctorat. Iași, 2010. http://www.umfiasi.ro/ScoalaDoctorala/TezeDoctorat/Teze%20Doctorat/Rezumat_Florin_Comsa.pdf
- Comșa F, Ardelean C, Amălinei C, Giușca S, Căruntu I-D. Semnificația profilului morfologic al venelor varicoase în etiopatogenia bolii varicoase. *Jurnalul de Chirurgie*, Iași, 2010; 6 (4): 481-492. http://jurnaluldechirurgie.ro/jurnal/docs/jurnal410/art%2012_vol%206_2010_nr%204.pdf
- Kirsch D, Schreiber J, Dienes H, Bottger T, Junginger T. Alterations of the extracellular matrix of venous walls in varicose veins. *Vasa*, 1999; 28 (2): 95-99. <https://europepmc.org/abstract/med/10409919> (accesat 22/09/2018).
- Kirsch D, Wahl W, Bottger T, Junginger T. [Primary varicose veins – changes in the venous wall and elastic behavior]. *Der Chirurg*, 2000; 71 (3): 300-305. <https://europepmc.org/abstract/med/10789047> (accesat 22/09/2018).
- Kockx M, Cambier B, Bortier H, De Meyer G, Van Cauwelaert P. The modulation of smooth muscle cell phenotype is an early event in human aorto-coronary saphenous vein grafts. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1992; 420: 155-162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549904>
- Langes K, Hort W. Intimal fibrosis (phlebosclerosis) in the saphenous vein of the lower limb: a quantitative analysis. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1992; 421: 127-131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1514244> (accesat 22/09/2018).
- Somers P, Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease. *Angiology*, 2006; 57 (5): 546-555. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067976> (accesat 12/06/2017).
- Wali M, Dewan M, Eid R. Histopathological changes in the wall of varicose veins. *Int. Angiol.* 2003; 22 (2): 188-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865886> (accesat 12/06/2017).
- Wali M, Eid R. Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins. *Int. Angiol.*, 2002; 21 (4): 337-343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12518113> (accesat 12/06/2017).
- Wali M, Eid R. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J. Smooth Muscle Res.*, 2002; 38 (3): 63-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12596886>
- Wali M, Eid R. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J. Smooth Muscle Res.*, 2001; 37 (5-6): 123-135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126039> (accesat 12/06/2017).
- Xiao Y, Huang Z, Yin H, Lin Y, Wang S. *In vitro* differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *J. Vasc. Surg.*, 2009; 50 (5): 1149-1154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703751> (accesat 12/06/2017).
- Gomez I, Benyahia C, Le Dall J, Payré C, Louedec L. *et al.* Absence of inflammatory conditions in human varicose saphenous veins. *Inflamm. Res.*, 2013; 62 (3): 299-308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238795>
- Marti M.-C., Bouchardy B., Cox J. Aorto-coronary by-pass with autogenous saphenous vein grafts: histopathological aspects. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1971; 352: 255-266. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00600675>
- Mulligan-Kehoe M., Simons M. *Vasa vasorum* in normal and diseased arteries. *Circulation*, 2014; 129 (24): 2557-2566. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934463> (accesat 22/09/2018).

ARTICOL DE CERCETARE

Posibilitățile tratamentului recăderilor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin: studiu descriptiv, retrospectiv

Aliona Danila^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 20.02.2018

Data acceptării spre publicare: 25.09.2018

Autor corespondent:

Aliona Danila, doctorand

Disciplina de hematologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: danila.aliona@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

The treatment possibilities of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma, stages I and II: descriptive, retrospective study

Aliona Danila^{1*}

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

Manuscript received on: 20.02.2018

Accepted for publication on: 25.09.2018

Corresponding author:

Aliona Danila, PhD fellow

Discipline of hematology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: danila.aliona@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În 10-15% din cazuri de limfom Hodgkin în stadiile locale (I și II), după obținerea remisiunilor complete, se dezvoltă recidive. Rezultatele tratamentului recidivelor LH rămân nesatisfăcătoare și sunt puțin studiate.

Ipoteza de cercetare

Dezvoltarea recidivelor la pacienții cu LH influențează negativ asupra duratei vieții și prognosticul, deseori, este nefavorabil.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cel mai frecvent, recidivele limfomului Hodgkin s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta de 18-40 ani (69%), preponderent, la femei (60%). Au predominat recidivele tardive (78%). Cea mai înaltă eficacitate a tratamentului recăderilor LH a demonstrat-o programul de polichimioterapie ABVD, remisiuni complete fiind obținute în 68,0% de cazuri.

What is not known yet, about the topic

In 10-15% of cases of Hodgkin's lymphoma in local stages (I and II), after complete remission, relapses develop. The results of treatment of HL relapses remain unsatisfactory and are poorly studied.

Research hypothesis

The development of relapses in patients with HL adversely affects the life span and the prognosis is often unfavorable.

Article's added novelty on this scientific topic

Most frequently, recurrences of Hodgkin's lymphoma developed in people aged 18-40 years (69%), predominantly in women (60%). Tardive relapses prevailed (78%). The highest treatment efficacy of relapsed HL was proven in ABVD polychemotherapy, complete remission being achieved in 68.0% of cases.

Rezumat

Introducere. Deși eficacitatea tratamentului LH este înaltă, la aproximativ 10-15% din pacienții cu LH în stadii locale, după obținerea remisiunilor complete, mai devreme sau mai târziu, se pot dezvolta recidive care influențează negativ prognosticul și speranța la viață.

Material și metode. Studiu retrospectiv, descriptiv. Datele clinice, hematologice și rezultatele tratamentului au fost

Abstract

Introduction. Although the treatment effectiveness of HL is high, approximately 10-15% of patients with HL in local stages, after complete remission, either earlier or later may develop relapses that negatively influence the prognosis and life expectancy.

Material and methods. Retrospective, descriptive study. Clinical, haematological and treatment outcomes were studied

studiate la 72 pacienți cu recidive ale LH, diagnosticați, inițial, cu stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după terapia de primă linie. Diagnosticul de LH a fost confirmat morfologic, conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă în anul 2008 și revizuită în anul 2016 de OMS. Stadiul clinic a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Tratamentul a constat din 6-8 cicluri de polichimioterapie după schemele ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) la 28 de pacienți; CVPP (cyclophosphamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazină) – la 27 de bolnavi. În 17 cazuri, a fost aplicat un tratament combinat (polichimioterapie cu radioterapie). Statistică descriptivă.

Rezultate. Recăderile la pacienții cu remisiuni complete ale LH, diagnosticați, inițial, în stadiul I și II, au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani (69%). Au predominat recidivele tardive (78%). Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 54,2%. Programul de tratament cu o eficacitate mai înaltă a fost polichimioterapia după schema ABVD. Remisiunile complete au fost obținute, în acest caz, la 68% dintre pacienți. Supraviețuirea fără recidive la pacienții cu remisiuni complete peste 2 și 5 ani a fost de 90% și 80%, respectiv.

Concluzii. Tratamentul recăderilor limfomului Hodgkin în stadiu I-II după remisiune completă rămâne a fi slab eficient (54,2-68%), iar speranța la viață la 5 ani este de 80%.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, recăderi, tratament.

Introducere

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare care se dezvoltă din țesutul limfoid. Această maladie afectează persoanele de orice vârstă, iar curba incidenței are 2 apogeuri. Primul apogeu are loc la vârsta de la 15 ani până la 25 de ani, apoi, după o scădere semnificativă, curba începe să crească după 50 ani [1].

În ultimii 20-30 de ani s-au îmbunătățit considerabil rezultatele tratamentului la bolnavii cu LH datorită implementării și elaborării programelor contemporane de terapie. Optimizarea și standardizarea chimioterapiei au contribuit la obținerea unui procent înalt, de până la 95% de remisiuni complete în stadiile locale ale LH. Supraviețuirea de peste 10 ani la pacienții în stadiile I și II cu remisiuni complete constituie 90% și mai mult [2, 3].

Deși eficacitatea tratamentului în stadiile I și II este înaltă, la aproximativ 10-15% dintre pacienții cu LH în stadiile locale, după obținerea remisiunilor complete se dezvoltă recidive [4-7]. Prognosticul la pacienții cu recăderi deseori este nefavorabil, cu reducerea semnificativă a speranței de viață.

Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă atât în plan de diagnostic, cât și de tratament. O problemă actuală este și determinarea factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor, care vor contribui la individualizarea tratamentului.

În prezent, pentru stadiile I și II ale LH, există o tendință de a micșora intensitatea polichimioterapiei și radioterapiei pentru a evita consecințele negative atât în perioada precoce, cât și cea tardivă [8]. Deci, sarcina principală este ca tratamentul

in 72 patients with HL relapses, initially diagnosed with stages I and II, with complete remission after the first-line therapy. The HL diagnosis was morphologically confirmed, according to the International Histological and Cytological Classification of Tumor Pathology of Hematopoietic and Lymphatic Tissue, proposed in 2008 and revised in 2016 by the WHO. The clinical stage was determined according to the International Clinical Classification, adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. The treatment consisted of 6-8 cycles of polychemotherapy according to ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) regimens in 28 patients; CVPP (cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine) – in 27 patients. In 17 cases, a combined treatment (polychemotherapy with radiotherapy) was applied. Descriptive statistics.

Results. Relapses in patients with complete remission of HL, initially diagnosed in stages I and II, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years (69%). Late relapses prevailed (78%). The efficacy of relapse treatment was low, complete remission accounting for only 54.2%. The ABVD polychemotherapy was the treatment with a higher efficacy. Complete remission was obtained in 68% of patients. The relapse-free survival in patients with complete remission over 2 and 5 years was 90% and 80%, respectively.

Conclusions. Treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma in stages I-II after complete remission remains poorly effective (54.2%-68.0%) and life expectancy over 5 years is 80%.

Key words: Hodgkin's lymphoma, relapses, treatment.

Introduction

Hodgkin's lymphoma (HL) is a tumor that develops from lymphoid tissue. This disease affects people of all ages, and the incidence curve has two peaks. The first peak occurs in people between 15 and 25 years old, then, after a significant decline the curve starts to increase after 50 years [1].

In the last 20-30 years the treatment outcomes of patients with HL have considerably improved due to the implementation and development of contemporary therapy regimens. Optimization and standardization of chemotherapy have helped to achieve a high percentage of up to 95% of complete remission of HL in local stages. The survival over 10 years in the first and second-stage patients with complete remission is 90% and more [2, 3].

Although the treatment efficacy in stages I and II is high, approximately 10-15% of patients with HL in the local stages, after complete remission develop relapses [4-7]. The prognosis in patients with relapses is often unfavorable, with a significant reduction in life expectancy.

The relapsed HL poses a significant problem both in diagnosis and treatment. The determination of relapse risk factors is a current problem since it will also help to individualize the treatment.

Currently, for HL stages I and II, there is a tendency to decrease the intensity of polychemotherapy and radiotherapy to avoid negative consequences both in the early and late stages [8]. Therefore, the primary task is that the treatment perfor-

efectuat să posede o eficacitate maximă, cu o toxicitate minimă [9]. Astfel, alegerea tacticii de tratament va fi în funcție de prezența sau lipsa factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor.

Pacienții cu factori de prognostic nefavorabil vor necesita un tratament mai intensiv, comparativ cu ceilalți.

În tratamentul recidivelor de LH, în ultimii ani, se utilizează programe de terapie intensivă ca BEACOPP escaladat (cyclophosphamidă, etoposidă, procarbazine, vincristină, bleomicină, prednisolon) și altele [10, 11]. În cazurile de recăderi a LH, se face accent pe doze mari de chimioterapie, cu autotransplant sau alotransplant al măduvei oaselor [12, 13]. Însă, autotransplantul și alotransplantul de măduvă osoasă nu este disponibil și accesibil în toate cazurile din varia motive. Din aceste considerente, studierea rezultatelor diferitor metode de tratament va contribui, probabil, la optimizarea și individualizarea terapiei pacienților cu LH recidivant.

Material și metode

Design-ul studiului este unul de tip retrospectiv, descriptiv. Au fost studiate aspectele clinice și rezultatele tratamentului la 72 de pacienți cu recăderi ale LH, diagnosticați, inițial, cu stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după finalizarea terapiei de primă linie.

Protocolul de cercetare a obținut avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces-verbal nr. 34 din 19.06.2014).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- vârsta pacientului ≥ 18 ani;
- bolnavi cu recăderi sau avansare a LH, diagnosticați, inițial, în stadiile I și II, cu remisiuni complete, obținute după finalizarea terapiei de primă linie;
- statutul de performanță ≤ 2 puncte pe scara ECO G/OMS;
- pacienți eligibili pentru tratamentul cu polichimioterapie și în combinație cu radioterapie;
- existența datelor monitorizării în dinamică.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- lipsa datelor care confirmă cu certitudine diagnosticul de LH;
- statutul de performanță > 2 puncte pe scara ECOG/OMS;
- pierderea posibilității monitorizării în dinamică a cazului.

Parametrii înregistrați ai studiului au fost: sexul, vârsta, stadiul bolii, cazul de răspuns complet (remisiune completă), parțial (remisiune parțială) sau de boală stabilă (stabilizarea procesului tumoral), cazul de boală progresivă (tratament fără efect), durata monitorizării și cazurile de deces.

Din registrele medicale, au fost colectate datele retrospective ale pacienților care au îndeplinit criteriile de includere în perioada 01.11.2013-31.10.2017. În total, au fost documentate 72 de cazuri. Diagnosticul, tratamentul și evidența pacienților incluși în studiu au fost efectuate în Centrul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. Datele au fost colectate din fișele de ambulator și foile de observație ale pacienților din staționar. Diagnosticul, în toate cazurile, a fost confirmat morfologic conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă în 2008 și revizuită în anul

med should have maximum efficacy with minimal toxicity [9]. Thus, the choice of treatment tactics will depend on the presence or absence of relapse risk factors.

Patients with unfavorable prognostic factors will require more intensive treatment than others. Intensive care programs such as Escalated BEACOPP (cyclophosphamide, etoposide, procarbazine, vincristine, bleomycin, prednisolone) and others [10, 11] have been used in recent years in the treatment of relapsed HL. In cases of relapsed HL, high doses of chemotherapy, bone marrow autotransplant or allotransplant are used [12, 13]. However, bone marrow autotransplant and allotransplant are not available and accessible in all cases for various reasons. For these reasons, studying the results of different treatment methods will probably help optimize and individualize the therapy in patients with relapsed HL.

Material and methods

The study design is retrospective, descriptive. Clinical aspects and treatment outcomes were studied in 72 patients with relapsed HL, initially diagnosed with stages I and II, with complete remission after the first-line therapy.

The Research Protocol has obtained the positive opinion of the Research Ethics Committee (Minutes no. 34 of 19.06.2014).

The inclusion criteria in the study were:

- patient age ≥ 18 years;
- patients with relapsed or progressive HL, initially diagnosed in stages I and II with complete remission after the first-line therapy;
- ECO G/WHO performance status ≤ 2 ;
- patients eligible for polychemotherapy combined with radiotherapy;
- available follow-up data.

Exclusion criteria from the study were:

- lack of data confirming the diagnosis of HL;
- ECOG / WHO performance status > 2 ;
- lack of available follow-up data.

The parameters recorded in the study were: sex, age, stage of disease, complete response (complete remission), partial response (partial remission) or stable disease (tumor process stabilization), progressive illness (lack of treatment effect), follow-up and deaths.

From the medical records, the retrospective data of patients who met the inclusion criteria within 01.11.2013 and 31.10.2017 were collected. Overall, 72 cases have been documented. The diagnosis, treatment and follow-up of the patients included in the study were performed in the Hematologic Center and Diagnostic Consulting Center of the Oncological Institute. The data were collected from out-patient and in-patient medical records and medical forms. The diagnosis in all cases was morphologically confirmed according to the International Histological and Cytological Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphatic Tissue, proposed in 2008 and revised by WHO in 2016 [14-16]. For this purpose, histological and immunohistochemical methods were used as well as monoclonal antibodies (CD15, CD30) of the material obtained in the biopsy of enlarged lymph nodes, other organs or tissues.

2016 de OMS [14–16]. În acest scop, au fost folosite metode histologice și imunohistochimice, cu utilizarea de anticorpi monoclonali (CD15, CD30) ale materialului obținut la biopsia ganglionilor limfatici măriți, altui organ sau țesut.

Gradul de răspândire al procesului tumoral al recidivelor de LH (stadiul clinic) a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru determinarea gradului de răspândire a recidivelor LH, au fost utilizate: examenul fizic, radiologic, ultrasonografie, tomografia computerizată, trepanobiopsia osului iliac etc.

Tratamentul a constat din 6-8 cicluri de polichimioterapie după schemele ABVD (doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină) la 28 de pacienți, CVPP (cyclophosphamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazină) – la 27 de bolnavi. În 17 cazuri, a fost aplicat un tratament combinat (polichimioterapie + radioterapie). Schema de tratament ABVD a fost aplicată la pacienții cu recăderi tardive, la care, inițial, remisiunea completă a fost obținută după utilizarea schemei respective de polichimioterapie, sau cu recidive precoce, apărute după aplicarea schemei CVLP, sau în cazul pacienților, la care remisiunea completă a fost obținută după aplicarea altor scheme de polichimioterapie.

Schema CVLP a fost administrată la pacienții cu recidive tardive, la care remisiunea completă a fost obținută tot după această schemă de polichimioterapie, sau în cazul recidivelor precoce, apărute după aplicarea schemei ABVD.

Tratamentul combinat a fost efectuat în cazurile când au rămas focare reziduale după polichimioterapie, fiind aplicată radioterapia (RT).

Statistică descriptivă. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative.

Rezultate

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu recăderi ale LH, diagnosticat, inițial, în stadiul I-II și cu remisiune completă după prima linie de tratament, au avut vârsta de 18-40 de ani. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la femei (57%) decât la bărbați (43%) (Tabelul 1).

La majoritatea pacienților (78%) au fost înregistrate recidive tardive. Recidive precoce au fost diagnosticate doar în 22% din cazuri (Tabelul 2). Atât în cazul recidivelor precoce, cât și celor tardive, a predominat avansarea procesului tumoral (44% și 62%, respectiv). Recidivele locale au fost constatate la 15 (20,8%) bolnavi. Recăderi locale și avansarea LH au avut loc în 15 (21%) cazuri (Tabelul 2).

The degree of tumour spread of relapsed HL (clinical stage) was determined according to the International Clinical Classification adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. To determine the extent of relapsed HL, the following examination methods have been used: physical examination, radiography, ultrasonography, computed tomography, iliac bone trepanbiopsy etc.

The treatment consisted of 6-8 cycles of polychemotherapy based on ABVD regimens (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in 28 patients, CVPP (cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine) in 27 patients. In 17 cases, combined treatment (polychemotherapy + radiotherapy) was applied. The ABVD treatment regimen was applied to patients with late relapses, who initially had complete remission after using the above mentioned polychemotherapy regimen or with early relapses that occurred after the CVLP regimen, or in the case of patients whose full remission was obtained after the application of other polychemotherapy regimens.

The CVLP regimen was administered to patients with late recurrences, in whom complete remission was also obtained after this polychemotherapy regimen, or in the case of early recurrences following the application of the ABVD regimen.

The combined treatment was performed in cases where residual foci after polychemotherapy remained, radiotherapy (RT) being applied as well. Descriptive statistics. The data are presented as absolute and relative values.

Results

More than half of patients with relapsed HL, initially diagnosed in stages I-II and with complete remission after the first line of treatment, were 18-40 years old. The recurrence frequency was higher in females (57%) than in males (43%) (Table 1).

Late recurrences were reported in most patients (78%). Early recurrences were only diagnosed in 22% of cases (Table 2). Tumor progression prevailed in both early and late recurrences (44% and 62%, respectively). Local recurrences were found in 15 (20.8%) patients. Local remission and progression of HL occurred in 15 (21%) cases (Table 2).

Most recurrences (86%) were diagnosed in patients with nodular sclerosis HL. In the mixed-cellularity HL, relapses developed in 8 (11%) patients. In patients with lymphocyte predominant HL, recurrence was found in only 2 (3%) cases.

The staging of recurrences was performed according to

Tabelul 1. Distribuția pacienților cu recăderi ale LH în funcție de vârstă și sex.

Table 1. Distribution of patients with recurrence of HL according to age and gender.

Categorii de vârstă <i>Age groups</i>	Total pacienți, n (%) <i>Total patients, n (%)</i>	Repartizarea pe sexe / <i>gender repartition</i>	
		Bărbați / <i>men</i>	Femei / <i>women</i>
18–40 ani / <i>years old</i>	50 (69%)	20 (40%)	30 (60%)
41–60 ani / <i>years old</i>	20 (28%)	9 (45%)	11 (55%)
>60 ani / <i>years old</i>	2 (3%)	2 (100%)	0 (0%)
Total	72 (100%)	31 (43%)	41 (57%)

Tabelul 2. Distribuirea pacienților cu recăderi în funcție de perioada apariției și caracterul lor.
Table 2. Distribution of patients with relapses depending on the occurrence period and character.

Perioada apariției recăderilor <i>Relapse occurrence</i>	Total	Caracterul recidivei / <i>relapse character</i>		
		Locală, n (%) <i>Local, n (%)</i>	Locală cu avansare, n (%) <i>Local with progression, n (%)</i>	Avansare, n (%) <i>Progression, n (%)</i>
Precoce (≤ 12 luni) <i>Early (≤ 12 months)</i>	16 (22%)	4 (25%)	5 (31%)	7 (44%)
Tardivă (> 12 luni) <i>Late (> 12 months)</i>	56 (78%)	11 (20%)	10 (18%)	35 (62%)

Tabelul 3. Distribuirea pacienților cu recăderi ale LH în funcție de stadiul clinic conform Clasificării Clinice Internaționale (Ann-Arbor, 1971).

Table 3. Distribution of patients with HL relapses depending on the clinical stage according to the International Clinical Classification (Ann-Arbor, 1971).

Stadiul clinic <i>Clinical stage</i>	Pacienți, n (%) <i>Patients, n (%)</i>
I	23 (32%)
II	22 (31%)
III	6 (8%)
IV	21 (29%)

Tabelul 4. Rezultatele imediate ale terapiei pacienților cu recăderi ale LH în funcție de metoda de tratament.
Table 4. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on the treatment method.

Metoda de tratament <i>Treatment method</i>	Remisiune completă, n (%) <i>Complete remission, n (%)</i>	Remisiune parțială, n (%) <i>Partial remission, n (%)</i>	Fără efect, n (%) <i>Lack of effect, n (%)</i>
ABVD	19 (68%)	2 (7%)	7 (25%)
CVPP	14 (52%)	5 (18%)	8 (30%)
PChT + RT	6 (35%)	6 (35%)	5 (30%)

Notă: ABVD – doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină; CVPP – ciclofosamidă, vinblastină, prednisolon, procarbazine; PChT + RT – polichimioterapie + radioterapie.

Note: ABVD – doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine; CVPP – cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone, procarbazine; PCT + RT – polychemotherapy + radiotherapy.

Majoritatea recidivelor (86%) au fost diagnosticate la pacienții cu LH varianta scleroză nodulară. În varianta mixt-celulară a LH, recidive s-au dezvoltat la 8 (11%) pacienți. La bolnavii cu varianta cu predominare limfoidă a LH, recidive au fost constatate doar în 2 (3%) cazuri.

Stadializarea recidivelor a fost efectuată conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Astfel, stadiul I a fost constatat la 23 (32%) de bolnavi, stadiul II – la 22 (31%) de pacienți, stadiul III – la 6 (8%) pacienți și stadiul IV – în 21 (29%) de cazuri.

Analiza rezultatelor imediate ale tratamentului recidivelor la pacienții cu stadiul I și II ale LH, în funcție de metoda de tratament, a arătat că eficacitatea curativă generală a fost de 72%. Remisiuni complete au fost obținute doar la puțin mai mult de jumătate dintre pacienți (54%). Procentul remisiunilor complete a fost mai înalt în cazurile de utilizare a polichimioterapiei după schema ABVD (68%), spre deosebire de CVPP (52%). Polichimioterapia ABVD este considerată a fi o schemă mai intensă. Remisiunile complete după tratamentul

the International Clinical Classification adopted in Ann-Arbor (USA) in 1971. Thus, stage I was found in 23 (32%) patients, stage II – in 22 (31%) patients, stage III – in 6 (8%) patients and stage IV – in 21 (29%) of cases.

The analysis of the immediate results of relapse treatment in patients with HL stages I and II, according to the treatment method, showed that the overall therapeutic efficacy was 72%. Complete remission was obtained in just over half of the patients (54%). The percentage of complete remission was higher in cases of the ABVD polychemotherapy (68%), as opposed to CVPP (52%). The ABVD polychemotherapy is considered to be a more intense regimen. Complete remission after combined chemotherapy and radiotherapy was 35% (Table 4). Radiotherapy was applied in the regions of residual tumors after polychemotherapy; however, not in a high percentage (35.3%), it contributed to complete remission.

The analysis of the treatment outcomes in patients with relapsed HL, initially diagnosed with stages I and II, according to the relapse status, found that the overall efficacy was higher

Tabelul 5. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LH în funcție de stadiul recidivei.
Table 5. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on the relapse stage.

Stadiul clinic Clinical stage	Remisiune completă, n (%) Complete remission, n (%)	Remisiune parțială, n (%) Partial remission, n (%)	Fără efect, n (%) Lack of effect, n (%)
I	14 (61%)	2 (9%)	7 (30%)
II	13 (59%)	2 (9%)	7 (32%)
III	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)
IV	9 (43%)	7 (33%)	5 (24%)

Tabelul 6. Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recăderi ale LH în funcție de vârstă.
Table 6. Immediate treatment results in patients with relapsed HL depending on age.

Grupe de vârstă Age groups	Remisiune completă, n (%) Complete remission, n (%)	Remisiune parțială, n (%) Partial remission, n (%)	Fără efect, n (%) Lack of effect, n (%)
21-40	25 (50%)	11 (22%)	14 (28%)
41-60	12 (60%)	2 (10%)	6 (30%)
>60	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

combinat chimio-radioterapeutic au constituit 35% (Tabelul 4). Radioterapia a fost aplicată în regiunile tumorilor reziduale după polichimioterapie; totuși, la un procent nu mare (35,3%), dar a contribuit la obținerea remisiunilor complete.

Analiza rezultatelor tratamentului recidivelor pacienților cu LH, diagnosticăți, inițial, cu stadiile I și II, în funcție de stadiul recidivelor, a constatat că eficacitatea generală a fost mai înaltă în stadiul I și II (60,9% și 59,1%), cu descreștere treptată în stadiul IV (42,9%).

Remisiunile complete la pacienții cu recidive stadiul I au fost înregistrate în 60,9% din cazuri, spre deosebire de bolnavii cu stadiul IV, la care remisiunile complete au fost obținute doar în 42,9% din cazuri (Tabelul 5).

Studiul rezultatelor tratamentului recidivelor LH în funcție de vârstă a aratat că rata remisiunilor complete obținute a fost puțin mai înaltă în grupul de vârstă 41-60 de ani, față de pacienții cu vârsta între 18-40 de ani (60,0% și 50,0%, respectiv) (Tabelul 6). La vârsta de peste 60 de ani, au fost doar doi bolnavi și la ambii au fost obținute remisiuni complete. Însă, din cauza numărului mic de pacienți, nu este posibil de emis concluzii veridice.

Supraviețuirea fără recidive peste 2 și 5 ani la pacienții cu remisiuni complete a fost de 90,3% și 77,9%, respectiv. Aceste date ne arată că în cazurile de obținere a remisiunilor complete la pacienții cu recăderi, acestea pot fi de lungă durată și într-un procent destul de înalt (77,8%) – chiar vindecare. Astfel, în cazurile de recăderi ale LH, este necesar de intensificat tratamentul cu scheme de polichimioterapie mai agresive, pentru a obține remisiuni complete. Aceasta se referă, îndeosebi, la persoanele tinere (18-40 ani), la care recăderile au fost mai frecvente și rezultatele tratamentului au fost cu o eficacitate mai joasă.

Discuții

Limfomul Hodgkin prezintă o neoplazie limfoproliferativă, cu potențial înalt de vindecare, caracterizată printr-o varietate de caracteristici morfologice, manifestări clinice și diferit răs-

in stages I and II (60.9% and 59.1%), with gradual decrease in stage IV (42.9%). Complete remission in patients with relapses at stage I was recorded in 60.9% of cases, unlike stage IV patients, in whom complete remission was obtained in only 42.9% of cases (Table 5).

The study of the treatment results of relapsed HL by age showed that the complete remission rate was slightly higher in the age group 41-60 years compared to patients aged 18-40 years (60.0% and 50.0%, respectively) (Table 6). At the age of 60, there were only two patients, and both had complete remission. However, because of the small number of patients, it is not possible to make accurate conclusions.

The relapse-free survival over 2 and 5 years in patients with complete remission was 90.3% and 77.9%, respectively. These data show that in cases of complete remission in patients with relapses, these may be long-lasting and in a fairly high percentage (77.8%) – even recovery. Thus, in cases of relapsed HL, it is necessary to intensify the treatment with more aggressive polychemotherapeutic regimens, in order to achieve complete remission. This refers, in particular, to young people (18-40 years), where the relapses were more frequent and the treatment outcomes were less effective.

Discussion

Hodgkin's lymphoma presents a lymphoproliferative neoplasm with a high 7 recovery potential, characterized by a variety of morphological features, clinical manifestations and different responses to treatment [1, 17, 18]. At present, HL is classified as two distinct disease entities: NLPHL – nodular lymphocytic predominant HL and CHL – classical HL [19, 20]. In fact, these 2 histological subtypes have different clinical presentations, age distributions and prognoses.

The treatment outcomes have shown that people aged 18-40 years have a less favorable prognosis. In the western countries, this disease accounts for 11% of lymphomas and has a peak distribution in young people (25-35 years) who are able to work [21, 22].

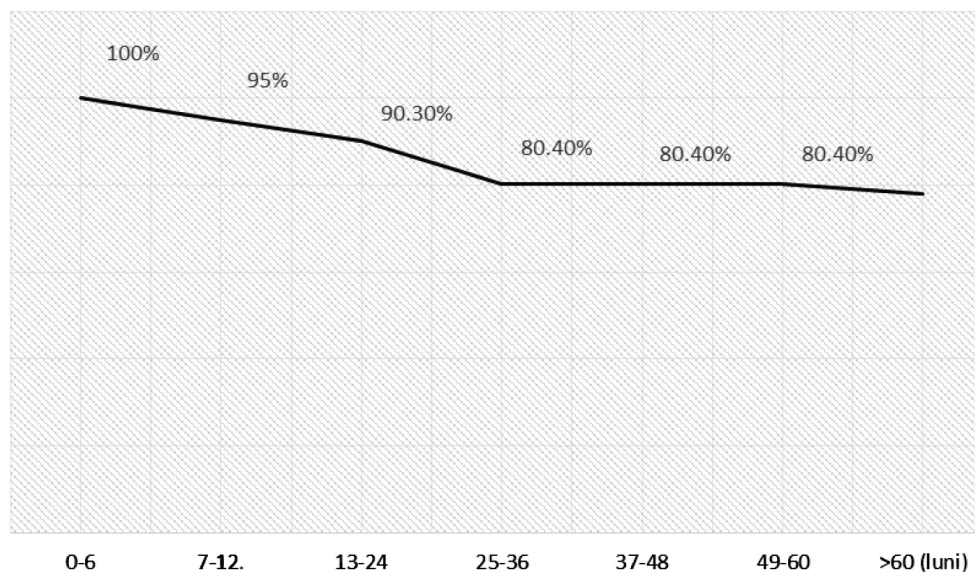


Fig. 1 Rata de supraviețuire la 60 de luni a pacienților cu remisiune completă după prima recădere.

Fig. 1 The survival rate over 60 months in patients with complete remission after the first relapse.

puns la tratament [1, 17, 18]. În prezent, LH este clasificat ca două entități distincte ale bolii: NLPHL – LH nodular cu predominare limfocitară și CHL – LH clasic [19, 20]. De fapt, aceste 2 subtipuri histologice au diferite prezentări clinice, distribuții de vârstă și prognoze.

Rezultatele tratamentului au arătat că persoanele cu vârsta de 18-40 ani prezintă un grup cu un prognostic mai puțin favorabil. În țările occidentale, această maladie ocupă 11% din limfoame și are o distribuție cu un apogeu la persoanele tinere (25-35 de ani), apte de muncă [21, 22].

În studiul efectuat s-a constatat că recăderile care s-au dezvoltat la pacienții cu LH diagnosticați, inițial, în stadiile I și II cu remisiuni complete, au avut loc, mai frecvent, la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani. Această vârstă, așadar, prezintă un factor de risc de dezvoltare a recăderilor. Mai frecvent, recidivele s-au dezvoltat la pacienții cu varianta scleroză nodulară a formei clasice a LH și rar – în formele mixt-celulară și depleție limfoidă, ceea ce a fost evidențiat în studiul nostru.

Recidivele LH prezintă o problemă destul de importantă și în plan de tratament. În literatură nu sunt elucidate rezultatele tratamentului recidivelor care au apărut la pacienții cu stadiile locale I și II ale LH. În majoritatea lucrărilor, sunt incluși nu doar pacienții cu recăderi ale LH, dar și bolnavii cu formele refractare ale maladii, formând un singur grup de studiu [23, 24]. De obicei, sunt analizate toate stadiile împreună sau, mai frecvent, doar stadiile generalizate [25, 26].

Se poate de menționat că eficacitatea tratamentului a fost în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, vârstă și schema de PChT care a fost aplicată. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în stadiile locale ale recăderilor, la pacienții cu vârsta de 41-60 de ani și după aplicarea PChT conform schemei ABVD.

E de menționat că, indiferent de metoda de tratament, de vârstă pacienților sau de gradul de răspândire al procesului

The study allowed to find that relapsed HL, developed in patients with initially diagnosed stages I and II with complete remission, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years. Therefore, this age presents a risk factor for the development of relapses. More frequently, recurrences have developed in patients with nodular sclerosis of classical HL and rarely in mixed-cellularity and lymphoid depletion forms, as highlighted in our study.

The relapsed HL is a rather important problem in treatment. The literature does not elucidate the treatment results of relapses in patients with HL, local stages I and II. In most literature, not only patients with relapsed HL, but also patients with refractory HL are included, forming a single study group [23, 24]. Typically, all stages are analyzed together, or, more commonly, only generalized stages [25, 26].

It can be noted that the treatment efficacy was based on the degree of spread of the tumor process, the age and the applied polychemotherapy regimen. The treatment efficacy was higher in local relapses, in patients aged 41-60 years and after polychemotherapy administration according to the ABVD regimen.

It should be highlighted that regardless of the treatment method, the patients age or the degree of spread of the tumor process, the treatment efficacy was low. Complete remission was achieved only in 54.2% of cases, unlike primary patients, where complete remission can be achieved in 90-95% [2, 3].

The relapse-free survival over 2 and 5 years after treatment in patients with relapses and complete remission accounted for 90.3% and 80.4%, respectively. These data indicate that there is a need for an intensified treatment in cases of relapsed HL, as achieving complete remission contributes to the recovery of these patients.

Finally, we believe that the strong point of the current study is that the 18-40 year-old patients are at increased risk for

tumoral, eficacitatea tratamentului a fost joasă. Remisiuni complete au fost obținute doar în 54,2% din cazuri, spre deosebire de pacienții primari, la care remisiunea completă se poate obține în 90-95% [2, 3].

Supraviețuirea fără recidive peste 2 și 5 ani după tratamentul efectuat la pacienții cu recăderi și remisiuni complete a constituit, respectiv, 90,3% și 80,4%. Aceste date ne indică la necesitatea intensificării tratamentului în cazurile de recăderi ale LH, deoarece obținerea remisiunilor complete contribuie la vindecarea acestor pacienți.

În cele din urmă, considerăm că punctele forte ale studiului prezent sunt constatarea faptului, că grupul de pacienți cu vârsta 18-40 de ani prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea recăderilor LH, comparativ cu alte vârste. De asemenea, s-a constatat că cea mai optimală schemă de polichimioterapie s-a dovedit a fi ABVD.

Din punctele slabe ale studiului menționăm caracterul lui retrospectiv, eșantionul relativ mic de pacienți, lipsa posibilității de folosire a tratamentului cu doze mari de chimioterapeutice și cel de autotransplant în Republica Moldova.

Concluzii

- 1) Recăderile la pacienții cu remisiuni complete ale LH, diagnosticate, inițial, în stadiul I și II, au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-40 de ani (69%). Au predominat recidivele tardive (78%).
- 2) Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 54,2%.
- 3) Programul de tratament cu o eficacitate mai înaltă a fost polichimioterapia după schema ABVD. Remisiunile complete au fost obținute, în acest caz, la 68% dintre pacienți.
- 4) Supraviețuirea fără recidive la pacienții cu remisiuni complete peste 2 și 5 ani a fost de 90% și 80%, respectiv.

Referințe / references

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N., Pileri S., Stein H., Thiele J., Vardiman J. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC Press. Lyon, 2008.
2. Campo E., Swerdlow S., Harris N. *et al.* The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concept and practical applications. *Blood*, 2011; 117: 5019-5032.
3. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127 (20): 2375-2390.
4. Demina E. Limfogranulematoz. Klinicheskaya oncogematologiya. Ed: Volkova M., Meditsina, 2001; 314-315 [publication in Russian].
5. Cavali F. Hodgkin's disease: treatment of relapsed disease. 2014; annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/159.full.pdf
6. Plotnikova A. Pervichno-refraktornie formi i retsidivy limfomy Hodgkina. Avtoreferat dissertatsii kand. med. nauk, 2012 [publication in Russian].
7. Yuen A., Homing S. Hodgkin's disease: management of first relapse. *Oncology*, 1996; 10: 2.
8. Canellos G., Mauch Peter M. Treatment of relapse of classical Hodgkin lymphoma after initial chemotherapy. <http://www.update.com/contents/treatment-of-relapse-of-classical-hodgkin-lymphoma-after-initial-chemotherapy>, 2011.
9. Dryver E., Jernstrom H., Tompkins K. *et al.* Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *British Journal of Cancer*, 2003; 89: 482-486.
10. Specht L., Gray R., Clarke M., Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomised trials involving 3888 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 830.
11. Meyer R., Hoppe R. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Hematology*, 2012; 1: 313-321.
12. Radford J. Early stage Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.*, 2015; 33: 84-86.

developing relapsed HL compared to other ages. It has also been found that ABVD has shown to be the most optimal polychemotherapy regimen.

The retrospective character of the study is one of the weak points, as well as the relatively small sample of patients, impossibility to use high-dose chemotherapy and autotransplant treatment in the Republic of Moldova.

Conclusions

- 1) Relapses in patients with complete remission of HL, initially diagnosed in stages I and II, occurred more frequently in subjects aged 18-40 years (69%). Tardive relapses prevailed (78%).
- 2) The treatment efficacy of relapses was low, complete remission accounting for only 54.2%.
- 3) The ABVD polychemotherapy had a higher treatment efficacy, complete remission being achieved in 68% of patients.
- 4) Relapse-free survival in patients with complete remission over 2 and 5 years was 90% and 80%, respectively.

13. Gaudio F, Giordano A, Pavone V. *et al.* Outcome of very late relapse in patients with Hodgkin's lymphomas. *Advances in Hematology*, 2011; 6.
14. Demina E. Sovremennoe lechenie limfomi Hodgkina limfogranulematoza. <http://ykol.ru/medic/article-14210> [publication in Russian].
15. Gillis B. Current and emerging strategies for managing relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. www.onclive.com/publication/obth/2012/october-2012.
16. Sureda A, Canals C, Reyers A. *et al.* Allogenic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-AZZO study – a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Limfomas / Transplante de Medula Osea (GES/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 2012; 97; 2: 310-317.
17. Blohina N, Perevodchikova N. Himioterapia opuholevih zabolovaniy. *Meditsina*, 1984. 303 p. [publication in Russian].
18. Tolmacheva N, Korjov V. Roly immunokorregiruiushey terapii v kompleksnom lechenii limfogranulematoza. Syezd onkologov stran SNG. Materiali syezda, chasty I, 1996; pp. 148-149. [publication in Russian].
19. Mani H, Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009; 9: 206-216.
20. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer*, 2009; 9: 15-27.
21. Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15 to 29 year-old by primary site. *Oncologist*, 2006; 11 (6), 590-601.
22. Volkova M. Klinicheskaya oncogematologiya. Rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izd. [Clinical oncology manual for medical practitioners 2nd ed.]. *Meditsina*, 2007; 679-680. [publication in Russian].
23. Brusamolino E, Carella A. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematol*, 2007; 92 (1): 6-10.
24. Kuruville J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2001; 117 (16): 4208-4217.
25. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *ASH Education book*, 2001; pp. 310-316.
26. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339 (21): 1506-1514.



ARTICOL DE CERCETARE

Optimizarea activității asistenților medicali în promovarea sănătății la nivel comunitar

Angela Baroncea^{1*}, Tudor Grejdean^{1†}

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

Data primirii manuscrisului: 26.12.2016
Data acceptării spre publicare: 20.08.2018

Autor corespondent:

Angela Baroncea, doctorand
Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: abaroncea@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

Optimizing the activity of nurses in promoting health at community level

Angela Baroncea^{1*}, Tudor Grejdean^{1†}

¹Chair of social medicine and health management „Nicolae Testemițanu”, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.12.2016
Accepted for publication on: 20.08.2018

Corresponding author:

Angela Baroncea, PhD fellow
Chair of social medicine and health management „Nicolae Testemițanu”
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
Ștefan cel Mare si Sfânt ave., 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: abaroncea@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rolul activității asistenților medicali în promovarea sănătății populației la nivel comunitar, deocamdată, nu a fost studiat suficient în condițiile actuale ale sistemului autohton de sănătate.

Ipoteza de cercetare

Asistenții medicali joacă un rol important în promovarea sănătății populației la nivel comunitar, contribuind la reducerea, pe termen lung, a morbidității generale și a cheltuielilor pentru sănătate.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Promovarea sănătății în rândul populației, prin modificarea de atitudine, convingeri, acțiuni și comportamente diminuează, în timp, morbiditatea generală, fapt urmat de un impact socio-economic pozitiv. Asistenții medicali joacă un rol important în promovarea sănătății, iar creșterea competențelor lor în domeniul respectiv va ameliora, treptat, și nivelul de informare al populației.

Rezumat

Introducere. Obiectivul principal al promovării sănătății, de la nivelul individului și al macrogrupului familial până la nivelul societății constă în modificarea comportamentelor și obiceiurilor pentru a le face favorabile sănătății. Pentru aceasta este nevoie de timp și de educație permanentă. Asistenții medicali sunt persoanele cele mai apropiate de populație și

What is not known yet, about the topic

The role of nurses' activity in promoting community health at the community level has not yet been sufficiently studied under the current conditions of the national health system.

Research hypothesis

Nurses play an important role in promoting community health at Community level, contributing to a reduction in overall long-term morbidity and health expenditure.

Article's added novelty on this scientific topic

Promoting health among the population by changing attitudes, beliefs, actions and behaviors diminishes over time the overall morbidity, followed by a positive socio-economic impact. Nurses play an important role in promoting health, and increasing their skills in the field will also gradually improve the level of information for the population.

Abstract

Introduction. The main objective of promoting health, from individual and family macrogrup to society, is to change behaviors and habits to make them more health-friendly. This requires time and continuous education. Nurses are the people closest to the population and it is necessary to involve them more closely in the process. By systematically using

este necesar de a le implica mai mult în procesul respectiv. Prin utilizarea sistematică a instrumentelor de promovare a sănătății, ei pot contribui la ameliorarea și fortificarea sănătății populației la nivel comunitar.

Material și metode. În studiu au fost incluși 368 de asistenți medicali, 294 de medici experți, 384 de respondenți din rândul populației. Acumularea informației a fost realizată în intervalul de timp 2011-2014, prin colectarea datelor din literatura științifică, extragerea informației din documentația medicală, chestionarea grupurilor-țintă. Pentru realizarea studiului, au fost elaborate, apoi aplicate: chestionarul de evaluare al nivelului de cunoștințe în promovarea sănătății populației la nivel comunitar; chestionarul de evaluare al nivelului de cunoștințe al asistenților medicali în promovarea sănătății populației; chestionarul de evaluare a contribuției asistenților medicali în promovarea sănătății populației la nivel comunitar, în viziunea experților, precum și fișa de evidență individuală a timpului de muncă.

Rezultate. Cercetarea dată a scos în evidență rolul incontestabil al asistenților medicali în promovarea sănătății la nivel comunitar. Cu toate că o durată semnificativă de timp este acordată activităților de promovare a sănătății, nivelul insuficient al cunoștințelor în domeniu nu permit crearea unui impact favorabil plinar, pe termen lung, în societate. Promovarea profesionistă a modului de viață sănătos, prin modificarea atitudinilor, convingerilor și comportamentului persoanelor, reduce, pe termen lung morbiditatea generală, urmată de o reducere corespunzătoare a cheltuielilor de sănătate.

Concluzii. Asistenții medicali, beneficiind de formare medicală continuă prospectivă în promovarea sănătății și educație pentru sănătate, pot contribui la optimizarea promovării sănătății populației prin promovarea unui mod și stil de viață sănătos, pot ajuta pacienții să identifice riscurile comportamentului pentru sănătate, să înțeleagă ce se întâmplă, să conștientizeze necesitatea respectării recomandărilor de tratament și a normelor unui stil de viață sănătos pentru a preveni consecințele și complicațiile. Incluziunea funcției de „asistent medical în promovarea sănătății” în statele de personal ale CS ar fi o altă metodă în acest sens.

Cuvinte cheie: optimizarea promovării sănătății, contribuția asistenților medicali în promovarea sănătății, formare medicală continuă prospectivă.

Introducere

Promovarea sănătății presupune o abordare multidimensională de îmbunătățire a stării de sănătate, care include activități de educație, promovarea unor schimbări comportamentale și de stil de viață, politici și măsuri legislative [1, 2].

O contribuție importantă în promovarea sănătății revine asistenților medicali, care sunt persoane-cheie în sensul respectiv, fiind un furnizor de valori orientative, necesare sănătății. Populația, în general, este receptivă la informațiile referitoare la sănătate [3].

Cu toate că promovarea sănătății oferă informații și sfaturi benefice populației, totuși, există o tendință de reticență, opunere față de recomandările date. Acest fenomen a fost

health promotion tools, they can help improve and strengthen community health at the community level.

Material and methods. The study included 368 nurses, 294 expert doctors, 384 respondents from among the population. The gathering of information was carried out in the period 2011-2014, by collecting data from scientific literature, extracting information from medical documentation, and questioning the target groups. In order to carry out the study, a questionnaire assessing the level of knowledge in the promotion of community health at the community level was developed and then applied, a questionnaire assessing the level of knowledge of nurses in promoting the health of the population; a questionnaire assessing the contribution of nurses in promoting community-based health at Community level, as seen by experts, as well as the record of individual working time.

Results. This research has highlighted the indisputable role of nurses in promoting health at Community level. Although a significant amount of time is devoted to health promotion activities, the insufficient level of knowledge in the field does not allow the creation of a long-term, favorable plenary in society. The professional promotion of healthy lifestyles, by altering attitudes, beliefs and people's behaviors, reduces long-term morbidity, followed by a corresponding reduction in health expenditure.

Conclusions. Nurses, benefiting from continued prospective medical training in health promotion and health education, can help optimize the promotion of the health of the population by promoting a healthy lifestyle, can help patients identify risks of health behavior, to understand what is happening, to become aware of the need to comply with treatment recommendations and healthy lifestyle rules to prevent consequences and complications. The introduction of the position of „medical assistant in health promotion” in the HC staff would be another method for this purpose.

Key words: optimizing health promotion, the contribution of nurses in health promotion, prospective medical training.

Introduction

Health promotion requires a multidimensional approach to improving health, which includes educational activities, promoting behavioral and lifestyle changes, policies and legislative measures [1, 2].

An important contribution to health promotion lies with nurses, who are key people in that sense, being a provider of guideline values, necessary for health. The population is generally receptive to health information [3].

Although health promotion provides information and advice to the public, there is a tendency to reluctantly oppose these recommendations. This phenomenon has been found in interdisciplinary sociological studies, in that sanogenic approaches often remain without a palpable outcome. One explanation would be that the population is not fully aware of the risks of continuing an unhealthy way of life and the benefits of positive attitudes and behavioral changes [3, 4].

constatat de studii sociologice interdisciplinare prin faptul că demersurile sanogenice rămân, frecvent, fără un rezultat palpabil. Una din explicații ar fi că populația nu conștientizează plenar atât riscurile continuării unui mod nesănătos de viață, cât și beneficiile aduse de atitudinile și schimbările comportamentale pozitive [3, 4].

Prin urmare, informația transmisă de către personalul medical, în special, de asistenții medicali comunitari în cadrul promovării sănătății este o investiție pe termen lung, fără rezultate imediate vizibile [5, 6]. Promovarea sănătății trebuie să devină un instrument eficient de profilaxie, cu o utilizare sistematică a mijloacelor, tehnicilor și metodelor necesare dezvoltării unor conduite sanogenice responsabile [3].

Din cele menționate, starea de sănătate a populației este departe de a fi optimală, iar rata morbidității și mortalității care ar putea fi evitată, se menține ridicată. Cei mai importanți factori determinanți ai sănătății sunt condițiile sociale și cele economice, alături de condițiile de muncă și de trai. Printre alte cauze care influențează sănătatea, se numără tabagismul, alimentația nerațională, activitatea fizică, consumul de alcool, precum și atitudinea persoanelor față de sine însele și de cei din jur. Este necesară, deci, luarea unor măsuri eficiente de prevenire a cauzelor îmbolnăvirilor și de promovare a unui mod de viață sănătos [3].

Ca și premise în realizarea studiului referitor la promovarea sănătății populației de către asistenții medicali la nivel comunitar, au servit creșterea continuă a morbidității secundare modului de viață, nivelului scăzut de cunoștințe sanitare ale populației. De asemenea, un argument suplimentar a servit și lipsa funcției de asistent medical în promovarea sănătății în Centrele de Sănătate, respectiv – a formării medicale continue a asistenților medicali, bazată pe educația prospectivă.

Reieșind din cele enumerate anterior, am definit drept scop evaluarea contribuției asistenților medicali în promovarea sănătății la nivel comunitar pentru identificarea posibilităților de optimizare a activității respective.

Material și metode

Cercetarea s-a desfășurat în CEMCPMFSM (Centrul de Educare Medicală Continuă a Personalului Mediu în Medicină și Farmacie), USMF „Nicolae Testemițanu”, și în Centrele de Sănătate Olișcani, Teleșeu și Biruința (care reprezintă, astfel, zonele Nord, Centru și Sud ale Republicii Moldova). Criteriile de selectare ale localităților menționate fiind următoarele: populație omogenă, indicatori de sănătate omogeni, asigurare cu asistenți medicali, asigurare cu medici, instruire în promovarea sănătății a personalului medical.

Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” a avizat pozitiv protocolul de cercetare, care a fost examinat la ședința din 19 iunie 2012. Studiul este de tip descriptiv.

Volumul eșantioanelor a fost determinat, utilizând formula irevocabilității selective. În baza formulei respective, s-a calculat volumul eșantionului reprezentativ, datele obținute fiind: 384 de respondenți – din rândul locuitorilor, 352 – asistenți medicali și 294 de medici specialiști (experți). Respectiv, au fost înrolați 368 de asistenți medicali, 294 de medici specia-

Therefore, the information provided by medical staff, in particular, community health nurses in health promotion is a long-term investment with no immediate visible results [5, 6]. Health promotion must become an effective tool of prophylaxis, with a systematic use of the means, techniques and methods necessary to develop responsible sanogenic behaviors [3].

Of the above, the health of the population is far from optimal and the rate of morbidity and mortality that can be avoided remains high. The most important determinants of health are social and economic conditions, alongside working and living conditions. Other causes that affect health include smoking, irrational eating, physical activity, alcohol consumption, and the attitude of people towards themselves and others. It is therefore necessary to take effective measures to prevent the causes of illnesses and to promote a healthy lifestyle [3].

As prerequisites for the study on the promotion of community health by nurses at the community level, they have continued to increase the secondary morbidity of the way of life, the low level of sanitary knowledge of the population. An additional argument, is also the lack of the nurse's role in promoting health in the Health Centers, respectively – the continuing medical training of nurses, based on prospective education.

Based on the above, we set out to assess the contribution of nurses in promoting health at Community level to identify opportunities for optimizing those activities.

Material and methods

The research took place in CEMCPMFSM (Center for Continuing Medical Education of Medical and Pharmaceutical Staff with Medium Education), SUMPh „Nicolae Testemițanu”, and Health Centers Olișcani, Teleșeu and Biruința (which therefore represent, the North, Center and South regions of the Republic of Moldova). The selection criteria of the mentioned localities are the following: homogeneous population, homogeneous health indicators, nursing, physician assurance, health promotion training for medical staff.

The Research Ethics Committee of the SUMPh „Nicolae Testemițanu” endorsed the research protocol, which was examined at the meeting on June 19, 2012. The study is descriptive.

The volume of samples was determined using the selective irrevocability formula. Based on this formula, the volume of the representative sample was calculated, the data being obtained: 384 respondents – among the inhabitants, 352 – nurses and 294 specialists (experts). Therefore, 368 nurses, 294 specialists and 384 inhabitants of the respective localities were enrolled. Some of the primary data were taken or extracted from official statistics, population records (form 166/e), outpatient medical records (form 025/e), statistical records of definitive diagnosis (Form 025-2/e), the health promotion records and reports, the centralized statistical evaluation registers of the National Center for Health Management, as well as the data from the National Center for Health Management (2011-2014), the National Bureau of Statistics (2011-2014).

The activity of nurses in the promotion of the health of

liști și 384 de locuitori ai localităților respective. O parte din datele primare au fost preluate sau extrase din statisticile oficiale, registrele de evidență a populației (formularul 166/e), fișele medicale ale bolnavilor de ambulator (formularul 025/e), tichetele statistice de evidență a diagnosticului definitiv (formularul 025-2/e), registrele și rapoartele activităților de promovare a sănătății, registrele centralizate de evaluare statistică ale Centrului Național de Management în Sănătate, precum și date din anuarul Centrului Național de Management în Sănătate (perioada 2011-2014), anuarul Biroului Național de Statistică (perioada 2011-2014).

A fost analizată activitatea asistenților medicali în promovarea sănătății populației, au fost evaluați indicatorii de sănătate, accesibilitatea la serviciile medicale, nivelul de cunoștințe al populației și al asistenților medicali în promovarea sănătății. A fost cuantificată, de asemenea, prin prisma opiniei experților, contribuția asistenților medicali în promovarea sănătății, bugetul de timp, cost-eficiența financiară a asistenților medicali în promovarea sănătății. A fost analizat cadrul legislativ al promovării sănătății la nivel comunitar.

La următorul segment al cercetării, a fost estimat timpul de muncă consumat de către asistenții medicali în promovarea sănătății populației la nivel comunitar, utilizând „Foaia de fotografiere individuală a timpului de muncă” în ordinea succesiunii acțiunilor de promovare a sănătății realizate pe parcursul unei zile, săptămâni, lună și an. După prelucrarea șirurilor cronometrice, a fost efectuată analiza și descrierea rezultatelor obținute conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 400 „Cu privire la organizarea activităților de educație pentru sănătate și promovare a sănătății” și Anexa nr. 8 la Ordin „Normativele aproximative de calculare a timpului pentru realizarea activităților de educație pentru sănătate și promovare a modului sănătos de viață pentru lucrătorii medicali”. A fost aplicată formula de calcul a bugetului de timp, elaborată de către profesorul I. Prisăcaru, ulterior modificată și utilizată de autori:

$$T_{K/P} = T_M + T_S + T_E + T_S + T_I / 60 \quad (1)$$

unde,

$T_{K/P}$ – timpul total acordat pentru promovarea sănătății;

T_M – timpul acordat pentru promovarea modului sănătos de viață;

T_S – timpul acordat pentru promovarea unui stil de viață sănătos;

T_E – timpul acordat pentru educația pentru sănătate;

T_S – timpul petrecut în școli de sănătate;

T_I – timpul alocat pentru îngrijiri de sănătate;

60 – coeficientul de transformare al duratelor în ore.

Formula (1) a permis determinarea bugetului de timp acordat promovării sănătății.

Pentru determinarea contribuției financiare și cost-eficiența unui asistent medical în promovarea sănătății, a fost calculată, mai întâi, contribuția financiară rezultată din activitatea profesională integrală a unui lucrător bugetar din Republica Moldova după formula:

$$VCMLB = PIB - (SMA + MAL / MAL) \quad (2)$$

unde,

VCMLB – venitul curat al muncii unui lucrător bugetar;

the population was analyzed, also the health indicators, accessibility to health services, the level of knowledge of the population and nurses in the promotion of health. The contribution of nurses to health promotion, the time budget, the cost-effectiveness of nurses in health promotion has also been quantified in the light of expert opinion. The legislative framework of health promotion at the community level has been analyzed.

In the next segment of research, we have estimated the work time spent by nurses in promoting community health at the community level, by utilizing „Individual work time sheet” in the order of succession of health promotion actions taken over a day, week, month and year. After processing chronometric strings, we have completed the analysis and description of the results obtained according to the Order of the Ministry of Health no. 400 „On the organization of health education and health promotion activities” and Annex no. 8 to the Order „Approximate norms for calculating time for health education and promoting healthy lifestyles for health workers”. The calculation formula for the time budget was developed by Professor I. Prisăcaru, subsequently amended and used by the authors:

$$T_{K/P} = T_M + T_S + T_E + T_S + T_I / 60 \quad (1)$$

where,

$T_{K/P}$ – total time spent on promoting health;

T_M – the time spent on promoting a healthy way of life;

T_S – the time spent on promoting healthy lifestyles;

T_E – time spent on health education;

T_S – time spent in health schools;

T_I – time allocated for health care;

60 – transformation factor of durations in hours.

Formula (1) allowed the determination of time spent on health promotion.

In order to determine the financial contribution and cost-effectiveness of a nurse in promoting health, the financial contribution resulting from the full professional activity of a Moldovan budget worker was calculated, first, according to the formula:

$$VCMLB = PIB - (SMA + MAL / MAL) \quad (2)$$

where,

VCMLB – the clean labor income of a budget worker;

PIB – annual gross domestic product;

SMA – average annual salary;

MAL – the annual average of the number of workers.

Knowing the financial contribution and full cost-effectiveness, the financial contribution and cost-effectiveness of a nurse in the promotion of health at Community level for one day, week, month and year was calculated.

Descriptive statistics. Data are presented in absolute and relative figures.

Results

The analysis of age structure of the population of the three Health Centers (HC) has yielded the following results: HC Olișcani – working population 85.0%, children – 15.0%. HC Teleșeu – working population 86.0%, children – 14.0%. HC Biruința – working population 87.0%, children – 13.0%.

PIB – produsul intern brut anual;

SMA – salariul mediu anual;

MAL – media anuală a numărului de lucrători.

Cunoscând contribuția financiară și cost-eficiența profesională integrală, a fost calculată contribuția și cost-eficiența financiară a unui asistent medical în promovarea sănătății la nivel comunitar timp de o zi, săptămână, lună și an.

Statistică descriptivă. Datele sunt prezentate sub formă de cifre absolute și relative.

Rezultate

La analiza structurii pe vârste a populației din cele trei Centre de sănătate (CS) au fost obținute următoarele rezultate: CS Olișcani – populație aptă de muncă 85,0%, copii – 15,0%. CS Teleșeu – populație aptă de muncă 86,0%, copii – 14,0%. CS Biruința – populație aptă de muncă 87,0%, copii – 13,0%.

A prevalat grupul de vârstă de 40-49 de ani, cu o pondere de 28,9%, urmat de grupul de vârstă de 60 de ani și mai mult, cu 27,4%. Pe locul trei, s-a plasat grupul de vârstă de 30-39 de ani cu 18,0%, pe locul patru – grupul de vârstă de 50-59 de ani, cu 17,3%. Cel mai mic a fost grupul de vârstă până la 18 ani, ponderea acestuia fiind de doar de 8,4%.

Studii medii complete au avut 57,5% dintre respondenți, studii medii de specialitate – 26,6%, studii medii incomplete – 4,8%, studii superioare – 6,4% și studii superioare incomplete 4,7%.

Referitor la asigurarea cu personal medical, cel mai bine s-a prezentat CS Olișcani, unde asigurarea cu medici de familie a constituit 83,0%, iar cu asistenți medicali – 100%; în CS Teleșeu, asigurarea cu medici de familie a fost de 95,0%, iar cu asistenți medicali – 90,0%; în CS Biruința, asigurarea cu medici de familie a fost de 95,0%, iar cu asistenți medicali – 94,0%.

Distribuția deceselor în funcție de cele mai frecvente forme nosologice, au fost: afecțiuni cardiovasculare – 814,9‰ la 10.000 populație în CS Olișcani, 795,0‰ – în CS Biruința și 788,0‰ – în CS Teleșeu. Pe locul doi s-au plasat afecțiunile tractului digestiv, cu o pondere de 232,8‰ în CS Olișcani, de 184,4‰ – în CS Teleșeu și de 176,0‰ – în CS Biruința. Pe locul trei – maladiile oncologice, care au înregistrat în CS Olișcani o pondere de 186,0‰, în CS Teleșeu – 168,4‰, în CS Biruința – 154,6‰. Pe locul patru s-au plasat afecțiunile tractului respirator, cu o pondere de 162,9‰ în CS Olișcani, de 147,4‰ – în CS Teleșeu și de 132,5‰ – în CS Biruința.

Distribuția asistenților medicali pe grupuri de vârstă a fost de: 29 de ani – 21,0%, 30-39 de ani – 23,0%, 40-49 de ani – 20,0%, 50-59 de ani – 22%, peste 60 de ani – 14,0%.

Cei mai mulți asistenți medicali (33,0%) au avut un stagiu de muncă de 11-20 de ani; 32,0% – de peste 20 ani; 25,0% – 6-10 ani, iar 10,0% – până la 5 ani. Categoria superioară de competență profesională au deținut-o 80,0% dintre asistenții medicali.

Distribuția medicilor-specialiști (experți) pe grupe de vârstă a fost: până la 29 de ani – 0,2%, 30-39 de ani – 38,2%, 40-49 de ani – 24,8%, 50-59 de ani – 25,9%, peste 60 de ani – 10,9%.

O experiență de muncă de până la 5 ani au avut-o 3,0%

The 40-49 age group prevailed, with a weight of 28.9%, followed by the age group of 60 years and older, by 27.4%. On the third place, the age group was 30-39 years old with 18.0%, the fourth place – the age group 50-59 years with 17.3%. The lowest was the age group up to 18 years old, with a percentage of only 8.4%.

Full-time studies had 57.5% of respondents, 26.6% of secondary education, incomplete secondary education – 4.8%, higher education – 6.4%, and incomplete higher education 4.7%.

Regarding medical staffing, the best results was shown by HC Olișcani, where the staffing with family doctors constituted 83.0%, and with nurses – 100%; in HC Teleșeu, staffing with family doctors was 95.0%, and with nurses – 90.0%; in HC Biruința, staffing with family doctors was 95.0%, and with nurses – 94.0%.

The distribution of deaths according to the most frequent nosological forms were: cardiovascular diseases – 814.9‰ per 10,000 population in HC Olișcani, 795.0‰ – in HC Biruința and 788.0‰ – in HC Teleșeu. In second place were the digestive tract diseases, with a weight of 232.8‰ in HC Olișcani, of 184.4‰ – in HC Teleșeu and of 176.0‰ – in HC Biruința. Third place – oncological diseases, which recorded in HC Olișcani a weight of 186.0‰, in HC Teleșeu – 168.4‰, in HC Biruința – 154.6‰. On the fourth place were the respiratory tract diseases, with a weight of 162.9‰ in CS Olișcani, of 147.4‰ – in CS Teleșeu and of 132.5‰ – in CS Biruința.

The distribution of nurses by age group was 29 years – 21.0%, 30-39 years – 23.0%, 40-49 years – 20.0%, 50-59 years – 22%, over 60 years – 14.0%.

Most nurses (33.0%) had work experience of 11-20 years; 32.0% – over 20 years; 25.0% – 6-10 years, and 10.0% – up to 5 years. The upper category of professional competence was held by 80.0% of the nurses.

The distribution of specialist physicians (experts) by age group was: up to 29 years – 0.2%, 30-39 years – 38.2%, 40-49 years – 24.8%, 50-59 years – 25.9%, over 60 years – 10.9%.

Work experience of up to 5 years had 3.0% of physicians, 6-10 years – 14%, 11-20 years had 54.0%, over 20 years – 29.0%. The upper professional competence category was 73% of the doctors.

According to the „Overall Assessment Scale of Population in Health Promotion Scale”, 62.0% of respondents had an insufficient level, 38% – acceptable.

The „Scale of Assessing the General Knowledge Level of Nurses in Health Promotion” identified an insufficient level of knowledge in 53.5% of the assessed persons, the rest demonstrating a sufficient level of information.

The contribution of nurses to health promotion, in the view of experts, was satisfactory in 42.2% of cases, mediocre – 38.4%, unsatisfactory – 19.4%.

According to the calculations performed, a nurse gave, on average, per day, 59 min 10 sec to health promotion. This time has been used for the following activities, in terms of duration: 15 min (25.4%) – „Health School”. „Health Education” and „Health Care” were allocated 12 minutes and 5 seconds per

dintre medici, de 6-10 ani – 14%, de 11-20 de ani au avut-o 54,0%, de peste 20 de ani – 29,0%. Categoria superioară de competență profesională au deținut-o 73% dintre medici.

Conform „Scalei de evaluare a nivelului general de cunoștințe a populației în promovarea sănătății”, un nivel insuficient l-au avut 62,0% dintre respondenți, acceptabil – 38%.

„Scala de evaluare a nivelului general de cunoștințe a asistenților medicali în promovarea sănătății” a identificat un nivel insuficient al cunoștințelor la 53,5% dintre persoanele evaluate, restul demonstrând un nivel suficient de informare.

Contribuția asistenților medicali în promovarea sănătății, în viziunea experților, a fost satisfăcătoare în 42,2% din cazuri, mediocră – 38,4%, nesatisfăcătoare – 19,4%.

Conform calculelor efectuate, un asistent medical a acordat, în medie, pe zi, 59 min 10 sec promovării sănătății. Acest timp a fost utilizat pentru următoarele activități, în sensul duratei: 15 min (25,4%) – „Școlii de sănătate”. „Educația pentru sănătate” și „Îngrijiri medicale” au avut alocate câte 12 min și 5 sec pe zi (câte 20,4% din timp, fiecare). „Modul de viață” și „Stilul de viață” au avut alocate, fiecare, câte 10 min (câte 16,9% din timp fiecare).

În decurs de un an, bugetul de timp total acordat de către asistentul medical promovării sănătății a constituit 15.620 de minute, care a fost utilizat pentru „Școlile de sănătate” (3.960 min, 25,4%). Câte 3.190 min (câte 20,4% din timp, fiecare) au fost alocate pentru activitățile din compartimentele „Educație pentru sănătate” și „Îngrijiri medicale”, iar câte 2.640 minute (câte 16,9% din timp, fiecare) – „Modulul de viață” și „Stilul de viață”.

Impactul financiar al promovării sănătății populației la nivel comunitar a unui asistent medical a fost de 15.620 de lei pe an; la scară națională, activitatea respectivă a economisit bugetului de sănătate 69.321.560 lei.

Discuții

În Republica Moldova, în studierea problemei de promovare a sănătății și educație pentru sănătate au contribuit: Bahnarel I., Ețco C., Serbulenco A. (Optimizarea activităților de profilaxie a maladiilor și promovare a sănătății la nivelul asistenței medicale primare, Chișinău, 2017); Spinei L., Gaberi C. (Programele de reducere a riscurilor asupra sănătății persoanelor care injectează droguri în Republica Moldova, Chișinău, 2017); Ețco C., Calmîc V., Bahnarel I. (Promovarea sănătății și educația pentru sănătate, Chișinău, 2013); Zepca V., Bahnarel I. (Promovează sănătatea. Ghidul specialistului. Formarea stilului sănătos de viață. Chișinău, 2012); Tintiuc D., Grossu I. (Sănătate Publică și Management, Chișinău, 2007); Friptuleac G., Curocchin G. (Activități practice la cursul promovarea sănătății, Chișinău, 2005).

Cu toate acestea, nivelul cunoștințelor în domeniul respectiv în rândul asistenților medicali sunt considerate a fi, mai curând, insuficiente. În consecință, nu este posibil de creat un flux informațional sustenabil și credibil, care să convingă populația în abandonarea unor vicii și atitudini negative, să-și modifice stilul de viață spre cel sănătos.

Astfel, realizarea cercetărilor suplimentare, precum și in-

day (20.4% of each time). „Lifestyle” and „Lifestyle” were each allocated 10 minutes each (16.9% of each time).

Within one year, the total time budget provided by the health care assistant for health promotion was 15,620 minutes, which was used for Health Schools (3,960 min, 25.4%); 3.190 minutes (20.4% of each time) were allocated for the activities in the Health Education and Healthcare Departments and 2,640 minutes (16.9% of each time) – „Living manner” and „Lifestyle”.

The financial impact of the health promotion of the population at the community level of a nurse was 15,620 lei per year; on a national scale, the respective activity saved the health budget 69,321,560 lei.

Discussion

In the Republic of Moldova, in the study of the issue of health promotion and health education contributed: Bahnarel I., Ețco C., Serbulenco A. (Optimizarea activităților de profilaxie a maladiilor și promovare a sănătății la nivelul asistenței medicale primare, Chișinău, 2017); Spinei L., Gaberi C. (Programele de reducere a riscurilor asupra sănătății persoanelor care injectează droguri în Republica Moldova, Chișinău, 2017); Ețco C., Calmîc V., Bahnarel I. (Promovarea sănătății și educația pentru sănătate, Chișinău, 2013); Zepca V., Bahnarel I. (Promovează sănătatea. Ghidul specialistului. Formarea stilului sănătos de viață. Chișinău, 2012); Tintiuc D., Grossu I. (Sănătate Publică și Management, Chișinău, 2007); Friptuleac G., Curocchin G. (Activități practice la cursul promovarea sănătății, Chișinău, 2005).

However, the level of knowledge in this area among nurses is considered to be rather insufficient. Consequently, it is not possible to create a sustainable and credible information flow that will convince the population of abandoning negative vices and attitudes to alter their lifestyle towards the healthy one.

Thus, carrying out additional research as well as investments in the field of health promotion at the community level is a necessity for public health, the current study being the first of its kind in the Republic of Moldova. National Health Policy of the Republic of Moldova for the years 2007-2021, National Health Promotion Program for the years 2016-2020, Order of the Ministry of Health no. 400 of 23.10.2008 „On the optimization of Health Education and Promotion of Healthy Lifestyle for the years 2008-2015” and other legislative and normative acts tend to improve the situation in the field.

Conclusions

Assessing the level of knowledge on health promotion among nurses has found an insufficient level of training. The development and implementation of a Pedagogical Future Training Model in Health Care Training and Health Education of the Population at the community level in the continuing medical training of nurses will enable nurses to develop skills in promoting healthy behavior, the influence by which the community member forms an alternative future, to develop an action plan to design the key aspects of health education,

vestițiile în domeniul promovării sănătății la nivel comunitar este o necesitate pentru sănătatea publică, studiul actual fiind primul de acest gen în Republica Moldova. Politica Națională de Sănătate a Republicii Moldova pentru anii 2007-2021, Programul Național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020, Ordinul Ministerului Sănătății nr. 400 din 23.10.2008 „Cu privire la optimizarea măsurilor de Educație pentru sănătate și promovare a modului sănătos de viață pentru anii 2008-2015” și alte acte legislative și normative tind să amelioreze situația din domeniu.

Concluzii

Evaluarea nivelului de cunoștințe referitoare la promovarea sănătății în rândul asistenților medicali a constatat un nivel insuficient al instruirii. Elaborarea și implementarea în cadrul formării medicale continue a asistenților medicali a unui Model pedagogic de formare prospectivă, axat pe promovarea sănătății și educația pentru sănătate a populației la nivel comunitar, va permite asistenților medicali să dezvolte competențe în promovarea unui comportament sănătos, să determine dinamica și influența prin care membrul comunității formează un viitor alternativ, să elaboreze un plan de acțiuni în vederea proiectării aspectelor-cheie ale educației pentru sănătate, în funcție de specificul comunității unde activează. Estimarea bugetului de timp și a contribuției financiare a asistenților medicali în promovarea sănătății a demonstrat necesitatea includerii funcției de „asistent medical în promovarea sănătății” în statele de personal ale Centrelor de sănătate.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de către ambii autori.

Referințe / references

1. Cucos C. Pedagogie. Ed. Policrom. Iași, 2006, 464 p.
2. Cuznețov L., Apostol-Stănică L. Psihologia sănătății ca domeniu științific de fundamentare a conduitelor pro-sănătate în contextul educației pentru sănătate a liceenilor. *Studia Universitatis. Seria Științe ale Educației*, USM. Chișinău, 2009; 9 (29): 101-122.
3. Ețco C., Calmăc V., Bahnarel I. Promovarea sănătății și educația pentru sănătate. Editura Epigraf. Chișinău, 2013.

depending on the specificity of the community where it operates. Estimating the time budget and financial contribution of nurses to health promotion has demonstrated the need to include the „nurse in health promotion” function in Health Center staffs.

Declaration of conflicting interests

Authors state the lack of conflicts of interest.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version has been read and accepted by both authors.

4. Lungu V. Educația prospectivă și cerințele societății de mâine. Conferința tehnico-științifică a colaboratorilor, doctoranzilor și studenților UTM. Chișinău, 15-17 noiembrie.
5. Zepca V., Bahnarel I. Promovează sănătatea. Ghidul specialistului. Formarea stilului sănătos de viață. Ed. Elan Poligraf. Chișinău, 2012, 168 p.
6. Роль медсестры-менеджера в обучении пациентов и формировании здорового образа жизни. Главная медицинская сестра №4, 2009.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură

Stela Vudu^{2*†}, Carolina Pitterschi^{2†}, Lorina Vudu^{1,2†}, Larisa Zota^{1†}

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

²Laboratorul de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 02.05.2018
Data acceptării spre publicare: 26.09.2018

Autor corespondent:

Stela Vudu, doctorand

Laboratorul de endocrinologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: stella.vudu@gmail.com

REVIEW ARTICLE

Current etiopathogenetic mechanisms involved in the development of autoimmune thyroiditis: narrative review

Stela Vudu^{2*†}, Carolina Pitterschi^{2†}, Lorina Vudu^{1,2†}, Larisa Zota^{1†}

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

²Laboratory of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 02.05.2018
Accepted for publication on: 26.09.2018

Corresponding author:

Stela Vudu, PhD fellow

Laboratory of endocrinology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: stella.vudu@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În ultimii ani, datorită cercetărilor în domeniu, au apărut noi date despre etiopatogenia tiroiditei autoimune, astfel lăsând loc pentru o nouă abordare diagnostică și terapeutică a pacientului cu tiroidită Hashimoto.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea mecanismelor etiopatogenetice contemporane ale tiroiditei autoimune.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitoare la etiopatogenia tiroiditei autoimune. O atenție deosebită a fost acordată datelor recente despre rolul TLR și a microbiotei. Un număr limitat de studii sunt disponibile, actualmente, la acest subiect, de aceea acest articol de sinteză prezintă ultimele date, care pot servi drept imbold pentru noi cercetări în domeniu.

Rezumat

Introducere. Tiroidita autoimună are o prevalență înaltă.

Manifestările clinice ale hipotiroidiei de origine autoimună nu întotdeauna sunt ameliorate de tratamentul cu levotiroxină, lăsând, astfel, loc de dezbateri în ceea ce privește abordarea clinică a acestor pacienți. În ultimul timp, se vorbește tot mai mult despre influența receptorilor TLR, a microbiotei asupra mecanismelor etiopatogenetice din tiroidita autoimună. Ast-

What is not known yet, about the topic

New data have recently emerged about the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis, thus leading to a new diagnostic and therapeutic approach of the patient with Hashimoto's thyroiditis.

Research hypothesis

Presentation of the contemporary etiopathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis.

Article's added novelty on this scientific topic

The systematization of information on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis has been carried out, with particular attention given to recent data on the role of TLRs and microbiota. A limited number of studies are currently available on this subject, so a review article presents the latest data, which can serve as an impulse for new research in the field.

Abstract

Introduction. Autoimmune thyroiditis has a high prevalence. Clinical manifestations of hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis are not always improved by levothyroxine treatment, thus causing debate on the clinical approach of these patients. Lately, researches in the field suggest Toll-like receptors, the microbiota influence the etiopathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis. Thus, recent data

fel, datele recente ar putea, în viitorul apropiat, schimba modul de abordare a pacientului cu tiroidită autoimună – de la testele diagnostice până la principiile de tratament. În această lucrare, ne-am propus să facem review-ul datelor din literatură referitoare la mecanismele de dezvoltare ale tiroiditei autoimune.

Material și metode. Pentru a selecta datele din literatură, am folosit baza de date PubMed, utilizând cuvintele cheie „*autoimmune thyroiditis*”, „*TLR*”, „*microbiota*”. Astfel, a fost sintetizată informația despre etiopatogenia tiroiditei autoimune.

Rezultate. Mecanismele patogenetice contemporane din tiroidita autoimună sunt mimicria moleculară, activarea matorului, apoptoza celulelor tiroidiene. Studiile recente evidențiază rolul microbiotei și al activării aberante a sistemului imun înăscut în patogenia tiroiditei autoimune.

Concluzii. Cunoașterea noilor mecanisme etiopatogenetice în tiroidita autoimună va oferi, în viitor, posibilitatea unei noi abordări diagnostice și terapeutice a pacientului cu hipotiroidie.

Cuvinte cheie: tiroidită autoimună, TLR, microbiotă.

Introducere

Tiroidita autoimună (TA) este cea mai frecvent întâlnită patologie autoimună a tiroidei, caracterizată prin infiltrarea limfocitară a țesutului tiroidian [1]. Indicatorii biochimici ai maladiei sunt anticorpii împotriva tireoperoxidazei și tiroglobulinei. TA poate evolua spre hipotiroidie, necesitând tratament de substituție cu levotiroxină. Conform datelor Vudu L. (2014), 2-6% din populație suferă de hipotiroidie [2], ajungând până la 9,5% din populația adultă, conform datelor lui Hollowell J. ș. a. [3]. Tiroidita autoimună se întâlnește, mai frecvent, la femei decât la bărbați, iar raportul este de 7:3 [4].

Sunt câteva mecanisme etiopatogenetice recunoscute în dezvoltarea TA, care implică atât limfocitele B, cât și T. Limfocitele B ale celulelor tiroidiene sunt activate și secretă anticorpi tiroidieni, iar limfocitele T secretă citokine, joacă un rol în formarea de anticorpi, în apoptoza celulelor tiroidiene și în reglarea răspunsului imun local [5].

Obiectivul acestui articol a fost prezentarea mecanismelor patogenetice contemporane ale tiroiditei autoimune.

Material și metode

Sursa de căutare a fost baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [6]. Articolele au fost selectate în baza cuvintelor cheie „*autoimmune thyroiditis*”, „*TLR*”, „*microbiota*”, publicate în perioada anilor 2000-2017. De asemenea, am căutat sursele bibliografice ale articolelor identificate prin această căutare și le-am selectat pe cele considerate relevante. Au fost reținute titlurile ce puteau conține informație despre patogenia tiroiditei autoimune, rolul microbiotei și inflamației subclinice în dezvoltarea tiroiditei autoimune. Datele obținute au fost sistematizate, analizate și prezentate sub forma unei sinteze narrative.

could in the near future change the approaches to proper diagnostic tests and treatment principles of the patient with autoimmune thyroiditis. In this paper we intend to review the literature in terms of mechanisms of development of autoimmune thyroiditis.

Material and methods. The PubMed database was used in order to select the data from the literature, using the keywords “*autoimmune thyroiditis*”, “*TLR*”, “*microbiota*”. Thus, the information containing the data on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis was retained.

Results. Contemporary pathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis are molecular mimicry, bystander activation, and thyroid cell apoptosis. Recent studies highlight the role of microbiota and aberrant activation of the innate immune system in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis.

Conclusions. Knowing the new etiopathogenetic mechanisms in autoimmune thyroiditis will in the future provide the possibility of a new diagnostic and therapeutic approach of the patient with hypothyroidism.

Key words: autoimmune thyroiditis, TLR, microbiota.

Introduction

Autoimmune thyroiditis (AT) is the most common autoimmune pathology of the thyroid, characterized by lymphocytic infiltration of thyroid tissue [1]. Biochemical indicators of the disease are antibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin. AT may evolve to hypothyroidism, requiring levothyroxine substitution treatment. According to Vudu L. (2014), 2-6% of the population suffer from hypothyroidism [2], reaching up to 9.5% of the adult population, according to Hollowell J. *et al.* [3]. Autoimmune thyroiditis occurs more frequently in women than in men, and the ratio is 7: 3 [4].

There are several etiopathogenetic mechanisms recognized in AT development, involving both B and T lymphocytes. Thyroid cells B lymphocytes are activated and secrete thyroid antibodies. Cytokine-secreting T lymphocytes play a role in antibody formation, in thyroid cell apoptosis and in regulating local immune response [5].

The purpose of this article is to present the contemporary pathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis.

Material and methods

The search source was the PubMed online database (National Medicine Library of the United States National Institutes of Health) [6]. The articles were selected based on the keywords “*autoimmune thyroiditis*”, “*TLR*”, “*microbiota*”, published during the period 2000-2017. We have also searched for the bibliographic sources of articles identified by this search and selected those that were considered relevant. The titles that could contain information about autoimmune thyroid disease pathogenesis, the role of microbiota and subclinical inflammation in the development of autoimmune thyroiditis were retained. The data obtained were systematized and analyzed.

Rezultate

Prelucrarea informației

În baza de date PubMed au fost găsite 312 articole care au corespuns criteriilor de căutare, publicate între anii 2000 – 2017. După analiza titlurilor, 123 de articole au fost considerate ca fiind probabil relevante temei acestui review. Au fost selectate articolele în limba engleză. A fost obținut accesul la textul integral al tuturor articolelor. De asemenea, am consultat sursele bibliografice ale articolelor identificate prin căutarea respectivă și le-am selectat pe cele considerate pertinente.

Tiroidita autoimună este una din cele mai frecvente cauze ale hipotiroidiei primare [7]. Ea se caracterizează clinic prin eu-, hiper- sau hipotiroidie, cu sau fără gușă. Histologic, se descrie infiltrația limfoidă a tiroidei, care include celule B și T, și distrugere foliculară. Majoritatea pacienților au un titru crescut de anticorpi împotriva antigenilor tiroidieni.

Câteva mecanisme patogenetice au fost descrise în patogeneza TA. Mimicria moleculară implică răspunsul imun la un antigen străin care, structural, este asemănător cu substanța endogenă. În timpul unei infecții bacteriene, se provoacă răspunsul anticorpilor și celulelor T ale gazdei și poate avea loc o reacție încrucișată cu proteina de șoc termic a gazdei [8]. Dacă proteina mimată este un antigen tiroidian, poate apărea tiroidita.

Activarea martorului este detectarea unui virus în celulele tiroidiene, care poate provoca eliberarea locală de citokine și activarea celulelor T tiroidiene specifice [9].

Antigenele HLA clasa II sunt prezente pe celulele tiroidiene foliculare ale pacienților cu TA, dar nu și ale celor fără TA, și au rolul de celule prezentatoare de antigen [10]. Câteva constatări susțin această ipoteză:

- interferonul gamma poate induce moleculele MHC clasa II pe celulele foliculare tiroidiene [11];
- celulele foliculare tiroidiene, care exprimă molecule MHC de clasa II, pot prezenta antigenele peptidice virale celulelor T umane clonate [12].

Apoptoza celulelor tiroidiene este fenomenul patologic principal din TA.

Celulele epiteliale tiroidiene normale exprimă receptorul apoptozei Fas, activarea căruia ar putea contribui la distrugerea celulelor foliculare caracteristice TA [13]. IL-1, produsă de celulele T, induce exprimarea ligandului Fas și, astfel, provoacă auto-apoptoza [14].

Triggerii TA sunt aportul excesiv de iod [15], unele medicamente și infecții [16], microchimerismul fetal [17], sarcina și sexul feminin [18], stresul, susceptibilitatea genetică [19].

În pofida prevalenței înalte, mecanismele etiopatogenetice ale maladiei nu sunt pe deplin elucidate.

În ultimii ani, apar tot mai multe date despre noi mecanisme implicate în patogeneza TA, cum ar fi rolul microbiotei și rolul TLR. Studiile recente au demonstrat rolul activării aberante a sistemului imun înăscut în patogeneza TA. TLR este o familie de 10 receptori ai suprafeței celulare, care, împreună cu receptorii IL-1, formează superfamilia „*interleukin-1 receptor / toll-like receptor*” [20]. TLR sunt numiți astfel pentru similitudinea lor cu Toll, un receptor al *Drosophila*, care

Results

Information processing

A number of 312 articles matching the search criteria were found in the PubMed database and published between 2000 and 2017. A number of 123 articles were considered likely to be relevant to this review, after the titles analysis. The articles in English have been selected. Access to the full text of all articles has been obtained. We also looked at the bibliographic sources of the articles identified by this search and selected those that were considered pertinent.

Autoimmune thyroiditis is one of the most common causes of primary hypothyroidism [7]. It is characterized clinically by eu-, hyper- or hypothyroidism, with or without goiter. The histology describes lymphoid infiltration of the thyroid, which includes B and T cells and follicular destruction. Most patients have high antibody titers against thyroid antigens.

Several pathogenetic mechanisms have been described in the pathogenesis of AT. Molecular mimicry involves the immune response to a foreign antigen that is structurally similar to the endogenous substance. During a bacterial infection, the response of the host include antibodies and T cells response and a cross reaction with the host's thermal shock protein may occur [8]. If the mimic protein is a thyroid antigen, thyroiditis may occur.

Bystander activation is the detection of a virus in thyroid cells, which may cause local cytokine release and activation of specific thyroid T cells [9].

Class II HLA antigens are present on follicular thyroid cells of patients with AT, but not healthy people, and play the role of antigen presenting cells [10]. Several findings support this hypothesis:

- interferon gamma can induce MHC class II molecules on thyroid follicular cells [11];
- thyroid follicular cells expressing MHC class II molecules may present the viral peptide viruses to cloned human T cells [12].

Apoptosis of thyroid cells is the primary pathological phenomenon of AT. Normal thyroid epithelial cells express the Fas apoptosis receptor, activation of which could contribute to the destruction of AT characteristic follicular cells [13]. IL-1 produced by T cells induces expression of the Fas ligand and thus causes auto-apoptosis [14].

AT triggers are excessive iodine intake [15], some drugs and infections [16], fetal microchimerism [17], pregnancy and female sex [18], stress, genetic susceptibility [19].

Despite the high prevalence, the etiopathogenetic mechanisms of the disease are not fully elucidated. In recent years, there is growing evidence of new mechanisms involved in AT pathogenesis, such as the role of the microbiota and the role of TLRs. Recent studies have demonstrated the role of aberrant activation of the innate immune system in the pathogenesis of AT. TLR is a family of 10 cell surface receptors, which together with IL-1 receptors form the superfamily of the *interleukin-1 receptor / toll-like receptor* [20]. TLRs are so named for their similarity to Toll, a *Drosophila* receptor that is crucial in protecting against fungal infection [21]. These receptors protect

este crucial în protecția împotriva infecției fungice [21]. Acești receptori protejează mamiferele de microorganisme, provocând răspunsul sistemului imun înăscut [22]. Răspunsul imun înăscut activează genele pentru câteva citokine inflamatorii și este esențial pentru dezvoltarea imunității adaptive antigen-specifice, atât umorale, cât și celulare [23]. TLR sunt prezente în monocite, macrofagi, celule imune. TLR3, care mediază răspunsul antiviral [24], este prezent, preponderent, în celulele dendritice – celule prezentatoare de antigen, care procesează, apoi prezintă peptidele antigenice celulelor limfoide din organele limfoide [25]. Recent, TLR3 au fost descrise pe celulele nonimune, în asociere cu maladiile autoimune. TLR3 din celulele beta ale pancreasului sunt implicate în patogeniza insulinitei și diabetului de tip 1 [26] și, mai nou, în tiroidita autoimună [27].

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează implicarea microorganismelor comensale nepatogene în dezvoltarea tiroiditei Hashimoto, prin inducerea răspunsurilor imune proinflamatorii la gazdă. Studiile arată rolul critic al microbiotei intestinale comensale în dezvoltarea bolilor autoimune. Microbiota intestinală este compusă din peste 1200 de specii de bacterii anaerobe și aerobe, bacteriofagi, viruși și fungi [28]. Această populație de bacterii este reprezentată, preponderent, de speciile *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* și *Verrucomicrobia*. Un studiu, publicat recent în *Thyroid*, arată că pacienții cu HT au o microbiotă intestinală mai variată și mai bogată (α -diversitate) decât persoanele sănătoase [29]. Specia *Firmicutes* era mai abundentă, iar *Bacteroidetes* mai puțin abundentă, ceea ce este caracteristic microbiotei gazdei sănătoase, dar se întâlnește și în obezitate, și la subiecții cu sindromul colonului iritabil [30]. Conform rezultatelor aceluiași studiu, *Parabacteroides* și *Paraprevotella* au fost scăzute la pacienții cu TA. În studiile anterioare, s-a constatat că aceste specii au un rol important în menținerea sănătății umane. Prin urmare, la pacienții cu TA, nivelurile scăzute ale acestora pot conduce la distrugerea barierei mucoase intestinale, ducând la translocarea bacteriilor și a produselor acestora prin bariera mucoasei și, prin urmare, la activarea răspunsului imun [31]. Alte specii au fost, de asemenea, crescute la pacienții cu TA: *Blautia*, *Dorea*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Haemophilus*, *Eubacterium hallii group*, *Eubacterium ruminantium group*, *Roseburia*, *Butyricoccus*, *Streptococcus*, *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Romboutsia*, *Coprococcus 2* și *Subdoligranulum* [29]. În studiile anterioare, abundența crescută a acestor specii s-a dovedit a fi legată de bolile autoimune sau inflamatorii. În scleroza multiplă [32, 33], diabetul de tip 1 [34, 35, 36], bolile reumatice [37, 38], precum și în obezitate [39, 40, 41] și diabetul de tip 2 [42, 43], se remarcă disbioză intestinală.

Este interesant că modificările microbiotei intestinale sunt asemănătoare la pacienții cu SCI și TA. Câteva studii recente privind microbiota la pacienții cu SCI au raportat creșteri ale abundenței *Firmicutes*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* și *Lachnospiraceae*, iar nivelul de abundență a corelat pozitiv cu simptomele intestinale [44, 45].

Homeostazia intratiroidiană și a ioditironinelor periferice depinde, în mare măsură, de funcția enzimelor, pompelor ionice, transportatorilor, ale căror activitate este modulată de iod-

mammalian microorganisms, causing innate immune system response [22]. Immune innate response activates genes for several inflammatory cytokines and is essential for the development of antigen-specific adaptive immunity, humoral, as well as cellular [23]. TLRs are present in monocytes, macrophages, immune cells. TLR3, mediating the antiviral response [24], are present predominantly in dendritic cells – antigen presenting cells that process, then present antigenic peptides to lymphoid cells from lymphoid organs [25]. Recently, TLR3 have been described on non-immune cells in association with autoimmune diseases. TLR3 in pancreatic beta cells are involved in the pathogenesis of insulinitis and type 1 diabetes [26] and, more recently, in autoimmune thyroiditis [27].

A growing body of evidence suggests the involvement of non-pathogenic commensal microorganisms in the development of Hashimoto thyroiditis by inducing pro-inflammatory immune responses in the host. Studies show the critical role of commensal intestinal microbiota in the development of autoimmune diseases. The intestinal microbiota is composed of over 1200 species of anaerobic and aerobic bacteriophages, viruses and fungi [28]. This bacterial population is predominantly represented by the species *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* and *Verrucomicrobia*. A recent study in *Thyroid* shows that HT patients have a more diverse and richer intestinal microbiota (α -diversity) than healthy individuals [29]. *Firmicutes* was more abundant and *Bacteroidetes* less abundant, which is characteristic for healthy host's microbiota, but also occurs in obesity and in subjects with irritable bowel syndrome [30]. According to the results of the same study, *Parabacteroides* and *Paraprevotella* were low in patients with AT. In previous studies, it has been found out that these species play an important role in maintaining human health. Therefore, in patients with AT, their low levels can lead to the destruction of the intestinal mucosa barrier, leading to the translocation of bacteria and their products via the mucosal barrier and, consequently, to the activation of the immune response [31]. Other species were also higher in patients with AT: *Blautia*, *Dorea*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Haemophilus*, *Eubacterium hallii group*, *Eubacterium ruminantium group*, *Roseburia*, *Butyricoccus*, *Streptococcus*, *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Romboutsia*, *Coprococcus 2* and *Subdoligranulum* [29]. In previous studies, the high abundance of these species has been shown to be linked to autoimmune or inflammatory diseases. Intestinal dysbiosis is noted in multiple sclerosis [32, 33], type 1 diabetes [34, 35, 36], rheumatic diseases [37, 38] and obesity [39, 40, 41].

Interestingly, changes in intestinal microbiota are similar in patients with IBS and AT. Several recent microbiota studies in IBS patients reported increases in the abundance of *Firmicutes*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* and *Lachnospiraceae*, and abundance was positively correlated with intestinal symptoms [44, 45].

Intra-thyroid homeostasis and peripheral iodothyronines depend to a large extent on the function of enzymes, ion pumps, transporters whose activity is modulated by iodothyronine themselves, and the availability of two micronutrients: iodine and selenium.

tironine însele, dar și de disponibilitatea a doi micronutrienți: iod și seleniu.

Seleniul este un constituent obligatoriu al selenoproteinelor [46], printre care, sunt deiodinazele, care reglează homeostazia tiroidiană periferică [47]. Absorbția de seleniu are loc în duoden și la nivelul cecului și poate varia în funcție de forma sa chimică [48]. Tiroida are cel mai mare conținut de seleniu pe gram de țesut din întregul corp [49]. S-a determinat că unele bacterii intestinale, cum ar fi *Escherichia coli*, *Clostridia* și *Enterobacteria* sunt purtătoare de gene care codifică selenoproteine [50].

Într-un studiu recent [51], s-a dovedit că seleniul, care nu este absorbit în intestinul subțire, poate fi preluat în mod activ în colon și metabolizat de microbiotă, reprezentând o concurență pentru substrat, ceea ce determină o reducere a bioaccesibilității seleniului, așa cum este demonstrat de efectul invers, exercitat de prezența unei microbiote inactivă [51]. Astfel, bacteriile pot concura cu gazda, în special, în prezența unei cantități limitate de seleniu, iar creșterea absorbției de seleniu de către bacteriile intestinale poate influența negativ expresia selenoproteinelor la gazdă [52].

Discuții

Tiroidita autoimună este cea mai răspândită boală autoimună [53] și cea mai frecventă cauză de hipotiroidie [54]. Ea este diagnosticată în baza datelor clinice, ultrasonografice și prezența anticorpilor împotriva antigenilor tiroidieni. Majoritatea pacienților au un titru crescut de anticorpi împotriva tiroperoxidazei. Tratamentul actual al hipotiroidiei de origine autoimună se bazează pe administrarea hormonilor tiroidieni sintetici, care nu întotdeauna ameliorează simptomele pacientului. În etiopatogenia tiroiditei autoimune sunt implicați atât factori genetici, cât și non-genetici. Mimicria moleculară, activarea matorului, apoptoza celulelor tiroidiene sunt mecanisme cu rol în apariția și dezvoltarea tiroiditei Hashimoto. Studiile recente au demonstrat rolul activării aberante a sistemului imun înnăscut în patogeneza TA [31]. Microbiota intestinală și microorganismele comensale nepatogene sunt implicate în dezvoltarea TA, prin provocarea răspunsurilor imune proinflamatorii la gazdă [31]. Noile mecanisme etiopatogenetice cercetate în ultimii ani, cu implicarea microbiotei intestinale și a TLR, vor permite elaborarea unor noi tratamente, bazate, mai curând, pe mecanisme, decât pe manifestări clinice.

Concluzii

Studiile recente sugerează că microbiota și activarea aberantă a sistemului imun înnăscut joacă un rol aparte în patogeneza tiroiditei autoimune la subiecții cu predispoziție genetică. Un număr limitat de studii a abordat aceste interrelații și este nevoie de mai multe cercetări pentru a confirma sau infirma ipotezele respective, pentru ca noi strategii de diagnostic și tratament să fie implementate.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Selenium is a mandatory constituent of selenoproteins [46], among which deiodinases, which regulate peripheral thyroid homeostasis [47]. Absorption of selenium occurs in the duodenum and at the level of the cecum and may vary depending on its chemical form [48]. The thyroid has the highest selenium content per gram of whole body tissue [49]. It has been determined that some intestinal bacteria, such as *Escherichia coli*, *Clostridia* and *Enterobacteria*, are carriers of genes encoding selenoproteins [50].

In a recent study [51], it has been shown that selenium, which is not absorbed in the small intestine, can be actively taken up in the colon and metabolized by the microbiota, representing a competition for the substrate, which results in a reduction in bioavailability of selenium, as evidenced by the inverse effect of an inactive microbiota [51]. Thus, bacteria can compete with the host, especially in the presence of a limited amount of selenium, and the increase in selenium uptake by intestinal bacteria can negatively influence the expression of selenoproteins in the host [52].

Discussion

Autoimmune thyroiditis is the most prevalent autoimmune disease [53] and the most common cause of hypothyroidism [54]. It is diagnosed based on clinical, ultrasonographic data and the presence of antibodies against thyroid antigens. Most patients have increased antibody titers against thyroid peroxidase. Current treatment of hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis is based on the administration of synthetic thyroid hormones, which does not always alleviate the symptoms of the patient. In the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis, both genetic and non-genetic factors are involved. Molecular mimicry, bystander activation, thyroid cell apoptosis are mechanisms that play a role in the development of Hashimoto's thyroiditis. Recent studies have demonstrated the role of aberrant activation of the innate immune system in AT pathogenesis [31]. The intestinal microbiota and non-pathogenic commensal microorganisms are involved in the development of AT by causing pro-inflammatory immune responses in the host [31]. The new etiopathogenetic mechanisms researched in recent years, involving intestinal microbiota and TLRs, will allow the development of new treatments based on mechanisms rather than clinical manifestations.

Conclusions

Recent studies suggest that microbiota and aberrant activation of the innate immune system play a special role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis in subjects with genetic predisposition. A limited number of studies have approached these interrelations, and more research is needed to confirm or refute these hypotheses in order for new diagnostic and treatment strategies to be implemented.

Declaration of conflicting interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a fost citită și aprobată în către toți autorii.

Referințe / references

- Zaletel K., Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr. Genomics*, 2011; 12 (8): 576-588.
- Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidiei (revista literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 197.
- Hollowell J., Staehling N., Flanders W., Hannon W., Gunter E., Spencer C., Braverman L. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 489-499.
- Whitacre C. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology*, 2001; 2 (9): 777-780.
- Liblau R., Singer S., McDevitt H. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol. Today*, 1995; 16 (1): 34.
- PubMed [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. „PubMed.gov”. Disponibil la adresa: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/]. Accesat pe: 13.03.2018.
- Tunbridge W., Evered D., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J., Young E., Bird T., Smith P. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1977; 7 (6): 481.
- Heufelder A., Wenzel B., Gorman C., Bahn R. Detection, cellular localization, and modulation of heat shock proteins in cultured fibroblasts from patients with extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 73 (4): 739.
- Arata N., Ando T., Unger P., Davies T. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin. Immunol*, 2006; 121 (1): 108.
- Khoury E., Pereira L., Greenspan F. Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection *in vitro*. Evidence for a dual mechanism of induction. *Am. J. Pathol.*, 1991; 138 (5): 1209.
- Davies T. The role of human thyroid cell Ia (DR) antigen in thyroid autoimmunity (p. 51). In: *Autoimmunity and the thyroid*, Walfish P., Wall J., Volpe R. (Eds), Academic Press, New York, 1985.
- Londei M., Bottazzo G., Feldmann M. Human T-cell clones from autoimmune thyroid glands: specific recognition of autologous thyroid cells. *Science*, 1985; 228 (4695): 85.
- Giordano C., Stassi G., De Maria R., Todaro M., Richiusa P., Papoff G., Ruberti G., Bagnasco M., Testi R., Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 1997; 275 (5302): 960.
- Stassi G., Di Liberto D., Todaro M., Zeuner A., Ricci-Vitiani L., Stoppaciaro A., Ruco L., Farina F., Zummo G., De Maria R. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat. Immunol*, 2000; 1(6): 483.
- Rose N., Bonita R., Burek C. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1 (1-2): 97-103.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010; 20 (7): 763-70.
- Bianchi D., Zickwolf G., Weil G., Sylvester S., DeMaria M. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93(2): 705-8.
- Brix T., Hansen P., Kyvik K., Hegedüs L. Preliminary evidence of a noncausal association between the X-chromosome inactivation pattern and thyroid autoimmunity: a twin study. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010; 18 (2): 254-7.
- Hansen P., Brix T., Iachine I., Kyvik K., Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154 (1): 29-38.
- Wikipedia [internet]. Disponibil la adresa: [https://en.wikipedia.org/wiki/Toll-like_receptor]. Accesat pe 13.03.18.
- Kawashima A., Yamazaki K., Hara T., Akama T., Yoshihara A., Sue M. *et al.* Demonstration of innate immune responses in the thyroid gland: potential to sense danger and a possible trigger for autoimmune reactions. *Thyroid*, 2013; 23 (4): 477-87.
- Michelsen K., Doherty T., Shah P., Arditi M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *J. Immunol.*, 2004; 173: 5901-5907.23. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003; 21: 335-376.
- Doyle S., O'Connell R., Vaidya S., Chow E., Yee K., Cheng G. Toll-like receptor 3 mediates a more potent antiviral response than Toll-like receptor 4. *J. Immunol*, 2003; 170 (7): 3565-71.
- Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N. *et al.* Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J. Immunol.*, 2000; 164 (11): 5998-6004.
- Wen L., Peng J., Li Z., Wong F. The effect of innate immunity on autoimmune diabetes and the expression of Toll-like receptors on pancreatic islets. *J. Immunol.*, 2004; 172 (5): 3173-80.
- Norikazu H., Lewis C., Kelly V. *et al.* Thyrocytes express a functional Toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Molecular Endocrinology*, 2005; 19 (5): 1231-1250.
- Schroeder B., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.*, 2016; 22: 1079-1089.
- Zhao F., Feng J., Li J. *et al.* Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid*, 2018; 28 (2): 175-186.
- Jeffery I., O'Toole P., Öhman L., Claesson M., Deane J., Quigley E., Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012; 61: 997.
- Virili C., Centanni M. The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017; 458 (15): 39-43.
- Miyake S., Kim S., Suda W. *et al.* Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*, 2015;10 (9): e0137429.
- Glenn J., Mowry E. Emerging concepts on the gut microbiome and multiple sclerosis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2016; 36 (6): 347-57.

Authors' contribution

The authors contributed equally to writing the article. The final manuscript was read and approved by all authors.

34. Hu C., Wong F., Wen L. Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? *Pharmacol. Res.*, 2015; 98: 9-15.
35. Güllden E., Wong F., Wen L. The gut microbiota and type 1 diabetes. *Clin. Immunol.*, 2015; 159 (2):143-53.
36. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2012; 9 (4): 251-9.
37. Asquith M., Elewaut D., Lin P., Rosenbaum J. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2014; 28 (5): 687-702.
38. Stoll M., Cron R. The microbiota in pediatric rheumatic disease: epiphenomenon or therapeutic target? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2016; 28 (5): 537-43.
39. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J. *et al.* Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 2013; 62: 3341-9.
40. Ley R., Turnbaugh P., Hamady M., Yatsunenko T. *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009; 457: 480-4.
41. Turnbaugh P., Klein S. *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022-3.
42. Tilg H., Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 2014; 63 (9): 1513-21.
43. Lassenius M., Pietilainen K., Kaartinen K. *et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1809-15.
44. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H., Kajander K., Kekkonen R., Tims S., de Vos W. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011; 141: 1792-1801.
45. Jeffery I., O'Toole P., Öhman L., Claesson M., Deane J., Quigley E., Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012; 61: 997.
46. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015; 22 (5): 392-401.
47. Köhrle J. Thyroid hormone deiodinases – a selenoenzyme family acting as gate keepers to thyroid hormone action. *Acta. Med. Austriaca*, 1996; 23: 17-30.
48. Mehdi Y., Hornick I., Istasse L., Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 2013; 18: 3292-3311.
49. Duntas L. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.*, 2015; 47: 721-726.
50. Hrdina J., Banning A., Kipp A. *et al.* The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20: 638-648.
51. Lavu R., van de Wiele T., Pratti V., Tack F., Du Laing G. Selenium bioaccessibility in stomach, small intestine and colon: comparison between pure Se compounds, Se-enriched food crops and food supplements. *Food Chem.*, 2016; 197: 382-387.
52. Kasaikina M., Kravtsova M., Lee B. *et al.* Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB J.*, 2011; 25: 2492-2499.
53. Cooper G., Stroehla B. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2003; 2: 119-125.
54. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. *Br. Med. Bull.*, 2011; 99: 39-51.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Protezele parțiale fixe și sistemul implanto-protetic în tratamentul edentației unidentare: sinteză narativă de literatură

Olga Cheptanaru^{1*}

¹*Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 21.05.2018
Data acceptării spre publicare: 21.09.2018

Autor corespondent:

Olga Cheptanaru, asistent universitar
Catedra Propedeutică Stomatologică „Pavel Godoroja”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: olga.cheptanaru@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Partial fixed dental prostheses and implant-prosthetic system in the prosthetic treatment of single edentulism

Olga Cheptanaru^{1*}

¹*Chair of dental propedeutics “Pavel Godoroja”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 21.05.2018
Accepted for publication on: 21.09.2018

Correspondent author:

Olga Cheptanaru, assist. prof.
Chair of dental propedeutics “Pavel Godoroja”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: olga.cheptanaru@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În contextul dezvoltării și perfecționării rapide a tehnologiilor și materialelor de confecționare a protezelor parțiale fixe și componentelor sistemelor implanto-protetice, nu este evaluată eficiența comparativă a tratamentului contemporan al pacienților cu edentație unidentară.

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la eficiența comparativă a utilizării protezelor parțiale fixe și sistemelor implanto-protetice în tratamentul pacienților cu edentație unidentară.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind rezultatele tratamentului pacienților cu edentație unidentară cu proteze parțiale fixe și coroane pe suport de implant: supraviețuirea și succesul implanturilor dentare și restaurărilor protetice, complicațiile, calitatea vieții legată de sănătatea orală și satisfacția pacienților.

Rezumat

Introducere. Prevalența înaltă a edentației unidentare în populație, afectarea diferitor aspecte ale vieții pacienților, inclusiv înfățișarea, funcția, relațiile interpersonale și calitatea vieții, adresabilitatea sporită a pacienților și existența mai multor tipuri de tratament argumentează actualitatea efectuării unui studiu comparativ a tratamentului edentației uniden-

What is not known yet, about the topic

In the context of fast development and improvement of the fixed partial prostheses technologies, materials and the components of implant-prosthetic systems, the comparative effectiveness of the contemporary treatment of patients with single edentulism is not assessed.

Research hypothesis

Exposing a narrative synthesis of contemporary literature regarding the comparative effectiveness of the use of fixed partial prostheses and implant prosthetic systems in the treatment of patients with single edentulism.

Article’s added novelty to this scientific topic

The article presents a synthesis of contemporary studies at an international level about results of patients with single edentulism, treated with fixed partial prostheses and implant-supported crowns: the survival and success of dental implants and prosthetic restorations, complications, quality of life related to oral health and patient satisfaction.

Abstract

Introduction. The high prevalence of single edentulism in people, affecting various aspects of patients’ lives, including appearance, function, interpersonal relationships and quality of life, increased patient addressability, and the existence of multiple ways of treatment justifies the actuality of a comparative study of the treatment of single edentulism using the clas-

tare prin metoda clasică cu proteze parțiale fixe convenționale și prin tratament modern cu suprastructuri protetice pe implantate. Actualitatea existentă se explică prin atitudinea populației față de aspectul său estetic și dorința de a păstra dinții limitrofi breșei edentate fără utilizarea acestora ca elemente de agregare în construcții protetice.

Material și metode. Din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) au fost selectate articolele publicate în perioada 2000-2017 după cuvintele cheie: edentație unidentară, proteză parțială fixă, implant dentar, restaurare implanto-protetică. A fost selectată și procesată informația despre clasificarea, etiologia, prevalența și metodele de tratament ale edentației unidentare, tipurile de proteze parțiale fixe, implantări dentare și restaurări protetice pe implanturi, supraviețuirea, succesul, complicațiile și calitatea vieții legată de sănătatea orală la pacienții cu edentație unidentară tratați cu proteze parțiale fixe și cu sisteme implanto-protetice.

Rezultate. După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost găsite 625 de articole privind tratamentul edentației unidentare. Bibliografia finală conține 52 de surse relevante, inclusiv articole publicate în Republica Moldova, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii. Cariile dentare și maladia parodontală sunt cauzele majore ale edentației parțiale. Nu există o corelație între sexe pentru edentația parțială, iar vârsta are un efect semnificativ. Prevalența edentației unui dinte permanent este de 2,8-8,0% și este mai frecventă în zonele posterioare ale maxilarelor. Tratamentul edentației unidentare cu coroane pe suport de implant, comparativ cu instalarea protezelor parțiale fixe convenționale, prezintă o rată superioară de supraviețuire pe termen lung, o îmbunătățire mai importantă a funcției, esteticii, calității vieții și satisfacției pacienților. Această modalitate de tratament este mult mai rentabilă în situațiile clinice care implică dinți cu restaurări minore sau fără restaurări și/sau condiții osoase favorabile.

Cuvinte cheie: edentație unidentară, proteză parțială fixă, implant dentar, restaurare implanto-protetică, rată de supraviețuire, rată de succes, rezultat estetic, complicații.

Introducere

Edentația unidentară, o consecință tipică a cariilor dentare și a maladiei parodontale, continuă să rămână și în prezent o dilemă majoră a stomatologiei contemporane și o problemă de sănătate orală, fapt explicat prin frecvența înaltă în rândul populației indiferent de vârstă, îndeosebi la pacienții tineri [1].

Pierderea dinților este o traumă psihologică pentru pacient, deoarece compromite încrederea în sine și imaginea de sine, posedă consecințe diferite în ceea ce privește relațiile sociale, agravează sănătatea generală și calitatea vieții, inclusiv capacitatea masticatorie și de comunicare verbală, durerea și nesatisfația estetică, cu impact semnificativ asupra vieții cotidiene [1, 2].

Actualmente, pacienții cu edentație parțială sunt mult mai conștienți de dereglările funcționale, estetice și sociale. Impac-

sical method with fixed partial prostheses and modern treatment with implant-supported prostheses. The existing actuality is explained by the attitude of the population towards its aesthetic appearance and the desire to keep the remaining natural teeth next to the edentulous gap without using them as elements of aggregation in prosthetic constructions.

Material and methods. The articles published between 2000 and 2017 were selected from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, by the keywords: *single edentulism, fixed partial prosthesis, dental implant, implant-prosthetic restoration*. Data on classification, etiology, prevalence and methods of treatment of single edentulism, types of fixed partial prostheses, dental implants and prosthetic restorations on implants, survival, success, complications and the quality of life related to oral health in single edentulous patients with fixed partial prostheses and implant-prosthetic systems.

Results. After processing the information from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, according to the search criteria, 625 articles on the treatment of single edentulism were found. The final bibliography contains 52 relevant sources, including articles published in the Republic of Moldova, which were considered representative for the materials published on the subject of this article.

Conclusions. Dental caries and periodontal disease are the major causes of the partial edentulism. There is no gender correlation for partial teeth loss, but age has a significant effect. The prevalence of the permanent tooth edentulism is 2.8-8.0% and is more common in the posterior areas of the jaws. The treatment of single edentulism using crowns on implant support, compared with the installation of conventional partial fixed prosthesis, has a higher long-term survival rate, a more significant improvement in function, aesthetics, quality of life and patient satisfaction. This treatment is gainful in clinical situations involving teeth with minor restorations or without restorative and/or favorable bone conditions.

Key words: single edentulism, partial fixed prosthesis, dental implant, implant supported restoration, survival rate, success rate, aesthetic result, complications.

Introduction

Single edentulism, a typical consequence of dental caries and periodontal disease, continues to be a major dilemma of contemporary dentistry and an oral health problem, which is explained by the high rate among the population, regardless of age, especially in young patients [1].

Teeth loss is a psychological trauma to the patient because it compromises self-confidence and self-image, has different consequences in terms of social relationships, worsens general health and quality of life, including masticatory capability and verbal communication, pain and aesthetic dissatisfaction, with a significant impact on everyday life [1, 2].

Currently, patients with partial teeth loss are more aware of functional, aesthetic and social disorders. The social impact of facial aesthetics, the desire to look younger and more pleas-

tul social al esteticii faciale, dorința de a părea cât mai tânăr și plăcut explică o schimbare de atitudine a pacientului care se adresează pentru asistență stomatologică. În contextul homeostaziei locale, crearea unei armonii faciale și funcționale cu ajutorul dinților artificiali devine o cerință biologică și comportamentală de o importanță deosebită. Creșterea popularității implanturilor dentare, extinderea doleanțelor și cerințelor pacientului pentru restaurări aparent naturale au condus la o schimbare a paradigmei de la simpla restabilire a funcției la restabilirea formei și funcției, îndeosebi în regiunea estetică, cu conservarea optimală a țesuturilor moi și dure și criteriile estetice dentare tot mai stricte. Reconstrucția completă a esteticii dentare și gingivale rămâne obiectivul principal. Crearea unui profil de țesut moale similar și armonizat cu profilul de țesut moale al dentiției adiacente este cel mai dificil element în realizarea unui rezultat estetic optimal [3, 4, 5].

Rezistența implantului, durabilitatea protezelor și recurența complicațiilor sunt cele mai notabile rezultate pentru un medic protetician, iar impactul social și psihologic al tratamentului cu proteze dentare, caracterul adecvat al costurilor, avantajul și utilitatea sunt mai esențiale din punctul de vedere al pacientului [2, 6].

Tratamentul poate fi soluționat, clasic, cu proteze parțiale fixe (PPF) convenționale (pe suport de dinți) sau modern, cu suprastructuri pe implanturi, obținând un efect estetic dentar maxim. Estetica peri-implantară este determinată, în primul rând, de osul alveolar marginal, papila dentară și gingia marginală. Pentru realizarea unui efect estetic maxim se ține cont de o serie de factori care sunt interconșionați: procesul alveolar, profilul gingival, forma papilei interdente, dinții restanți, buza superioară și inferioară, linia surâsului, starea parodontiului marginal și profund, mărimea forțelor ocluzale, starea generală de sănătate a pacientului. Rezultatul favorabil chirurgical, rata înaltă de supraviețuire a implantului și coroanei pe implant nu prezic succesul estetic, iar pierderea de masă osoasă marginală poate apărea chiar dacă rezultatul estetic este satisfăcător [7, 8].

În pofida succesului pe termen lung a restaurărilor pe implant, ratele mondiale de creștere a populației împreună cu durata prelungită de viață poate duce la o solicitare în creștere a PPF convenționale. Deși sistemul implanto-protetic cel mai eficient prezervează dinții și structurile orale adiacente, pacienții pot respinge tratamentul cu implanturi, care necesită timp, este costisitor și poate necesita tratament chirurgical al țesuturilor dure și moi. În plus, tratamentul cu PPF convenționale permite evitarea riscurilor, dificultăților și costurilor chirurgicale asociate cu protezele pe suport de implant. Capacitatea economică a unui pacient de a susține tratamentul, frecvent joacă un rol decisiv în selectarea metodei de tratament recomandat. În plus, este necesar de luat în considerare costurile biologice și financiare și de analizat atent balanța cost-beneficiu [3, 6, 9, 10, 11].

Așadar, prevalența înaltă a edentației unidentare în populație, afectarea diferitor aspecte ale vieții acestor pacienți, inclusiv înfățișarea, funcția, relațiile interpersonale și calitatea vieții, adresabilitatea sporită a pacienților și existența mai multor tipuri de tratament argumentează actualitatea studie-

ant, explică o schimbare în atitudine de la pacientul care caută îngrijire dentară. În contextul homeostaziei locale, crearea unei armonii faciale și funcționale cu ajutorul dinților artificiali devine o cerință biologică și comportamentală de o importanță deosebită. Creșterea popularității implanturilor dentare, extinderea doleanțelor și cerințelor pacientului pentru restaurări aparent naturale au condus la o schimbare a paradigmei de la simpla restabilire a funcției la restabilirea formei și funcției, îndeosebi în regiunea estetică, cu conservarea optimală a țesuturilor moi și dure și criteriile estetice dentare tot mai stricte. Reconstrucția completă a esteticii dentare și gingivale rămâne obiectivul principal. Crearea unui profil de țesut moale similar și armonizat cu profilul de țesut moale al dentiției adiacente este cel mai dificil element în realizarea unui rezultat estetic optimal [3, 4, 5].

Implant resistance, denture durability, and recurrence of complications are the most notable results for a prosthodontist and the social and psychological impact of dental prosthesis, cost-friendliness, benefit, and utility are more essential from a patient's point of view [2, 6].

The treatment can be resolved in a classic way, with conventional partial fixed dentures (PFD) (on teeth) or modern ones, with implant supported prostheses, achieving a maximum aesthetic effect. Peri-implant aesthetics is primarily determined by marginal alveolar bone, dental papilla and marginal gingiva. In order to achieve a maximum aesthetic effect, a number of factors are interrelated: the alveolar process, the gingival profile, the interdental papilla form, the remaining teeth, the upper and lower lip, the smile line, the state of the marginal and deep periodontium, the occlusal force, general health of the patient. The favorable surgical result, the high survival rate of implant and crown on the implant does not predict aesthetic success, and loss of marginal bone mass can occur even if the esthetic result is satisfying [7, 8].

Despite the long-term success of implant restorations, the increasing rate of world population along with prolonged lifespan may lead to a growing demand for conventional PFDs. Although the implant-prosthetic system maintains teeth and adjacent oral structures most effectively, patients may reject implant treatment that requires time, is costly and may require surgical treatment of hard and soft tissues. Moreover, conventional PFD treatment allows avoiding the risks, difficulties and surgical costs, which are associated with implant-supported restorations. The economic capacity of a patient to support treatment often plays a decisive role in selecting the recommended treatment method. In addition, it is necessary to take into consideration the biological and financial costs and to carefully analyze the cost-benefit balance [3, 6, 9, 10, 11].

Therefore, the high prevalence of single edentulism in the population, affecting the different aspects of the life of the patients, including the appearance, function, interpersonal relationships and quality of life, the increased addressability of the patients and the existence of several types of treatment proves the actuality of the research. Therefore, a comparative study of the treatment of single edentulism using the classic method with conventional PFD and the modern one with prosthetic superstructures on implants was done. The existing reality is explained by the attitude of the population towards its aes-

rii problemei abordate prin efectuarea unui studiu comparativ a tratamentului edentației unidentare prin metoda clasică cu PPF convenționale și prin tratament modern cu suprastructuri protetice pe implante. Actualitatea existentă se explică prin atitudinea populației față de aspectul său estetic și dorința de a păstra dinții limitrofi breșei edentate fără utilizarea acestora ca elemente de agregare în construcții protetice [9, 10, 11].

În contextul dezvoltării și perfecționării rapide a tehnologiilor și materialelor de confecționare a protezelor și implanturilor dentare, scopul acestui articol este prezentarea sintezei celor mai recente date despre eficiența comparativă a utilizării PPF convenționale și sistemelor implanto-protetice în tratamentul pacienților cu edentație unidentară.

Material și metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) după cuvintele cheie: edentație unidentară, proteză parțială fixă, implant dentar, restaurare implanto-protetică. Am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 2000. Sursele includ, de asemenea, și articole publicate în Republica Moldova. După o analiză preliminară a titlurilor, în bibliografia finală au fost incluse articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză care conțineau informații noi și concepte contemporane despre tratamentul edentației unidentare. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante pe această temă. A fost selectată și procesată informația despre clasificarea, etiologia, prevalența și metodele de tratament ale edentației unidentare, tipurile de proteze parțiale fixe, implantări dentare și restaurări protetice pe implanturi, supraviețuirea, succesul, complicațiile și calitatea vieții legată de sănătatea orală la pacienții cu edentație unidentară tratați cu PPF convenționale și sisteme implanto-protetice.

Rezultate

După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost selectate 625 de articole privind tratamentul edentației unidentare. Bibliografia finală conține 52 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta rezultatele tratamentului pacienților cu edentație unidentară prin metoda clasică cu PPF convenționale și prin tratament modern cu suprastructuri protetice pe implante, 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.

Clasificarea și epidemiologia edentației

Edentația este o stare patologică și deficiență fizică caracterizată prin absența unuia sau mai multor dinți de pe arcadă, este o problemă majoră de sănătate indiferent de societăți, regiuni, etnii și păături sociale, are o multitudine de repercusiuni socio-economice și de sănătate. Restabilirea integrității arca-

thetic appearance and the desire to keep the remaining teeth next to the edentulous gap without their use as abutments in prosthetic constructions [9, 10, 11].

In the context of the fast development and improvement of dental implants technologies and materials, the aim of this article is to present the synthesis of the latest data on the comparative effectiveness of conventional PFD and implant-prosthetic systems in the treatment of patients with single edentulism.

Material and methods

The publications were selected from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases by keywords: single edentulism, fixed partial prosthesis, dental implant, implant-prosthetic restoration. All English publications since January 2000 have been selected. The sources also include articles published in the Republic of Moldova. After a preliminary analysis of the titles, the final bibliography includes original articles, editorials, narrative synthesis, systematic and meta-analysis, containing new information and contemporary concepts about the treatment of the single edentulism. Additionally, the bibliography of selected articles has been studied in order to find other relevant articles on the subject. The information regarding classification, etiology, prevalence and methods of treatment of single edentulism, types of fixed partial prostheses, dental implants and prosthetic restorations on implants, survival, success, complications and quality of life related to oral health in patients with single edentulism treated with conventional PFD and implant-prosthetic systems was selected and analyzed.

Results

After processing the information from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, according to the search criteria, 625 articles on the treatment of single edentulism were found. The final bibliography contains 52 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the subject of this synthesis article.

Also, there were subsequently excluded from the list the publications, the contents of which do not reflect the results of the treatment of patients with single edentulism by classical method with conventional PFD and modern treatment with prosthetic superstructures on implants, although they were selected by the search program as well as articles that were not accessible for free viewing and the HINARI (Health Internet Access Work to Research Initiative) database or available in the medical scientific library of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

Classification and epidemiology of edentulism

Edentulism is a pathological condition and physical deficiency characterized by the absence of one or more teeth in the arch, is a major health problem regardless of societies, regions, ethnicities and social strata, has a multitude of socio-economic and health effects. Restoring the integrity of dental arches in the case of single edentulism remains a fairly current problem until now [4, 12, 13].

delor dentare în cazul edentațiilor unidentare până în prezent rămâne o problemă destul de actuală [4, 12, 13].

Variația numărului și localizării spațiului edentat și relația sa cu dinții naturali necesită clasificarea arcadelor parțial edentate. Edentația poate fi unidentară (lipsește un singur dinte), parțială (lipsește un grup de dinți) și totală (lipsește toți dinții). În funcție de localizarea anatomică, edentațiile pot fi maxilare sau mandibulare, în zona anterioară (incisivii centrali, incisivii laterali și caninii) sau în zona posterioară (premolarii și molarii) a cavității bucale [4, 12, 14]. Din punct de vedere clinic și etiopatogenic, există următoarele forme de edentații:

- edentația congenitală (primară) sau agenezia dentară, cunoscută și sub denumirile de hipodontie (absența de la 1 până la 5 dinți), oligodontie (absența a 6 sau mai mulți dinți), anodontie (absența totală a dinților), se produce din cauza lipsei mugurilor dentari și afectează, de obicei, dentiția permanentă;
- edentația aparentă sau tranzitorie se manifestă temporar, mai frecvent în perioada dentiției mixte și mai rar în cazul dentiției permanente;
- edentația dobândită sau secundară este forma cea mai frecventă [15, 16, 17, 18].

Printre diferitele metode de clasificare a edentațiilor parțiale (Kennedy, Applegates, Avant, Neurohar, Eichner, American College of Prosthodontics), clasificarea doctorului Edward Kennedy este simplă, larg studiată, cel mai frecvent utilizată și acceptată clinic de comunitatea stomatologilor, datorită avantajelor sale de vizualizare și recunoaștere imediată a suportului pentru proteze și rolului important în planificarea lucrărilor dentare. Kennedy a împărțit edentațiile parțiale în 4 clase, în funcție de poziția și întinderea breșelor edentate: clasa 1 Kennedy (edentație bilaterală terminală), clasa 2 Kennedy (edentație unilaterală terminală), clasa 3 Kennedy (edentație intercalată posterioară) și clasa 4 Kennedy (edentație intercalată anterioară, ce intersectează linia interincisivală) [14, 19, 20].

Edentațiile unidentare și multiple sunt cauzate, în principal, de aplazie (tulburări genetice și/sau de mediu, expuneri la radiații și chimioterapie în timpul dezvoltării dinților), leziuni traumatice parodontale sau ocluzale, boli sistemice concomitente, osteomielită, tumori dento-maxilare, terapie endodontică eșuată, extracții dentare realizate în scop ortodontic, protetic sau profilactic, extracții dentare cauzate de cariile sau maladia parodontală. Cea mai mare parte a edentațiilor sunt produse de cariile dentare (83%), de parodontopatiile degenerative inflamatorii sau mixte (17%) și complicațiile acestora [13, 14, 16, 19, 21, 22, 23].

Sunt constatați și alți factori generali care influențează sănătatea parodontală: statutul socio-economic (nivelul redus de educație, veniturile mici, fumatul), factori comportamentali, factori odontogeni (pierderea de masă osoasă alveolară, mobilitatea dintelui, gradul de implicare în ramificarea radiculară, tipul de dinte și vitalitatea dintelui), prioritățile culturale, sistemele de asigurări medicale și tendințele seculare [13, 14, 22, 24, 25].

Majoritatea autorilor au ajuns la concluzia că nu există o corelație semnificativă a sexului cu apariția edentației parțiale

The variation of the number and location of the edentulous space and its relation to the natural teeth requires the classification of the partially edentulous arches. Edentulism can be single (missing one tooth), partial (missing a group of teeth) and total (all teeth missing). Depending on the anatomical location, edentulism may be maxillary or mandibular, in the anterior region (central incisors, lateral incisors and canines) or in the posterior area (premolars and molars) of the oral cavity [4, 12, 14]. From a clinical and etiopathogenic point of view, there are the following types of edentulism:

- congenital (primary) edentulism or dental agenesis, also known as hypodontia (absence of 1 to 5 teeth), oligodontia (absence of 6 or more teeth), anodontia (total absence of teeth), occurs due to lack of teeth buds and usually affects permanent dentition;
- apparent or transitory edentulism occurs temporarily, more frequently during mixed dentition, and more rarely in the case of permanent dentition;
- the acquired or secondary edentulism is the most common form [15-18].

Among the various methods of classifying partial edentulism (Kennedy, Applegates, Avant, Neurohar, Eichner, American College of Prosthodontics), the classification of Dr. Edward Kennedy is simple, widely studied, most commonly used and clinically accepted by the dentist community due to its advantages of visualization and immediate recognition of prosthesis support and the important role in dental work planning. Kennedy divided the partial editions into 4 classes, depending on the position and extent of the edentulous gaps: Kennedy 1 (bilateral posterior edentulous areas), Class 2 Kennedy (unilateral posterior edentulous), Kennedy Class 3 (unilateral posterior intercalated edentulous area) and Kennedy Class 4 (a single but bilateral anterior (crossing the midline) edentulous area) [14, 19, 20].

Single and multiple edentulism are mainly caused by aplasia (genetic and/or environmental disorders, radiation exposure and chemotherapy during teeth development), periodontal or occlusal traumatic lesions, concomitant systemic diseases, osteomyelitis, dento-maxillary tumors, failure of endodontic treatment, dental extractions made for orthodontic, prosthetic or prophylactic purposes, dental extractions caused by caries or periodontal disease. The biggest part of the edentulism situations are produced by dental caries (83%), inflammatory or mixed degenerative parodontopathies (17%) and their complications [13, 14, 16, 19, 21, 22, 23].

There are other general factors that influence periodontal health: socio-economic status (low education level, low incomes, smoking), behavioral factors, odontogenic factors (alveolar bone mass loss, tooth mobility, the involvement degree in tooth root dividing, tooth type and vitality of the tooth), cultural priorities, health insurance systems and secular trends [13, 14, 22, 24, 25].

The majority of authors concluded that there was no significant gender correlation with the partial edentulism occurrence (52.02% among men and 47.98% among women), although some studies have noticed a significant gender relationship with different classes of partial edentulism [14, 23].

(52,02% printre bărbați și 47,98% printre femei), deși, câteva studii au observat o relație semnificativă între gen și diferite clase de edentație parțială [14, 23].

Prevalența edentației unui dinte permanent este de 2,8-8,0% (al treilea molar este exclus), variind în funcție de etnie și populație. Edentația unidentară este cea mai frecventă în zonele posterioare ale maxilarelor, dinții cei mai afectați sunt al doilea premolar inferior, urmat de incisivii laterali superiori, al doilea premolar superior și incisivii inferiori [21].

Revizuirile sistematice ale literaturii au constatat că pierderea dinților diferă în funcție de arcadă: prevalența edentației parțiale este mai frecventă în arcadele mandibulare decât în arcadele maxilare și în zonele posterioare decât în zonele anterioare. Clasa 3 Kennedy este modelul cel mai frecvent al edentației parțiale atât în maxilar cât și în mandibulă. Printre pacienții cu vârsta ≥ 17 ani a fost raportată o incidență de 49,84-56,7% pentru clasa 3 Kennedy, urmată de clasa 2 Kennedy (18-22,84%), clasa 1 Kennedy (16,7-25,75%) și clasa 4 Kennedy (1,55-8,6%). Clasa 3 Kennedy este depistată în 52,92-56% din cazuri în maxilar și în 45-58% din cazuri în mandibulă. Clasa 4 Kennedy este modelul cel mai rar al edentației parțiale [14, 19, 20, 23]. Concomitent cu vârsta crește frecvența clasei 1 și clasei 2 Kennedy, scade frecvența clasei 3 și clasei 4 Kennedy în ambele arcade dentare. Genul nu a avut o relație semnificativă cu distribuția conform clasificării edentației parțiale Kennedy [23].

Un studiu de amploare, realizat în SUA în perioada anilor 1988-1991 printre persoanele în vârstă de 18 ani și mai mult, a relevat edentație unidentară la 10,5% persoane, edentație totală – de la 43,9% în rândul persoanelor cu vârsta de 75 de ani și peste până la 0% la persoanele cu vârste cuprinse între 18 și 24 de ani. Edentația a fost dependentă de vârstă și etnie și era similară la persoanele de ambele sexe [26].

Conform rezultatelor unei reviziri sistematice a literaturii, incidența pierderii dinților la persoanele cu vârsta de 20-65 de ani a variat în limitele 1,3-5%. În două studii epidemiologice, realizate printre populații rurale chineze, incidența pierderii dintelui a constituit 14-20%, iar proporția persoanelor care au suportat o edentație a variat de la 25% până la 75% [27].

Așadar, cariile dentare și maladia parodontală sunt cauzele majore ale edentației parțiale. Nu există o corelație între sexe pentru edentația parțială, iar vârsta are un efect semnificativ. Prevalența edentației unui dinte permanent este de 2,8-8,0% și este mai frecventă în zonele posterioare ale maxilarelor.

Metodele de tratament ale edentației unidentare

Mijloacele de tratament protetic sunt clasificate după diverse criterii: modalitatea de transmitere a presiunilor asupra oaselor maxilare; raportul cu grupul dentar restant; modalitatea de integrare a piesei protetice la sistemul stomatognat. În funcție de suportul pe care sunt realizate, mijloacele de tratament protetic sunt clasificate în trei grupuri: muco-osos (mobil), dento-parodontal și implantar [16].

Metodele tradiționale de soluționare a edentațiilor unidentare sunt: închiderea breșei dentare prin metode ortodontice, protezele mobile temporare sau pe termen lung, PPF (cu 3 unități, cu extensie, cu elemente de agregare parțială intratisu-

The prevalence of one permanent tooth edentulism is 2.8-8.0% (the third molar is excluded), varying by ethnic groups and population. The single edentulism is the most common in the posterior areas of the jaw the most affected teeth are the second lower premolar, followed by the upper lateral incisors, the second upper premolar and inferior incisors [21].

Systematic reviews of the literature concluded that teeth loss differs depending on the arch: the prevalence of partial edentulism is more common in the mandibular arches than in the maxillary arches and the posterior areas than in the anterior areas. Class 3 Kennedy is the most common pattern of the partial edentulism in both the upper and lower jaw. Among ≥ 17 years old patients, an incidence of 49.84-56.7% for Kennedy class 3 was reported, followed by Kennedy 2 (18-22.84%), Kennedy 1 (16.7-25, 75%) and Kennedy 4 (1.55-8.6%). Class 3 Kennedy is detected in 52.92-56% of cases in the upper jaw and in 45-58% of cases in the mandible. Class 4 Kennedy is the rarest part of the partial editorial [14, 19, 20, 23].

As people get older, the frequency of Class 1 and Class 2 Kennedy rises and the frequency of Class 3 and Class 4 Kennedy decreases in both dental arches. The gender did not have a significant relationship with distribution according to the Kennedy partial edentulism classification [23].

A large-scale study made in the USA between 1988 and 1991 among 18-year-olds and older people revealed a single edentulism to 10.5% of all, total edentulism – from 43.9% among the 75 years old and elder people, up to 0% in people aged 18-24. The edentulism depended on age and ethnic, and was similar in both genders [26].

According to the results of a systematic review of literature, the incidence of tooth loss in people of 20-65 years old ranged from 1.3-5%. In two epidemiological studies conducted among Chinese rural populations, the incidence of tooth loss accounted for 14-20%, and the proportion of people who suffered from an edentulism ranged from 25% to 75% [27].

Thus, dental caries and periodontal disease are the major causes of the partial edentulism. There is no gender correlation for partial edentulism and age has a significant effect. The prevalence of the permanent tooth edentulism is 2.8-8.0% and is more common in the posterior areas of the jaws.

Methods of treatment of single edentulism

Prosthetic treatments are classified according to various criteria: the way of transmission of the pressure on the jaw; the relation with the remaining dental group; the way of integrating the prosthetic part into the Stomatognathic System. Depending on the support on which they are made, the prosthetic remedies are classified into three groups: muco-bony support (mobile), dental and periodontal support and implant support [16].

Traditional methods of treating single edentulism are: closing of the edentulous gap with orthodontic methods, temporal or long-term prostheses, PFD (with 3 units, with extension, with inlay/onlay, adhesive) and implant – supported restorations [28, 29].

Movable partial prosthesis and orthodontic closure are rarely accepted by patients [12, 30, 31]. Classic mobile pros-

lară sau inlay și extratisulară sau onlay, adezivă) și restaurările protetice pe suport de implant dentar [28, 29].

Proteza parțială mobilizabilă și închiderea breșei prin metode ortodontice sunt rar acceptate de către pacienți [12, 30, 31]. Pacienții protezați mobil clasic, prezintă limitarea intrinsecă ireversibilă a funcțiilor aparatului dento-maxilar, iar adaptarea cu o proteză mobilizabilă care este atât de diferită de dentiția naturală este deseori foarte grea chiar dacă din punct de vedere estetic corespunde foarte bine. Dezavantajele principale ale protezelor detașabile, considerate mai degrabă provizorii decât definitive, sunt dezlipirea frecventă și atrofia papilelor interdente. Gradul de menținere și echilibrul protezelor este direct proporțional cu gradul de atrofie al substratului osos al maxilarelor [3, 28].

PPF convenționale și restaurările pe suport de implant vizează pentru succes pe termen lung (circa 15-20 de ani), pentru cele mai bune rezultate estetice și funcționale: capacitatea masticatorie, estetica, calitatea vieții și satisfacția pacienților [12, 28, 30, 31]. PPF pe suport de dinți reprezintă o soluție de protezare fixă, însă au un dezavantaj major – se ancorează pe dinții adiacenți breșei (dinții stâlpi), acoperindu-i în totalitate. Avantajele funcționale ale reabilitărilor protetice fixe și mobilizabile pe implanturi, comparativ cu cele clasice, sunt atât de evidente încât aceste soluții (indiferent de numărul de implanturi) sunt percepute terapii cu rată mare de succes (circa 90% peste 10-15 ani) în ceea ce privește eficiența masticatorie, îmbunătățirea semnificativă a esteticii și calității vieții pacienților adulți [3, 18, 28]. Cu toate acestea, metoda are și dezavantaje: timp lung de tratament, care necesită o restaurare provizorie pe perioada de integrare a implantului, necesită plasare chirurgicală a implantului și are un cost mai mare [16, 32].

Actualmente, coroanele pe suport de implanturi sunt considerate o opțiune favorabilă de tratament pentru edentația unidentară. Din punct de vedere economic a sănătății, coroanele unitare pe suport de implant au fost sugerate ca o alternativă de tratament valid pentru PPF convenționale cu 3 unități. Coroanele pe suport de implanturi prezervează țesutul dentar, supraviețuirea acestora pentru 10 ani este cu 10% mai mare, iar cu dezvoltarea unor proceduri de tratament, cum ar fi augmentarea osoasă și a țesuturilor moi, dezvoltarea tehnologiilor și materialelor de confecționare a componentelor sistemului implanto-protetic poate fi obținut un nivel crescut de rezultate estetice [33, 34].

Există o multitudine de factori care determină selectarea finală a metodei de tratament în edentațiile unidentare. În multiplele cazuri clinice, când sunt posibile mai multe opțiuni de tratament, selectarea finală a metodei de tratament depinde de următorii factori: situația clinică a edentației, starea generală și doleanțele pacientului, statutul local, estetica facială, starea socială și nu în ultimul rând starea financiară a pacientului. Unul dintre factorii primari care determină tipul de tratament selectat al edentației unidentare în zona estetică este prezența și gradul de recesiune a țesuturilor moi la nivelul dintelui extras, prezența suficientă sau absența osului alveolar. Factorii suplimentari care influențează alegerea tratamentului sunt starea dinților adiacenți, de susținere și antagoniști [11, 13, 21].

theses have the irreversible intrinsic limitation of dento-maxillary functions and adapting to a mobile prosthesis that is so different from natural teeth, is often very difficult, even though it is aesthetically good. The main disadvantages of movable prosthesis considered rather temporary rather than definitive, are frequent detachment and interdental papillary atrophy. The degree of maintenance and the balance of prostheses is directly proportional to the degree of atrophy of the bone jaw substrate [3, 28].

Conventional PFD and implant-based restorations aim for long-term success (about 15-20 years) for the best aesthetic and functional results: masticatory, aesthetic, quality of life and patient satisfaction [12, 28, 30, 31]. PFD on the tooth support is a fixed prosthetic solution, but they have a major disadvantage – they are anchored to the teeth adjacent to the edentulous gap (abutment teeth), covering them totally. The functional advantages of fixed and mobile prosthetic rehabilitation on implants, compared to classical ones, are so obvious that these solutions (regardless of the number of implants) are perceived as successful high-rate therapies (about 90% over 10-15 years) in terms of masticatory efficacy, significant improvement in the aesthetics and quality of life of adult patients [3, 18, 28]. However, the method also has disadvantages: long treatment time, which requires a temporary restoration during the implant integration period, requires surgical implant placement and has a higher cost [16, 32].

Currently, implant-supported crowns are considered a favorable treatment option for the single edentulism. From the economic and health point of view, the unitary crowns on implant support have been suggested as a valid treatment alternative for conventional PFDs with 3 units. The crowns on the implant support preserve the dental tissue, 10-year survival is 10% higher, and along with the development of treatment procedures, such as bone and soft tissue augmentation, and also with the development of technologies and materials for the implant-prosthetic system components, a higher aesthetic result can be obtained [33, 34].

There are many factors that determine the final selection of the treatment method in single edentulism. In multiple clinical cases, when more treatment options are available, the final selection of the treatment method depends on the following factors: the clinical condition of the edentulous area, the general condition and the patient's wishes, the local status, the facial aesthetics, the social condition and, last but not least, the financial situation of the patient. One of the primary factors, which determine the selected treatment type of single edentulism in the aesthetic area, is the presence and degree of recession of soft tissues in the extracted tooth, sufficient presence or absence of alveolar bone. Additional factors that influence the choice of treatment are adjacent teeth, supportive teeth and antagonists [11, 13, 21].

The Expert Group of the Oral Rehabilitation Foundation proposed the following recommendations on the treatment of single edentulism [35]:

- the selected treatment must be based on evidence, in the best interests of the patient, rather than on the clinician's

Grupul de experți ai Fundației pentru Reabilitarea Orală au propus următoarele recomandări privind tratamentul edentației unidentare [35]:

- tratamentul selectat trebuie să fie bazat pe dovezi, în interesul superior al pacientului, decât de preferințele sau abilitățile clinicianului, și pe estimarea cost-eficienței;
- utilizarea coroanelor pe suport de implant unitar oferă o supraviețuire mai mare decât PPF pe suport de dinți;
- în lipsa unor ghiduri universale, după radiografia de bază la fixarea protezei, radiografia de control se efectuează după 1 an pentru monitorizarea rezultatelor și remodelării osoase. Dacă pierderea osoasă marginală este ≤ 1 mm, următoarea radiografie este efectuată peste 5 ani. Radiografia poate fi realizată în orice moment, dacă există probleme evidente din punct de vedere clinic [35].

Așadar, metodele tradiționale de soluționare a edentațiilor unidentare sunt: închiderea breșei dentare prin metode ortodontice, protezele mobile temporare sau pe termen lung, PPF (cu 3 unități, cu extensie, adezivă) și restaurările protetice pe suport de implant dentar. PPF convenționale și restaurările pe suport de implant vizează pentru succes pe termen lung (circa 15-20 de ani), pentru cele mai bune rezultate estetice și funcționale: capacitatea masticatorie, estetica, calitatea vieții și satisfacția pacienților.

Eficiența comparativă a tratamentului edentației unidentare cu proteze parțiale fixe și proteze pe suport de implant

În scopul evaluării și comparării diferitelor opțiuni de tratament protetic, este necesar de luat în considerare mai mulți factori: costul tratamentului, rata de supraviețuire și rata de succes a protezelor, parametrii estetici, frecvența complicațiilor, calitatea vieții legată de sănătatea orală și satisfacția pacientului [1, 9].

Mai multe studii și revizuirii sistematice ale literaturii au relevat rate similare de eșec, supraviețuire, caracteristici clinice (estetice, funcționale, biologice) și scoruri ale satisfacției pacienților pe termen scurt și pe termen lung a tratamentului edentației unidentare cu coroane unitare pe suport de implant și cu PPF convenționale cu 3 unități [12].

O meta-analiză a unor revizuirii sistematice a literaturii a rezumat rezultatele privind rata de supraviețuire și incidența complicațiilor diferitor modele de PPF cu o perioadă de urmărire de cel puțin 5 ani. Rata de supraviețuire estimată la 5 ani a PPF convenționale a fost de 93,8%, PPF cu extensie – de 91,4%, PPF unitară pe suport de implant – de 95,2%, PPF cu suport combinat pe dinți și implant – de 94,5%, coroană unitară pe suport de implant – de 95,5% și PPF adezivă lipită cu rășină de cimentare – de 87,7%. După 10 ani de funcție, rata de supraviețuire estimată a scăzut la 89,2% pentru PPF convenționale, 80,3% pentru PPF cu extensie, 86,7% pentru PPF unitară pe suport de implant, 77,8% pentru PPF cu suport combinat pe dinți și implant, 89,4% pentru coroană unitară pe suport de implant și 65% pentru PPF adezivă lipită cu rășină de cimentare. PPF pe suport de dinți au avut o rată de succes la 5 ani de urmărire statistic semnificativ ($p=0,008$) mai mare (84,3%), comparativ cu PPF pe suport de implant (61,3%) [36, 37, 38].

preferences or abilities, and on cost-effectiveness estimation;

- the use of crowns on a single implant support provides greater survival than PFD on teeth;
- in the absence of universal guides, after the main radiography of the denture fixation, the radiographic control is performed after 1 year, in order to monitor the results and bone remodeling. If the marginal bone loss is ≤ 1 mm, the next radiography is performed over 5 years. Radiography can be done at any time if there are clinically obvious problems [35].

Therefore, traditional methods of treating single edentulism are: closing of the edentulous gap with orthodontic methods, temporal or long-term prostheses, PFD (with 3 units, with extension, adhesive) and prosthetic restorations on dental implant support. Conventional tooth-based PFD and implant-based restorations aim for long-term success (about 15-20 years) for the best aesthetic and functional results: masticatory capacity, aesthetics, quality of life and patient satisfaction.

Comparative effectiveness of single edentulism treatment with partial fixed dentures and implant supported prostheses

In order to evaluate and compare different prosthetic treatment options, it is necessary to consider several factors: treatment cost, survival rate and prosthesis success rate, aesthetic parameters, frequency of complications, quality of life related to oral health and patient satisfaction [1, 9].

Several studies and systematic revisions of literature have shown similar rates of failure, survival, clinical characteristics (aesthetic, functional, biological) and patient satisfaction scores in the short and long-term treatment of single edentulism with unitary crowns on implant support and with 3-unit conventional PFD [12].

A meta-analysis of systematic literature reviews summarized the survival rate and incidence of complications of different PFD models with a follow-up period of at least 5 years. The 5-year survival rate of conventional PFD was 93.8%, PFD with extension – 91.4%, Single PFD on implant support – 95.2%, PFD with combined teeth and implant support – 94.5%, unitary implant- supported crown – 95.5% and adhesive PFD bonded with cement resin – 87.7%. After 10 years of function, the expected survival rate decreased to 89.2% for conventional PFD, 80.3% for PFD with extension, 86.7% for unitary PFD on implant support, 77.8% for PFD with combined support on teeth and implant, 89.4% for unitary crown on implant support and 65% for adhesive PPF bonded with cement resin. PFD on tooth support had a successful 5-year statistically significant follow-up ($p=0.008$) higher (84.3%) compared to PFD on implant support (61.3%) [36, 37, 38].

Despite the high survival rates in unitary edentulous patients, 38.7% of implant-supported PFD had some complications during the 5-year follow-up period, compared to conventional PFD (15.7%) and PFD with extension (20.6%). The most common complications in patients with conventional PFD were the biological complications – dental caries, loss of pulp vitality and periodontitis. In comparison with PFD on

În pofida ratelor ridicate de supraviețuire la pacienții cu edentație unidentară, 38,7% dintre PPF pe suport de implant au prezentat unele complicații în timpul perioadei de observație de 5 ani, comparativ cu PPF convenționale (15,7%) și PPF cu extensie (20,6%). Cele mai frecvente complicații la pacienții cu PPF convenționale au fost complicațiile biologice – cariile dentare, pierderea vitalității pulpei și parodontita. Comparativ cu PPF pe suport de dinți, incidența complicațiilor tehnice a fost semnificativ mai mare la pacienții cu reconstrucții pe suport de implant. Cele mai frecvente complicații tehnice au fost fracturarea materialului de fațetare (fracturi sau ciobiri ceramice), slăbirea bontului sau șurubului și pierderea retenției. La pacienții cu PPF lipite cu rășină de cimentare cea mai frecventă complicație a fost degradarea [36, 38, 39, 40, 41].

Pentru o perioadă de 5 ani, rata de supraviețuire a coroanei unitare pe suport de implant a fost de 94,5%, comparativ cu 95-95,4% pentru PPF pe suport de implant. Rata de supraviețuire a PPF convenționale a alcătuit 93,8% după 5 ani și 89,1% după 10 ani de funcție, iar rata de supraviețuire a PPF cu extensie – 92,5% și 81,8%, respectiv. Astfel, comparând ratele de supraviețuire după 5 ani, valoarea pentru coroanele unitare pe suport de implant este similară cu valoarea pentru PPF pe suport de dinți și puțin mai bună comparativ cu valoarea pentru PPF cu extensie [40, 41, 42, 43, 44].

Cele mai frecvente complicații biologice pentru coroanele pe suport de implant sunt leziunile peri-implantare ale țesuturilor moi (9,7% după 5 ani). Acest indicator este similar cu rata complicațiilor biologice după 5 ani pentru pacienții tratați cu PPF pe suport de implant (8,5-8,6%). Pacienții cu PPF convenționale prezintă mai multe complicații biologice: după 10 ani 9,1-9,5% dintre dinții stâlpi prezentau cariile, dar numai 2,6% au condus la pierderea PPF și circa 10% dintre dinții stâlpi și-au pierdut vitalitatea. Riscul la 10 ani de pierdere a PPF convenționale datorită parodontitei recurente a fost de 0,5% [40, 41, 42, 44].

Pentru o perioadă de 5 ani, rata cumulativă a coroanelor cu aspect estetic inacceptabil sau semi-optimal a fost de 8,7%. Incidența slăbirii bontului a fost de 12,7% pentru coroanele pe suport de implant, indicator care este de aproximativ 2 ori mai mare comparativ cu PPF pe suport de implant – 5,4-5,8%. Incidența fracturilor materialului de fațetare a constituit, respectiv, 4,5% și 13,2-13,5% [40, 41, 42]. PPF pe suport de dinți, comparativ cu PPF cu extensie și cu coroanele pe suport de implant, prezintă, în general, incidențe mai mici de eșec și complicații tehnice: riscul la 10 ani pentru pierderea retenției a fost de 6,4%, pentru fractura dintelui de suport – de 2,1% și pentru fractura materialului (scheletul metalic, materialul de fațetare) – de 3,2%. Cu toate acestea, complicațiile tehnice trebuie comparate cu precauție, deoarece tratamentul cu PPF convenționale, evaluat în aceste revizuri sistematice, a fost efectuat peste 20 de ani în urmă, iar tratamentul cu coroane pe suport de implant – 5-10 ani în urmă [42, 43, 44].

Dezvoltarea și perfecționarea permanentă a tehnologiilor și materialelor de confecționare cu îmbunătățirea preciziei de fabricare, rezistenței mecanice, esteticii și ușurinței de prelucrare a PPF convenționale au îmbunătățit semnificativ pe termen lung ratele de supraviețuire și succes, rezultatele func-

teeth, the incidence of technical complications was significantly higher in patients with implant-supported reconstructions. The most common technical complications were the fracture of the veneer material (fractures or ceramic cuts), the loosening of the bush or screw and loss of retention. In patients with cement-bonded PFD, the most common complication was degradation [36, 38, 39, 40, 41].

For a 5-year period, the survival rate of the single crown on implant support was 94.5%, compared with 95-95.4% for PFD on implant support. The survival rate of conventional PFD accounted for 93.8% after 5 years and 89.1% after 10 years of function and the survival rate of PFD with extension – 92.5% and 81.8%, respectively. Thus, by comparing survival rates after 5 years, the value for implant-supported crowns is similar to PFD on tooth support and slightly better compared to PFD with extension [40, 41, 42, 43, 44].

The most common biological complications for implant-supported crowns are soft tissue injuries around the implant (9.7% after 5 years). This indicator is similar to the rate of biological complications after 5 years for patients treated with PFD on implant support (8.5-8.6%). Patients with conventional PFDs have more biological complications: after 10 years, 9.1-9.5% of the abutment teeth had cavities, but only 2.6% led to the loss of PFD and about 10% of the abutment teeth lost their vitality. The risk of 10 years of conventional PFD loss due to recurrent periodontitis was 0.5% [40, 41, 42, 44].

For a 5-year period, the cumulative rate of crowns with aesthetically unacceptable or semi-optimal crown was 8.7%. The incidence of screw weakening was 12.7%, for implant-supported crowns, which is approximately 2 times higher compared to PFD on implant support – 5.4-5.8%. The incidence of fracture of the façade material was 4.5% and 13.2-13.5%, respectively [40, 41, 42]. PFD on teeth, compared to PFD with extension and crowns on implant support, generally have lower incidence of failure and technical complications: the risk at 10 years for loss of retention was 6.4% for the fracture the support tooth – 2.1% and the fracture of the material (metal framework, veneer material) – 3.2%. However, technical complications have to be compared with caution, because conventional PFD treatment assessed in these systematic reviews was performed more than 20 years ago and treatment with implant crowns 5-10 years ago [42, 43, 44].

The continuous development and refinement of manufacturing technologies and materials with improved manufacturing precision, mechanical strength, aesthetics, and ease of conventional PFD processing significantly improved long-term survival and success rates, functional and aesthetic results by developing, sustaining and maintaining the gingival architecture [30].

A systematic review of literature, published in 2016, revealed that in patients with single edentulism, their implants and crowns have high survival rates that exceed survival rates for conventional PFDs. Several publications, but not all, have determined that single implants are more cost-effective than conventional 3-unit PFDs, especially when there is sufficient bone mass and intact or minimally restored adjacent teeth. Both initial treatment and root canal re-treatment are more

ționale și estetice prin dezvoltarea, susținerea și menținerea arhitecturii gingivale [30].

O revizuire sistematică a literaturii, publicată în 2016, a relevat că la pacienții cu edentații unidentare implanturile și coroanele acestora au rate de supraviețuire ridicate, care depășesc ratele de supraviețuire pentru PPF convenționale. Mai multe publicații, dar nu toate, au stabilit că implanturile unitare sunt mult mai rentabile decât PPF convenționale cu 3 unități, în special în situațiile când există masă osoasă suficientă și dinți adiacenți intacti sau minimal restaurați. Atât tratamentul inițial cât și re-tratamentul canalului radicular sunt mai rentabile decât extragerea dinților și reabilitarea cu implant unitar și o coroană [45, 46].

Ratele de supraviețuire pentru implanturile unitare și coroanele acestora sunt foarte mari. Pentru implantul unitar rata de supraviețuire a fost de 97,7% la 5 ani și 93,8-94,9% la 10 ani [33, 45], iar pentru coroana unitară pe suport de implant – de 96,3% la 5 ani și de 89,9% la 10 ani. Dimpotrivă, ratele de supraviețuire pe termen lung a PPF convenționale pentru edentațiile unidentare sunt semnificativ mai mici. O meta-analiză, publicată în 1994, a calculat un nivel ridicat de supraviețuire la 5 ani pentru PPF convenționale – 95%. În pofida acestui fapt, rata de supraviețuire a scăzut la 90% peste 10 ani și la 74% peste 15 ani. Altă meta-analiză, publicată în 1998, a stabilit că 13% din PPF convenționale lipseau sau necesitau înlocuire după 10 ani și 31% au fost scoase sau necesitau înlocuire după 15 ani. O revizuire sistematică a literaturii, publicată în 2007, a constatat că la 5 ani implanturile au avut o rată de succes de 95,1% și PPF pe suport de dinți – de 94,0%. Cu toate acestea, rata de supraviețuire a PPF a scăzut la 87,0% după 10 ani și la 67,3% după 15 ani [45]. O meta-analiză, bazată pe 6 revizuri sistematice a studiilor prospective și retrospective de cohortă și a seriilor de cazuri și publicată în 2012, a relevat că implanturile au avut o rată de succes de 94,5% la 5 ani și de 89,4% la 10 ani de urmărire, iar PPF pe suport de dinți – de 93,8% la 5 ani și de 89,2% la 10 ani de urmărire [47].

O revizuire sistematică recentă a literaturii a evaluat eficiența tratamentului edentației unidentare posterioare maxilare și/sau mandibulare cu o proteză dentară pe suport de implant. Rata de supraviețuire și rata de succes (pierdere de masă osoasă marginală, sângerare peri-implantară la palpate sau sondare adâncă) pentru implanturile cu încărcare funcțională imediată și cu încărcare funcțională întârziată au fost, respectiv, 96,9% și 100%, 96,8% și 94,1%. Ratele de supraviețuire și ratele de succes în implantarea cu încărcare funcțională imediată și implantarea cu încărcare funcțională întârziată, reprezentau 96,8% și 96,3%, 85,8% și 93,3%, respectiv. Comparativ cu protezele dentare cu suport pe implanturi, ratele de supraviețuire și de succes ale PPF în tratamentul edentațiilor unidentare posterioare au constituit, respectiv – 85,6% și 75,3%. Autorii au concluzionat că ratele de supraviețuire și de succes ale PPF plasate în regiunea posterioară au fost semnificativ mai mici decât cele ale implanturilor plasate în regiunea posterioară, indiferent de protocolul de încărcare. În tratamentul edentațiilor unidentare posterioare maxilare și/sau mandibulare, utilizarea unui implant este o opțiune de tratament superioară comparativ cu PPF [48].

cost-effective than tooth extraction and rehabilitation with single implant and a crown [45, 46].

Survival rates for single implants and their crowns are very high. For the single implant, the survival rate was 97.7% at 5 years and 93.8-94.9% at 10 years [33, 45] and for the single crown on implant support – 96.3% at 5 years and 89.9% at 10 years. On the contrary, the long-term survival rates of conventional PFDs for single edentulism are significantly lower. A meta-analysis, published in 1994, calculated a high survival rate at 5 years for conventional PFDs – 95%. Despite this, the survival rate has fallen to 90% over 10 years and 74% over 15 years. Another meta-analysis, published in 1998, determined that 13% of conventional PFD were missing or required replacement after 10 years, and 31% were removed or needed to be replaced after 15 years. A systematic review of literature, published in 2007, established that at 5 years implants had a 95.1% success rate and PFD on teeth – 94.0%. However, the survival rate of PFD decreased to 87.0% after 10 years and to 67.3% after 15 years [45]. A meta-analysis, based on 6 systematic revisions of prospective and retrospective cohort studies and case series, published in 2012, revealed that implants had a success rate of 94.5% at 5 years and 89.4 % at 10 years of follow-up, and PFD on teeth – 93.8% at 5 years and 89.2% at 10 years of follow-up [47].

A recent systematic review of literature has evaluated the efficacy of the treatment of the single edentulism of posterior upper and/or lower jaw with a dental prosthesis on implant support. Survival and success rates (marginal bone mass loss, bleeding on palpation or deep probing of tissues around the implant) for implants with immediate functional load and delayed functional load were respectively 96.9% and 100%, 96.8% and 94.1%. Survival rates and success rates in implantation with immediate functional loading and implantation with delayed functional load were 96.8% and 96.3%, 85.8% and 93.3%, respectively. Compared to dental prostheses with implant support, the survival and success rates of PFD in the treatment of posterior single edentulism were 85.6% and 75.3%, respectively. The authors concluded that the survival and success rates of PFD placed in the posterior region were significantly lower than the success rates of the implants placed in the posterior region, regardless of the loading protocol. In the treatment of single edentulism of the upper and/or lower jaw, the use of an implant is a superior treatment option compared to PFD [48].

Thus, the treatment of single edentulism using an implant is a predictable treatment for a period of 10 years, without indications of obvious changes in the failure rate of 5 to 10 years. The cumulative success rates of implant-supported single crowns are at least equal to those reported for conventional PFDs with 3 units. At the same time, the replacement of crowns should be taken into account during the follow-up, as part of the professional biological and mechanical maintenance and at home [33].

The economic analysis of tooth replacement has revealed that dental implants have demonstrated a more favorable cost/efficiency ratio with lower overall costs and a higher suc-

Astfel, tratamentul edentațiilor unidentare cu implant este un tratament previzibil pe o perioadă de 10 ani, fără indicații pentru modificări evidente în rata de eșec între 5 și 10 ani. Ratele cumulative de succes ale implanturilor dentare care susțin coroane unitare sunt cel puțin egale cu cele raportate pentru PPF convenționale cu 3 unități. Totodată, înlocuirea unor coroane trebuie luată în considerare în timpul urmăririi, ca parte a întreținerii biologice și mecanice profesionale și la domiciliu [33].

Analiza economică a înlocuirii unui dinte a relevat că implanturile dentare au demonstrat un raport cost/eficiență mai favorabil cu costuri globale mai mici și o rată de succes mai mare în comparație cu PPF convenționale. Consensul constă în faptul că implanturile dentare au fost asociate cu costuri inițiale mai mari, comparativ cu PPF convenționale, dar pe termen lung, implanturile dentare au reprezentat o opțiune superioară și cost-eficientă de tratament. În plus, înlocuirea unui dinte cu coroană pe suport de implant a fost mai rentabilă și cu rezultate mai bune privind rata de supraviețuire, comparativ cu PPF convenționale [30, 39, 46].

Cu toate acestea, o revizuire sistematică a literaturii privind aspectele economice pe termen lung nu a constatat diferențe semnificative între coroanele pe suport de implant și PPF pe suport de dinți în tratamentul edentației unidentare. Autorii consideră că alți factori, decât costurile și ratele de supraviețuire, cum ar fi decizia pacientului sau a medicului stomatolog, pot fi mai decisivi în procesul de selectare între aceste două tipuri de restaurări [49].

Motivele principale pentru utilizarea coroanei unitare pe suport de implant dentar decât o PPF convențională sunt discutate pe larg în literatură științifică de specialitate și includ [45, 50]:

- 1) evitarea deteriorării dinților naturali adiacenți zonei edentate;
- 2) evitarea hipersensibilității dentare care poate însoți prepararea dinților;
- 3) evitarea necesității potențiale de tratament a canalului radicular atunci când dinții sunt pregătiți pentru PPF convențională;
- 4) rezultate estetice înalte, funcționale și de confort;
- 5) îmbunătățirea accesului la igiena orală;
- 6) răspuns gingival îmbunătățit cu linii de finisaj subgingival;
- 7) rată mai mică de complicații [45, 50].

Multiple studii au investigat impactul tratamentului proteic asupra calității vieții legate de sănătatea orală. Însă, cele mai multe studii au fost efectuate la pacienții cu edentații totale sau parțiale. Studii care implică pacienți cu edentație unidentară sunt limitate. Un studiu recent transversal comparativ, realizat pe un lot din 35 de pacienți cu implant și un lot din 36 de pacienți cu PPF convenționale cu 3 unități pentru edentație unidentară, a constatat în dinamică o îmbunătățire semnificativă a calității vieții legate de sănătatea orală la toți participanții ($p < 0,0001$). Nu a existat o diferență statistic semnificativă între cele două tipuri de tratament în total și pe fiecare subscală (limitări funcționale, durere, disconfort psihologic, dizabilitate fizică, dizabilitate psihologică, dizabilitate socială

compared to conventional PFDs. The consensus is that dental implants were associated with higher initial costs compared to conventional PFDs, but for a long term, dental implants were a superior and cost-effective treatment option. In addition, replacing a tooth with an implant-supported crown was more cost-effective and had better survival results compared to conventional PFD [30, 39, 46].

However, a systematic review of the literature on long-term economic aspects did not reveal any significant differences between implant-supported crowns and PFD on teeth in the treatment of single edentulism. The authors consider that factors other than survival rate and costs, such as patient or dentist's decision, may be more decisive in the selection process between these two types of restoration [49].

The main reasons for using dental crown with implant support than a conventional PFD are widely discussed in the scientific literature and include [45, 50]:

- 1) avoiding damage to the natural teeth adjacent to the edentulous gap;
- 2) avoid dental hypersensitivity that can co-occur with teeth preparation;
- 3) avoid the potential need for root canal treatment when teeth are prepared for conventional PPF;
- 4) high aesthetic, functional and comfort results;
- 5) improve access to oral hygiene;
- 6) improved gingival response with finishing lines under the gingiva;
- 7) lower rate of complications [45, 50].

Multiple studies have investigated the impact of prosthetic treatment on oral quality of life. However, most studies have been performed in patients with total or partial edentulism. Studies involving patients with single edentulism are limited. A recent comparative transversal study performed on a group of 35 patients with implant and a group of 36 patients with conventional PFDs with 3 units for single edentulism found a significant improvement in quality of life in dynamics, related to oral health in all participants ($p < 0,0001$). There was no statistically significant difference between the two types of treatment in the total and on each subscale (functional limitations, pain, psychological discomfort, physical disability, psychological disability, social disability and handicap) of the Oral Health Impact Profile questionnaire (OHIP-14), even after adjusting the influence of the covariates (age and gender) ($p > 0,05$). The implants and the 3 PFD units for the replacement of a tooth had a significant result and similar improvement in quality of life related to oral health [1].

Dental implants offer significant advantages in terms of aesthetics, better functional results, long-term predictability, and preserving the integrity of existing teeth [1, 51]. However, dental implants also have disadvantages, including surgical difficulties, long period of treatment and high treatment costs [1, 9]. On the other hand, 3-unit conventional PFD is the treatment of choice when patients have systemic health problems that make them ineligible for surgery or the alveolar bone is insufficient to install the implant. In addition, they are much cheaper than dental implant treatment. The major drawbacks

și handicap) a chestionarului de evaluare a calității vieții *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14), inclusiv și după ajustarea influenței covariatelor (vârsta și sexul) ($p > 0,05$). Implanturile și cele 3 unități ale PPF pentru înlocuirea unui dinte au avut un rezultat semnificativ și îmbunătățire similară a calității vieții legate de sănătatea orală [1].

Implanturile dentare oferă avantaje semnificative în termeni de estetică, rezultate funcționale mai bune, predictibilitate pe termen lung și păstrează integritatea dinților existenți [1, 51]. Totuși, implanturile dentare au și dezavantaje, inclusiv dificultățile chirurgicale, perioada lungă și costurile ridicate de tratament [1, 9]. Pe de altă parte, PPF convenționale cu 3 unități este tratamentul de elecție în cazurile când pacienții au probleme de sănătate sistemică care îi fac neeligibili pentru intervenții chirurgicale sau osul alveolar este insuficient pentru instalarea implantului. În plus, acestea sunt mult mai ieftine decât tratamentul cu implant dentar. Dezavantajele majore ale PPF convenționale cu 3 unități sunt utilizarea ca suport a doi dinții adiacenți breșei edentate, cauzând deteriorarea acestora, și longevitatea estimată de 8,3-10,3 ani. Cu toate acestea, unii autori au constatat un număr total mai mare de vizite pentru tratament și un raport cost-beneficiu mai favorabil la pacienții cu coroane pe suport de implant, comparativ cu instalarea unei PPF convenționale pentru edentația unidentară. Prin urmare, este necesar de luat în considerare diferiți factori, inclusiv, impactul asupra calității vieții legate de sănătatea orală pentru decizia de tratament a edentației unidentare [1, 50, 51].

Evaluarea calității vieții legată de sănătatea orală la pacienții tratați cu coroane unitare pe suport de implant sau cu PPF pe suport de implant sau cu PPF convenționale pe suport de dinți a fost efectuată cu ajutorul chestionarului OHIP-49 la subiecți sănătoși cu edentații unidentare. Scorurile pe fiecare subscală a chestionarului de evaluare a calității vieții au scăzut semnificativ de la valoarea inițială până la finele anului 3 de urmărire, fapt care demonstrează o creștere semnificativă a calității vieții legată de sănătatea orală. Nu au fost constatate diferențe semnificative ale scorurilor subscalelor OHIP în dependență de sex [2, 52]. La pacienții cu PPF pe suport de implant, scorurile OHIP erau semnificativ mai mari decât la pacienții cu PPF pe suport de dinți, atât la momentul inițial, cât și la etapele de evaluare. Grupurile de pacienți cu vârsta ≤ 60 de ani și > 60 de ani cu PPF pe suport de implant și cu PPF pe suport de dinți au prezentat o ameliorare egală a calității vieții legată de sănătatea orală [52], iar pacienții tratați cu coroane unitare pe suport de implant sau cu PPF pe suport de implant au prezentat diferențe semnificative a scorurilor OHIP la 1, 2 și 3 ani de urmărire după instalarea implantului ($p < 0,05$) [2]. Tratamentul cu coroane unitare pe suport de implant și cu PPF pe suport de implant a îmbunătățit mai bine calitatea vieții legată de sănătatea orală la pacienții mai în vârstă [2, 52]. Astfel, a fost demonstrată o creștere semnificativă a calității vieții legate de sănătatea orală la pacienții tratați cu coroane unitare pe suport de implant sau cu PPF pe suport de implant sau cu PPF pe suport de dinți cu o creștere a nivelului de satisfacție a pacienților [2]. În pofida acestui fapt, 98% dintre pacienții

of conventional PFDs with 3 units are the use of two adjacent teeth of edentulous gap as abutment teeth, causing their deterioration, and the estimated longevity of 8.3-10.3 years. However, some authors have found a greater number of visits for the treatment and a more favorable cost-benefit ratio in patients with implant-supported crowns compared to the installation of a conventional PFD for the single edentulism. It is therefore necessary to take into account various factors, including the impact on the quality of life related to oral health for the decision to treat the single edentulism [1, 50, 51].

Oral Health Quality Assessment in patients treated with unitary implant-supported crowns, PFD on implant support or conventional tooth-based PFD was performed using the OHIP-49 questionnaire in healthy subjects with single edentulism. The scores on each subset of the quality of life questionnaire dropped significantly from initial value to the end of the 3rd year of follow-up, which demonstrates a significant increase in quality of life related to oral health. No significant differences in OHIP subscale scores were found, depending on the gender [2, 52]. In patients with PFD on implant support, OHIP scores were significantly higher than in PFD on teeth support patients at both initial and assessment phases. Patients aged ≤ 60 years and > 60 years with PFD on implant support and PFD on teeth support have shown an equal improvement in quality of life related to oral health [52]. Patients treated with single crowns on implant support or PFD on implant support showed significant differences in OHIP scores at 1, 2 and 3 years post-implant follow-up ($p < 0,05$) [2]. Implant-supported single crown treatment and implant-supported PFD treatment improved the quality of life related to oral health in older patients [2, 52]. Thus, a significant increase in quality of life related to oral health has been demonstrated in patients treated with single crowns on implant support or PFD on implant support or PFDs with teeth support, with an increase in patient satisfaction [2]. Despite this, 98% of patients with implant reconstruction were satisfied or very satisfied, compared to 84% in the conventional PFD group [49].

Patient satisfaction and various aspects of the quality of life have been reduced from single crowns on implant support to conventional PFD and adhesive PFD bonded with synthetic resins. Lack of treatment and partially removable prostheses show the lowest levels of satisfaction. PFD and implant-supported removable dentures enhance patient satisfaction. However, the determination of the treatment protocol of the single edentulism that has a better impact on the quality of life and patient satisfaction is still considered a controversial issue [30].

Based on the evidence of systematic revisions of the literature, the missing tooth is preferably replaced with a single crown implant (annual failure rate – 1.12%) only when the adjacent teeth are intact and under perfect conditions. This method is the most conservative and most “biological” treatment option. If the adjacent teeth are cut or need to be crowned, conventional PFDs are preferred (annual failure rate – 1.14%). Both in terms of longevity and economics, these two treatment options are similar to a 10-year survival rate of

cu reconstrucții pe suport de implant au fost satisfăcuți sau foarte mulțumiți, comparativ cu 84% în grupul cu PPF convenționale [49].

Satisfacția pacientului și diferite aspecte ale calității vieții s-au redus de la coroane unitare pe suport de implant la PPF convenționale și PPF adezive lipite cu rășini sintetice. Lipsa tratamentului și protezele parțial detașabile prezintă cele mai mici nivele de satisfacție. PPF și protezele detașabile pe suport de implant dentar sporesc satisfacția pacienților. Cu toate acestea, determinarea protocolului de tratament a edentației unidentare care are un impact mai bun asupra calității vieții și satisfacției pacientului este încă considerată o problemă controversată [30].

În baza dovezilor revizuirilor sistematice ale literaturii, dintele lipsă este înlocuit, de preferință, cu un implantat cu coroană unitară (rata anuală de eșec – 1,12%) cu condiția că dinții adiacenți sunt intacti și în condiții perfecte. Această metodă reprezintă cea mai conservatoare și cea mai "biologică" opțiune de tratament. În cazul în care dinții adiacenți sunt tăiați sau necesită de a fi încoronați, sunt preferate PPF convenționale (rata anuală de eșec – 1,14%). Atât din punct de vedere a longevității cât și din punct de vedere economic, aceste două opțiuni de tratament sunt similare cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 89,4% pentru coroana unitară pe suport de implant și de 89,2% pentru PPF pe suport de dinți [36].

Așadar, dacă nu necesită intervenții chirurgicale, PPF convenționale pe suport de dinți par a fi mai previzibile în atingerea succesului inițial al tratamentului cu vizite mai puține și timp de tratament mai scurt. Complicațiile biologice, posibil, limitează timpul de supraviețuire a PPF convenționale, pe când coroanele unitare pe suport de implant prezintă o incidență mai mare de complicații tehnice. Dacă luăm în considerare cheltuielile de întreținere, avantajul de scurtă durată a PPF convenționale apare diminuat. Având în vedere numărul mare de variabile care afectează deciziile de tratament, o soluție universal eficientă nu există. Supraviețuirea, succesul și profilul de risc a oricărei opțiuni de restaurare protetică nu trebuie analizate separat, dar în combinație cu dorințele pacientului și capacitățile furnizorului de tratament [30].

În ultimele decenii folosirea implanturilor în tratamentul edentației unidentare a crescut, iar utilizarea PPF convenționale a scăzut. Motivele acestei schimbări au fost determinate de rata mai mare de supraviețuire pe termen lung a implanturilor dentare și alți factori, cum ar fi evitarea deteriorării dinților naturali adiacenți zonei edentuloase. Percepția necesității implanturilor este limitată la mulți pacienți, însă acceptarea tratamentului cu implant este mai mare la pacienți cu un număr mai mare de dinți. Pacienții consideră costisitor tratamentul cu implanturi. Cu toate acestea, având în vedere publicațiile disponibile, tratamentul edentației unidentare cu implanturi pare a fi mai rentabil decât tratamentul cu PPF convenționale [45].

Concluzii

1) Cariile dentare și maladia parodontală sunt cauzele majore ale edentației parțiale. Nu există o corelație între

89.4% for the unitary crown on implant support and 89.2% for PFD on teeth [36].

Therefore, if it does not require surgery, conventional tooth-supported PFDs appear to be more predictable in achieving initial treatment success with fewer visits and shorter treatment times. Biological complications may limit the survival time of conventional PFDs, while unitary crowns on implant support have a greater incidence of technical complications. Taking into account maintenance costs, the short-term advantage of conventional PFDs appears reduced. Given the large number of factors that affect treatment decisions, a universally effective solution does not exist. The survival, success and risk profile of any prosthetic restorative option should not be considered separately, but in combination with patient wishes and the capabilities of the treatment provider [30].

In recent decades, the use of implants in the treatment of single edentulism has increased, and the use of conventional PFDs has decreased. The reasons for this change were due to the higher rate of long-term survival of dental implants and other factors, such as avoiding damage to the natural teeth adjacent to the edentulous area. Perception of the need for implants is limited in many patients, but the acceptance of implant treatment is greater in patients with a larger number of teeth. Patients consider the implant treatment expensive. However, in view of the available publications, the treatment of the single edentulism with implants appears to be more cost-effective than conventional PFD treatment [45].

Conclusions

- 1) Dental caries and periodontal disease are the major causes of the partial edentulism. There is no gender correlation for partial edentulism and age has a significant effect. The prevalence of the permanent tooth edentulism is 2.8-8.0% and is more common in the posterior areas of the jaw.
- 2) Traditional methods of treating single edentulism are closing of the edentulous gap with orthodontic methods, temporary or long-term prostheses, PFD (with 3 units, with extension, adhesive) and prosthetic restorations on dental implant support. Conventional tooth-based PFD and implant-based restorations aim for long-term success (about 15-20 years) for the best aesthetic and functional results: masticatory capacity, aesthetics, quality of life and patient satisfaction.
- 3) The specialized literature regarding the optimal treatment of single edentulism clearly favors single crowns on implant support. The treatment of single edentulism with crown on implant support, compared to conventional PFD, shows superior survival rates and long-term success, a more significant improvement in function, aesthetics, quality of life, and patient satisfaction.
- 4) Single crowns on implant support are a cost-effective long-term treatment option in clinical situations, involving teeth with minor restorations or without restorative and/or favorable bone conditions.

sexe pentru edentația parțială, iar vârsta are un efect semnificativ. Prevalența edentației unui dinte permanent este de 2,8-8,0% și este mai frecventă în zonele posterioare ale maxilarelor.

- 2) Metodele tradiționale de soluționare a edentațiilor unidentare sunt: închiderea breșei dentare prin metode ortodontice, protezele mobile temporare sau pe termen lung, PPF (cu 3 unități, cu extensie, adezivă) și restaurările protetice pe suport de implant dentar. PPF convenționale pe suport de dinți și restaurările pe suport de implant vizează pentru succes pe termen lung (circa 15-20 de ani), pentru cele mai bune rezultate estetice și funcționale: capacitatea masticatorie, estetica, calitatea vieții și satisfacția pacienților.
- 3) Literatura de specialitate privind tratamentul optimal al edentației unidentare favorizează clar coroanele unitare pe suport de implant. Tratamentul edentației unidentare cu coroane pe suport de implant, comparativ cu instalarea PPF convenționale, prezintă rate superioare de supraviețuire și de succes pe termen lung, o îmbunătățire mai importantă a funcției, esteticii, calității vieții și satisfacției pacienților.
- 4) Coroanele unitare pe suport de implant dentar reprezintă o opțiune rentabilă de tratament pe termen lung în situațiile clinice care implică dinți cu restaurări minore sau fără restaurări și/sau condiții osoase favorabile.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Park S., Oh S., Kim J. *et al.* Single-tooth implant versus three-unit fixed partial denture: a study of oral health-related quality of life. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.*, 2016; 31 (2): 376-381.
2. AlZarea B. Oral health related quality-of-life outcomes of partially edentulous patients treated with implant-supported single crowns or fixed partial dentures. *J. Clin. Exp. Dent.*, 2017; 9 (5): e666-e671.
3. Bortolini S., Natali A., Franchi M. OT Equator Bont Protetic Biologic – un nou concept în protezarea fixă și mobilă pe implanturi. Italy: DeMIR Editore, Via Eridania, 2015. 204 p. <http://otimplant.com/images/ebook/eBook%20T%20Equator%20Rumeno.pdf>
4. Boardman N., Darby I., Chen S. A retrospective evaluation of aesthetic outcomes for single-tooth implants in the anterior maxilla. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2016; 27 (4): 443-451.
5. Nam J., Aranyarachkul P. Achieving the optimal peri-implant soft tissue profile by the selective pressure method via provisional restorations in the esthetic zone. *J. Esthet. Restor. Dent.*, 2015; 27 (3): 136-144.
6. Johannsen A., Westergren A., Johannsen G. Dental implants from the patients perspective: transition from tooth loss, through amputation to implants – negative and positive trajectories. *J. Clin. Periodontol.*, 2012; 39 (7): 681-687.
7. Dhir S. The peri-implant esthetics: an unforgettable entity. *J. Indian. Soc. Periodontol.*, 2011; 15 (2): 98-103.
8. Roque M., Gallucci G., Lee S. Occlusal pressure redistribution with single implant restorations. *J. Prosthodont.*, 2017; 26 (4): 275-279.
9. Dierens M., Vandeweghe S., Kisch J. *et al.* Cost estimation of single-implant treatment in the periodontally healthy patient after 16-22 years of follow-up. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2015; 26 (11): 1288-1296.
10. Montero J., Castillo-Oyagüe R., Lynch C., Albaladejo A., Castaño A. Self-perceived changes in oral health-related quality of life after receiving different types of conventional prosthetic treatments: a cohort follow-up study. *J. Dent.*, 2013; 41 (6): 493-503.
11. De Bruyn H., Raes S., Matthys C., Cosyn J. The current use of patient-centered/reported outcomes in implant dentistry: a systematic review. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2015; 26 Suppl. 11: 45-56.
12. Edelmayr M., Woletz K., Ulm C. *et al.* Patient information on treatment alternatives for missing single teeth – systematic review. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S45-57.
13. Cosyn J., Eghbali A., Hanselaer L. *et al.* Four modalities of single implant treatment in the anterior maxilla: a clinical, radiographic, and aesthetic evaluation. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.*, 2013; 15 (4): 517-530.
14. Jeyapalan V., Krishnan C. Partial edentulism and its correlation to age, gender, socio-economic status and incidence of various Kennedy's classes – a literature review. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015; 9 (6): ZE14-17.
15. Kiliaridis S., Sidira M., Kirmanidou Y. *et al.* Treatment options for congenitally missing lateral incisors. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S5-24.
16. Cheptanaru O. Tratamentul protetic în edentația unidentară. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015; (1): 422-428.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

17. Polder B., Van't Hof M., Van der Linden F., Kuijpers-Jagtman A. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community. Dent. Oral. Epidemiol.*, 2004; 32 (3): 217-226.
18. Terheyden H., Wüsthoff F. Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth-dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth – a systematic review. *Int. J. Implant. Dent.*, 2015; 1 (1): 30.
19. Patel J., Vohra M., Hussain J. Assessment of partially edentulous patients based on Kennedy's classification and its relation with gender predilection. *Int. J. Sci. Study*, 2014; 2 (6): 32-36.
20. Choudhary Z., Kumar P., Amin M., Malik S. Kennedy's classification – a study done at Dow International Dental Hospital. *Pakistan. Oral. Dental. J.*, 2016; 36 (4): 677-679.
21. Friberg B. Bone augmentation for single tooth implants: a review of the literature. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S123-134.
22. Bäumer A., Pretzl B., Cosgarea R. *et al.* Tooth loss in aggressive periodontitis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors. *J. Clin. Periodontol.*, 2011; 38 (7): 644-651.
23. Abdel-Rahman H., Tahir C., Saleh M. Incidence of partial edentulism and its relation with age and gender. *Zanco. J. Med. Sci.*, 2013; 17 (2): 463-470.
24. Natto Z., Aladmawy M., Alasqah M., Papas A. Factors contributing to tooth loss among the elderly: a cross sectional study. *Singapore. Dent. J.*, 2014; 35: 17-22.
25. König J., Plagmann H., Rühling A. *et al.* Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients: a retrospective analysis. *J. Clin. Periodontol.*, 2002; 29 (12): 1092-1100.
26. Marcus S., Drury T., Brown L., Zion G. Tooth retention and tooth loss in the permanent dentition of adults: United States, 1988-1991. *J. Dent. Res.*, 1996; 75 Spec No: 684-695.
27. Tomasi C., Wennström J., Berglundh T. Longevity of teeth and implants – a systematic review. *J. Oral. Rehabil.*, 2008; 35 Suppl 1: 23-32.
28. Hemmings K., Harrington Z. Replacement of missing teeth with fixed prostheses. *Dent. Update*, 2004; 31 (3): 137-141.
29. Cosyn J., Raes S., De Meyer S. *et al.* An analysis of the decision-making process for single implant treatment in general practice. *J. Clin. Periodontol.*, 2012; 39 (2): 166-172.
30. Karl M. Outcome of bonded vs all-ceramic and metal-ceramic fixed prostheses for single tooth replacement. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S25-44.
31. Sghaireen M., Al-Omiri M. Relationship between impact of maxillary anterior fixed prosthodontic rehabilitation on daily living, satisfaction, and personality profiles. *J. Prosthet. Dent.*, 2016; 115(2): 170-176.
32. Torabinejad M., Landaez M., Milan M., Sun C., Henkin J., Al-Ardah A. *et al.* Tooth retention through endodontic microsurgery or tooth replacement using single implants: a systematic review of treatment outcomes. *J. Endod.*, 2015; 41(1): 1-10.
33. Hjalmarsson L., Gheisarifar M., Jemt T. A systematic review of survival of single implants as presented in longitudinal studies with a follow-up of at least 10 years. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S155-162.
34. Lutz R., Neukam F., Simion M., Schmitt C. Long-term outcomes of bone augmentation on soft and hard-tissue stability: a systematic review. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2015; 26 Suppl 11: 103-122.
35. Foundation for Oral Rehabilitation (FOR) consensus text on „The Rehabilitation of Missing Single Teeth”. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S173-178.
36. Pjetursson B., Lang N. Prosthetic treatment planning on the basis of scientific evidence. *J. Oral. Rehabil.*, 2008; 35 Suppl 1: 72-79.
37. Lang N., Pjetursson B., Tan K., Brägger U., Egger M., Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth – implant-supported FPDs. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2004; 15 (6): 643-653.
38. Pjetursson B., Brägger U., Lang N., Zwahlen M. Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2007; 18 Suppl 3: 97-113.
39. Pjetursson B., Brägger U., Lang N. *et al.* Comparison of survival and complication rates of tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs) and implant-supported FDPs and single crowns (SCs). *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2007; 18 Suppl 3: 97-113.
40. Pjetursson B., Tan K., Lang N. *et al.* A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. I. Implant-supported FPDs. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2004; 15 (6): 625-642.
41. Pjetursson B., Thoma D., Jung R., Zwahlen M., Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2012; 23 Suppl 6: 22-38.
42. Jung R., Pjetursson B., Glauser R. *et al.* A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2008; 19(2): 119-130.
43. Pjetursson B., Tan K., Lang N. *et al.* A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2004; 15 (6): 667-676.
44. Tan K., Pjetursson B., Lang N., Chan E. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. III. Conventional FPDs. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2004; 15(6): 654-666.
45. Goodacre C., Naylor W. Single implant and crown versus fixed partial denture: a cost-benefit, patient-centred analysis. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S59-68.
46. Beikler T., Flemmig T. EAO consensus conference: economic evaluation of implant-supported prostheses. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2015; 26 Suppl 11: 57-63.
47. Pjetursson B., Zwahlen M., Lang N. Quality of reporting of clinical studies to assess and compare performance of implant-supported restorations. *J. Clin. Periodontol.*, 2012; 39 Suppl 12: 139-159.
48. Moy P., Nishimura G., Pozzi A. *et al.* Single implants in dorsal areas – a systematic review. *Eur. J. Oral. Implantol.*, 2016; 9 Suppl 1: S163-172.
49. Scheuber S., Hicklin S., Brägger U. Implants versus short-span fixed bridges: survival, complications, patients' benefits. A systematic review on economic aspects. *Clin. Oral. Implants. Res.*, 2012; 23 Suppl 6: 50-62.
50. Al-Quran F., Al-Ghalayini R., Al-Zu'bi B. Single-tooth replacement: factors affecting different prosthetic treatment modalities. *BMC Oral Health.*, 2011; 11: 34.
51. Hebel K., Gajjar R., Hofstede T. Single-tooth replacement: bridge vs. implant-supported restoration. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2000; 66 (8): 435-438.
52. Petricevic N., Celebic A., Renner-Sitar K. A 3-year longitudinal study of quality-of-life outcomes of elderly patients with implant- and tooth-supported fixed partial dentures in posterior dental regions. *Gerodontology*, 2012; 29 (2): e956-963.

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Obezitatea morbidă cu manifestări respiratorii

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹, Victoria Sîrcu^{1*}, Eugenia Scutaru¹, Serghei Covanțev¹

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

Data primirii manuscrisului: 04.06.2018

Data acceptării spre publicare: 03.09.2018

Autor corespondent:

Dr. Victoria Sîrcu

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Pacient de 44 de ani, cadru didactic, nefumător, prezintă dispnee marcată la efort fizic minim și în repaos, ortopnee, senzații de sufocare; sforăit zgomotos, pauze respiratorii în timpul somnului (raportate de soție), insomnie, micțiuni frecvente în timpul nopții, de 4-5 ori pe noapte, xerostomie nocturnă, transpirații nocturne, cefalee matinală, oboseală și somnolență diurnă, valori înalte ale presiunii arteriale.

Menționează sforăit de aproximativ 20 de ani, timp în care a adăugat în greutate peste 170 kg. Ultimii 8 ani doarme în poziție semișezândă, hipertensiv de 16 ani, diabet zaharat tip 2 de 8 ani, tratat cu metformină. Hemoglobina glicată 7,5%.

Examenul obiectiv evidențiază un bărbat cu obezitate morbidă (masa = 265 kg, înălțimea = 182 cm, IMC = 80 kg/m², circumferința gâtului = 60 cm, circumferința abdomenului = 190 cm), cu tegumente palide, edeme gambiere simetrice pronunțate, modificări trofice, cu prezența ulcerelor în regiunea gambelor, bilateral (Figura 1). Este hipertensiv (200/110 mmHg), tahicardic (96 bpm), tahipneic (22 rpm), SaO₂ 70% (fără suport de oxigen).

Auscultativ, prezintă murmur vezicular diminuat, zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Abdomenul mărit în volum din conținutul țesutului adipos, indolor la palpare. Scorul Mallampati – clasa IV, iar scorul Epworth pentru aprecierea somnolenței diurne a fost evaluat cu 16 puncte.

Radiografia toracică normală, ECG cu semne de suprasolicitare a ventriculului drept. EcoCG evidențiază dilatarea moderată a ambelor atri, fracția de ejeție scăzută (41%), ventriculul drept (VD) dilatat mult și hipertensiune pulmonară moderată (presiunea sistolică în artera pulmonară 49 mmHg). Examenul funcțional atestă: VEMS de 62%, CVF 50%, indicele

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Morbid obesity with respiratory manifestations

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹, Victoria Sîrcu^{1*}, Eugenia Scutaru¹, Serghei Covanțev¹

¹Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.06.2018

Accepted for publication on: 03.09.2018

Corresponding author:

Dr. Victoria Sircu

Division of pneumology and allergology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Male patient, age 44, university professor, non-smoker, presents pronounced dyspnea on exertion, at minimal effort, orthopnea, choking during sleep, loud snoring during sleep, breathing pauses during sleep reported by his wife, insomnias during night, nocturia 4-5 times/night, nocturnal xerostomia, nocturnal sweating, morning headache, fatigue, daytime sleepiness and high blood pressure.

Patient mentions snoring for approximately 20 years, during this period he added over 170 kg of weight, the last 8 years he sleeps in half-seated position, hypertension for 16 years, type 2 diabetes mellitus for 8 years, treated with metformin: glycated hemoglobin 7,5%.

Physical examination revealed male with morbid obesity (weight = 265 kg, height = 182 cm, BMI = 80 kg/m², neck circumference = 60 cm, abdominal circumference = 190 cm), pale skin, pronounced bilateral peripheral edema, trophic changes with the presence of ulcers bilaterally on legs (Figure 1). He presents hypertension (200/100 mmHg), tachycardia (96 bpm), tachypnea (22 bpm), SaO₂ 70% (without oxygen support).

During auscultation – reduced vesicular breath sounds, rhythmic and attenuated heart sound. Abdomen increased in volume from the adipose tissue, no pain during palpation. The Mallampati score was IV and Epworth Sleepiness Scale was 16 points.

Chest X-ray was normal, ECG revealed signs of right ventricular strain. The EchoCG revealed moderate dilation of both atria, reduced ejection fraction (41%), severe right ventricle (RV) dilatation and moderate pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure 49 mm Hg). Spirometry at-

Tiffeneau 79%, iar gazimetria sângelui arterial pune în evidență o hipoxemie cu hipercapnie ușoară (pH=7,43, PaO₂=50 mmHg, PaCO₂=58 mm Hg).

Întrebări:

- 1) Considerând datele anamnestice și examenul clinic, care este diagnosticul mai probabil?
- 2) Care sunt criteriile de diagnostic? Numiți o listă de diagnostic diferențial.
- 3) Care este tratamentul acestei maladii?

tests FEV1 – 62%; FVC – 50%; Tiffeneau index – 79%, and arterial blood gases values highlights hypoxemia and mild hypercapnia (pH = 7,43; PaO₂ = 50 mm Hg; PaCO₂ = 58 mm Hg).

Questions:

- 1) Considering the anamnestic data and the physical examination, which is the likely diagnosis?
- 2) What are the diagnostic criteria? Name a list of differential diagnosis.
- 3) What is the treatment of this disease?



Fig. 1 Pacientul. De notat obezitatea morbidă și gâtul scurt, pe membrele inferioare – schimbări trofice.

Fig. 1 The patient. To be noted morbid obesity, short neck, trophic changes on lower limbs.

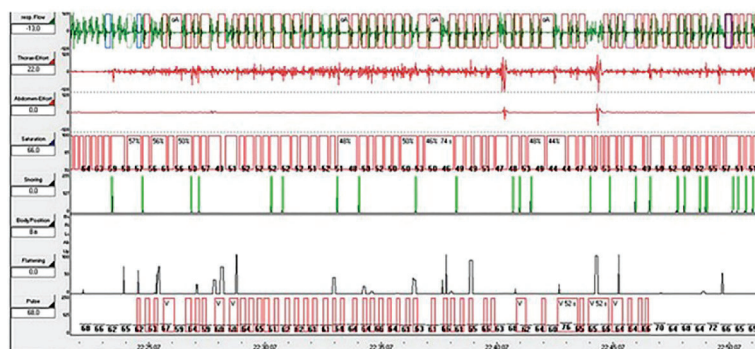


Fig. 2 Înregistrare poligrafică – traseu 30 min. Pe traseul poligrafiei respiratorii au fost înregistrate mai multe apnee cu durată peste 10 secunde, însoțite de efort respirator prezent, continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative.

Fig. 2 Polygraphic registering – 30 min trail. On the respiratory polygraphic trail there were registered more apnea, over 10 seconds, accompanied by the presence of respiratory effort, continuous during the whole period of airflow absence, associated with significant desaturations.

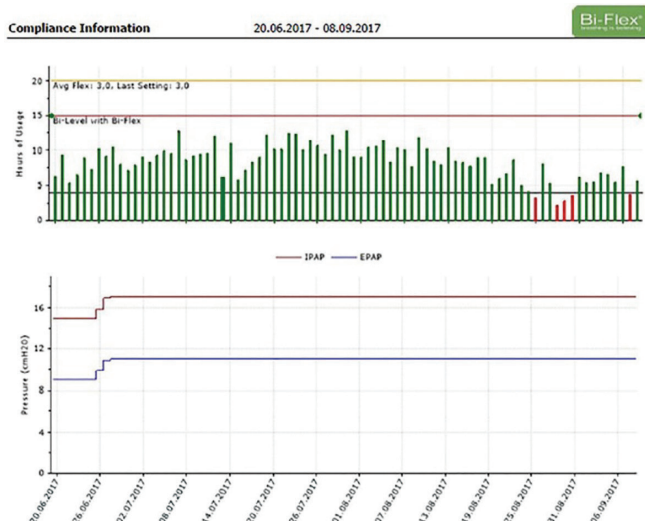


Fig. 3 Evaluarea terapiei cu BiPAP 17/11 cm H₂O la 3 luni (evaluarea complianței pacientului).

Fig. 3 BiPAP 17/11 cm H₂O therapy evaluation after 3 months (assessing patient compliance).



Fig. 4 Pacientul după un an de tratament. De notat scăderea masei corporale.

Fig. 4 Patient after one year of treatment. To be noted body weight loss.

Răspuns:

1) Diagnosticul diferențial trebuie să includă: (1) sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO); (2) sindromul de obezitate hipoventilație (SOH); (3) insuficiența cardiacă dreaptă.

Pacienții cu scăderea calității somnului, sforăit, astenie în timpul zilei și prezența apneelor în timpul somnului (observate de partener), sugerează diagnosticul de SASO. Unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru SASO este creșterea ponderală. De regulă, pacienții prezintă comorbidități cardiovasculare și metabolice asociate.

SOH este o afecțiune, în care un pacient supraponderal nu reușește să respire în mod adecvat în timpul somnului, cauzând hipoxie și hipercapnie. Deși SOH poate fi o entitate separată, pacienții, frecvent, au episoade de apnee, astfel că, adeseori, SOH se suprapune cu SASO. Simptomele sunt similare cu cele din SASO, iar diferența este observată în timpul polisomnografiei sau poligrafiei cardiorespiratorii. SOH este un diagnostic de excludere, prin urmare, trebuie evaluate și alte condiții ce pot determina hipoventilația.

2) SOH este definit prin asocierea obezității ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) cu hipoventilația alveolară, însoțită de hipercapnie în timpul zilei ($PaCO_2 \geq 45 \text{ mm Hg}$, $PaO_2 < 70 \text{ mm Hg}$). SASO este definit prin prezența numărului de evenimente respiratorii (apnei, hipopnei) ≥ 5 pe oră (indicele de apnee/hipopnee – IAH). SASO se asociază cu SOH în aproximativ 90% din cazuri. Lista de diagnostic diferențial al SOH poate include: afecțiunile obstructive severe, bolile pulmonare interstițiale avansate, deformații severe ale peretelui toracic (de exemplu, cifoscolioză), hipotirozismul sever, boli neuromusculare, sindromul de hipoventilație congenitală (rarisim).

3) Tratamentul SOH include ventilația neinvazivă, chirurgia bariatrică și managementul comorbidităților. Terapia cu CPAP poate fi inițiată pentru a elimina evenimentele obstructive și limitările fluxului. Dacă SaO_2 se menține sub 90% pentru mai mult de 20% din durata somnului, pe fundal de CPAP, sau pacientul este intolerant la o presiune mai mare pe CPAP (14 cm H_2O), necesară pentru a înlătura apneele/hipopneele, atunci se utilizează BiPAP-ul. Diferența dintre IPAP și EPAP trebuie să fie, de cel puțin, 8-10 cm H_2O . Dacă saturația se menține sub 90%, este necesară asocierea oxigenoterapiei. După ce pacientul este stabilizat, acesta va necesita un tratament suplimentar, pentru corectarea greutății corpului și comorbidităților.

Comentarii

Pacientul a fost diagnosticat cu SOH conform rezultatelor poligrafiei cardiorespiratorii și EAB; aceasta este o condiție, adeseori, greșit diagnosticată. SOH prezintă semne și simptome complexe, cu $IMC < 40 \text{ kg/m}^2$, $PaCO_2 < 45 \text{ mm Hg}$ și disfuncție multiplă de organe [1, 2]. Pacienții sunt internați în spital cu insuficiență respiratorie hipercapnică și un șir de comorbidități: diabet zaharat de tip 2, sindrom metabolic, disfuncție cardiacă, hipertensiune pulmonară și inflamații sistemice [1].

Obezitatea morbidă cu manifestări respiratorii este, adesea, diagnosticată eronat ca astm bronșic sau BPOC, deși un diagnostic al SASO și al SOH se poate contura cu mare pro-

Answers:

1) The differential diagnosis should include: (1) obstructive sleep apnea syndrome (OSAS); (2) obesity hypoventilation syndrome (OHS); (3) right heart failure. Patients with decreased quality of sleep, snoring, tiredness during the day and evidence of apneas during sleep (observed by the partner) indicate a possible diagnosis of OSAS. One of the most important risk factors for OSAS is increased weight.

Patients often have multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. OHS is a condition when an overweight patient fails to breathe adequately during sleep, thus resulting in hypoxia and hypercapnia. Although, it can be a separate entity patients frequently have episodes of apnea. Thus, most commonly OHS overlaps with OSAS. The symptoms are similar to OSAS and the difference is usually seen during polysomnography or cardiorespiratory polygraphy. OHS is a diagnosis of exclusion and other conditions that can cause hypoventilation should be evaluated.

2) OHS is defined by the association of obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) with alveolar hypoventilation and awake daytime hypercapnia ($PaCO_2 \geq 45 \text{ mm Hg}$, $PaO_2 < 70 \text{ mm Hg}$). OSAS is defined by the number of respiratory events (apnea, hypopnea) ≥ 5 per hour (apnea/hypopnea index – AHI). OSAS is associated with OHS in about 90% of cases.

3) The list of OHS differential diagnosis may include: severe obstructive respiratory diseases, severe interstitial lung disease, severe chest-wall disorders (e.g., kyphoscoliosis), severe hypothyroidism, neuromuscular disease, congenital hypoventilation syndrome (extremely rare).

4) The treatment of OHS includes non-invasive ventilation, bariatric surgery and management of comorbidities. CPAP can be initiated in order to eliminate obstructive apneas and flow limitations. If the SaO_2 is below 90% for longer than 20% of the sleep time on the background of CPAP or the patient is intolerant to a greater CPAP pressure (14 cm H_2O) needed to remove the apnea/hypopnea, then the patient should be switched to bi-PAP. The difference between IPAP and EPAP should be at least 8-10 cm H_2O . If the SaO_2 is still below 90% then supplemental O_2 is required. After the patient is stabilized he will require further treatment for correcting weight and comorbidities.

Comments

The patient was diagnosed with OHS based on cardiorespiratory polygraphy and acid-base balance. It is a frequently misdiagnosed condition. It presents complex signs and symptoms with a $BMI < 40 \text{ kg/m}^2$, a $PaCO_2 < 45 \text{ mm Hg}$ and multiple organ dysfunction [1, 2]. The patients are typically admitted to the hospital with hypercapnic respiratory failure and a list of comorbid conditions which include type 2 diabetes, metabolic syndrome, cardiac dysfunction, pulmonary hypertension, and evidence of systemic inflammation [2].

The morbid obesity with respiratory issues is often misdiagnosed as asthma or COPD, although a diagnosis of obstructive sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome is

babilitate doar în baza tabloului clinic. Prin urmare, există, uneori, o lipsă de conștientizare a acestei afecțiuni în rândul medicilor [2].

În cazul prezentat, a fost inițiată ventilația neinvazivă cu oxigenoterapie. S-a obținut o titrare optimă, cu indicele IAH restant de 1,7 pe oră, IPAP 17 cm H₂O și EPAP 11 cm H₂O. SpO₂ medie nocturnă 93%; SpO₂ minimă: 87%. Evaluând pacientul la 3 luni de terapie cu BiPAP, complianța a fost foarte bună, de 100%, cu o medie de utilizare a aparatului de 7 ore 15 minute în 24 de ore. Scala de evaluare a somnolenței Epworth a arătat un scor de 4 puncte. Pacientul a slăbit cu 21 kg, inclusiv, datorită regresiei edemelor.

Nevoia de terapie cu O₂ scade semnificativ la pacienții PAP aderenți. La 3 luni, pentru a evalua nevoia de terapie cu O₂, pacientul a fost titrat repetat și, ca rezultat, a fost exclus O₂. La 1 an de tratament, masa pacientului a scăzut până la 215 kg.

Ventilația neinvazivă este un punct-cheie în gestionarea pacientului cu SOH. Terapia cu CPAP poate fi inițiată pentru a elimina apneele obstructive, hipopneele și limitările fluxului. BiPAP este utilizat pentru a elimina CO₂ rezidual și în cazul hipoventilației persistente sub CPAP. O₂ suplimentar este necesar în cazurile în care, pe fundalul tratamentului, SaO₂ se menține sub 90% [4].

Un aspect important al tratamentului este modificarea stilului de viață și pierderea în greutate, corijarea obezității pe termen lung poate determina scăderea mortalității. Odată cu stabilizarea pacientului, o opțiune de tratament este intervenția chirurgicală bariatrică, deși există multe provocări la pacienții cu obezitate morbidă, deseori, dificil de rezolvat [2, 5].

more likely due to the clinical picture. Therefore there is often a lack of awareness among physician about this condition [2].

In the presented case, non-invasive ventilation with oxygen therapy was initiated. An optimal titration was obtained, with a remaining AHI index of 1.7 per hour, IPAP 17 cm H₂O and EPAP 11 cm H₂O. SpO₂ nocturnal average 93%; minimum SpO₂: 87%. Evaluating the patient after 3 months of BiPAP therapy, there was a very good compliance – 100%, with an average use of the device 7 hours 15 minutes / 24 hours. Epworth's Sleepiness Scale showed a score of 4 points. The patient lost 21 kg, also due to regression of edema.

The need for O₂ therapy decreases significantly in adherent PAP patients. After 3 months, in order to evaluate the need for O₂ therapy, the patient was repeatedly titrated and as a result O₂ was excluded. After 1 year of treatment – patient's weight decrease to 215 kg.

Non-invasive ventilation is a key point in management of the patient with OHS. CPAP can be initiated to eliminate obstructive apneas, hypopneas and flow limitations. BiPAP is used to eliminate residual CO₂ and in case of persistent hypoxia on the background of CPAP. Supplemental O₂ is required in cases when despite the treatment SaO₂ is still below 90% [4].

Lifestyle changes and weight loss are crucial elements in treating patients. Correcting obesity may lead to a long-term decreased mortality. Once with the patient stabilization, a treatment option is the bariatric surgery, although there are many difficult to solve challenges in patients with morbid obesity [2, 5].

Referințe / references

1. Marik P, Desai H. Characteristics of patients with the „malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2013; 28 (2): 124-30.
2. Tatusov M., Joseph J., Cuneo B. A case report of malignant obesity hypoventilation syndrome: a weighty problem in our ICUs. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2017; 20: 38-41.
3. Piper A., Grunstein R. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011; 183 (3): 292-8.
4. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory care*, 2010;55 (10): 1347-62.
5. Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C., Karason K., Larsson B., Wedel H. *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 357 (8): 741-52.

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permișiuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodușă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori individuali. În ca-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special

zul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilieră autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redată concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Material and methods

“Materials and methods” section should present în sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. În the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown în parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be include. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented în separate sections. Authors must present results în a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared în this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented în the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time în the manuscript. Abbreviations în the figures and tables will be explained în legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved în the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented în the manuscript. În accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented în the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually in-

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la

involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;

- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the author (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;
- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be

acuratețea sau integritatea lucrării vor investiga și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66. "

○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „*In press*” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belii A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

For more details, please contact:

Adrian Belii, PhD, university professor
Editor-in-chief
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Locul și data: _____

<p>Datele de contact ale autorului corespondent:</p> <p>Instituția: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>e-mail: _____</p> <p>tel./fax: _____</p>

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Conceptia și design-ul studiului: _____, _____, _____, _____;

Achiziția de date: _____, _____, _____, _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____, _____, _____, _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____, _____, _____, _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____, _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

_____, _____, _____, _____, _____,

_____, _____, _____, _____, _____.

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

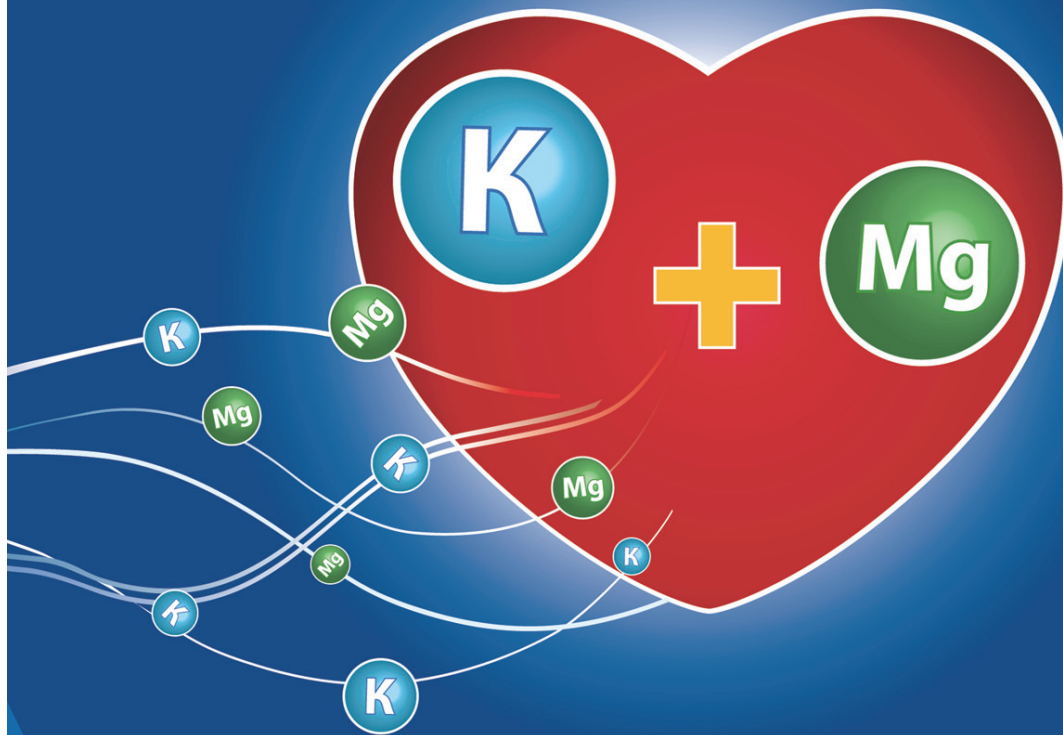
_____, _____, _____, _____, _____,

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)***Numele autorului (tipărit)****Semnătura autorului****Data**

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

PANANGIN®

Vital pentru inimă!



- Aportul regulat de magneziu reduce riscul atacului de cord de 2 ori. ¹
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. ²
- Panangin conține magneziu și potasiu

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501
2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204.
Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



GEDEON RICHTER

Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.
Nr. 13490 din 23.10.2008

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului



GEDEON RICHTER

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1; Tel./Fax: 22-14-49; 22-26-71;
www.gedeonrichter.md